

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ивановский государственный химико–технологический университет»

ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И ЖИЗНЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Учебное пособие

Авторы:

Е.В. Антина, М.А. Волкова, К.В. Дамрина, С.О. Кручин, А.А. Ксенофонтов, А.Р. Латыпова, В.В. Макаров, А.Н. Масленникова, Е.Г. Одинцова, А.А. Отлетов, М.К. Серебрякова, К.А. Ситникова

Химия биологически активных веществ и жизненных процессов. / [Е.В. Антина и др.]; Иван. гос. хим.–технол. ун-т. – Иваново, 2015. – 303 с.

В учебном пособии дано систематическое описание сформировавшихся представлений и новейших научных достижений по основным разделам функциональной биохимии: нейрохимии, биотранспорту молекул и ионов через клеточные мембраны, буферным системам и биожидкостям, химии мышечного сокращения, ощущений и иммунной системы, фармацевтической химии, структурной классификации и механизмам действия лекарственных препаратов, ядов и наркотиков, химии питания, генной инженерии и другим прикладным направлениям биохимической науки.

Предназначено для студентов, аспирантов и преподавателей химических вузов по направлению 020100 «Химия», а также для широкого круга читателей, интересующихся современными представлениями о высших формах функционирования Живой Материи.

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

Рецензент

доктор химических наук, профессор Березин Михаил Борисович
(Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН)

© Антина Е.В., Волкова М.А., Дамрина К.В., Кручин С.О., Ксенофонтов А.А., Латыпова А.Р., Макаров В.В., Масленникова А.Н., Одинцова Е.Г., Отлетов А.А., Серебрякова М.К., Ситникова К.А., 2015

© ФГБОУ ВПО «ИГХТУ», 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Раздел 1. Биохимия нервной системы	7
Раздел 2. Нейромедиаторы	17
Раздел 3. Мембраны, транспорт	27
Раздел 4. Ионные насосы	41
Раздел 5. Биохимия мышечного сокращения	50
Раздел 6. Ощущение вкуса	65
Раздел 7. Химия и запахи	78
Раздел 8. Химия любви	107
Раздел 9. Феромоны и фитогормоны	118
Раздел 10. Мозг. Память	136
Раздел 11. Биохимия иммунной системы	147
Раздел 12. Лекарственные препараты	162
Раздел 13. Наркотические вещества. Яды	189
Раздел 14. Биохимия питания	212
Раздел 15. Биологически активные добавки	238
Раздел 16. Генная инженерия	264
Раздел 17. Окислительный стресс	276

ВВЕДЕНИЕ



Антина Елена Владимировна

доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук

Область научных интересов: физическая и неорганическая химия синтетических и природных (билирубиноиды) хромофорных олигопирролов с незамкнутой цепью:

- термодинамика и кинетика координационных, кислотно-основных взаимодействий;
- влияние структуры, условий среды на физико-химические (электронные спектры поглощения, флуоресценции, устойчивость, сольватация) свойства лигандов, солей и координационных соединений;
- развитие модельных представлений о биохимическом поведении линейных олигопирролов;
- разработка направлений применения соединений с практически значимыми свойствами хромофорных, флуоресцентных сенсоров, меток в аналитической химии, лазерной технике, биохимии и медицине.

Научные достижения: более 350 печатных работ, в том числе 6 коллективных монографий, 60 статей, опубликованных в российских и иностранных журналах, пяти учебных и методических пособий по курсу «Химические основы жизни».

В конце XX века, благодаря крупнейшим достижениям науки в изучении химического строения и молекулярных механизмов функционирования живых организмов, стало очевидным, что практически все функции отдельных клеток, тканей и органов можно описать на языке химии, так как в их основе заложены химические или физико-химические явления и механизмы. В результате, в настоящее время значение химии среди наук, изучающих жизнь, оказалось исключительно велико.

В следствие этого, биологическая химия стала одной из базовых дисциплин профессионального цикла подготовки бакалавров и магистров по направлению 020100 «Химия» и др. Основные разделы биохимии рассматриваются в рамках учебных программ таких дисциплин, как «Химические основы биологических процессов», «Химия элементов в биологических системах», «Функциональная биохимия», «Фармацевтическая химия» и др.

Современная биохимия, наряду с двумя главными составляющими – статической (изучает химический состав тканей) и динамической (изучает метаболизм, то есть превращения веществ и энергии в организме) – включает и такой важнейший раздел, как функциональная биохимия, которая на молекулярном уровне занимается изучением биохимических реакций и физико-химических процессов, лежащих в основе конкретных форм проявления жизнедеятельности и физиологических функций как целостного организма, так и его отдельных ор-

ВВЕДЕНИЕ

ганов, тканей, клеток и клеточных органелл. Функциональная биохимия интегрирует сведения различных биодисциплин (биохимии, биоорганики, биофизики, бионеорганики, молекулярной биологии и т.д.) и создает базис, на котором формируются представления фармацевтической биохимии, медицины и фундаментальные основы биотехнологий.

К разряду кардинальных, актуальных научных достижений и проблем, рассматриваемых в разделе функциональной биохимии, относятся вопросы структурно-функциональной организации нейронов, нервной системы и мозга в целом и индивидуальных систем трансформации химических сигналов и их рецепции; организации биологической подвижности и функционировании мышечной системы; молекулярные механизмы дыхательной функции крови, регуляции кислотно-щелочного равновесия, функции печени и почек, специфического и неспецифического иммунитета; основные аспекты молекулярной физиологии, наследственности и изменчивости, регуляции и адаптации организма при изменении условий окружающей среды, старения клеток, фармацевтики, химической технологии, экологии и медицины.

По своей сути биохимические знания имеют обобщающий характер, поскольку, опираясь на важнейшие теории и законы химии, они раскрывают специфику проявления этих законов и теорий в биологических системах, то есть на наиболее высоком уровне организации Материи. Знания из области биохимии раскрывают значение химических процессов природного и антропогенного происхождения для существования живых организмов и служат своего рода основой для практического применения химических знаний в повседневной жизни. Именно в биохимических принципах, реализованных в живых организмах, сконцентрирован опыт приспособления Живой Материи к условиям Земли в течение многих миллионов лет, опыт создания наиболее совершенных механизмов и процессов. Поэтому ныне особенно важным для химиков становится понимание физико-химических основ функционирования живых организмов, необходимое как для осознанного манипулирования биомолекулами в различных биотехнологиях, так и для понимания отдаленных последствий профессиональной деятельности химика. И на этом пути есть уже определенные достижения, в том числе, в решении проблем сохранения здоровья, выяснении причин различных болезней и поиске путей их эффективного лечения.

Функциональная биохимия является одним из самых молодых, активно формирующихся разделов биохимии, который постоянно наполняется новыми современными представлениями, получаемыми в результате глубокой интеграции всех биохимических наук, фармацевтики, медицины и технологических разработок. Поэтому, как правило, современные учебники и учебные пособия содержат весьма разрозненные сведения по отдельным вопросам функциональной биохимии, а научные публикации разбросаны по изданиям, относящимся к различным отраслям науки.

Для успешного изучения студентами этого наиболее сложного раздела было разработано учебное пособие «Функциональная биохимия», в котором авторы постарались рассмотреть достаточно широкий спектр наиболее интересных вопросов, связанных с высшими проявлениями жизнедеятельности человека и животных и отражающих современные тенденции развития Химии Жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Активное участие в подготовке пособия к изданию приняли магистранты направления «Химия» Ивановского государственного химико-технологического университета в рамках изучения дисциплин «Химические основы жизни» и «Химия жизненных процессов». Обзор научной и учебной литературы по конкретной проблеме функциональной биохимии, анализ, осмысление новых знаний и их изложение в доступной, научно-популярной форме позволили студентам получить ценный опыт и навыки, которые, без сомнения, в дальнейшем окажутся полезными как в научной работе, так и в других видах деятельности будущих бакалавров и магистров.

В каждом разделе пособия основной материал хорошо проиллюстрирован и дополнен интересными фактами, вопросами и заданиями для самопроверки, а также ссылками на литературу, содержащую более подробную информацию по рассматриваемым вопросам.

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



Автор: Отлёттов Арсений Андреевич.

Область научных интересов: исследование строения молекул методами газовой электронографии, квантовой химии и масс-спектрометрии.

Научные достижения: участие в конференциях различного уровня, 11 тезисов докладов.

*Далее, запахи мы обоняем различного рода,
хоть и не видим совсем, как в ноздри они проникают.
Также палящей жары или холода нам не приметить
зрением своим никогда, да и звук увидеть невозможно.
Но это все обладает, однако, телесной природой,
если способно оно приводить наши чувства в движение:
ведь осязать, как и быть осязаемым, тело лишь может.*

Лукреций

Нервная система и ее структурно–функциональная организация

Наука стремится понять природу и человека. Но исчерпывающее понимание «самих себя» закодировано в особых способах функционирования мозга – наиболее сложного органа, являющегося источником и координатором всех наших мыслей, эмоций, ощущений, поведения, памяти и, наконец, самосознания. Исследование мозга – это единственный пример в научном эксперименте, в котором инструмент должен исследовать самого себя. Если отбросить философские вопросы, касающиеся понятий «сознание», «ум», «понимание», и взглянуть на мозг как на многоклеточную структуру, то на настоящем этапе развития науки можно убедительно доказать, что для досконального изучения этой системы с успехом может быть применен весь арсенал биохимических средств. Последние десятилетия ознаменовались стремительным прогрессом в области познания структурно–функциональной организации нервной системы и ее высшего отдела – головного мозга – самой сложной из живых структур на Земле. Практически все основные аспекты изучения нервной системы, такие как строение и механизмы функционирования нервных клеток и передачи через них химических сигналов, молекулярные процессы, лежащие в основе эмоций, обучения и памяти и, наконец, механизмы воздействия различных биологически активных веществ (нейромедиаторов, наркотиков, ядов, лекарственных препаратов) на нервные клетки и организм в целом, являются проблемами *нейрохимии*. Эта непрерывно развивающаяся и увлекательная область науки должна быть неотъемлемой частью мировосприятия любого современного ученого–химика. Нейрохимия, изучающая молекулярные основы жизни объединяет многие другие науки, начиная

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

с биохимии и заканчивая математикой и кибернетикой. Это интегрирующее свойство отражено в определении: **нейрохимия** – это наука о молекулярных основах всех разделов нейробиологии, которая, в свою очередь, включает нейроанатомию и нейрофизиологию, неврологию, нейрофармакологию, нейротоксикологию, физиологию поведения, клеточную биологию и биологию развития нервной системы. Существует значительно более лаконичное (но и несколько более узкое) определение: **нейрохимия** – это биохимия *нейронов*.

Нейрон – нервная клетка – является функциональной единицей нервной системы. Мозг человека состоит из 10^{11} взаимосвязанных нейронов. В составе нервной системы миллиарды нервных клеток выполняют роль передающих сигналы устройств, соединенных многими метрами живых проводов с тысячами заранее определенных слушателей.

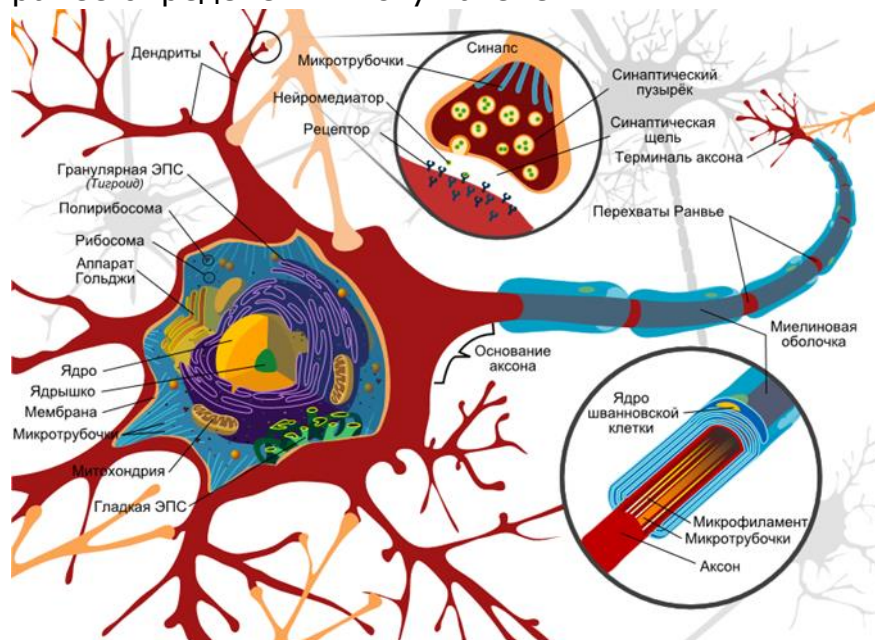


Рис. 1.1. Строение нейрона

Основная функция нейрона состоит в распространении и интеграции кодированной информации. Нейроны ответственны за рецепцию и обработку нервных импульсов, их проведение и передачу на другие нейроны, мышечные или секреторные клетки. Элементарным проявлением активности нейрона служит его *возбуждение*, которое сопровождается химическими, электрохимическими и тепловыми изменениями. Нейроны характеризуются неправильными

очертаниями и состоят из *тела клетки*, *концевых пластинок* и *отростков*, которые как «живые провода» образуют нейронные цепи (рис. 1.1). Каждый нейрон связан с другими нейронами нервной ткани с помощью двух типов отростков – **аксонов** и **дендритов**. **Аксон** – это главный длинный отросток, а **дендриты** – это короткие отростки центральной части нейрона. Дендриты передают возбуждение к нейрону, а аксоны – к периферии. Отростки представляют собой полые трубки, образованные мембраной и наполненные цитоплазмой, которая движется внутри аксона по направлению к пластинкам, увлекая за собой белки-ферменты, синтезирующиеся в теле нейрона и катализирующие синтез *нейромедиаторов* в концевых пластинках. **Нейромедиаторы** – это вещества, благодаря которым происходит передача возбуждения от одного нейрона к другому. Нейромедиаторы запасаются в *синаптических пузырьках (везикулах)* и, будучи защищенными мембраной, не проявляют биологической активности. В настоящее время общее признание получила *везикулярная гипотеза* освобождения медиатора, согласно которой передача возбуждения от одной нервной клетки к другой происходит за счет химического агента – медиатора, который концентрируется в синаптических

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

везикулах (диаметром около 50 нм) и выделяется из них посредством экзоцитоза¹.

Синаптические пузырьки расположены в окончаниях аксона – **синапсах**, имеющих форму луковицы. В настоящее время под синапсом понимают специфическое место контакта (межклеточного мембранного соединения) одной возбудимой клетки с другой, в котором происходит процесс передачи информации путем изменения потенциала мембраны. В таких синапсах одна клетка (*пресинаптическая*) обладает способностью синтезировать и выделять медиатор в окружающую среду, а другая (*постсинаптическая*) – взаимодействовать с этим веществом и реагировать на такое взаимодействие изменением своего мембранного потенциала. Синапс одного аксона соединяется с дендритным концом другого, образуя соединение в виде узкого (20–30 нм) зазора, называемого *синаптической щелью*, где с помощью нейромедиаторов происходит передача возбуждения от одной клетки к другой. В головном мозге человека общее число межнейронных контактов – синапсов составляет величину порядка 10^{13} – 10^{14} . Более половины поверхности нейрона, включая дендриты и аксоны, занято синапсами. Дендриты имеют входные синапсы, содержащие рецепторы медиаторов, то есть участки белковой поверхности, обладающие стереохимическим сродством к молекулам медиаторов.

Аксоны периферических нервов покрыты *миелиновой оболочкой* (рис. 1.1), образующей клетки Шванна, в то время как аксоны ЦНС не покрыты миелином. Миелин представляет собой остаток мембран мертвых клеток. Около 78% миелина составляют липиды (фосфолипиды, цереброзиды и холестерин), а остальное количество (приблизительно 22%) – белки трех типов: гликопротеины, основные белки и белки с высокой молекулярной массой. Такой состав миелина придает мембране нейрона хорошие изоляционные свойства. В общем случае механизм функционирования нервной системы можно представить следующим образом. Поток афферентных² импульсов поступает в мозг от органов чувств, а также от мышц, сухожилий, сердца, кровеносных сосудов, желез, где имеются нервные окончания, реагирующие на изменения конформации белков вследствие физических воздействий, химического состава среды, давления, температуры. В результате в мозге формируется поток афферентных импульсов, в конечном счете, регулирующих функции отдельных органов и поведение организма в целом.

Возникновение и передача нервного импульса

За счет энергии АТФ нейроны способны поддерживать на плазматической мембране электрический потенциал. Мембрана окружает дендриты и аксоны, служащие «линиями передач» в нервной системе. Рассмотрим подробнее механизм возникновения трансмембранного потенциала.

Установлено, что концентрация ионов K^+ внутри клетки приблизительно в 30 раз превышает содержание этих ионов во внеклеточном пространстве. Напро-

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

тив, содержание ионов Na^+ внутри примерно в 50 раз меньше, чем снаружи. Такой высокий градиент концентраций поддерживается благодаря работе специализированного фермента Na^+/K^+ -АТФазы, выполняющего функцию молекулярного насоса. Встроенная в мембрану клетки Na^+/K^+ -АТФаза, перекачивает ионы K^+ внутрь клетки, а ионы Na^+ из клетки во внеклеточное пространство по градиенту концентраций³ (рис. 1.2).

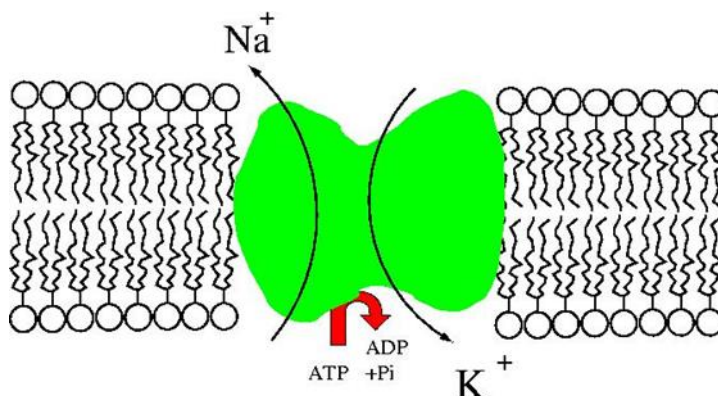
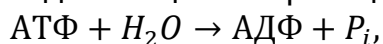


Рис. 1.2. Схема работы Na^+/K^+ -АТФазы

Этот несопроизвольный процесс активного транспорта становится возможным благодаря энергии, выделяющейся при гидролизе АТФ:



катализатором которого служит Na^+/K^+ -АТФаза. При гидролизе одной молекулы АТФ в клетку поступают два иона K^+ и выводятся три иона Na^+ . В результате такого асимметричного обмена наружная сторона поверхности мембраны приобретает положительный заряд, а внутренняя сторона – отрицательный. Возникает слабый электрический потенциал, величина которого составляет -10 мВ. Однако, наблюдаемое значение мембранного потенциала живой клетки в невозбужденном состоянии имеет значительно большую отрицательную величину и составляет от -60 до -70 мВ. Этот факт объясняется наличием в мембране специфических ионных белковых каналов, через которые возможен самопроизвольный транспорт ионов против градиента концентраций. Когда клетка находится в состоянии покоя, калиевые каналы открыты, а натриевые – закрыты, то есть происходит самопроизвольная утечка ионов калия из клетки во внеклеточное пространство, благодаря чему увеличивается избыток положительного заряда на внешней поверхности и отрицательного заряда на внутренней стороне клеточной мембраны. Именно это совместное действие Na^+/K^+ -АТФазы и калиевого канала формирует столь высокое, равное $-(60 \div 70)$ мВ, значение потенциала покоя нейрона.

Потенциал мембраны может изменяться при получении химического сигнала от соседних клеток через синапс. Наиболее характерный для нейронов процесс – смещение мембранного потенциала в положительную сторону – называется *деполяризацией*. Когда деполяризация мембраны нейрона достигает некоторого критического значения, происходит распространение электрического сигнала от тела нейрона к аксонам и дендритам. Начальная деполяризация происходит вследствие незначительного

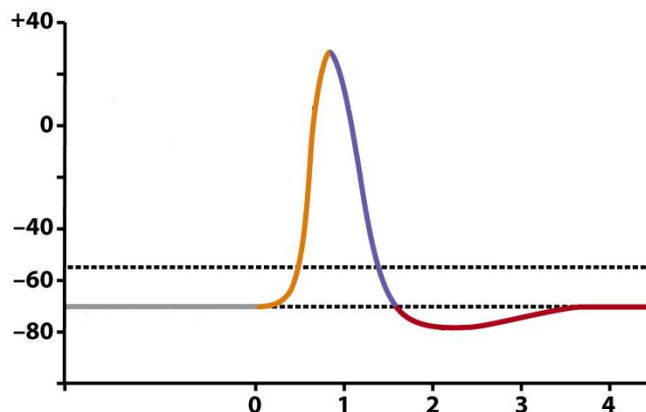


Рис. 1.3. Схематическое изображение потенциала действия

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

увеличения проницаемости мембраны для ионов Na^+ . Натриевые каналы в мембранах клеток нервной ткани являются потенциал-зависимыми. Это значит, что они способны быстро реагировать на изменение мембранного потенциала. Поэтому начальная деполяризация вызывает открытие натриевых каналов и ток ионов Na^+ самопроизвольно устремляется внутрь клетки против градиента концентраций. При этом происходит резкое и очень быстрое увеличение мембранного потенциала, которое и называется *потенциалом действия*. Потенциал покоя скачкообразно возрастает с -70 до $+30$ мВ. Изменение знака мембранного потенциала открывает потенциал-зависимые калиевые каналы, через которые ионы K^+ устремляются из клетки, стремясь восстановить значение потенциала покоя. На короткое время потенциал становится даже ниже -70 мВ (рис. 1.3). Число открытых калиевых каналов несколько увеличивается, по сравнению с состоянием покоя нервной клетки, в то время как натриевые каналы закрываются. Вся последовательность событий занимает примерно $0,001$ с (рис. 1.4).

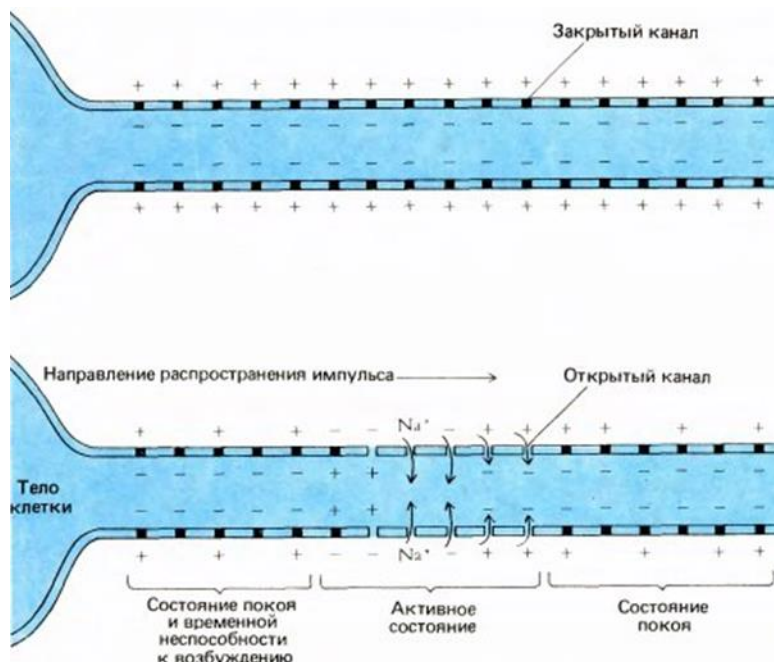


Рис. 1.4. Распространение нервного импульса

В рассмотренном процессе участвуют два типа потенциал-зависимых пор – натриевые и калиевые. Между ними имеется различие: натриевые каналы закрываются сами по себе, в то время как калиевые открыты до тех пор, пока поддерживается деполяризация мембраны.

По возвращении в исходное состояние нейрон некоторое время находится в состоянии абсолютной рефрактерности⁴, что связано с инактивацией натриевых каналов после возбуждения. Далее наступает фаза относительной рефрактерности, когда лишь очень сильные сигналы способны возбудить нервную клетку.

Потенциал действия локализован, поскольку ионы образуют местные токи, направленные внутрь клетки или наружу. Он затухает в том же участке мембраны, где возник. Распространение потенциала действия связано с тем, что локальное обращение мембранного потенциала индуцирует открывание соседних потенциал-зависимых натриевых каналов, в результате чего возбуждение распространяется на всю клетку (рис. 1.4). Следует заметить, что каждое повторное открывание натриевых каналов может состояться не ранее, чем через 1 мс. Это объясняет тот факт, что нервный импульс не может распространяться в обратном направлении. Исходя из этого, можно оценить максимальную частоту импульсов, генерируемую нейроном. Она составляет около 800 импульсов в секунду. Од-

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

нако, в действительности, даже очень активированные нервные волокна проводят импульсы с частотой $100 \div 200$ сигналов в секунду.

Число ионов K^+ и Na^+ , проходящих сквозь ионные каналы мембраны в процессе распространения каждого отдельного потенциала действия ничтожно мало, поэтому их концентрация внутри нервной клетки и во внеклеточном пространстве остается практически неизменной. Однако, следует помнить, что эта неизменность обеспечивается непрерывной работой Na^+/K^+ -АТФазы, препятствующей накоплению ионов Na^+ внутри клетки и выводящей ионы K^+ за ее пределы. Возникновение столь высокого локального значения потенциала при незначительных переносимых зарядах объясняется малой величиной электрической емкости мембраны, находящейся в знаменателе известного соотношения для расчета потенциала:

$$U = \frac{q}{C}.$$

Очевидно, что для эффективного функционирования нервной системы необходима максимально быстрая передача импульса. Природа выработала оптимальную структуру «живых проводов». При рассмотрении строения нервных клеток, было отмечено, что тела аксонов покрыты электроизолирующей миелиновой оболочкой. Эта оболочка, многократно оборачивающая аксон, прерывается через каждый миллиметр в области *перехватов Ранвье* (рис. 1.1). Ионные токи, за счет которых возникает потенциал действия, неспособны проходить сквозь слой миелина и находятся только в перехватах Ранвье. Таким образом, нервный импульс «перескакивает» с одного перехвата на другой, благодаря чему скорость его прохождения по миелинизированным волокнам увеличивается в $5 \div 10$ раз по сравнению с немиелинизированными.

Передача импульса от одного нейрона к другому происходит в месте си-

наптического контакта двух нервных клеток. Когда деполяризационная волна, пробегающая по аксону, достигает синапса, открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы.

Ионы Ca^{2+} самопроизвольно поступают из внеклеточного пространства в синапс (в невозбужденном состоянии их концентрация внутри клетки ничтожно мала) и инициируют процессы слияния везикул с пресинаптической мембраной и высвобождения нейромедиаторов в синаптическую щель (рис. 1.5). Диффундировав через синаптическую щель,

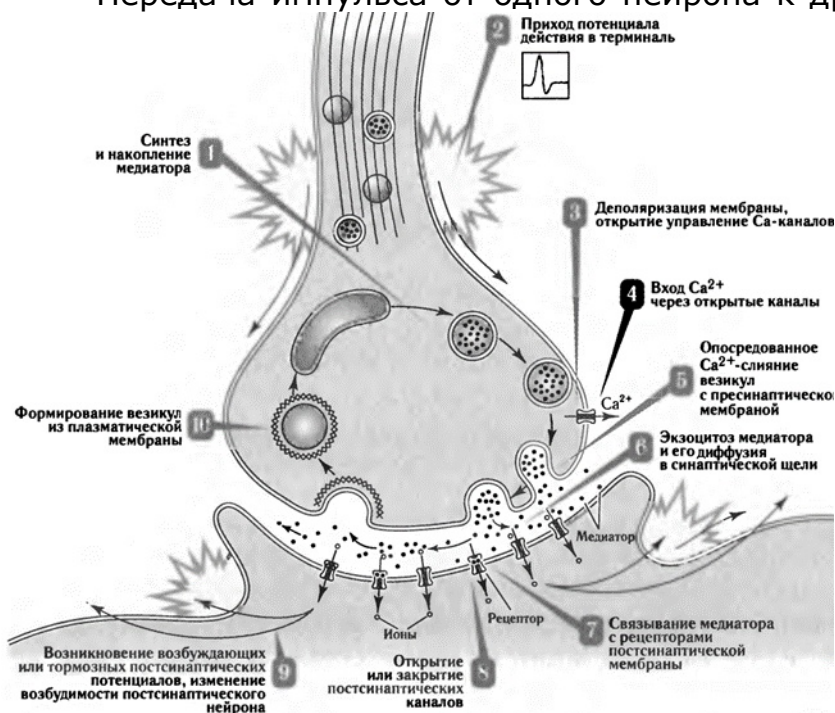


Рис. 1.5. Последовательность событий, происходящих в синапсе

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

нейромедиаторы связываются с постсинаптическими рецепторами и активируют их. Эта активация позволяет ионам Na^+ проникнуть из синаптической щели сквозь постсинаптическую мембрану и запустить потенциал действия во втором нейроне.

В ответ на действие нейромедиаторов в постсинаптических мембранах возникают локальные потенциалы, которые, в отличие от потенциала действия, способны суммироваться и, таким образом, усиливать или ослаблять друг друга. Различают *возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП)* и *тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП)*. ВПСП приближают локальный синаптический потенциал к пороговому значению, то есть способствуют генерации потенциала действия, в то время как ТПСП оказывают противоположное воздействие. Так нейромедиатор ацетилхолин вызывает деполяризацию мембраны, инициируя возникновение ВПСП. Следует отметить, что величина потенциала увеличивается при увеличении концентрации ацетилхолина. Механизм деполяризации, вызываемой нейромедиатором включает в себя открытие ионных каналов, принципиально отличающихся от электровозбудимых каналов, обеспечивающих возникновение потенциала действия. Так ионный канал, открываемый при связывании ацетилхолина с соответствующим рецептором одинаково проницаем как для ионов K^+ , так и для Na^+ . Типичный тормозной нейромедиатор – γ -аминомасляная кислота (ГАМК) вызывает гиперполяризацию мембраны (смещение потенциала в сторону более отрицательных значений), то есть индуцирует ТПСП. Это может происходить при закрывании катионных каналов или открывании анионных.

С дендритами и телом нейрона могут контактировать десятки, сотни или тысячи аксонных окончаний; поэтому в любой момент одни входные синапсы стремятся деполяризовать клетку, а другие противодействуют этому. Импульс, приходящий к возбуждающему синапсу, будет деполяризовать постсинаптическую клетку; если одновременно придет также импульс к тормозному синапсу, эффекты обоих импульсов будут стремиться погасить друг друга. В любой момент уровень мембранного потенциала является результатом сложения вместе возбуждающих и тормозных влияний.

На рассмотренные процессы в нейронах могут оказывать влияние особые ядовитые вещества – *нейротоксины*. Например, токсины скорпионов подавляют Na^+ -проводимость и активируют K^+ -проводимость. Тетродотоксин, содержащийся в рыбе фугу, блокирует натриевые каналы. На ослаблении Na^+ -проводимости основано и действие местных анестетиков.

Химическая природа и действие нейромедиаторов

Как отмечалось выше, при коммуникации нервных клеток основные единицы информации передаются специфическими химическими посредниками – синаптическими медиаторами, которые могут оказывать как возбуждающее, так и тормозящее воздействие за счет механизмов, связанных с конформационной и

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

электрической регуляцией свойств мембраны. Количество нейромедиаторов, открытых к настоящему времени, достаточно велико. Уже известно более 50 видов нейромедиаторов различной природы и число вновь открытых соединений данной группы продолжает увеличиваться с каждым годом.

В ЦНС в небольших количествах содержатся низкомолекулярные нейромедиаторы с простой химической структурой – это оксид азота(II) и аминокислоты. Так, α -аминокислоты (глутаминовая, аспарагиновая) оказывают на нейроны возбуждающее действие; γ -аминокислоты (γ -аминомасляная кислота – ГАМК) вызывают тормозящий эффект. Такого рода аминокислоты либо поступают в организм с пищей, либо синтезируются в соответствующих нейронах.

Другая группа нейромедиаторов, включающая ацетилхолин и биогенные амины (серотонин, дофамин, норадреналин), образуется путем более глубоких химических перестроек аминокислот в процессе их метаболизма. Их концентрации в ЦНС в 1000 раз ниже, чем медиаторов аминокислотной природы.

Нейромедиаторы третьего типа – пептидные (вазопрессин, окситоцин и др.) обладают очень высокой специфичностью и мощностью действия, хотя и содержатся в ЦНС в очень низких концентрациях. Среди них выделяется группа веществ наркотического действия – эндорфинов (морфиноподобных пептидов) и энкефалинов. Действие этих веществ (при эмоциональных нагрузках, депрессии, перевозбуждении, в процессах ощущения и интеграции боли) на клеточном и поведенческом уровне сходно с действием наркотика морфина. Такое сходство позволяет понять успокоительный эффект действия наркотиков и дает научное объяснение китайской практике иглоукалывания, в процессе использования которой, очевидно, стимулируется эндогенный синтез соответствующих нейромедиаторов. Предполагают также, что действие на мозг ряда биоактивных веществ (наркотики, транквилизаторы, противосудорожные средства) может имитировать эффект каких-то, пока не открытых природных медиаторов, оказывающих обезболивающее действие. Вероятно, рецепторы нейронов не в состоянии отличить «поддельный» медиатор от истинного в силу их высокого структурного сходства или ряда других причин. В настоящее время многие исследователи проводят активный поиск веществ, обладающих таким типом активности. Согласно приближенным оценкам, возможно существование сотен эндогенных медиаторов.

Другая важная область биохимических исследований, которой занимается нейробиохимическая патология, связана с химическим анализом причин, вызывающих патологию мозга, возникающую в следствие следующих факторов:

- 1) дефицит или избыток известного или еще не обнаруженного медиатора;
- 2) аномалии в химической структуре медиаторов и рецепторных поверхностей клеток;
- 3) разрыв в нормальной цепи ферментативных реакций, ведущий к синтезу необычных, чужеродных организму биологически активных веществ и др.

Более подробно строение, биофункции и механизмы действия нейромедиаторов рассмотрены в разделе 2 «Нейромедиаторы».

Химическим явлениям, определяющим активность нейронов центральной нервной системы и лежащим в основе ощущений вкуса, запаха (химия ощущений), любви и химических коммуникаций между организмами посвящены разделы 6–9 «Ощущение вкуса», «Химия и запахи», «Химия любви», «Феромоны».

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Фитогормоны».

Вопросы и задания

1. Что изменилось бы в процессе передачи нервного импульса, если бы аксоны не содержали перехватов Ранвье?
2. Что означает фраза «Потенциал действия локализован»?
3. Какие химические процессы в нейронах обуславливают значение трансмембранного потенциала, равное: а) $-(60 \div 70)$ мВ; б) $+30$ мВ?
4. Определите, какие из следующих процессов: а) транспорт ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства в синапс; б) транспорт ионов Na^+ из клетки во внеклеточное пространство; в) транспорт ионов K^+ из клетки во внеклеточное пространство; г) ток ионов Na^+ в клетку, приводящий к деполяризации мембраны, – идут по/против градиента концентрации. Заполните таблицу «Виды ионного транспорта, обеспечивающего передачу нервного импульса»:

По градиенту концентрации	Против градиента концентрации
1. ...	1. ...
2. ...	2. ...

5. Чем объясняется тормозное действие ГАМК и возбуждающий эффект ацетилхолина?

Глоссарий

- 1. Экзоцитоз** – процесс слияния внутриклеточных везикул с внешней клеточной мембраной. При этом содержимое везикул выделяется наружу, а их мембрана сливается с клеточной мембраной.
- 2. Афферентный** (от лат. *afferens* – приносящий) – несущий к органу или в него; передающий импульсы от рабочих органов (желез, мышц) к нервному центру (афферентные, или центростремительные нервные волокна).
- 3. Градиент концентраций** – векторная физическая величина, характеризующая величину и направление наибольшего изменения концентрации какого-либо вещества в среде. Например, если рассмотреть две области с различной концентрацией какого-либо вещества, разделенные полупроницаемой мембраной, то градиент концентрации будет направлен из области меньшей концентрации вещества в область с большей его концентрацией.
- 4. Рефрактерность** (от франц. *refractaire* – невосприимчивый) – кратковременное снижение возбудимости нервной и мышечной тканей непосредственно вслед за потенциалом действия).

РАЗДЕЛ 1. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Литература

1. Румянцев Е.В., Антипа Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Болдырев А.А., Ещенко Н.Д., Илюха В.А. и др. Нейрохимия. – М.: Дрофа, 2010. – 398 с.
3. Ашмарин И.П. и др. Нейрохимия. – М.: изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996. – 470 с.
4. Хухо Ф. Нейрохимия: основы и принципы. – М.: Мир, 1990. – 384 с.
5. Кольман Я., Рём К.–Г. Наглядная биохимия. – М.: Мир, 2004. – 469 с.

РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ



Автор: Ксенофонов Александр Андреевич.

Область научных интересов: физико-химическое и квантово-химическое исследование бис(дипирролилметенатов).

Научные достижения: публикации в ведущих российских и мировых журналах, в том числе 6 статей и 30 тезисов; выступления на научных конференциях российского и международного уровней.

Введение

Миллионы ученых и философов предлагали тысячи вариантов ответа на вопрос о том, что лежит в основе поведения человека. В частности, ответ, который могут дать нейробиологи и нейрофизиологи, прозвучит довольно однозначно: все начинается в нашей голове. Именно в мозге происходит наша настоящая жизнь – он создает картинку, которую мы видим, вкус, который ощущаем, наше восприятие себя в пространстве, тактильные ощущения и, наконец, эмоции и чувства.

Историческая справка

1960-е были хорошим десятилетием для многих наук, в частности для нейробиологии¹. Именно тогда в картине того, как устроена и работает нервная система человека, добавился очень важный элемент, а именно – были открыты *нейромедиаторы*. О том, что мозг (как и вся нервная система человека) состоит из большого числа клеток, называющихся *нейронами*², к тому моменту было известно уже давно. Нейроны – это довольно необычные клетки. У каждой из них есть множество отростков, и через них, словно держа друг друга за руки, нервные клетки взаимодействуют между собой и передают нервные импульсы в организме. Количество этих нейронных связей, называемых также синаптическими, сложно себе представить – у каждой из 100–200 млрд. нервных клеток около 10 тыс. отростков – каждая клетка связана в этой сети с другими клетками через 3–4 «рукопожатия».

Нервный импульс³ проходит через отростки нейронов как электрический разряд, однако, как выяснили ученые в шестидесятые, одного электричества в ряде случаев оказывается недостаточно. Между концами отростков есть зазор, и только тогда, когда в синапсе, то есть месте, где встречаются концы отростков, выделяются определенные химические вещества, два нейрона могут пропускать нервные импульсы. Эти вещества очень специфичны – их довольно много и каж-

РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

дое отвечает за свой определенный набор функций. Они же, к слову, передают нервные импульсы от нейронов к мышечной ткани. Именно эти вещества называются нейромедиаторами.

Общая информация

Нейромедиаторы (нейротрансмиттеры, посредники) – это биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами, а также, например, от нейронов к мышечной ткани. Нервный импульс, поступающий в пресинаптическое окончание, вызывает освобождение в синаптическую щель медиатора. Молекулы медиаторов реагируют со специфическими рецепторными белками клеточной мембраны, инициируя цепь биохимических реакций, вызывающих изменение трансмембранного тока ионов, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия. **Синапс** (рис. 2.1) – это место контакта между двумя нейронами или между нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой⁴.

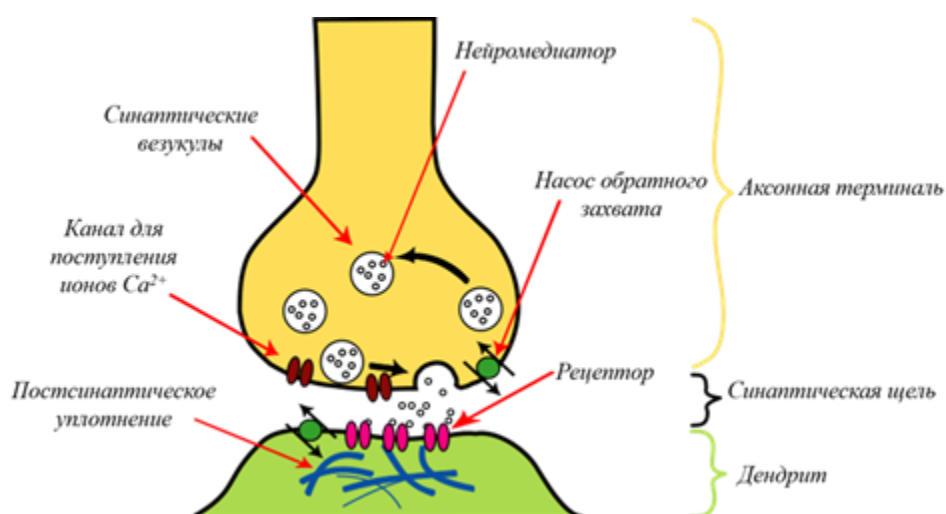


Рис. 2.1. Структура синапса

Большинство нейромедиаторов синтезируются в нейронах. Затем они транспортируются в особые везикулы⁵ в обмен на накопленные там ионы H^+ (аккумуляция протонов в везикулах осуществляется H^+ -АТФазой за счет энергии АТФ). Эти везикулы расположены в нервном окончании (**А** на рис. 2.2), нейромедиаторы хранятся в них в очень высоких концентрациях (до 100–500 мМ). Когда распространяющийся по нерву импульс действия приходит в зону везикул, он открывает потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, ионы Ca^{2+} входят в нервные клетки (**Б** на рис. 2.2), что приводит к выбросу нейромедиаторов из везикул в пресинаптическое окончание (**В** на рис. 2.2). Нервный импульс, поступающий в пресинаптическое окончание, вызывает освобождение в синаптическую щель

РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

медиатора. Молекулы медиаторов реагируют со специфическими рецепторными белками клеточной мембраны, инициируя цепь биохимических реакций, вызывающих изменение трансмембранного тока ионов, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия⁶.

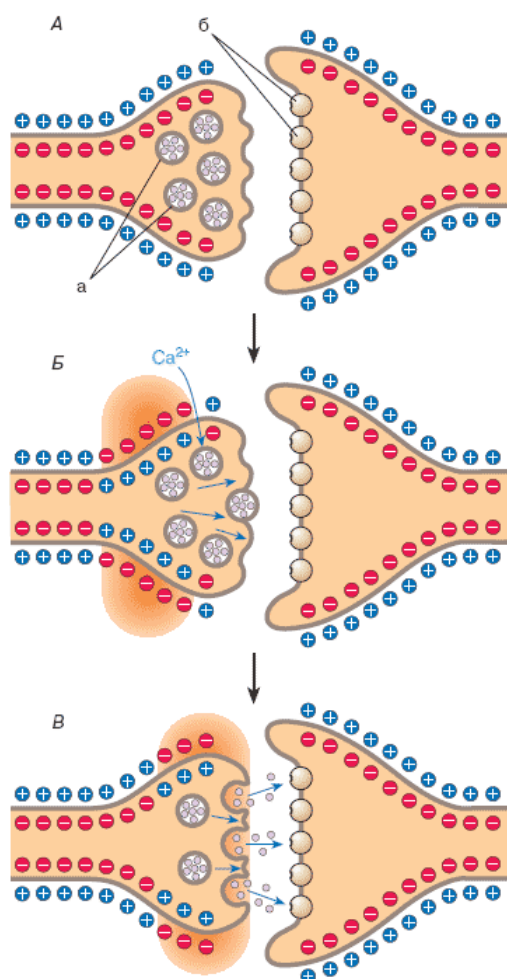


Рис. 2.2. Освобождение нейромедиатора из везикул и его выход в синапс: **А** – состояние покоя; **а** – везикулы нейромедиатора; **б** – рецепторы нейромедиатора; **Б** – приход в нервное окончание потенциала действия и вызванный им транспорт в нерв ионов Ca^{2+} ; **В** – освобождение нейромедиатора из везикул в синапс с последующим взаимодействием с рецепторами постсинаптической клетки

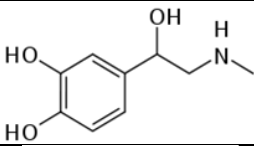
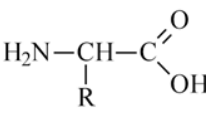
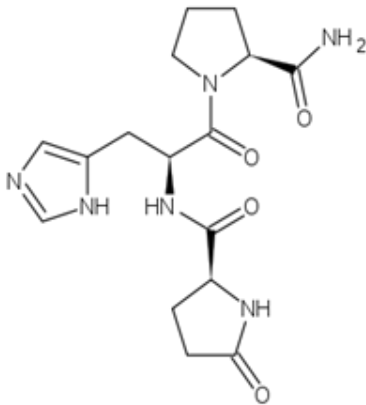
Нейромедиаторы характеризуются:

- 1) способностью накапливаться в пресинаптической структуре в достаточной концентрации;
- 2) способностью освобождаться при передаче импульса;
- 3) способностью вызывать после связывания с постсинаптической мембраной изменение скорости метаболических процессов⁷;
- 4) системой для инактивации или транспортной системой для удаления из синапса, обладающих к ним высоким сродством;
- 5) способностью запасаться в синаптических пузырьках и, будучи защищенными мембраной, не проявлять биологической активности.

РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Классификация нейромедиаторов

Существует несколько типов классификации нейромедиаторов: *химическая, нейрохимическая и функциональная* (в зависимости от их функций в организме). Мы в данном разделе будем использовать химическую классификацию нейромедиаторов. По химической природе все нейромедиаторы делятся на *оксиды, биогенные амины, аминокислоты, пептиды и белки*.

Оксиды	Оксид азота(II)	$N \equiv O$
Биогенные амины	Адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин и др.	
Аминокислоты	Таурин, глицин, ГАМК, глутамат, аспартат и др.	
Пептиды и белки	Тиролиберин, соматостатин и др.	

1. Оксиды:

Оксид азота(II) обладает широким спектром биологического действия, которое условно можно разделить на регуляторное, защитное и вредное. NO действует как посредник в передаче клеточных сигналов внутри клетки и между клетками.

Оксид азота, отвечает за расслабление гладких мышц сосудов и их расширение, предотвращает агрегацию тромбоцитов, участвует в различных процессах в нервной, репродуктивной и иммунной системах. NO также обладает цитотоксическими и цитостатическими свойствами. Клетки-киллеры иммунной системы используют оксид азота для уничтожения бактерий и клеток злокачественных опухолей. С нарушением биосинтеза и метаболизма NO связаны такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичная легочная гипертензия, бронхиальная астма, невротическая депрессия, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), сахарный диабет, импотенция и др.

Характерной особенностью NO является способность быстро (менее чем за 5 секунд) диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в меж-



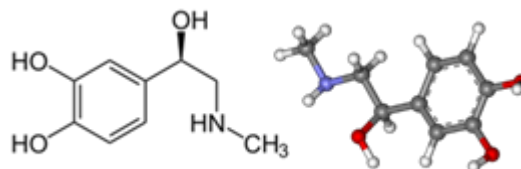
РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

клеточное пространство и легко (без участия рецепторов) проникать в клетки-мишени. Внутри клетки он активирует одни и ингибирует другие ферменты, участвуя в регуляции клеточных функций и фактически действуя как локальная сигнальная молекула. NO играет ключевую роль в подавлении активности бактериальных и опухолевых клеток путем либо блокирования некоторых их железосодержащих ферментов, либо путем повреждения их клеточных структур оксидом азота или свободными радикалами, образующимися из оксида азота. Одновременно в очаге воспаления накапливается супероксид, который вызывает повреждение белков и липидов клеточных мембран, что и объясняет его цитотоксическое действие на клетку-мишень. Следовательно, NO, избыточно накапливаясь в клетке, может действовать двояко: с одной стороны вызывать повреждение ДНК и с другой – давать противовоспалительный эффект.

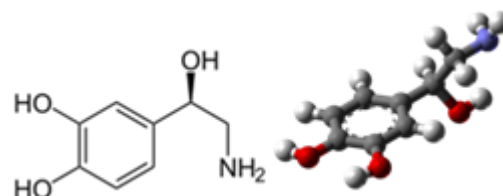
Оксид азота способен инициировать образование кровеносных сосудов. В случае инфаркта миокарда оксид азота играет положительную роль, так как индуцирует новый сосудистый рост, но при раковых заболеваниях тот же самый процесс вызывает развитие опухолей, способствуя питанию и росту раковых клеток. С другой стороны, вследствие этого улучшается доставка оксида азота в опухолевые клетки. Повреждение ДНК под действием NO является одной из причин развития апоптоза⁸.

2. Биогенные амины:

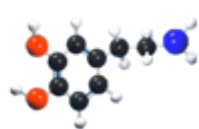
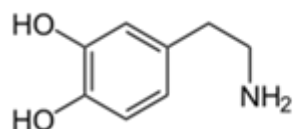
Адреналин относят к возбуждающим нейромедиаторам. Его действие на организм связано с повышением проницаемости клеточных мембран для глюкозы, усилением распада углеводов (гликогена) и жиров, сужение сосудов органов брюшной полости, кожи и слизистых оболочек; в меньшей степени сужает сосуды скелетной мускулатуры. Артериальное давление под действием адреналина повышается.



Норадреналин считается одним из важнейших «медиаторов бодрствования». Оказывает сильное сосудосуживающее действие, его выброс в кровь играет ключевую роль в регуляции скорости и объема кровотока.



Дофамин вызывает повышение сердеч-



ного выброса, оказывает сосудосуживающее действие, улучшает кровоток, стимулирует распад гликогена и подавляет утилизацию глюкозы тканями. Дофамин вызывает повышение концентрации глюкозы в крови. Он участ-

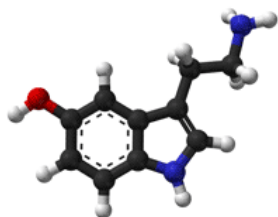
вует в регуляции образования гормона роста, в торможении секреции пролактина.

Катехоламины прямо или косвенно повышают активность эндокринных желез, стимулируют гипоталамус и гипофиз. При любой напряженной работе, особенно физической, содержание в крови катехоламинов увеличивается. Это приспособительная реакция организма к нагрузке любого рода. И чем более вы-

РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

ражена реакция, тем лучше организм приспосабливается, тем быстрее достигается состояние тренированности. При интенсивной физической работе повышение температуры тела, учащение сердцебиения и др. вызвано выделением в кровь большого количества катехоламинов.

Если от адреналина лицо человека бледнеет, то от норадреналина – краснеет.

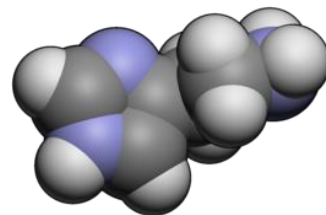


Серотонин играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза. Является одним из важных медиаторов аллергии и воспаления. Оказывает значительное влияние на процессы возбуждения и торможения в системе половых органов. Он вызывает более благожелательное расположение к другим людям, позволяет верить словам конкретного человека. Гормон участвует сразу же после родов в формировании отношения мать–ребенок.

Серотонин образуется из аминокислоты триптофана путем ее последовательного гидроксилирования в присутствии ионов железа и затем декарбоксилирования.

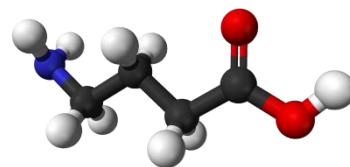
Гистамин – это медиатор, участвующий в регуляции жизненно важных функций организма, играющих важную роль в патогенезе ряда болезненных состояний.

В обычных условиях гистамин находится в организме преимущественно в связанном, неактивном состоянии. При различных патологических процессах (анафилактический шок, ожоги, обморожения, сенная лихорадка, крапивница и аллергические заболевания), а также при поступлении в организм некоторых химических веществ, количество свободного гистамина увеличивается. Свободный гистамин обладает высокой активностью: он вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение капилляров и понижение артериального давления; застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости их стенок; вызывает отек окружающих тканей и сгущение крови. В связи с рефлекторным возбуждением мозгового вещества надпочечников выделяется адреналин, суживаются артериолы и учащаются сердечные сокращения. Гистамин вызывает усиление секреции желудочного сока.



3. Аминокислоты:

Гамма–аминомасляная кислота (ГАМК) – это важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и млекопитающих. ГАМК является биогенным веществом. Содержится в ЦНС и принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге. ГАМК выполняет в организме функцию ингибирующего медиатора центральной нервной системы. При выбросе ГАМК в синаптическую щель происходит активация ионных каналов, приводящая к ингибированию нервного импульса.



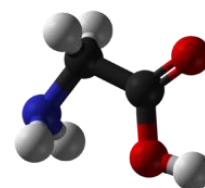
Установлено, что ГАМК является основным нейромедиатором, участвующим в процессах центрального торможения. Под влиянием ГАМК активируются также

РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение.

Опьяняющий эффект алкоголя на организм человека, также связан с ГАМК. Даже низкие дозы алкоголя запускают активность ингибиторных ГАМК-систем головного мозга. Именно этот процесс и приводит к эффекту, сопровождающемуся расслаблением мышц, сомноленцией и эйфорией (ощущением опьянения). Генетические вариации рецепторов ГАМК могут влиять на склонность к алкоголизму.

Глицин – это нейромедиатор, проявляющий двойное действие. Глициновые рецепторы имеются во многих участках головного и спинного мозга. Связываясь с рецепторами, глицин вызывает «тормозящее» воздействие на нейроны, уменьшает выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот, таких как глутаминовая кислота, и повышает выделение ГАМК. В спинном мозге глицин приводит к торможению мотонейронов, что позволяет использовать глицин в неврологической практике для устранения повышенного мышечного тонуса.

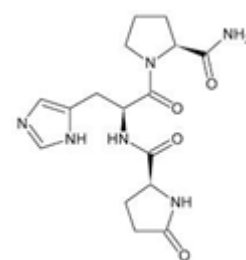


Глутаминовая кислота – это наиболее распространенный возбуждающий нейромедиатор в нервной системе позвоночных. В синапсах глутамат запасается в пресинаптических пузырьках (везикулах). Нервный импульс запускает высвобождение глутамата из пресинаптического нейрона.

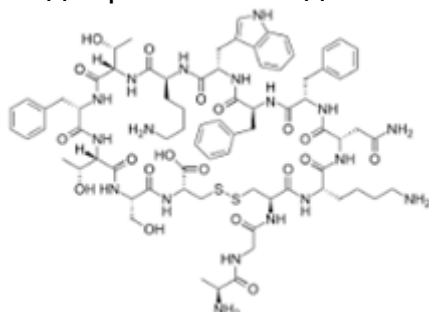
На постсинаптическом нейроне глутамат связывается с постсинаптическими рецепторами и активирует их, тем самым вовлекаясь в такие когнитивные функции, как обучение и память. Также глутамат играет важную роль в процессе развития головного мозга.

4. Пептиды и белки:

Тиролиберин принимает участие в регуляции некоторых психических функций. В частности, установлено наличие антидепрессивного действия при депрессиях.

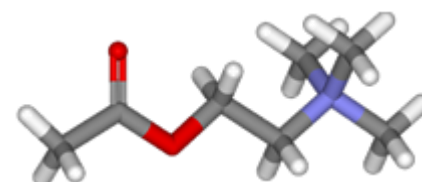


Самостатин подавляет секреции различных гормонально активных пептидов и серотонина, продуцируемых в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе. В частности, он понижает секрецию инсулина.



5. Другие представители:

Ацетилхолин – это один из первых обнаруженных медиаторов. Его особенностью как медиатора является быстрое разрушение. Нейромедиатор, осуществляющий нервно-мышечную передачу, а также основной нейромедиатор в парасимпатической нервной системе.



РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

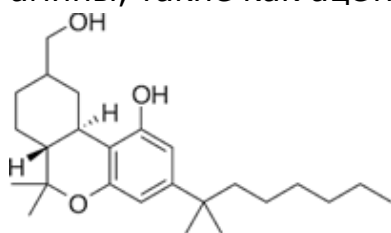
Таурин – это аминокислота, некоторые относят ее к витаминам, в большом количестве содержится в мышечной ткани.

В мозге таурин играет роль аминокислоты, тормозящей синаптическую передачу, обладает противосудорожной активностью, оказывает также кардиотропное действие. Таурин способствует улучшению энергетических процессов, стимулирует репаративные процессы при дистрофических заболеваниях и процессах, сопровождающихся значительным нарушением метаболизма тканей глаза.

Большинство млекопитающих способны к биосинтезу таурина, однако у кошек низка активность ферментативной системы, декарбоксилирующей цистеин-сульфиновую кислоту и для них таурин является незаменимой аминокислотой, дефицит которой приводит к дегенерации сетчатки и кардиомиопатии.

Анандамид является нейротрансмиттером и нейрорегулятором, который играет роль в механизмах происхождения боли, депрессии, аппетита, памяти, репродуктивной функции.

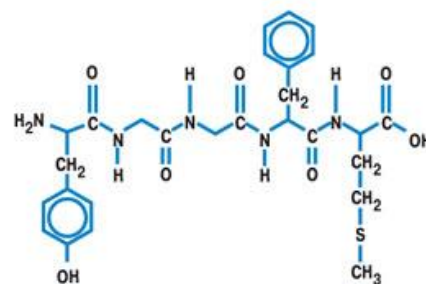
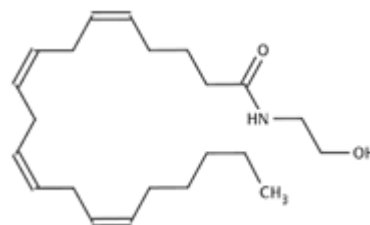
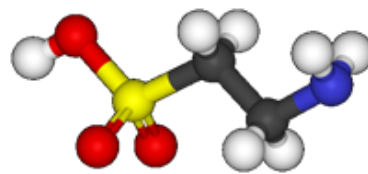
Эндоканнабиноиды в роли межклеточных сигнализаторов похожи на известные трансммиттеры-моноамины, такие как ацетилхолин и дофамин. Эндоканнаби-



ноиды являются липофильными молекулами, которые не растворяются в воде. Они не хранятся в пузырьках, а существуют в качестве неотъемлемой компоненты мембранного бислоя, который входит в состав клетки. Предположительно, они синтезируются «по требованию», а не хранятся для дальнейшего использования.

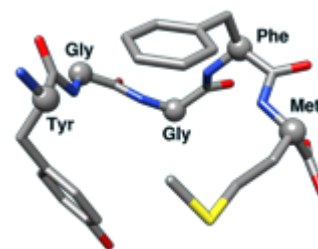
Эндорфины – это группа полипептидных химических соединений, по способу действия сходных с опиатами (морфиноподобными соединениями), которые естественным путем вырабатываются в нейронах головного мозга и обладают способностью уменьшать боль, аналогично опиатам, и влиять на эмоциональное состояние. Эндорфин приводит человека в состояние эйфории, его иногда называют «природным наркотиком», «гормоном счастья» или «гормоном радости». Любовь, творчество, слава, власть – любое переживание, связанное с этими и многими другими категориями человеческого существования, повышает уровень эндорфина в крови.

Выработка эндорфинов увеличивается в ответ на стресс как защитная реакция с целью обеспечения физиологического выхода из стресса. Также увеличение выработки эндорфинов приводит к снижению болевых ощущений. Популярное представление о том, что эндорфины являются «гормонами счастья» или «гормонами радости», не имеет под собой никаких оснований так как их выделение есть следствие, но не причина радости, однако повышение их уровня сопровождается улучшением психофизиологического статуса, повышением настроения, снижением утомляемости, повышением сопротивляемости внешним и внутренним стресс-факторам.



РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Энкефалины – это разновидность нейропептидов, а именно, опиоидные пептиды, обладающие морфиноподобным действием. Представляют собой олигопептиды, то есть короткие цепочки, состоящие из пяти аминокислот (пентапептиды). Наряду с эндорфинами участвуют в регуляции поведения и болевых ощущений, воздействуя на опиоидные рецепторы.



Впервые они были выделены из мозга животных в 1975 году. В живых организмах эти соединения образуются отщеплением фрагментов от намного более крупных белков–предшественников.

Вопросы и задания

1. Что такое нейромедиаторы?
2. Каковы общие свойства нейромедиаторов?
3. Какова химическая природа нейромедиаторов?
4. В чем заключается механизм действия нейромедиаторов?
5. Назовите нейромедиаторы гипофиза и объясните их роль в организме.
6. Какие нейромедиаторы учувствуют в биоэнергетических процессах в организме и как это влияет на физическую работоспособность?

Глоссарий

1. Нейробиология – наука, изучающая устройство, функционирование, развитие, генетику, биохимию, физиологию и патологию нервной системы. Изучение поведения является также разделом нейробиологии, которая все сильнее проникает в сферы психологии и другие науки.

2. Нейрон – структурно–функциональная единица нервной системы. Эта клетка имеет сложное строение, высокоспециализирована и по структуре содержит ядро, тело клетки и отростки. В организме человека насчитывается более восьмидесяти пяти миллиардов нейронов.

3. Нервный импульс – волна возбуждения, которая распространяется по нервному волокну и служит для передачи информации от периферических рецепторных окончаний к нервным центрам. Прохождение нервного импульса сопровождается переходными электрическими процессами.

4. Эффекторные клетки – клетки нервной системы, взаимодействующие с медиаторами и несущие на своей поверхности соответствующие рецепторы.

5. Везикула – относительно маленькие внутриклеточные органоиды, мембрано–защищенные сумки, в которых запасаются или транспортируются питательные вещества.

6. Потенциал действия – волна возбуждения, перемещающаяся по мембране живой клетки в виде кратковременного изменения мембранного потенциала на небольшом участке возбудимой клетки (нейрона), в результате которого наружная поверх-

РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

ность этого участка становится отрицательно заряженной по отношению к соседним участкам мембраны, в то время как в покое она заряжена положительно. Потенциал действия является физиологической основой нервного импульса.

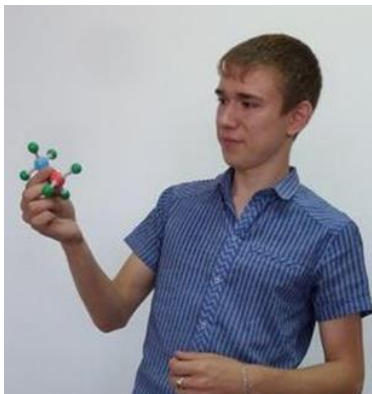
7. Метаболические процессы – набор химических реакций, которые возникают в живом организме для поддержания жизни. Эти процессы позволяют организмам расти и размножаться, сохранять свои структуры и отвечать на воздействия окружающей среды. Метаболизм обычно делят на две стадии: в ходе катаболизма сложные органические вещества деградируют до более простых; в процессах анаболизма с затратами энергии синтезируются такие вещества, как белки, сахара, липиды и нуклеиновые кислоты.

8. Апоптоз – запрограммированный процесс клеточного «самоубийства», направленный на удаление клеток, утративших свои функции.

Литература

1. Сидоров А.В. Физиология межклеточной коммуникации. – Минск, 2008. – 215 с.
2. Moloney M. G. Excitatory Amino Acids. – Natural Product Reports. 2002. Iss. 5. Pp. 597–616.
3. Meldrum B. S. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. – The Journal of Nutrition. 2000. Vol. 130. Iss. 4. Pp. 1007S–1015S.
4. McEntee W. J., Crook T. H. Glutamate: Its Role in Learning, Memory, and the Aging Brain. – Psychopharmacology. 1993. Vol. 111. Iss. 4. Pp. 391–401.

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ



Автор: Кручин Сергей Олегович.

Область научных интересов: химия порфиринов и родственных соединений, экстракция, химическая модификация, комплексообразование, крашение текстильных материалов.

Научные достижения: опубликовано 3 статьи, 6 тезисов.

Введение

Клеточная мембрана (цитолемма, плазмолемма, плазматическая мембрана) – это эластическая молекулярная структура, состоящая из белков и липидов. Отделяет содержимое любой клетки от внешней среды, обеспечивая ее целостность; регулирует обмен между клеткой и средой; внутриклеточные мембраны разделяют клетку на специализированные замкнутые отсеки – *компарменты* или *органеллы*, в которых поддерживаются определенные условия среды.

Историческая справка

В 1925 году *Гортер* и *Грендель* с помощью осмотического удара получили так называемые «тени» эритроцитов – их пустые оболочки. Тени сложили в стопку и определили площадь их поверхности. Затем с помощью ацетона выделили из оболочек липиды и определили количество липидов на единицу площади эритроцита – этого количества хватило на сплошной двойной слой. Хотя этот эксперимент привел исследователей к правильному выводу, ими было допущено несколько грубых ошибок – во-первых, с помощью ацетона нельзя выделить абсолютно все липиды, а, во-вторых, площадь поверхности была определена неправильно, по сухому весу. В данном случае минус на минус дал плюс, соотношение определяемых показателей случайно оказалось верным и был открыт *липидный бислой*.

Эксперименты с искусственными билипидными пленками показали, что они обладают высоким поверхностным натяжением, гораздо большим, чем в клеточных мембранах. То есть в них содержится что-то, что снижает натяжение – белки. В 1935 году *Даниэлли* и *Доусон* представили научному сообществу *модель «сэндвича»*, которая говорит о том, что в основе мембраны лежит липидный бислой, по обеим сторонам от которого находятся сплошные слои белков, внутри бислоя ничего нет. Первые электронно-микроскопические исследования 1950-х гг. XX века подтвердили эту теорию – на микрофотографиях были видны два

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

электронно-плотных слоя – белковые молекулы и головки липидов – и один электронно-прозрачный слой между ними – хвосты липидов. Робертсон сформулировал в 1960 году теорию унитарной биологической мембраны, в которой постулировалось трехслойное строение всех клеточных мембран.

Но постепенно накапливались аргументы против «бутербродной модели»:

- накапливались сведения о глобулярности плазматической мембраны;
- оказалось, что структура мембраны при электронной микроскопии зависит от способа ее фиксации;
- плазматическая мембрана может различаться по структуре даже в одной клетке, например в головке, шейке и хвосте сперматозоида;
- «бутербродная» модель термодинамически не выгодна – для поддержания такой структуры нужно затрачивать большое количество энергии, и протащить вещество через мембрану очень сложно;
- количество белков, связанных с мембраной электростатически, очень небольшое, в основном белки очень тяжело выделить из мембраны, так как они погружены в нее.

Все это привело к созданию в 1972 году Сингером и Николсоном жидкостно-мозаичной модели строения мембраны. Согласно этой модели, белки в мембране не образуют сплошной слой на поверхности, а делятся на *интегральные*¹, *полуинтегральные* и *периферические*. Периферические белки действительно находятся на поверхности мембраны и связаны с полярными головками мембранных липидов электростатическими взаимодействиями, но никогда не образуют сплошной слой. Доказательствами жидкости мембраны служат методы FRAP, FLIP и соматическая гибридизация клеток, мозаичности – метод замораживания-скалывания, при котором на сколе мембраны видны бугорки и ямки, так как белки не расщепляются, а целиком отходят в один из слоев мембраны.

Основные факты о строении клеточной мембраны

Мембраны (общая характеристика). Липиды мембран:

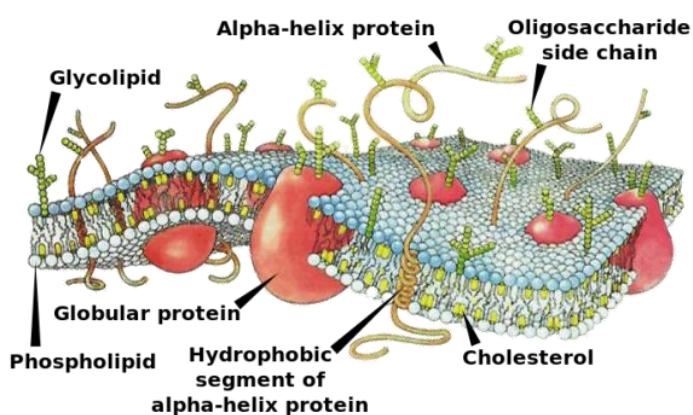


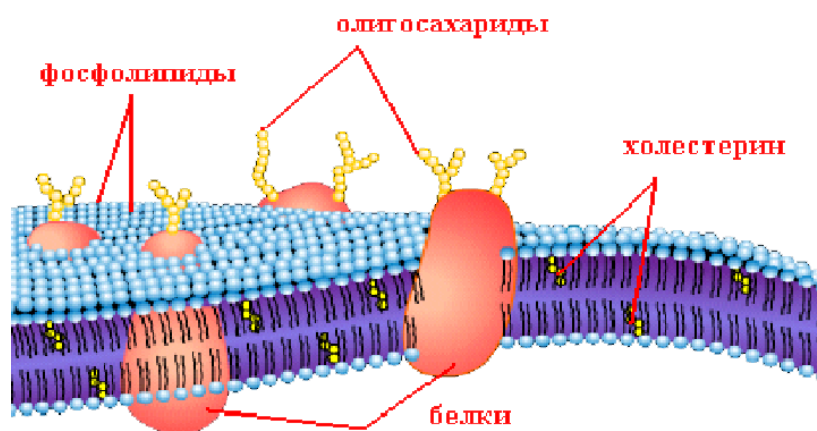
Рис. 3.1. Изображение клеточной мембраны

К клеточным мембранам (рис. 3.1) относятся *плазмолемма*, *кариолемма*, *мембраны митохондрий*, *ЭПС*, *аппарат Гольджи*, *лизосома*, *пероксисома*. Общей чертой всех мембран клетки является то, что они представляют собой тонкие (6–10 нм) пласты липопротеиновой природы (липиды в комплексе с белками). Основными химическими компонентами клеточных мембран являются липиды (40%) и белки (60%); кроме того, во многих мембранах обна-

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

ружены углеводы (5–10%). Плазматическая мембрана окружает каждую клетку, определяет ее размер и обеспечивает сохранение различий между содержимым клетки и внешней средой. Мембрана служит высокоизбирательным фильтром и отвечает за активный транспорт веществ, то есть поступление в клетку питательных веществ и вывод наружу вредных продуктов жизнедеятельности. Наконец, мембрана ответственна за восприятие внешних сигналов, позволяет клетке реагировать на внешние изменения. Все биологические мембраны представляют собой ансамбли липидных и белковых молекул, удерживаемых вместе с помощью нековалентных взаимодействий.

Основу любой молекулярной мембраны составляют молекулы **липидов**, образующих бислой. К **липидам** относится большая группа органических веществ, обладающих плохой растворимостью в воде (гидрофобность) и хорошей растворимостью в органических растворителях и жирах (липофильность). Состав липидов в разных мембранах неодинаков. Например, плазматическая мембрана, в отличие



Схематическое строение клеточной мембраны

от мембран эндоплазматической сети и митохондрий обогащена холестерином. Характерными представителями липидов, встречающихся в клеточных мембранах, являются **фосфолипиды** (глицерофосфатиды), **сфингомиелины** и из стероидных липидов – **холестерин**.

Особенностью липидов является разделение их молекул на две функционально различные части: **гидрофобные** не несущие зарядов неполярные «хвосты», состоящие из жирных кислот, и **гидрофильные** заряженные полярные «головки». Это определяет способность липидов самопроизвольно образовывать двухслойные (билипидные) мембранные структуры толщиной 5–7 нм.

Белки мембран:

Хотя основные свойства биологических мембран определяются свойствами липидного бислоя, но большинство специфических функций обеспечивается **мембранными белками** (рис. 3.2). Большинство из них пронизывают бислой в виде одиночной α -спирали, но есть и такие, которые пересекают его несколько раз. Многие мембранные белки состоят из *двух частей*: из *участков, богатых полярными* (несущими заряд) *аминокислотами*, и *участков, обогащенных неполярными аминокислотами* (глицин, аланин, валин, лейцин). Такие белки в липидных слоях мембран располагаются так, что их неполярные концы как бы погружены в «жирную» часть мембраны, где находятся гидрофобные участки липидов. Полярная (гидрофильная) же часть этих белков взаимодействует с головками липидов и обращена в сторону водной фазы. Эти белки как бы пронизывают мембрану, их называют **интегральными белками мембран**.

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

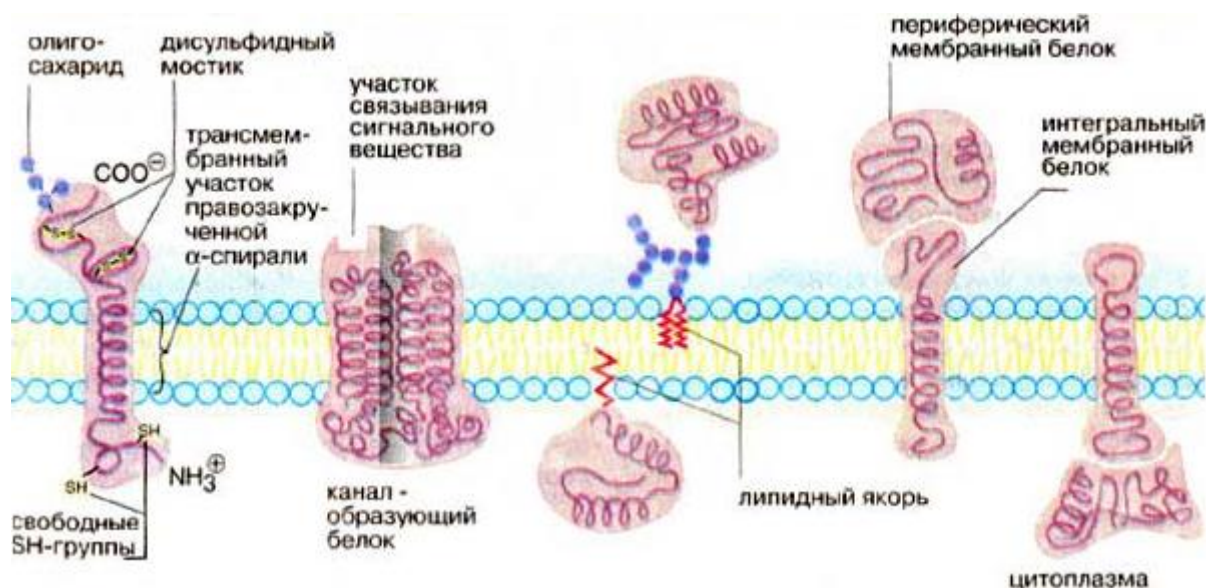


Рис. 3.2. Мембранные белки

Интересный факт

Интегральные белки (гликофорины, АТФазы, цитохром *b*, родопсин, бактериородопсин и др.):

- выделяют из мембраны экстракцией органическими растворителями;
- связываются с неполярными участками мембранных белков, контактирующими с гидрофобной областью бислоя;
- особенность структуры: высокое содержание α -спиральных участков и участков с конформацией статистического клубка;
- степень погружения интегральных белков в липидной матрице определяется их аминокислотным составом (количеством аминокислотных остатков с неполярными боковыми радикалами) и трехмерной пространственной структурой;
- выполняют в мембране транспортную, рецепторную и ферментативную функции.

Кроме интегральных белков, существуют **белки**, частично встроенные в мембрану – **полуинтегральные** и **примембранные**, не встроенные в билипидный слой.

По биологической роли белки мембран можно разделить на *белки-ферменты*, *белки-переносчики*, *рецепторные* и *структурные белки*. С помощью белков осуществляется транспорт через мембрану многих веществ. Многие из примембранных белков связаны нековалентными взаимодействиями с трансмембранными белками, но есть и такие, которые имеют ковалентную связь с молекулами липидов.

Большинство мембранных белков, так же как и липидов, способны свободно перемещаться в плоскости мембраны. Известно два вида движения белков и липидов в мембране – это, так называемые, *латеральная диффузия*² и *флип-флоп*. **Латеральная диффузия** – это хаотическое тепловое перемещение мо-

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

лекул липидов и белков в плоскости мембраны. **Флип-флоп** – это диффузия молекул мембранных фосфолипидов поперек мембраны, но он происходит гораздо реже, чем латеральная диффузия. Известно, что одна молекула липида совершает флип-флоп раз в две недели, в то время, как та же молекула диффундирует в плоскости липидного слоя за одну секунду на расстояние, равное длине большой бактериальной клетки.

Интересный факт

Периферические белки (*гексокиназа, цитохром с, актин, миозин* и др.):

- выделение: промывание мембран буферными растворами с низкой ионной силой, с низким или высоким значением pH, в присутствии растворов хелатирующих агентов (ЭДТА) для связывания двухзарядных катионов;
- контактируют с поверхностью мембраны в основном за счет слабых электростатических взаимодействий с полярными головками липидных молекул;
- дополнительно выделяют две группы периферических белков: *собственно периферические* (связаны с мембраной электростатическими и гидрофобными силами) и *поверхностные* (прикрепляются к мембране только за счет электростатических взаимодействий).

Белки могут пронизывать мембрану насквозь или частично или целиком погружаться в липидный слой. Глобулы белков плавают в липидном слое мембраны, их подвижность зависит от фазового состояния липидов и вязкости мембраны. Белки обеспечивают выполнение специфических функций мембран. Поэтому содержание и типы белков в различных мембранах значительно варьируются. Соблюдается **правило**: плотность мембран прямо пропорциональна содержанию в них белка.

Способы прикрепления белков к мембране (см. рис. 3.3):

1. Связывание с «якорными» белками, погруженными в бислой (*сукцинатдегидрогеназа, некоторые белки цитоскелета*).
2. Связывание с поверхностью бислоя (электростатическая или гидрофобная природа), но практически без погружения в бислой (*пируватоксидаза, фосфолипаза*).
3. Связывание с помощью гидрофобного «якоря» (*цитохром b5* имеет короткий концевой сегмент из неполярных аминокислотных остатков). Некоторые белки используют в качестве «якоря» ковалентно связанные с ними жирные кислоты или фосфолипиды (*щелочная фосфатаза эукариот*).
4. Пересечение мембраны трансмембранными белками. *Гликофорин* имеет одиночный трансмембранный сегмент, *лактопермеаза* и *бактериородопсин* – несколько.

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

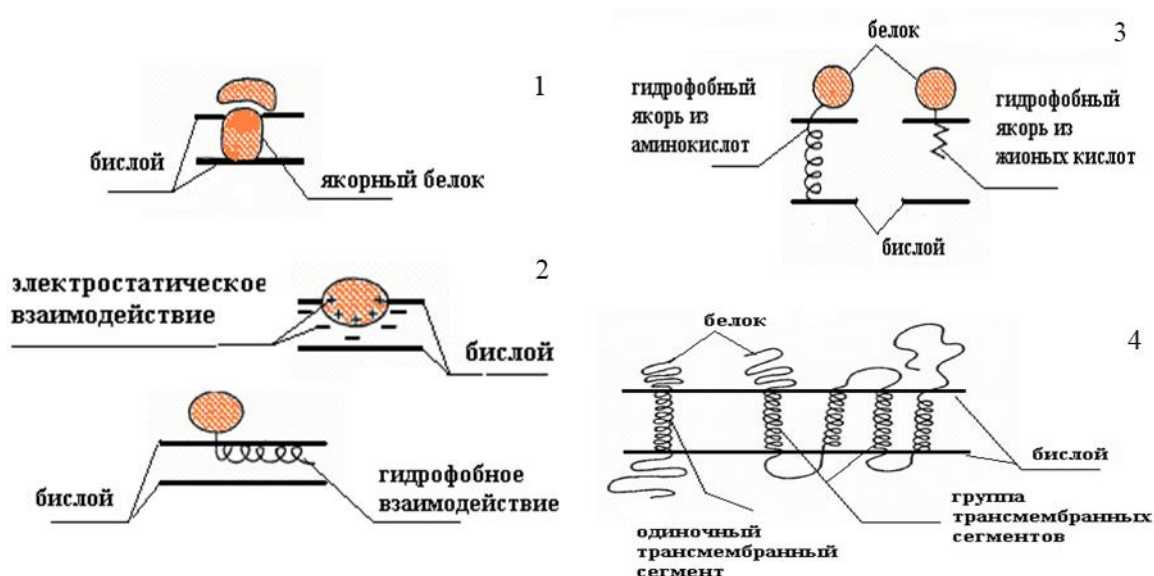


Рис. 3.3. Способы прикрепления белков к мембране

Углеводы мембран:

Углеводы мембран – это полисахаридные и олигосахаридные цепи, ковалентно присоединенные к мембранным липидам и белкам. Такие вещества называются, соответственно, **гликолипидами** и **гликопротеидами** (рис. 3.4). Углеводы всегда располагаются на той стороне мембраны, которая не контактирует с цитозолем³. То есть, на внешних (плазматических) мембранах они присоединяются снаружи клетки. Функция углеводов клеточной поверхности пока неизвестна, но представляется вероятным, что некоторые из них принимают участие в процессах межклеточного узнавания.

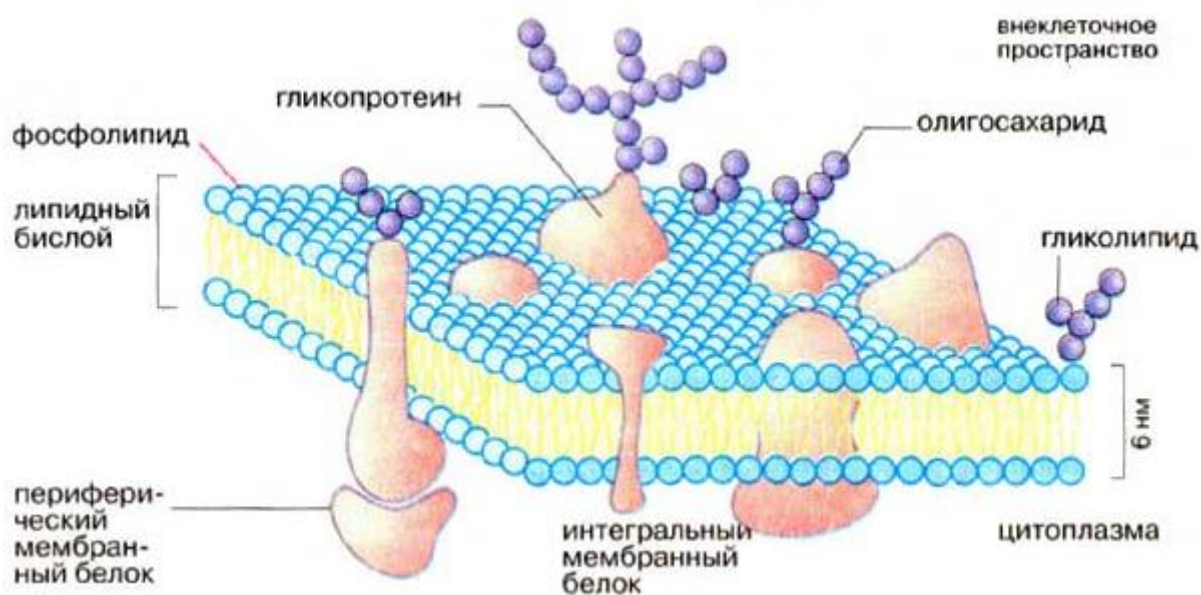


Рис. 3.4. Структура плазматической мембраны

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

Свойства мембран:

Как бы ни было велико различие между мембранами по количеству и составу их липидов, белков и углеводов, мембраны обладают рядом общих свойств, определяемых их основной структурой. Все мембраны являются барьерными структурами, резко ограничивающими свободную диффузию веществ между цитоплазмой и средой, с одной стороны, и между матриксом и содержимым мембранных органелл, с другой. Особенность же специфических функциональных нагрузок каждой мембраны определяется свойствами и особенностями белковых компонентов, большая часть из которых представляет собой ферменты или ферментные системы. Большую роль в функционировании мембран играют гликолипиды и гликопротеиды надмембранного слоя.

Перенос молекул через мембрану

1. Пассивный транспорт. Простая диффузия:

Так как внутренняя часть липидного слоя гидрофобна, он представляет собой практически непроницаемый барьер для большинства полярных молекул. Вследствие наличия этого барьера, предотвращается утечка содержимого клеток, однако из-за этого клетка была вынуждена создать специальные механизмы для транспорта растворимых в воде веществ через мембрану. Перенос малых водорастворимых молекул осуществляется при помощи специальных транспортных белков. Это особые трансмембранные белки, каждый из которых отвечает за транспорт определенных молекул или групп родственных молекул.

В клетках существуют также механизмы переноса через мембрану макромолекул (белков) и даже крупных частиц. Процесс поглощения макромолекул клеткой называется **эндоцитозом** (рис. 3.5). В общих чертах механизм его протекания таков: локальные участки плазматической мембраны впячиваются и замыкаются, образуя **эндоцитозный пузырек**, затем поглощенная частица обычно попадает в лизосомы и подвергается деградации.

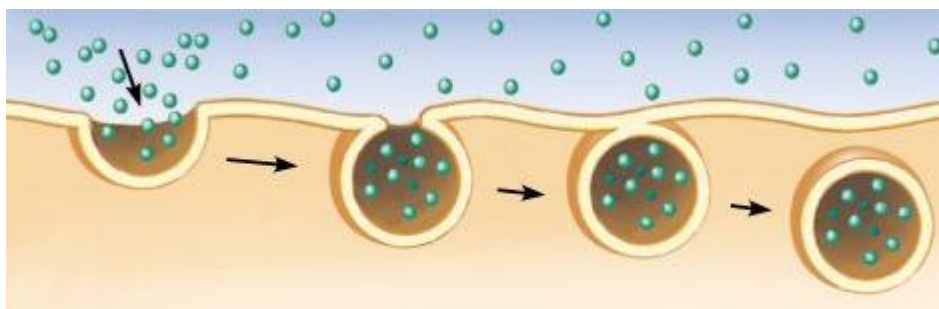


Рис. 3.5. Схема эндоцитоза

Пассивный транспорт – это перенос веществ из мест с большим значением электрохимического потенциала к местам с его меньшим значением.

При опытах с искусственными липидными бислоями было установлено, что чем меньше молекула и чем меньше она образует водородных связей, тем быст-

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

рее она диффундирует через мембрану. Итак, *чем меньше молекула и чем более она жирорастворима* (гидрофобна или неполярна), *тем быстрее она будет проникать через мембрану*. Диффузия веществ через липидный бислой вызывается *градиентом концентрации* в мембране. Через липидные и белковые поры сквозь мембрану проникают молекулы нерастворимых в липидах веществ и водорастворимые гидратированные ионы (окруженные молекулами воды). Малые неполярные молекулы легко растворимы и быстро диффундируют. Незаряженные полярные молекулы при небольших размерах также растворимы и диффундируют. Важно, что вода очень быстро проникает через липидный бислой несмотря на то, что она относительно нерастворима в жирах. Это происходит из-за того, что ее молекула мала и электрически нейтральна.

Осмоз – это преимущественное движение молекул воды через полупроницаемые мембраны (непроницаемые для растворенного вещества и проницаемые для воды) из мест с меньшей концентрацией растворенного вещества в места с большей концентрацией. Осмос – это, по сути дела, простая диффузия воды из мест с ее большей концентрацией, в места с меньшей концентрацией воды. Осмос играет большую роль во многих биологических явлениях. Явление осмоса обуславливает гемолиз эритроцитов в гипотонических растворах.

Итак, мембраны могут пропускать воду и неполярные молекулы за счет **простой диффузии**.

2. Облегченная диффузия:

Но клетке необходимо обеспечить транспортировку таких веществ, как сахара, аминокислоты, нуклеотиды, а также многих других полярных молекул. Как уже говорилось, за перенос подобных веществ ответственны специальные мембранные транспортные белки. Такой вид пассивного транспорта называется **облегченной диффузией**. Каждый из них предназначен для определенного класса молекул, а иногда и для определенной разновидности молекул. Первые доказательства специфичности транспортных белков были получены, когда обнаружилось, что мутации в одном гене у бактерий приводят к потере способности транспортировать определенные сахара через плазматическую мембрану. У человека есть болезнь цистинурия, при которой отсутствует способность транспортировать некоторые аминокислоты, в частности цистин, из мочи или кишечника в кровь, – в результате в почках образуются цистиновые камни. Все изученные транспортные белки являются трансмембранными белками, полипептидная цепь которых пересекает липидный бислой несколько раз. Все они обеспечивают перенос молекул через мембрану, формируя в ней сквозные проходы. Если молекула не заряжена, то направление ее диффузии определяется разностью концентраций по обеим сторонам мембраны или градиентом концентрации. В то же время на направление движения заряженной молекулы будет влиять еще и разность потенциалов на сторонах мембраны или *мембранный потенциал* (обычно внутренняя сторона мембраны заряжена отрицательно относительно наружной). Учитывая концентрационный и электрический градиенты, многие белки-переносчики позволяют растворенным веществам проходить через мембраны только пассивно, то есть в направлении электрохимического градиента.

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

3. Принципы работы белка–переносчика:

Рассмотрим подробнее работу **белка–переносчика**, обеспечивающего пассивный транспорт веществ через клеточную мембрану. Процесс, с помощью которого белки–переносчики связывают и транспортируют растворенные молекулы, напоминает ферментативную реакцию. В белках–переносчиках всех типов имеются участки связывания для транспортируемой молекулы. Когда белок насыщен, скорость транспортировки максимальна. Связывание может быть блокируемо как конкурентными ингибиторами (конкурирующими за тот же участок связывания), так и неконкурентными ингибиторами, связывающимися в другом месте и влияющими на структуру переносчика. Молекулярный механизм работы белков–переносчиков пока не известен. Предполагается, что они переносят молекулы, претерпевая обратимые конформационные изменения, которые позволяют их участкам связывания располагаться попеременно то на одной, то на другой стороне мембраны. Белок–переносчик может состоять в двух конформационных состояниях «пинг» и «понг». Переход между ними осуществляется случайным образом и полностью обратим. Однако, вероятность связывания молекулы транспортируемого вещества с белком гораздо выше в состоянии «пинг». Поэтому молекул, перемещенных в клетку, будет гораздо больше чем тех, которые ее покинут. Происходит транспорт вещества по электрохимическому градиенту.

Некоторые транспортные белки просто переносят какое-либо растворенное вещество с одной стороны мембраны на другую. Такой перенос называется **унипортом**. Другие белки являются контранспортными системами. В них устанавливаются следующие закономерности:

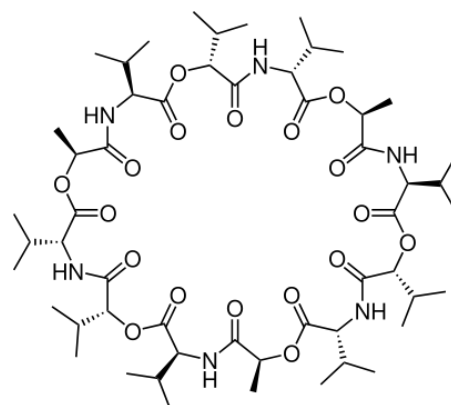
- перенос одного вещества зависит от одновременного (последовательного) переноса другого вещества в том же направлении (**симпорт**);
- перенос одного вещества зависит от одновременного (последовательного) переноса другого вещества в противоположном направлении (**антипорт**).

Например, большинство животных клеток поглощает глюкозу из внеклеточной жидкости, где ее концентрация высока, путем пассивного транспорта, осуществляемого белком, который работает как унипорт. В то же время, клетки кишечника и почек поглощают ее из люменального пространства кишечника и из почечных канальцев, где ее концентрация очень мала, с помощью симпорта глюкозы и ионов натрия.

Разновидностью облегченной диффузии является **транспорт с помощью неподвижных молекул–переносчиков**, фиксированных определенным образом поперек мембраны. При этом молекула переносимого вещества передается от одной молекулы переносчика к другой, как по эстафете.

Примером белков–переносчиков может служить **валиномицин** – переносчик ионов калия. Молекула валиномицина имеет форму манжетки, устланной внутри полярными группами, а снаружи – неполярными.

В силу особенности своего химического строения, валиномицин способен образовывать комп-



Валиномицин

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

лекс с ионами калия, попадающими внутрь молекулы-манжетки, и с другой стороны, валиномицин растворим в липидной фазе мембраны, так как снаружи его молекула неполярна. Молекулы валиномицина, оказавшиеся у поверхности мембраны, могут захватывать из окружающего раствора ионы калия. Диффундируя в мембране, молекулы переносят калий через мембрану, и некоторые из них отдают ионы в раствор по другую сторону мембраны. Таким образом и происходит перенос иона калия через мембрану валиномицином.

Отличия облегченной диффузии от простой:

1. Перенос вещества с участием переносчика происходит значительно быстрее.
2. Облегченная диффузия обладает свойством насыщения: при увеличении концентрации с одной стороны мембраны плотность потока вещества возрастает лишь до некоторого предела, когда все молекулы переносчика уже заняты.
3. При облегченной диффузии наблюдается конкуренция переносимых веществ в тех случаях, когда переносчиком переносятся разные вещества; при этом одни вещества переносятся лучше, чем другие, и добавление одних веществ затрудняет транспорт других. Так из сахаров глюкоза переносится лучше, чем фруктоза, фруктоза лучше, чем ксилоза, а ксилоза лучше, чем арабиноза и. т.д.
4. Есть вещества, блокирующие облегченную диффузию – они образуют прочный комплекс с молекулами переносчика, например, флоридзин подавляет транспорт сахаров через биологическую мембрану.

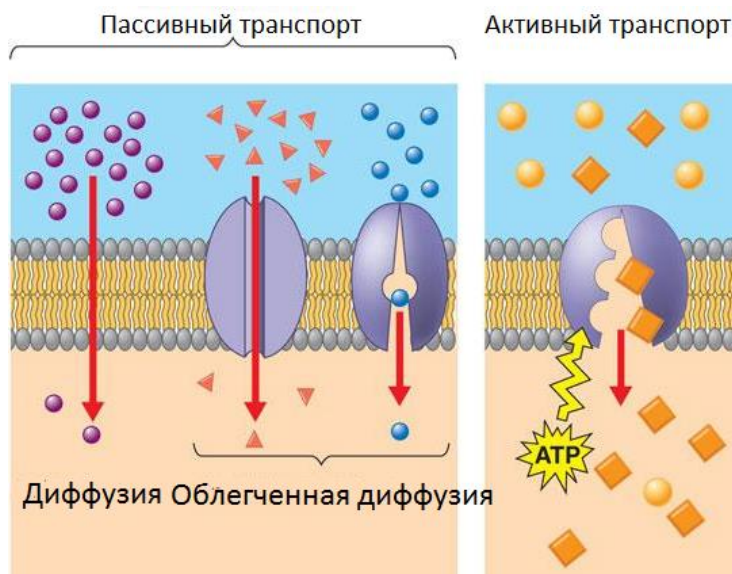
4. Фильтрация:

Фильтрацией называется движение раствора через поры в мембране под действием *градиента давления*. Она играет важную роль в процессах переноса воды через стенки кровеносных сосудов. Итак, мы рассмотрели основные виды пассивного транспорта молекул через биологические мембраны.

5. Активный транспорт. Na^+/K^+ -насос:

Часто бывает необходимым обеспечить перенос через мембрану молекул против их электрохимического градиента. Такой процесс называется **активным транспортом** и осуществляется белками-переносчиками, деятельность которых требует затрат энергии. Если связать белок-переносчик с источником энергии, можно получить механизм, обеспечивающий активный транспорт веществ через мембрану. Одним из главных источников энергии в клетке является гидролиз АТФ до АДФ и фосфата. На этом явлении

основан важный для жизнедеятельности клетки механизм **Na^+/K^+ -насос** (рис. 3.6). Он служит прекрасным примером активного транспорта ионов. Концентра-



РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

ция K^+ внутри клетки в 10–20 раз выше, чем снаружи. Для Na^+ картина противоположная. Такую разницу концентраций обеспечивает работа Na^+/K^+ –насоса, который активно перекачивает ион Na^+ из клетки, а ион K^+ в клетку. Известно, что на работу Na^+/K^+ –насоса тратится почти треть всей энергии необходимой для жизнедеятельности клетки. Вышеуказанная разность концентраций поддерживается со следующими целями:

- 1) регулировка объема клеток за счет осмотических эффектов;
- 2) вторичный транспорт веществ (будет рассмотрен ниже). Опытным путем было установлено, что:

а) транспорт ионов Na^+ и K^+ тесно связан с гидролизом АТФ и не может осуществляться без него;

б) Na^+ и АТФ должны находиться внутри клетки, а K^+ снаружи;

в) вещество убаин ингибирует АТФазу только находясь вне клетки, где он конкурирует за участок связывания с ионом K^+ . Na^+/K^+ –АТФаза активно транспортирует Na^+ наружу а K^+ внутрь клетки. При гидролизе одной молекулы АТФ три иона Na^+ выкачиваются из клетки, а два иона K^+ попадают в нее.

По всей вероятности в Na^+/K^+ –насосе есть три участка связывания иона Na^+ и два участка связывания иона K^+ . Na^+/K^+ –насос можно заставить работать в противоположном направлении и синтезировать АТФ. Если увеличить концентрации ионов с соответствующих сторон от мембраны, они будут проходить через нее в соответствии со своими электрохимическими градиентами, а АТФ будет синтезироваться из ортофосфата и АДФ с помощью Na^+/K^+ –АТФазы.

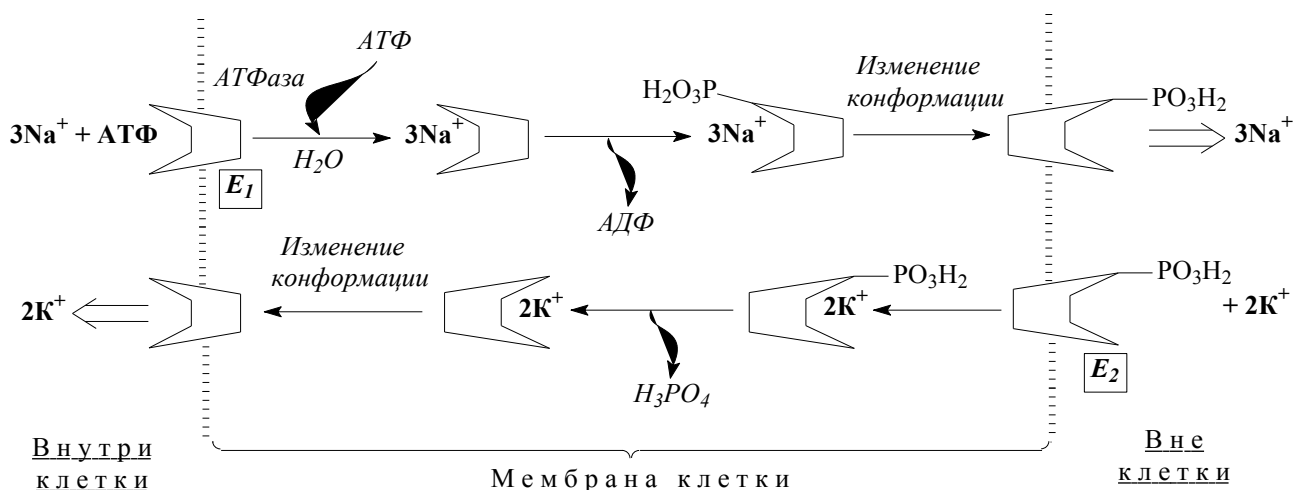


Рис. 3.6. Схема Na^+/K^+ –насоса

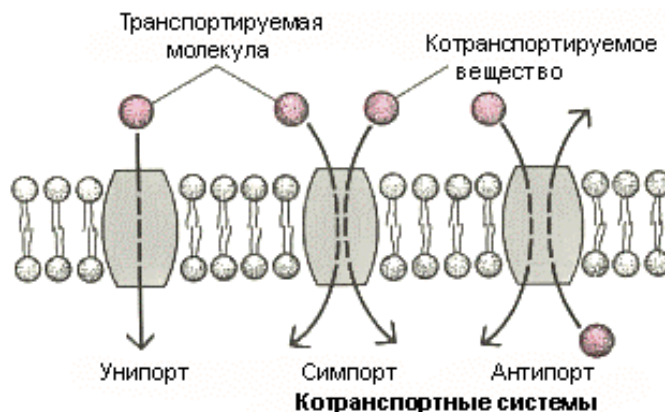
Роль Na^+/K^+ –насоса в поддержании допустимого осмотического давления в клетке:

Если бы у клетки не существовало систем регуляции осмотического давления, то концентрация растворенных веществ внутри нее оказалась бы больше их внешних концентраций. Тогда концентрация воды в клетке была бы меньшей, чем ее концентрация снаружи. Вследствие этого, происходил бы постоянный приток воды в клетку и ее разрыв. К счастью, животные клетки и бактерии контролируют осмотическое давление в своих клетках с помощью активного выка-

чивания неорганических ионов, таких как Na^+ . Поэтому их общая концентрация внутри клетки ниже чем снаружи. Клетки растений имеют жесткие стенки, которые предохраняют их от набухания. Многие простейшие избегают разрыва от поступающей внутрь клетки воды с помощью специальных механизмов, которые регулярно выбрасывают поступающую воду.

6. Транспорт за счет ионных градиентов. Симпорт, антипорт:

Другим важным видом активного транспорта является **активный транспорт с помощью ионных градиентов**. Такой тип проникновения через мембрану осуществляют некоторые транспортные белки, работающие по принципу *симпорта* или *антипорта* с какими-нибудь ионами, электрохимический градиент которых достаточно высок. В животных клетках контранспортируемым ионом обычно является Na^+ . Его электрохимический градиент обеспечивает энергией активный транспорт других молекул. Для примера рассмотрим работу насоса, который перекачивает глюкозу. Насос случайным образом осциллирует между состояниями «пинг» и «понг». Na^+ связывается с белком в обоих его состояниях и при этом увеличивает сродство последнего к глюкозе. Вне клетки присоединение Na^+ , а значит и глюкозы, происходит чаще, чем внутри. Поэтому глюкоза перекачивается в клетку. Итак, наряду с пассивным транспортом ионов Na^+ происходит симпорт глюкозы. Строго говоря, необходимая энергия для работы этого механизма запасается в ходе работы Na^+/K^+ -насоса в виде электрохимического потенциала ионов Na^+ . У бактерий и растений большинство систем активного транспорта такого вида используют в качестве контранспортируемого иона ион H^+ . К примеру, транспорт большей части сахаров и аминокислот в бактериальные клетки обусловлен градиентом H^+ .



7. Транспорт, путем векторного переноса групп:

Один из самых интересных способов активного транспорта состоит в том, чтобы каким-либо образом удержать внутри клетки молекулу, вошедшую туда в соответствии со своим электрохимическим потенциалом. Так, некоторые бактерии фосфорилируют молекулы отдельных сахаров, в результате чего они заряжаются и не могут выйти обратно. Такой вид транспорта называется **векторным переносом групп**.

8. Сквозной транспорт веществ через клетки кишечника:

Для **сквозного транспорта веществ** через клетку существуют особые механизмы. Например, в плазматической мембране клеток эпителия кишечника белки-переносчики распределены ассиметрично. Благодаря этому, обеспечивается транспорт глюкозы сквозь клетку во внеклеточную жидкость, откуда она поступает в кровь. Глюкоза проникает в клетку с помощью симпорта, контранс-

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

портным ионом в котором является Na^+ , и выходит из нее путем облегченной диффузии с помощью другого транспортного белка.

9. Обменники. Регулировка pH:

Рассмотрим некоторые дополнительные функции транспортеров, работающих по принципу антипорта. Почти все клетки позвоночных имеют в составе своей плазматической мембраны Na^+/H^+ -переносчик-обменник. Этот механизм регулирует pH внутри клетки. Вывод ионов H^+ из клетки сопряжен с транспортировкой в нее ионов Na^+ . При этом увеличивается значение pH внутри клетки. Такой обменник имеет особый регуляторный участок, который активизирует его работу при уменьшении pH. Наряду с этим, у многих клеток есть механизм, обеспечивающий обратный эффект. Это Cl^-/HCO^- -обменник, который уменьшает значение pH.

10. Взаимодействие некоторых гормонов с клеткой:

Одним из самых интересных примеров транспорта веществ через биологические мембраны является **взаимодействие гормонов с клеткой**. Как известно, гормонами называют специфические химические соединения, которые оказывают значительное влияние на процессы обмена веществ и функционирование органов. В отличие от ферментов или витаминов гормоны не изменяют скорость отдельных реакций, а существенно влияют на некие фундаментальные процессы в организме, которые затем сказываются на самых различных сторонах жизнедеятельности организма.

Некоторые виды гормонов проникают в клетку и регулируют в ней синтез информационных РНК. Другие гормоны, называемые пептидными (инсулин, гормон роста) взаимодействуют со специальными мембранными белками, которые, в свою очередь, продуцируют в клетке вещества, влияющие на некоторые происходящие в ней процессы.

Вопросы и задания

1. Липиды в клеточной мембране расположены послойно. Сколько таких липидных слоев содержится в мембране?
2. При возбуждении клетки ионы натрия и калия быстро перемещаются через наружную плазматическую мембрану клетки: ионы натрия – внутрь клетки, а ионы калия – наружу. Назовите вид транспорта этих ионов во время возбуждения.
3. Какие по растворимости в воде участки молекул фосфолипидов расположены в наружной плазматической мембране на поверхности, обращенной в сторону цитоплазмы клеток: гидрофильные или гидрофобные?
4. Назовите класс химических соединений, который входит в состав наружной плазматической мембраны и, обладая гидрофобностью, служит основным барьером для проникновения в клетку воды и гидрофильных соединений.
5. В какую сторону перемещаются молекулы растворенного вещества в процессе диффузии: в сторону большей концентрации или меньшей концентрации растворенного вещества?

РАЗДЕЛ 3. МЕМБРАНЫ, ТРАНСПОРТ

Глоссарий

- 1. Интегральные белки** – глобулярные амфифильные макромолекулы, взаимодействуют как с гидрофобными, так и с гидрофильными компонентами мембраны.
- 2. Диффузия** – распространение молекул или атомов одного вещества между молекулами или атомами другого, приводящее к самопроизвольному выравниванию их концентраций по всему занимаемому объему.
- 3. Цитозоль (внутриклеточная жидкость, матрикс цитоплазмы, гиалоплазма)** – жидкость, находящаяся внутри клеток.

Литература

1. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Пасечник В.И. и др. Биофизика. – М.: Арктос-Вика-пресс, 1996.
2. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. Гистология. – М.: Медицина, 1999.
3. Албертс Б., Брэй Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. В 3-х томах. – М.: Мир, 1994. – Т. 1.
4. Филиппович Ю.Б. Основы биохимии. – М.: Высшая школа, 1985.

РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ



Автор: Серебрякова Мария Константиновна.

Область научных интересов: антиоксидантные свойства желчных пигментов, биохимия биологических процессов.

Научные достижения: 4 статьи в ведущих российских и зарубежных, более 17 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Введение

Ионные насосы появились в результате эволюционного приспособления организмов к изменению ионного состава внешней среды. По мнению американского ученого биохимика *Даррила Греннера* [1], появившиеся белки наилучшим образом функционировали в среде первичного океана, содержащей преимущественно K^+ и Mg^{2+} . Со временем состав океана изменился, и преобладающими ионами стали Na^+ и Ca^{2+} . Поэтому потребовался механизм, ограничивающий концентрации этих ионов в клетках, но сохраняющий в них K^+ и Mg^{2+} . Этим механизмом стали *натриевый* и *кальциевый насосы*. Последний способен поддерживать между цитозолем и внеклеточной жидкостью 1000–кратный градиент концентрации Ca^{2+} . В итоге, сейчас у всех многоклеточных организмов Na^+ и Ca^{2+} оказались основными ионами внеклеточной среды. Именно эти ионы передают сигналы внеклеточных посредников – гормонов и нейромедиаторов внутрь клетки, выполняя функции внутриклеточных медиаторов. Взаимодействие гормонов и нейромедиаторов с мембраной клетки приводит к открытию мембранных каналов и транспорту через них ионов Na^+ и Ca^{2+} . В результате, посредством быстрых кратковременных изменений тока ионов через плазматическую мембрану и между внутриклеточными компартментами¹ осуществляется контроль за множеством метаболических и нейронных процессов.



Ионные насосы – это молекулярные структуры, локализованные в мембране и способные транспортировать вещества за счет энергии, высвобождаемой при гидролизе АТФ или любого другого высокоэнергетического соединения.

Работе биологических насосов свойственны некоторые специфические особенности. Прежде всего – *движение ионов против ожидаемого направления диффузии*, сопряженное с параллельным гидролизом АТФ. При этом скорость переноса ионов чувствительна к температуре, а стимуляторы или ингибиторы дей-

РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ

ствуют асимметрично, то есть с внутренней и с наружной стороны мембраны по-разному. Главным характерным свойством ионных насосов является перенос ионов индивидуального типа только в одном направлении, то есть векторно.

Ионные насосы являются основным препятствием для повышения энтропии в биосфере. Выделяют *три основных вида насосов*:

- 1) протонный;
- 2) натриевый;
- 3) кальциевый.

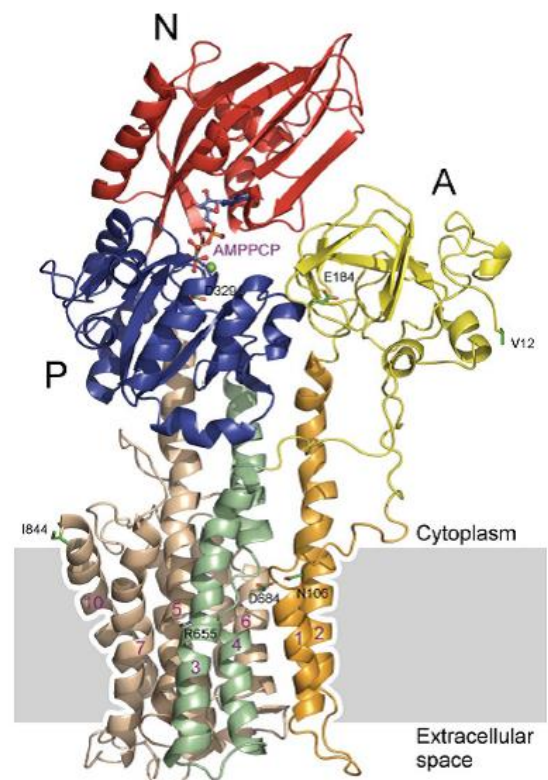
Важная роль активного транспорта ионов заключается в поддержании мембранного потенциала на возбудимых мембранах, нормального функционирования нервных клеток и избежание солевого стресса клетки.

Протонные насосы переносят ионы H^+ против сил электродиффузии за счет энергии АТФ или других источников энергии. Тем самым генерируется электрический и химический градиент, который может быть использован как энергия для различных биохимических реакций. К примеру, поглощение растениями минералов из почвы, транспорт органических молекул через мембрану клетки. Встречается протонный насос практически во всех живых организмах, в отличие от натриевого и кальциевого насосов, которые обнаружены только у животных. Натриевый насос связан с работой, в первую очередь, нервной и соединительной ткани, а кальциевый выявлен только в мышечной ткани. Рассмотрим механизм действия биологических насосов подробнее.

Протонный насос

Как уже отмечалось выше, *протонный насос* встречается практически во всей живой природе. Однако его структура и функции немного отличаются в зависимости от организма.

К примеру, **H^+ -АТФаза** (*P*-type H^+ -ATPase) создает электрохимический градиент² в плазматической мембране растений, грибов, простейших, а также многих прокариот. Благодаря этому происходит поглощение большинства метаболитов, а также реакции на окружающую среду (к примеру, движение листьев у растений). *Протонная помпа* (*протоновый насос*, H^+/K^+ -АТФаза, *водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза*³) – это фермент, выполняющий важнейшую роль при секреции соляной кислоты в желудке.



РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ



где H_{in}^+ – внутриклеточные протоны; H_{out}^+ – внеклеточные протоны.

В настоящее время структура H^+ –АТФазы недостаточно точно изучена. Известно, что H^+ –АТФаза (АНА2) растения *Arabidopsis thaliana* (Резуховидка Таля) имеет три цитозольных домена, соответствующих центрам связывания нуклеотидов N (красный), фосфорилирования Р (синий) и источника механического движения А (желтый) (рис. 4.1). Также есть десять трансмембранных спиралей [2].



Интересный факт

Резуховидка Талья – это цветочное растение. Из-за короткого цикла развития является удобным модельным организмом в молекулярно-биологических, генетических и физиологических исследованиях, где известна под транслитерацией родового латинского названия – арабидопсис. Геном арабидопсиса является одним из наименьших геномов цветковых растений (меньшие геномы только у растений рода генлисея (*Genlisea*) семейства Пузырчатковые) и первым секвенированным геномом растения.

Водородно–калиевая аденозинтрифосфатаза (H^+/K^+ –АТФаза) – это другой протонный насос, функционирующий в организме животных, преимущественно в желудке. Играет важнейшую роль при секреции соляной кислоты в желудке. H^+/K^+ –АТФаза составляет большинство из молекул белков *апикальных* (направленных в просвет желудка) *мембран* париетальных клеток. Основная функция этих клеток заключается в продуцировании соляной кислоты. *Париетальные (обкладочные) клетки* располагаются в главных железах желудка.

H^+/K^+ –АТФаза состоит из субъединиц двух типов:

- α -субъединицы – полипептида, выполняющего каталитическую функцию;
- β -субъединицы – гликопротеина с невыясненной до конца функцией.

Полипептидная цепь α -субъединицы несколько раз пересекает мембрану, образуя пять трансмембранных петель. N- и C-концы α -субъединицы находятся в цитоплазме. Значительная часть полипептидной цепи (около 800 аминокислот) образует большой цитоплазматический домен, в котором расположен активный центр фермента, где и происходит гидролиз АТФ. Катионы перемещаются через мембрану сквозь канал, который формируется трансмембранными петлями. N-конец β -субъединицы находится внутри цитоплазмы, ее полипептидная цепь пересекает мембрану только один раз. Большая часть β -субъединицы располагается с внеклеточной стороны мембраны. На ней расположены участки, подвергающиеся гликозилированию (рис. 4.2).

Протонный насос осуществляет гидролиз АТФ до АДФ и неорганического фосфата. Высвобождающаяся в процессе гидролиза энергия используется для

РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ

переноса катионов через мембрану против электрохимического градиента.

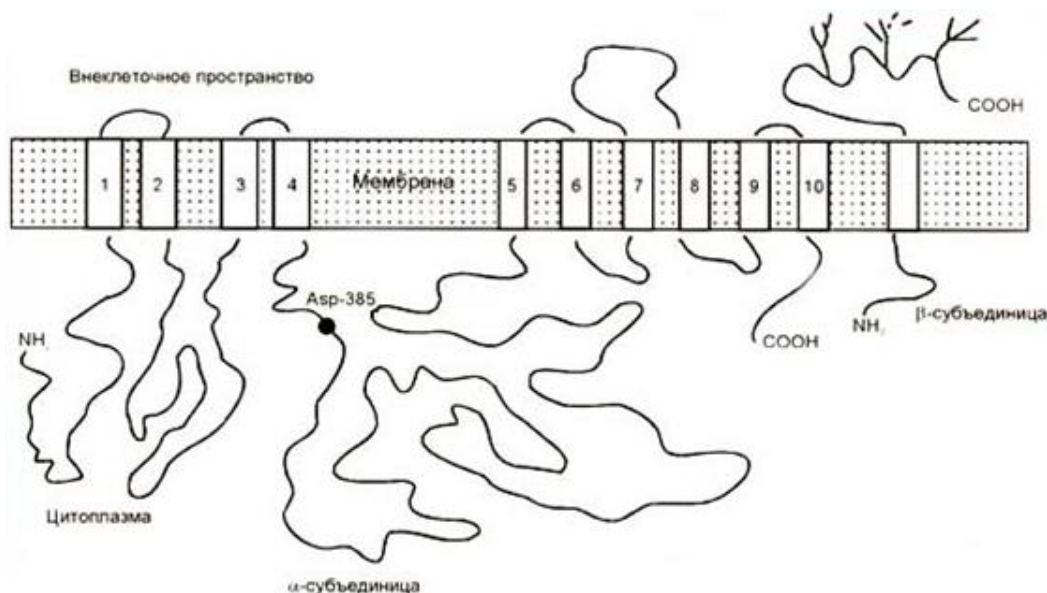


Рис. 4.2. Схема водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы

Конформация E_1 имеет высокое сродство к H^+ , а конформация E_2 – к катионам K^+ . В конформации E_1 , с ионсвязывающими центрами α -субъединицы, расположенными на цитоплазматической поверхности мембраны, связывается H^+ ,

после чего происходит фосфорилирование Asp-385, расположенного в активном центре фермента (образование формы E_1-P). Вследствие фосфорилирования закрываются створки канала, находящиеся на цитоплазматической стороне мембраны. Затем протоны перемещаются через мембрану, что приводит к изменению конформации фермента (переход E_1-P в E_2-P). В этом состоянии открываются створки канала с люминальной (внеклеточной) стороны. После этого протоны высвобождаются из катионсвязывающих участков фермента, а ионы K^+ связываются с катионсвязывающими центрами на люминальной поверхности мембраны. Связывание K^+ с E_2-P формой фермента активирует гидролиз ацилфосфатной связи и высвобождение неорганического фосфата. Вслед за этим происходит закрывание створок канала с внеклеточной стороны, и ионы калия с внеклеточной поверхности мембраны перемещаются на цитоплазматическую. Связывание АТФ приводит к тому, что фермент претерпевает изменение конформаций (из E_2 переходит в E_1), и ионы K^+ высвобождаются в цитоплазму, после чего цикл может повториться [3] (рис. 4.3).

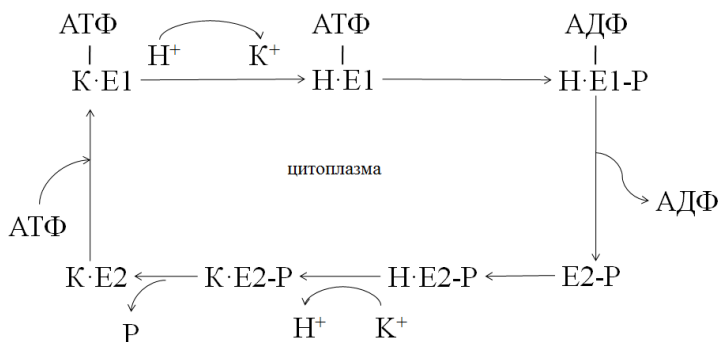
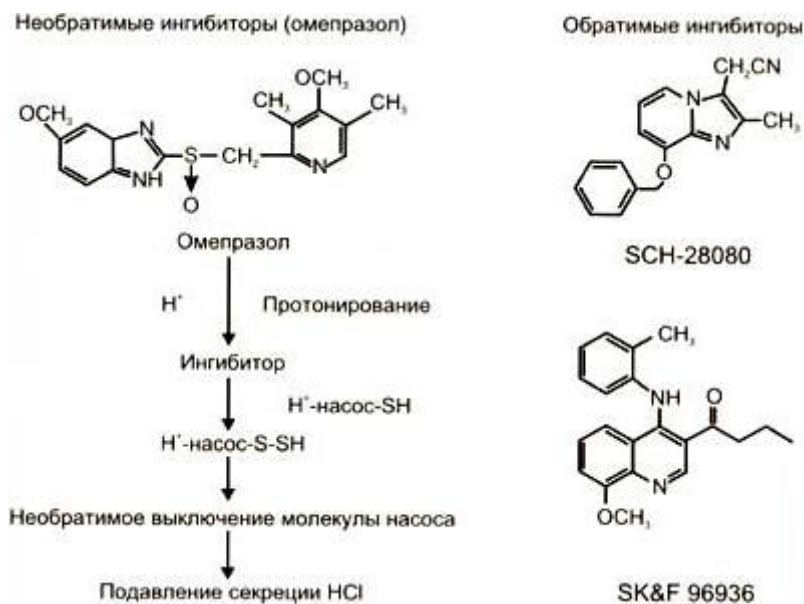


Рис. 4.3. Каталитический цикл H^+/K^+ -АТФазы

РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ

Ингибиторы протонного насоса:

Активность H^+/K^+ -АТФазы (протонная помпа) специфически подавляется омепразолом и другими соединениями (лансопразол, пантопразол), являющимися замещенными производными бензимидазола. Эти соединения представляют собой слабые основания и широко используются для лечения кислотозависимых заболеваний желудка.



Накапливаясь в кислых компартментах клетки (лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы), главным образом во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, они связывают H^+ и претерпевают внутримолекулярные перестройки, превращаясь в собственно ингибитор, который ковалентно (необратимо) взаимодействует с SH-группами белка, расположенными на люминальной поверхности апикальной мембраны. Восстановление активности H^+/K^+ -АТФазы после обработки омепразолом происходит, главным образом, по мере синтеза новых молекул фермента, поэтому длительность вызванного им ингибирования зависит от скорости обновления фермента (половина молекул H^+/K^+ -АТФазы человека обновляется за 30–48 часов).

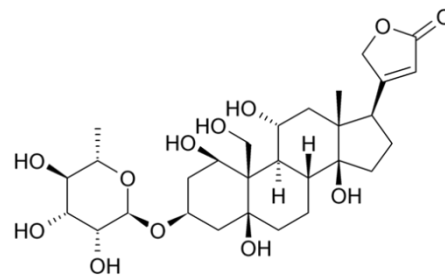
Натриевый насос (Na^+/K^+ -обменивающая АТФаза)

Основная функция *натриевого насоса* – поддержание в живом организме электролитного гомеостаза. Он не только регулирует внутриклеточную концентрацию ионов, но и генерирует разность электрических потенциалов на мембране. Этот насос расположен на внутренней оболочке митохондрий. Обмен ионов происходит против сил электродиффузии. В покое Na^+/K^+ -АТФаза использует третью часть всего АТФ, образующегося в организме.

При этом насос стимулируют с внутренней стороны мембраны только АТФ

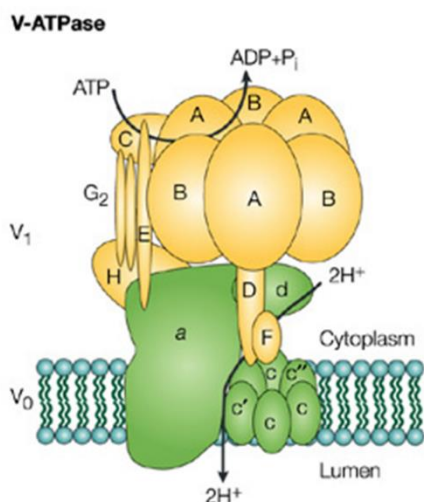
РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ

и Na^+ , а с наружной – только K^+ . При повышении температуры поток Na^+ из клетки увеличивается. Ингибируется насос специфическим ингибитором – сердечным гликозидом «оубайном» (убаин, строфантин G) с наружной стороны мембраны. Убаин синтезируется надпочечниками при стимуляции адренокортикотропным гормоном, а также в гипоталамусе.



Убаин

В целом, натриевый насос обменивает клеточный Na^+ на K^+ из среды. Натриевый насос состоит из двух функциональных частей: фермента и ионного канала.

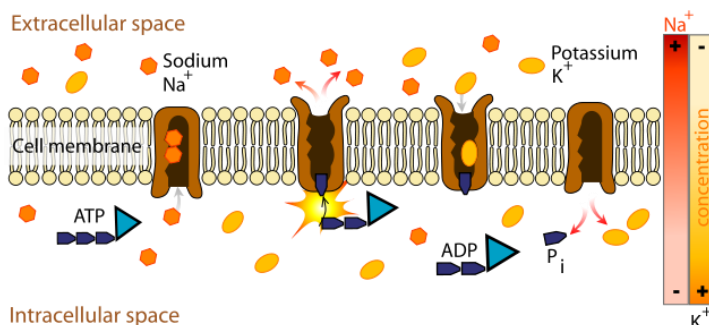


Vacuolar H^+ -ATPases (V-ATФазы): состоят из периферического домена (V_1), который ответствен за гидролиз АТФ, и интегральный домен (V_0), который ответствен за транслокацию протонов

Сам ионный канал (АТФазная система) относится к группе транспортных белков и выявлен в плазматической мембране всех животных клеток. По своей природе представляет собой гликопротеин, состоящий из четырех субъединиц (две больших цитоплазматических α_2 и две маленьких, ориентированных наружу клетки β_2). Большие субъединицы (120 кДа) участвуют в реакционном цикле фосфорилирования–дефосфорилирования, каждый раз при этом изменяя свое конформационное состояние. Активный центр насоса присоединяет АТФ на внутренней границе мембраны и в присутствии Na^+ и Mg^{2+} фосфорилируется, отщепляя фосфат от АТФ. Образовавшийся АДФ уходит в цитоплазму, а к активному центру фермента присоединяются гидролизированный фосфат и ионы Na^+ .

За счет энергии гидролиза АТФ активированный фермент изменяет свою ориентацию и

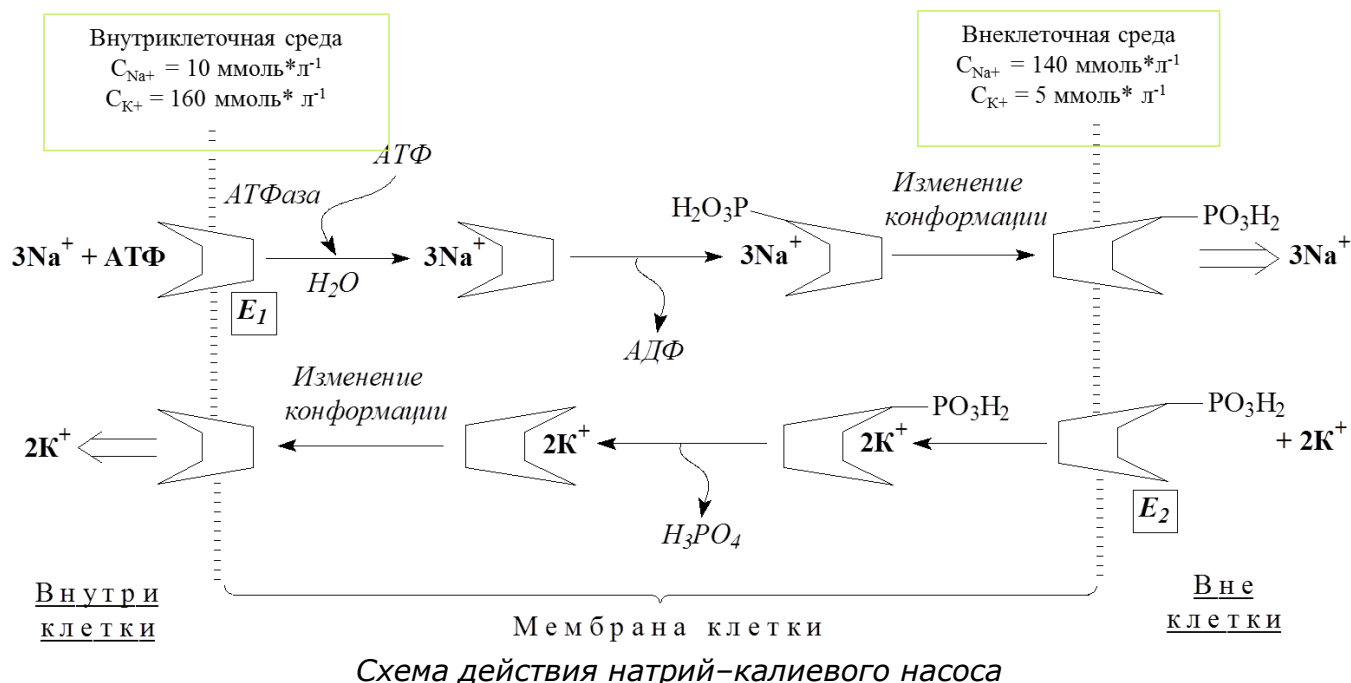
форму внутри мембраны и поворачивается в сторону среды. Из клетки выталкиваются три иона Na^+ , а в клетку поступают два иона K^+ через центральную пору, которую «открывают» меньшие субъединицы (55 кДа) этой системы. После ионообменной реакции на наружной стороне мембраны ионообменный центр фермента поворачивается в исходное состояние и отщепляет два иона K^+ и неорганический фосфат (P_i) внутрь клетки. Затем цикл повторяется.



Установлено, что Na^+/K^+ -обменивающая АТФаза чрезвычайно специфична к Na^+ и не работает при замене этих ионов на какие-либо другие. В то же время, фермент почти не избирателен к K^+ . Этот ион легко замещается, например, Cs^+ , NH_4^+ , Tl^+ и Tl^{3+} . Таким образом, благодаря тому, что полученный при гидролизе

РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ

АТФ фосфат соединяется с активным центром, АТФ формирует стереоспецифичную конфигурацию активного центра натриевого насоса.



Из-за неравномерного избирательного распределения ионов между клеткой и средой возникает разность электрических потенциалов на клеточной или любой другой мембране. Мембранный потенциал в течение всей жизни клетки остается почти неизменным (0,07–0,09 В). Это означает, что в мембране размером $5 \cdot 10^{-9}$ м создается мощное электрическое поле с напряженностью более 100000 В/см. Насос постоянно выносит из клетки положительный заряд (обмен 3 Na^+ на 2 K^+), создавая разность электрических потенциалов недиффузионной природы. Это электрическое поле обеспечивает работу всех ионных насосов клетки.

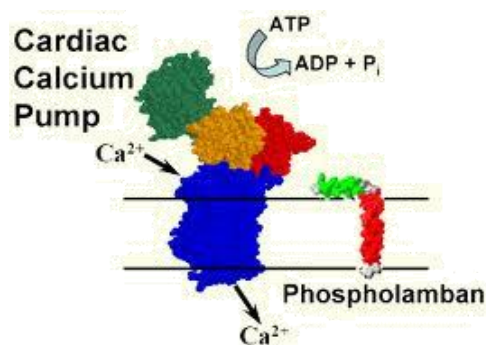
Внешняя оболочка клеточной мембраны обычно непроницаема для K^+ . О нарушении проницаемости этой мембраны свидетельствуют снижение концентрации K^+ в крови. Изменение соотношения Na^+/K^+ в крови относительно нормального значения (равного примерно 1,5) сопровождается нарушением системы электролитного гомеостаза и проявляется сердечно-сосудистыми и неврологическими нарушениями, например, аритмиями, парестезиями и параличами. В зависимости от особенностей ткани, в которой действуют насосы, проявляются и другие специфические нарушения. Например, в нервной ткани в случае сильного возбуждения электрогенность натриевого насоса и генерируемая им разность потенциалов препятствуют прохождению через аксон нервной клетки следующей группы импульсов. Получается, что насос ограничивает поток информации, поддерживая стабильность работы канала, передающего нервные импульсы. Поскольку его направленность векторна (только в одну сторону), обратное распространение импульса из-за особенностей устройства контактов между нервными клетками невозможно. По-видимому, этим свойством можно объяснить нарастающее со временем поражение нервной системы и мозга попавшими в нервные

РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ

клетки ионами тяжелых металлов (Al, Mn, Pb, Cu и др.) при болезнях Паркинсона, Альцгеймера, Вильсона – Коновалова и пр.

Кальциевый насос

Кальциевый насос является одним из наиболее биологически важных элементов, участвующих в обмене веществ различных органов и тканей животных. Ион Ca^{2+} может поглощаться клеткой пассивно, проходя через мембрану, или по градиенту концентраций, или по электрическому полю, или обмениваться на ионы Na^+ . Однако, некоторые функции организма обеспечиваются только энергозатратным переносом Ca^{2+} , например, сокращение мышечных волокон, где Ca^{2+} выступает в роли вторичного мессенджера. Более подробно о механизме сокращения мышц и роли кальциевого насоса в данном процессе будет рассказано в разделе 5 «Биохимия мышечного сокращения».



Вопросы и задания

1. В результате чего возникли первые ионные насосы?
2. Чем ионный насос отличается от ионного канала?
3. Назовите один из ингибиторов натриевого насоса.
4. В чем заключается роль кальциевого насоса?
5. За счет какой энергии работают ионные насосы?

Глоссарий

1. Компартаменты – функциональные части эукариотической клетки, окруженные мембранами.

2. Электрохимический градиент мембраны состоит из двух градиентов – *градиента концентрации* и *мембранного потенциала*. **Градиентом концентрации** называется разность концентраций вещества по обеим сторонам мембраны. **Мембранным потенциалом** называется градиент электрического поля в мембране – внутренняя сторона мембраны обычно заряжена отрицательно по отношению к наружной. Такой потенциал облегчает проникновение в клетку положительно заряженных ионов, но препятствует проникновению ионов, заряженных отрицательно.

3. Аденозинтрифосфатаза (АТФаза) – фермент класса гидролаз, катализирующий отщепление от аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) одного или двух остатков фосфорной кислоты с освобождением энергии, используемой в процессах мышечного сокращения, транспорта веществ, биосинтеза различных соединений.

РАЗДЕЛ 4. ИОННЫЕ НАСОСЫ

Литература

1. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. – М.: Мир, 2004.
2. Pedersen B. P., Buch-Pedersen M. J., Morth J. P., et al. Crystal Structure of the Plasma Membrane Proton Pump. – Nature. 2007. Vol. 450. Iss. 7172. Pp. 1111–1114.
3. Лопина О.Д., Котлобай А.А., Рубцов А.М. Молекулярные механизмы регуляции секреции соляной кислоты слизистой оболочки желудка. – Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 1997. №6. С. 15–19.
4. Барашков Г.К. Медицинская бионеорганика. – М.: Бином, 2011. – 512 с.
5. Хухо Ф. Нейрохимия: основы и принципы. – М.: Мир, 1990. – 384 с.
6. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. – М.: Мир, 1997. – 624 с.
7. Владимиров Ю.А. Кальциевые насосы живой клетки. – Соросовский образовательный журнал. 1998. №3. С. 20–27.

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ



Автор: Ксенофонов Александр Андреевич.

Область научных интересов: физико-химическое и квантово-химическое исследование бис(дипирролилметенатов).

Научные достижения: публикации в ведущих российских и мировых журналах, в том числе 6 статей и 30 тезисов; выступления на научных конференциях российского и международного уровней.

Введение

В организме взрослого мужчины мышцы составляют более 40% общей массы тела, у пожилых людей – около 30%, у детей – около 25%. У женщин того же возраста масса мышц обычно ниже, чем у мужчин, с чем и связаны половые различия в проявлении мышечной силы и уровня физической работоспособности. У спортсменов, специализирующихся в силовых видах спорта, мышечная масса может достигать 50–55%, а у культуристов – 60–70% общей массы тела.

Мышцы, благодаря сократительной функции, обеспечивают процессы движения. Для сокращения мышцы используют химическую энергию АТФ, преобразуя ее в кинетическую (механическую) энергию. Показатели различных двигательных функций человека, особенно силы и скорости, зависят от морфологического строения мышц, особенностей протекания биохимических процессов в них, а также от регуляторного воздействия нервной системы на сократительные функции мышечных волокон.

Для понимания биохимических процессов, обеспечивающих сократительную функцию мышц, необходимо предварительно рассмотреть структурную организацию и химический состав мышечных волокон.

Типы мышц и мышечных волокон

Типы мышц:

В организме человека существует *три типа мышц*: **скелетные, сердечные (миокард) и гладкие**. Различаются они морфологическими, биохимическими и функциональными особенностями, а также путями развития. При микроскопическом исследовании в скелетных и сердечной мышцах обнаруживается «исчерченность», поэтому их называют **поперечно-полосатыми мышцами**. В гладких мышцах такая «исчерченность» отсутствует. Функционально сердечная мышца отличается от скелетных мышц и занимает промежуточное положение между гладкими и скелетными мышцами. Сердечная мышца сокращается ритмич-

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

но с последовательно изменяющимися циклами сокращения (*систола*) и расслабления (*диастола*) не зависимо от воли человека, то есть непроизвольно. Ее сокращение регулируется гормонами, например катехоламинами.

Сокращение гладких мышц инициируется нервными импульсами, некоторыми гормонами и не зависит от воли человека, так как их тонус не контролируется нашим сознанием. Гладкие мышцы включают мышцы внутренних органов, системы пищеварения, стенок кровеносных сосудов, а также кожи и матки, обеспечивая их напряженное и расслабленное состояние.

Скелетные мышцы прикреплены в основном к костям, что и обусловило их название. Сокращение скелетных мышц инициируется нервными импульсами и подчиняется сознательному контролю, то есть осуществляется произвольно.

Для понимания биохимии мышечной деятельности наибольший интерес представляет функционирование скелетных мышц. Отдельная мышца руки или иной части тела окружена оболочкой соединительной ткани и имеет сложное морфологическое строение (рис. 5.1). Каждая мышца состоит из пучка *мышечных волокон*, которые содержат многочисленные *сократительные нити* – *миофибриллы*.

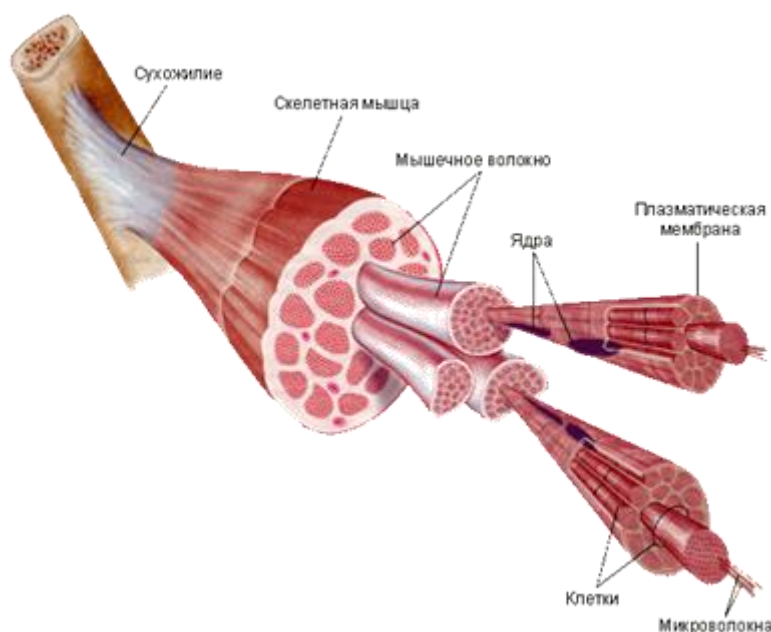


Рис. 5.1. Структурная организация скелетных мышц человека

Мышечное волокно:

Мышечное волокно является структурной единицей скелетных мышц, представляя собой большую многоядерную клетку, а точнее – бесклеточное образование – *симпласт*¹, так как в процессе развития мышечная клетка образуется путем слияния множества эмбриональных отдельных клеток – *миобластов*. Клетка окружена плазматической мембраной – *сарколеммой*², которая покрыта сетью коллагеновых волокон, придающих ей прочность и эластичность. Длина отдельных мышечных клеток может достигать 10–50 см, толщина – до 0,1 мм. К мышечному волокну подходят окончания двигательных нервов, а также множество кровеносных сосудов.

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Двигательный нерв³, или мотонейрон, имеет разветвленные аксоны⁴ и может иннервировать несколько мышечных волокон, которые вместе представляют функциональную единицу мышцы, называемую *нейромоторной*, или *двигательной единицей* (рис. 5.2). Такая единица работает как единое целое, то есть сокращаются все входящие в нее мышечные волокна. Отдельная мышца состоит из многих двигательных единиц, которые могут не одновременно подключаться к мышечному сокращению. Сила и скорость сокращения мышцы зависит от количества участвующих в сокращении двигательных единиц, а также от частоты нервных импульсов.

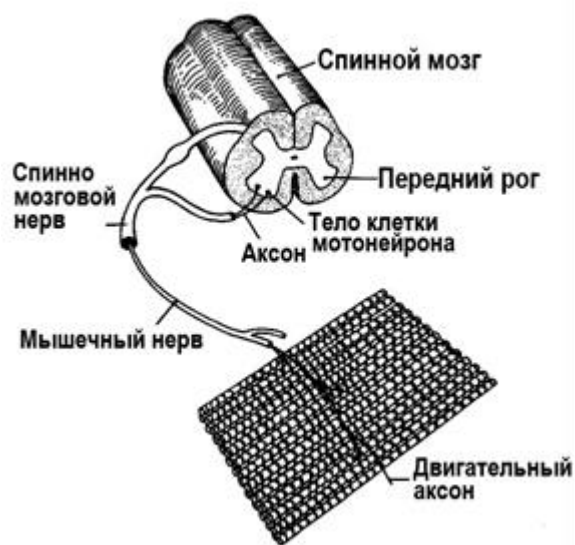


Рис. 5.2. Схематическое изображение двигательной единицы

Мышечные клетки не способны к делению, поэтому разрушенные мышечные волокна не могут восстановиться простым удвоением. В случае повреждения, что наблюдается при напряженной мышечной деятельности, самовозобновление мышечного волокна происходит из маленькой клетки – *сателлита*, которая находится в неактивном состоянии в тесном контакте со зрелыми мышечными волокнами. При нарушении структуры мышечного волокна она активируется и начинает пролиферировать, что приводит к образованию нового мышечного волокна.

В мышце количество мышечных волокон может достигать нескольких тысяч. У разных людей в одних и тех же мышцах может быть различное количество волокон, что влияет на их силовые способности, процессы адаптации к мышечной работе. Чем больше в мышцах волокон, тем большая возможность проявления максимальной силы мышц.

В скелетных мышцах различают несколько типов мышечных волокон, отличающихся сократительными и метаболическими свойствами. К основным типам волокон относятся **медленносокращающиеся (МС)**, или *красные*, и **быстрособщающиеся (БС)**, или *белые*.



Медленносокращающиеся и быстрособщающиеся волокна имеют разную скорость возбуждения, сокращения и утомления. Так, скорость сокращения МС-волокон составляет более 110 мс, а БС-волокон – 50 мс.

Отдельные типы волокон отличаются также механизмами энергообразования. Медленносокращающиеся волокна, имеющие малую скорость сокращения, располагают большим количеством митохондрий, ферментов биологического окисления углеводов и жиров, белка миоглобина⁵, который запасает кислород, а также большой сетью капилляров, обеспечивающих достаточное поступление кислорода в мышцы, и большими запасами гликогена⁶. Все это свидетельствует о том, что в МС-волокнах преобладают *аэробные механизмы энергообразования*, которые обеспечивают выполнение длительной работы на выносливость.

Быстрособщающиеся мышечные волокна характеризуются большим ко-

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

личеством миофибрилл, высокой АТФазной активностью миозина и ферментов гликолиза, наличием значительных запасов гликогена. Они имеют слаборазвитую капиллярную сеть и небольшое количество кислородсвязывающего белка – миоглобина. В связи с этим ресинтез АТФ в таких типах волокон осуществляется за счет *анаэробных механизмов энергообразования* – креатинфосфатной реакции и гликолиза. Наличие указанных выше биохимических особенностей обеспечивает высокую скорость сокращения и быстрое утомление этого типа мышечных волокон. БС-волокна приспособлены к скоростной интенсивной работе относительно небольшой продолжительности.

Количество МС- и БС-волокон в мышцах человека в среднем составляет 55 и 45%, соответственно.

Интересный факт

У сильнейших бегунов на длинные дистанции в икроножных мышцах ног содержится более 80% МС-волокон, а у спринтеров – всего 23%. Существует тесная корреляция между содержанием БС-волокон и скоростными способностями мышц. Количество отдельных типов мышечных волокон генетически закреплено, поэтому плохо поддается изменению при тренировке. Однако при специфической тренировке их объем значительно увеличивается.

Структурная организация мышечных волокон

Морфологическое строение мышечной клетки во многом подобно строению клеток других тканей. Однако в связи с выполнением специфической сократительной функции она имеет некоторые особенности.

Мышечная клетка окружена электровозбудимой поверхностной мембраной – **сарколеммой**. На сарколемме находятся места контакта с окончаниями двигательных нервов – **синапсы**. Сарколемма обладает избирательной проницаемостью для различных веществ и имеет транспортные системы, с помощью которых поддерживается разная концентрация ионов Na^+ и K^+ , а также Cl^- внутри клетки и в межклеточной жидкости, что приводит к возникновению на ее поверхности *мембранного потенциала*⁷. Образование мембранного потенциала действия под влиянием нервного импульса – это необходимое условие возникновения возбуждения мышечного волокна.

Внутреннее пространство мышечного волокна заполнено внутриклеточной жидкостью – **саркоплазмой**. Около 80% объема волокна занимают длинные сократительные нити – *миофибриллы*.

Миофибриллы – это сократительные элементы мышечного волокна количество которых может достигать нескольких тысяч (рис.5.3). Под микроскопом миофибриллы имеют поперечную «исчерченность» в виде повторяющихся темных и светлых участков или дисков. *Темные участки (А-диски)* в центре имеют

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

более светлую *H*-зону, посредине которой проходит темная *M*-линия. Светлые участки (*I*-диски) в центре пересекаются узкой *Z*-линией (*Z*-мембраной).

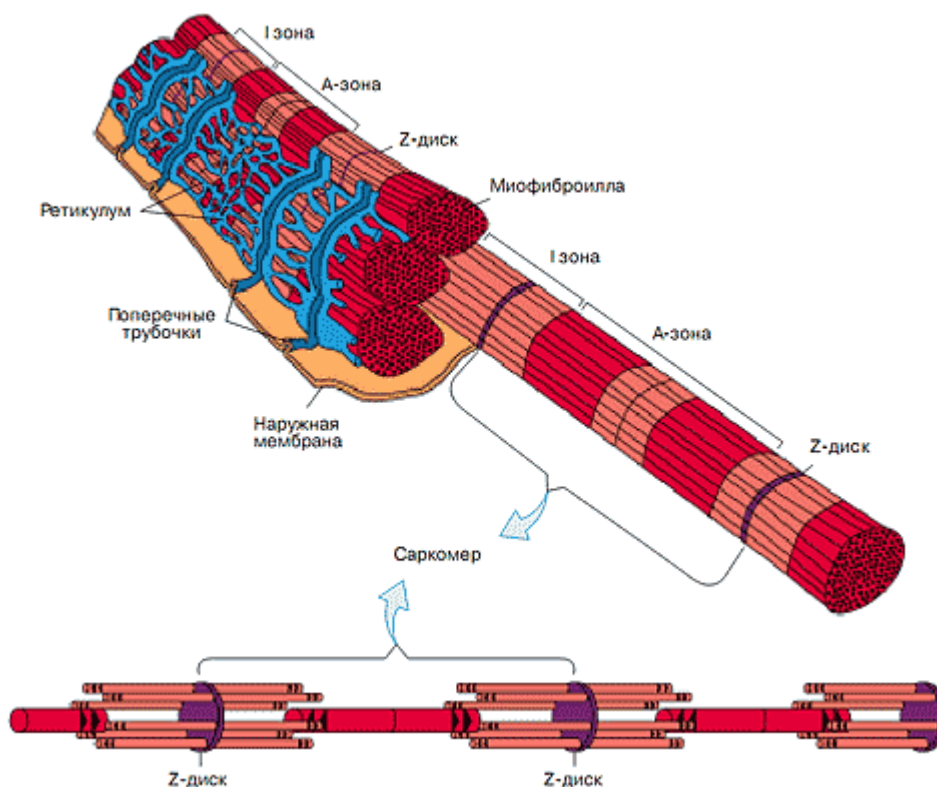


Рис. 5.3. Строение миофибриллы и саркомера

Участок миофибриллы между двумя *Z*-мембранами называется **саркомером**. Это наименьшая сократительная единица мышцы (рис.5.3). Саркомеры следуют друг за другом вдоль миофибриллы, повторяясь через каждые 1500–2300 нм. В миофибрилле может находиться несколько сотен саркомеров. От их длины и количества в миофибрилле зависят скорость и сила сокращения мышцы. Исчерченность мышц, видимая под световым микроскопом, – это результат высокой их организации, когда большинство мышечных клеток выстраивается таким образом, что их саркомеры располагаются параллельно друг другу. Исследования поперечных срезов миофибрилл под электронным микроскопом показали, что каждая миофибрилла состоит из многочисленных параллельных толстых и тонких мышечных нитей или **филаментов**, которые придают мышцам продольную исчерченность.

Толстые нити находятся в *A*-дисках и состоят из белка миозина. Тонкие нити находятся в *I*-дисках и содержат белки актин, тропомиозин и тропонин. Располагаются тонкие нити вокруг толстого (миозинового) филамента по углам шестигранника таким образом, что каждая тонкая нить занимает симметричное положение между тремя толстыми нитями, а каждая толстая нить симметрично окружена шестью тонкими нитями. Толстые и тонкие нити миофибрилл взаимодействуют между собой посредством поперечных мостиков, расположенных вдоль толстой миозиновой нити.

При сокращении мышцы длина толстых и тонких нитей не изменяется, а

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

укорачивается расстояние между Z-мембранами в саркомерах. Следовательно, изменение длины мышцы является результатом скольжения толстых и тонких нитей относительно друг друга, сопровождающегося изменением степени взаимного перекрывания толстых и тонких нитей.

Для мышечного волокна характерно наличие сети поперечных трубчатых выпячиваний сарколеммы – **Т-систем**, которые проходят между миофибриллами и саркоплазматическим ретикулумом и обеспечивают быструю передачу нервных импульсов в глубь волокна к сократительным элементам мышцы (рис. 5.4).

Саркоплазматический ретикулум (СР) – это внутриклеточная мембранная система взаимосвязанных уплощенных пузырьков и канальцев (цистерн), которая окружает саркомеры миофибрилл. На внутренней его мембране расположены белки, способные связывать ионы кальция. Основная функция СР заключается в регуляции содержания ионов кальция в пространстве между актином и миозином, уровень которого изменяется при сокращении. Под воздействием нервного импульса СР выбрасывает ионы Ca^{2+} , а после прекращения его воздействия снова поглощает Ca^{2+} . На мембране СР расположены также рибосомы, на которых происходит биосинтез белков.

Одним из важнейших органоидов мышечного волокна являются **МИТОХОНДРИИ**. Они располагаются вдоль миофибрилл, тесно соприкасаясь с ретикулумом. Митохондрии выполняют функции «энергетических станций» мышечного волокна, так как в них образуется **АТФ** – энергия для мышечного сокращения. Количество митохондрий в тренированных мышцах по сравнению с нетренированными увеличивается.

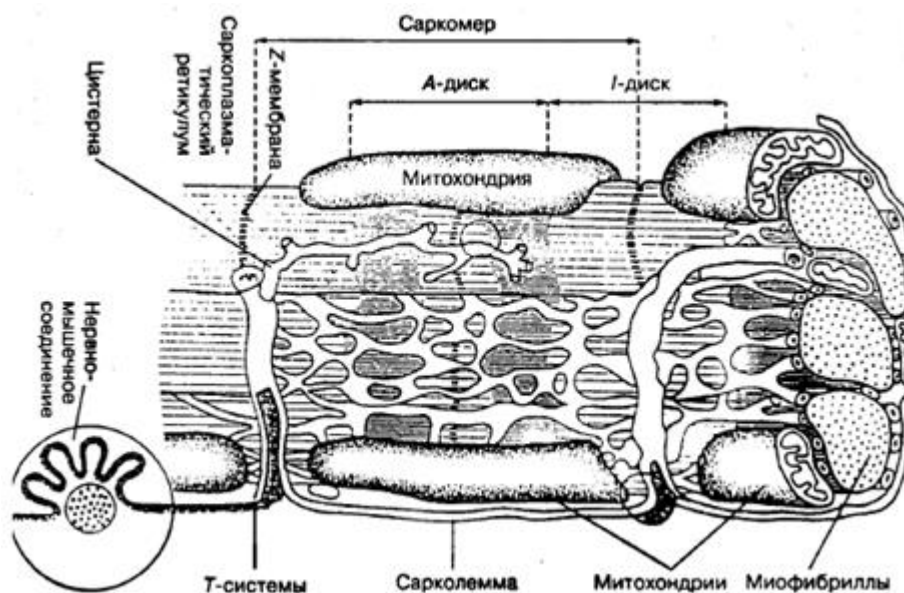


Рис. 5.4. Схема расположения Т-систем и саркоплазматического ретикулума в мышечном волокне

Химический состав мышечной ткани

В мышечной ткани человека содержится 72–80% воды и 20–28% сухого остатка от массы мышцы. Вода входит в состав большинства клеточных структур и служит растворителем для многих веществ. Большую часть сухого остатка образуют белки и другие органические соединения.

Основные белки мышц:

Среди белков мышечной ткани выделяют три основные группы: *саркоплазматические белки*, на долю которых приходится около 35%, *миофибриллярные белки*, составляющие около 45%, и *белки стромы*, количество которых достигает 20%.

Саркоплазматические белки растворимы в воде и слабых солевых растворах. Основную массу их составляют белки–ферменты, локализованные главным образом в митохондриях и катализирующие процессы окислительного фосфорилирования, а также многие ферменты гликолиза, азотистого и липидного обменов, находящиеся в саркоплазме. К этой группе относится также белок миоглобин, который связывает кислород с большим сродством, чем гемоглобин, и депонирует молекулярный кислород в мышцах.

Миофибриллярные белки включают сократительные белки миозин, актин и актомиозин, а также регуляторные белки тропомиозин, тропонин, α - и β -актинины. Миофибриллярные белки обеспечивают сократительную функцию мышц.

Миозин является одним из основных сократительных белков мышц, составляющий около 55% общего количества мышечных белков. Из него состоят толстые нити (филаменты) миофибрилл (рис. 5.5). Молекулярная масса этого белка – около 470 тыс. В молекуле миозина различают длинную фибриллярную часть и глобулярные структуры (головки). Фибриллярная часть молекулы миозина имеет двуспиральную структуру. В составе молекулы выделяют шесть субъединиц: две тяжелые полипептидные цепи (молекулярная масса 200 тыс.) и четыре легкие цепи (молекулярная масса 1500–2700), расположенные в глобулярной части. Основной функцией фибриллярной части молекулы миозина является способность образовывать хорошо упорядоченные пучки миозиновых филаментов или толстые протофибриллы. На головках молекулы миозина расположены активный центр АТФазы и актинсвязывающий центр, поэтому они обеспечивают гидролиз АТФ и взаимодействие с актиновыми филаментами.

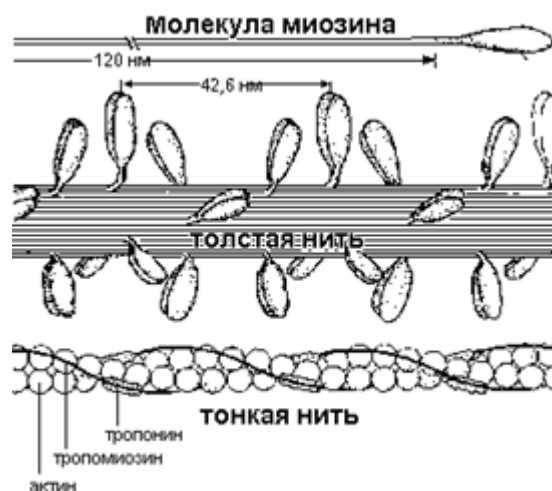
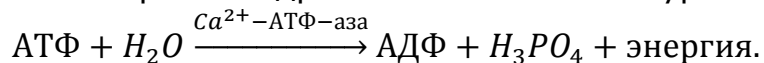


Рис. 5.5. Строение миозина

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Молекула миозина содержит значительное количество глутаминовой аминокислоты и имеет большой отрицательный заряд, что усиливает связывание свободных ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} . В присутствии ионов Ca^{2+} повышается АТФазная активность миозина и скорость гидролиза АТФ согласно уравнению:



Химическая энергия АТФ, освобождающаяся в ходе данной ферментативной реакции, используется для изменения конформации белка миозина и генерации напряжения между толстыми и тонкими нитями миозина в сокращающейся мышце. Посредством ионов Mg^{2+} миозин способен присоединять молекулы АТФ и АДФ, а также взаимодействовать с молекулами актина, находящимися в составе тонких нитей миофибрилл.

Актин – это второй сократительный белок мышц, который составляет основу тонких нитей. Известны две его формы – *глобулярный G-актин* и *фибриллярный F-актин*. Глобулярный актин – это шарообразный белок с молекулярной массой 42 тыс. На его долю приходится около 25% общей массы мышечного белка. В присутствии Mg^{2+} актин подвергается нековалентной полимеризации с образованием нерастворимого филамента в виде спирали, получившего название F-актин. Обе формы актина не обладают ферментативной активностью. Каждая молекула G-актина способна связывать один ион Ca^{2+} , который играет важную роль в иницировании сокращения. Кроме того, молекула G-актина прочно связывает одну молекулу АТФ или АДФ. Связывание АТФ G-актином обычно сопровождается его полимеризацией с образованием F-актина и одновременным расщеплением АТФ до АДФ и фосфата. АДФ остается связанной с фибриллярным актином. Процесс полимеризации актина можно описать следующим уравнением:



F-актин активирует АТФазу миозина, что создает движущую силу процессу сокращения.

Актин способен взаимодействовать с миозином, образуя актомиозиновый комплекс. Молярное соотношение актина и миозина в актомиозиновом комплексе – примерно 1:1. Нить F-актина может связывать большое число молекул миозина. Существенным свойством актомиозинового комплекса является диссоциация его в присутствии АТФ и Mg^{2+} .

В состав тонких нитей наряду с актином входят и другие минорные белки – тропомиозин, тропонины.

Тропомиозин – это структурный белок актиновой нити, представляющий собой вытянутую в виде тяжа молекулу. Две его полипептидные цепи как бы обвивают актиновые нити. На концах каждой молекулы тропомиозина расположены белки тропониновой системы, наличие которой характерно только для поперечно-полосатых мышц.

Тропонин является регуляторным белком актиновой нити. Он состоит из трех субъединиц – *T, I, C*. Тропонин *T* обеспечивает связывание этих белков с тропомиозином. Тропонин *I* блокирует (ингибирует) взаимодействие актина с миозином. Тропонин *C* – это Ca^{2+} -связывающий белок, структура и функции которого подобны широко распространенному в природе белку кальмодулину⁸. Тропонин *C*, как и кальмодулин, связывает четыре иона Ca^{2+} на молекулу белка

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

и имеет молекулярную массу 17 тыс. В присутствии Ca^{2+} изменяется конформация тропонина С, что приводит к изменению положения тропонина по отношению к актину, в результате чего открывается центр взаимодействия актина с миозином.

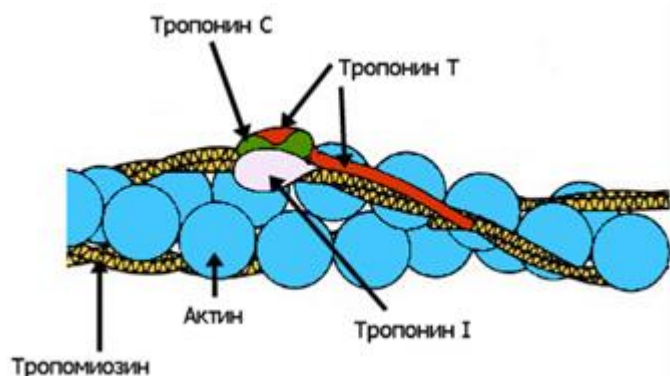


Рис. 5.6. Строение тонкого филамента миофибриллы поперечно-полосатой мышцы

Таким образом, тонкий филамент миофибриллы поперечно-полосатой мышцы состоит из F-актина, тропомиозина и трех тропониновых компонентов – С, I и Т (рис. 5.6). Кроме этих белков, в мышечном сокращении участвует белок **актинин**. Обнаруживается он в зоне Z-линии, к которой крепятся концы F-актиновых молекул тонких нитей миофибрилл.

Белки мышечной стромы в скелетной мышце представлены в основном коллагеном и эластином, которые входят в состав сарколеммы и Z-линий

миофибрилл. Эти белки обладают эластичностью, большой упругостью, что имеет существенное значение для процесса сокращения и расслабления мышцы.

Небелковые компоненты мышц:

В состав сухого остатка мышц наряду с белками входят и другие вещества, среди которых выделяют азотсодержащие, безазотистые экстрактивные вещества и минеральные вещества.

К азотсодержащим веществам скелетных мышц относятся АТФ и продукты ее расщепления – АДФ и АМФ, а также креатинфосфат, креатин, креатинин, карнозин, ансерин, свободные аминокислоты и др.

АТФ, содержащаяся в количестве 0,25–0,40%, и креатинфосфат, количество которого колеблется в пределах 0,4–1,0%, являются источниками энергии мышечного сокращения. Продукты их распада – АДФ, АМФ и креатин – оказывают регулирующее действие на обмен веществ в мышцах. Карнозин является дипептидом и участвует в переносе фосфатных групп, стимулирует работу ионных насосов, увеличивает амплитуду мышечного сокращения, которые снижаются при утомлении и этим способствуют восстановлению работоспособности. Карнитин участвует в переносе жирных кислот – важных энергетических источников – через мембраны митохондрий и тем самым способствует их окислению и энергообразованию.

В состав различных клеточных мембран мышечной ткани входит ряд азотсодержащих фосфолипидов. Фосфолипиды участвуют в обменных процессах, являясь поставщиками холина и жирных кислот – субстратов тканевого дыхания. Другие азотсодержащие вещества – мочевины, мочевая кислота, пуриновые основания (аденин, гуанин) – являются промежуточными или конечными продуктами азотистого обмена и встречаются в мышцах в небольших количествах.

К безазотистым соединениям мышечной ткани относится гликоген, который находится в саркоплазме в свободном или связанном с белками состоянии и ис-

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

пользуется в мышцах как основной энергетический субстрат при напряженной работе. В мышце содержится ряд промежуточных продуктов обмена углеводов – *гексозофосфаты, пировиноградная и молочная кислоты*.

Из липидов в мышечной ткани обнаруживаются *триглицериды* в виде капелек жира, а также *холестерин*.

Минеральные вещества составляют 1–1,5% общей массы мышцы. Состав их разнообразен. Основными катионами являются Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Катионы K^+ сосредоточены в основном внутри мышечных волокон, а Na^+ – преимущественно в межклеточной жидкости. Они участвуют в процессах возбуждения мышц, запуске их сокращения. Среди анионов преобладают Cl^- , $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$, HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , HCO_3^- .

В мышечной ткани содержится ряд микроэлементов: кобальт, железо, никель, бор, цинк и др. Они являются либо структурными компонентами сложных белковых молекул, либо активаторами ферментов. Все минеральные вещества играют важную роль в регуляции различных биохимических процессов в мышцах.

Структурные и биохимические изменения в мышцах при сокращении и расслаблении

В расслабленной мышце актиновые нити входят в пространство между миофибриллами по краям дисков А, но не контактируют с ними. Центры АТФазной активности, находящиеся на головках миозина, присоединяют к себе АТФ, но не расщепляют ее. Для активации АТФазы миозина необходимо присутствие ионов Ca^{2+} . В саркоплазме покоящейся мышцы концентрация свободных ионов Ca^{2+} очень низкая, так как они находятся в связанном состоянии в пузырьках саркоплазматического ретикулума. АТФ не позволяет контактировать миофибриллам с актиновыми. В этом случае АТФ действует как пластифицирующий агент, препятствующий образованию поперечных спаек между актином и миозином. Кроме того, в отсутствие ионов Ca^{2+} молекулы тропонина, расположенные в «овражке» между двумя скрученными полипептидными цепями актина в составе тонких нитей, также блокируют активные центры взаимодействия актина с миозином. Такой двойной ингибирующий эффект препятствует образованию поперечных спаек между толстыми и тонкими нитями в миофибриллах, предохраняет покоящуюся мышцу от бесполезных затрат АТФ и обуславливает упругость (эластичность) в этом состоянии.

Основные биохимические процессы, которые происходят при сокращении мышц, представлены на рис. 5.7. Сокращение запускается нервным импульсом. При этом в синапсе (1) – месте контакта нервного окончания с сарколеммой выделяется нейромедиатор ацетилхолин (2). Ацетилхолин (Ах) вызывает возбуждение сарколеммы, сопровождающееся деполяризацией мембраны и образованием на ее поверхности потенциала действия (3). Потенциал действия распространяется в глубь волокна через Т-системы, которые контактируют с мембра-

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

нами саркоплазматического ретикулума. Возбуждение достигает мембранных образований саркоплазматического ретикулума и способствует выходу ионов Ca^{2+} из пузырьков ретикулума в саркоплазму (5). Повышение концентрации свободных ионов Ca^{2+} в области миозиновых нитей активирует АТФазные центры в головках миозина. Происходит расщепление АТФ, но продукты этой реакции – АДФ и H_3PO_4 – остаются на молекуле миозина (6). В таком состоянии миозиновые головки уже способны взаимодействовать с актином, однако центр их взаимодействия блокирован тропонином. В снятии блока и освобождении актиновых центров на поверхности актиновых нитей также участвуют ионы Ca^{2+} , которые связываются с тропонином и снимают блок (7). Между головками миозина и активными центрами актина образуются поперечные спайки в виде актомиозинового комплекса. Образование актомиозиновых комплексов стимулирует отщепление АДФ и H_3PO_4 от головок миозиновых молекул, а выделяющаяся при этом энергия используется для конформационных изменений сократительных белков (8).

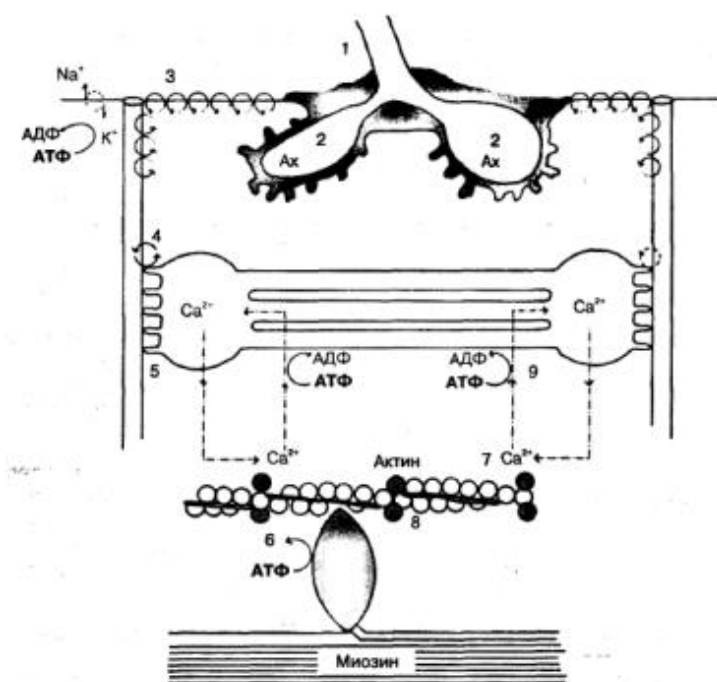


Рис. 5.7. Основные биохимические процессы, обеспечивающие сокращение мышц

Головки миозиновых молекул изгибаются, принимая стреловидное положение по отношению к оси миозиновой нити, при этом между толстыми и тонкими нитями развивается напряжение, сдвигающее тонкую нить по направлению к центру саркомера. Каждая спайка между актиновыми и миозиновыми нитями в процессе сокращения действует независимо от образования других спаек.

Общий процесс сокращения, проявляющийся в укорочении мышечного волокна и развитии напряжения, является результатом суммирования одновременного образования большого числа спаек по всей длине миофибрилл, вовлеченных в процесс сокращения возбужденной мышцы. Величина напряжения в сокращающейся мышце будет пропорциональна количеству поперечных спаек или площади их наложения в пределах каждого саркомера, что диктуется нервной

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

системой. При значительном растяжении мышцы (длине саркомера более 3,65 мкм) тонкие нити полностью выходят за пределы дисков А и напряжение в мышце отсутствует. По мере вхождения тонких нитей между толстыми и увеличения площади их наложения друг на друга напряжение в мышце постепенно увеличивается, достигая максимума при длине саркомера от 2,00 до 2,25 мм. При более значительном сокращении мышцы тонкие нити перекрываются в центре дисков А и сжимаются в зоне Н, образуя полосу сокращения. Напряжение мышцы в этой стадии сокращения быстро снижается (рис. 5.8).

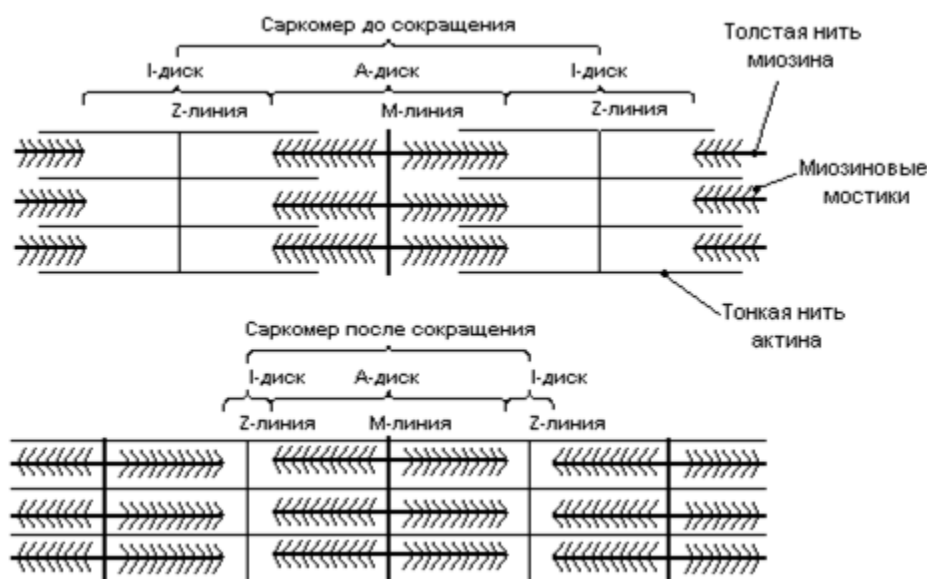
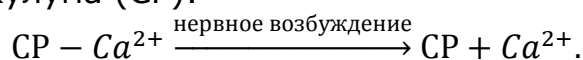


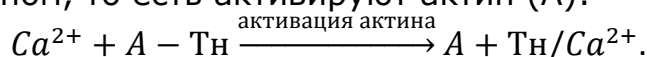
Рис. 5.8. Схематическое изображение процесса сокращения мышечного волокна

Молекулярный механизм мышечного сокращения

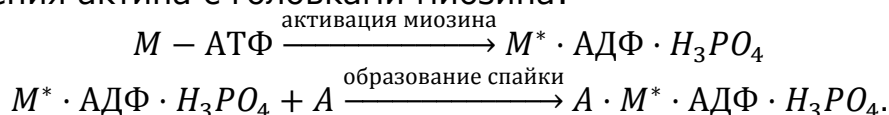
Нервный импульс вызывает освобождение ионов Ca^{2+} из пузырьков саркоплазматического ретикулума (СР):



Свободные ионы кальция, поступая к миофибриллам, связываются с тропонином (Тн) и способствуют открытию заблокированных актиновых центров взаимодействия с миозином, то есть активируют актин (А):

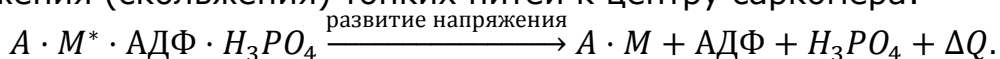


Ионы кальция активируют также АТФазу миозина (М), которая в присутствии Ca^{2+} расщепляет комплекс Mg-ATP^{2-} до АДФ и H_3PO_4 , что создает возможность соединения актина с головками миозина:

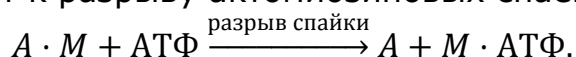


РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

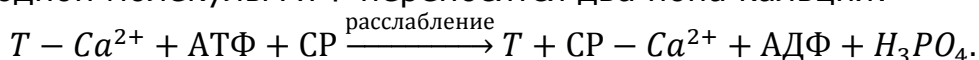
Процесс присоединения актина к головкам миозина сопровождается отделением продуктов АТФазной реакции и высвобождением химической энергии, которая преобразуется в механическую энергию напряжения актомиозиновых спаек движения (скольжения) тонких нитей к центру саркомера:



При скольжении тонких нитей вдоль толстых степень напряжения снижается и головки миозиновых молекул легко соединяются со свободными молекулами АТФ, что приводит к разрыву актомиозиновых спаек:



Если возбуждение мышцы не прекращается, то цикл описанных выше реакций повторяется, но уже с соседним активным центром тонкой нити. При прекращении нервной стимуляции мышцы ацетилхолин быстро расщепляется ацетилхолинэстеразой и восстанавливается исходное поляризованное состояние сарколеммы. Свободные ионы Ca^{2+} из саркоплазмы поглощаются саркоплазматическим ретикулумом обратно с участием АТФ-зависимого Ca^{2+} -насоса. При гидролизе одной молекулы АТФ переносятся два иона кальция:



Удаление ионов Ca^{2+} от сократительных белков приводит к началу расслабления. При расслаблении концентрация кальция в саркоплазме снижается. Это приводит к потере активности АТФазы миозина. Головки миозиновых нитей связывают АТФ, но не расщепляют их. Тропонин при отсутствии кальция снова блокирует активные центры тонких нитей. Все это приводит к разрыву актомиозиновых комплексов и расхождению актиновых и миозиновых нитей. Под действием упругих сил белков стромы мышца возвращается в исходное состояние.

Таким образом, в процессе сокращения и расслабления мышц АТФ выполняет следующую роль:

- в покое мышце – препятствует соединению актиновых нитей с миозиновыми;
- в процессе сокращения мышцы – предоставляет необходимую энергию для движения тонких нитей относительно толстых, что приводит к укорочению мышцы или развитию напряжения;
- в процессе расслабления – обеспечивает энергией активный транспорт Ca^{2+} в ретикулум.

Для поддержания сократительной функции мышцы концентрация АТФ в ней должна находиться на постоянном уровне. Поэтому при мышечной деятельности АТФ должна восстанавливаться со скоростью, с которой расщепляется в процессе сокращения, что осуществляется отдельными биохимическими механизмами ее ресинтеза (рис. 5.9).

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

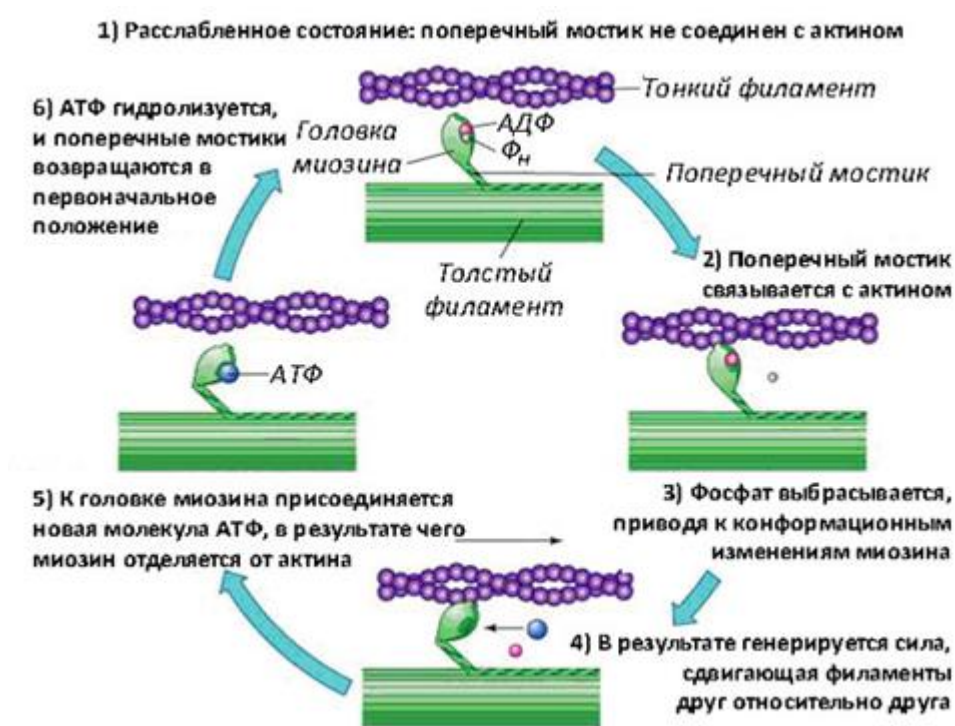


Рис. 5.9. Биохимия механизма сокращения и расслабления мышц

Вопросы и задания

1. Назовите типы мышечной ткани и их различия.
2. Возможно ли изменение соотношения типов мышечных волокон в мышцах?
3. Как происходит восстановление разрушенного мышечного волокна?
4. Какова роль ацетилхолина, ионов кальция, тропонина и тропомиозина в мышечном сокращении и расслаблении?
5. Как происходит процесс расслабления мышц?
6. Какова роль АТФ в процессах сокращения и расслабления мышц?

Глоссарий

- 1. Симпласт** – строение ткани, характеризующееся отсутствием границ между клетками и расположением ядер в сплошной массе цитоплазмы.
- 2. Сарколемма** – клеточная мембрана мышечной клетки или мышечного волокна.
- 3. Мотонейрон** – крупная нервная клетка в передних рогах спинного мозга. Мотонейроны обеспечивают моторную координацию и поддержание мышечного тонуса.
- 4. Аксон** – нейрит, осевой цилиндр, отросток нервной клетки, по которому нервные импульсы идут от тела клетки (сомы) к иннервируемым органам и другим нервным клеткам.
- 5. Миоглобин** – кислородосвязывающий белок скелетных мышц и мышцы сердца.
- 6. Гликоген** – полисахарид, образованный остатками глюкозы, основной запасной

РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

углевод животных. Гликоген является основной формой хранения глюкозы в животных клетках. Откладывается в виде гранул в цитоплазме во многих типах клеток (главным образом, печени и мышц).

7. Мембранный потенциал – разность электрических потенциалов, имеющих на внутренней и наружной сторонах мембраны.

8. Кальмодулин – небольшой, кислый, высококонсервативный кальций-связывающий белок.

Литература

1. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.Н. Биохимия мышечной деятельности. – Олимпийская литература, 2000. – 503 с.
2. Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник в 3 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 608 с.
3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: учебник. – М.: Медицина, 1998.
4. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. В 3-х т. – М.: Мир, 1994. – Т. 2. – 540 с.
5. Беркинблит М.Б., Глаголев С.М., Фуралев В.А. Общая биология. В 2-х ч. – М.: МИРОС, 1999. – Ч. 1. – 224 с.
6. Мохан Р., Глессон М., Гринхафф П. Л. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки. – Киев: Олимпийская литература, 2001. – 295 с.
7. Carpenter A. C. Muscle. – Anatomy Words, 2012.
8. Harper D. Muscle. – Online Etymology Dictionary, 2012.
9. Marieb E. N. Human Anatomy & Physiology. – San Francisco: Benjamin Cummings. – 312 p.
10. McCloud A. Build Fast Twitch Muscle Fibers. – Complete Strength Training, 2011.

РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА



Автор: Масленникова Алина Николаевна.

Область научных интересов: изучение магнитотепловых свойств комплексов порфиринов при помощи калориметрического метода анализа.

Введение

Вкус – это один из видов хеморецепции¹; ощущение, возникающее при действии различных веществ на рецепторы вкуса (расположенные на *вкусовых луковичках языка*, а также *задней стенки глотки, мягкого неба, миндалинах, надгортанника*).

В отношении вкусов все далеко не однозначно, и это связано с некоторыми физиологическими особенностями вкусовых ощущений.

Во-первых, вкус вещества очень часто зависит от запаха. Это особенно заметно, когда у человека сильный насморк. При исключении обоняния самая вкусная еда и лучшие напитки утрачивают для человека всю свою прелесть. Физиологи обнаружили, что человек с завязанными глазами и зажатым носом (чтобы не чувствовать запаха пищи) вряд ли сможет отличить картофель от лука, красное вино от кофе и т.п.

Во-вторых, вкус одного и того же вещества не является постоянной величиной и может очень сильно отличаться у разных людей. Так, описан случай, когда один пробуящий уловил горечь фенилтиомочевины² при ее концентрации в растворе всего лишь 0,01 мг/л, в то время как другие не обнаружили то же вещество, когда его было 2,5 г/л, то есть в 250 тысяч раз больше!

В-третьих, даже для одного человека вкус конкретного вещества может сильно изменяться в зависимости от обстоятельств. Еще в прошлом веке ботаники описали африканский кустарник, красные плоды которого местные жители называли «чудодейственными». У пожевавшего эти плоды человека изменяются вкусовые ощущения – у уксуса появляется приятный винный вкус, а лимонный сок превращается в сладкий напиток.

Язык взрослого человека содержит около 9000 вкусовых сосочков разной формы. *Грибовидные* занимают в основном две передние трети языка и рассеяны по всей поверхности, *желобовидные (чашевидные)* расположены сзади, у корня языка, – они большие, их легко увидеть, *листовидные* – это тесно расположенные



РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

складки в боковой части языка. Каждый из сосочков содержит *вкусовые почки*³. Почки имеют свой специфический набор вкусовых рецепторов. Так, на кончике языка больше рецепторов к сладкому – он чувствует его гораздо лучше, края языка лучше ощущают кислое и соленое, а его основание – горькое (рис. 6.1). В общей сложности у нас во рту примерно 10000 вкусовых почек.

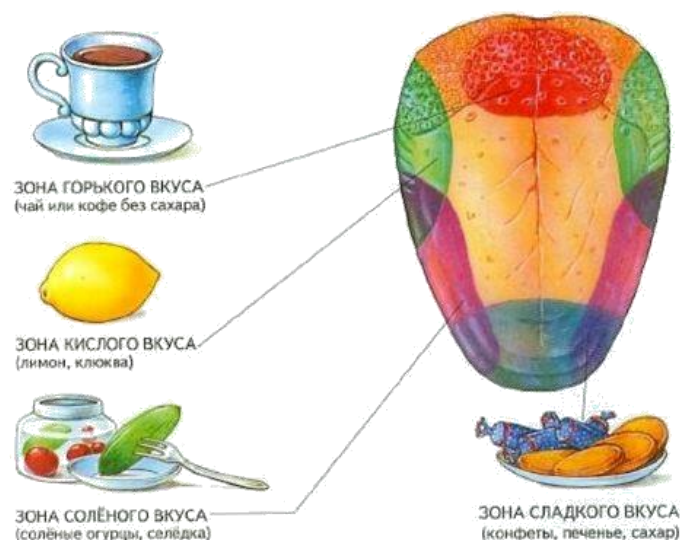


Рис. 6.1. Вкусовые зоны языка

Интересный факт

У маленьких детей больше вкусовых почек, поэтому они так обостренно все воспринимают и настолько разборчивы в еде. То, что в детстве казалось горьким и противным, легко проглатывается с возрастом. У пожилых людей многие вкусовые почки отмирают, поэтому еда им часто кажется пресной. Существует эффект привыкания к вкусу – со временем острота ощущения снижается. Причем привыкание к сладкому и соленому развивается быстрее, чем к горькому и кислому.

Вкусовые пристрастия сильно зависят от семейных традиций питания, от обычаев страны, в которой вырос человек. В Африке и Азии кузнечики, муравьи и прочие насекомые – вкусная и питательная еда, а у европейца она вызывает рвотный рефлекс.

Так или иначе, природа нам оставила немного простора для выбора: как именно вы будете ощущать тот или иной вкус, в значительной мере предопределено генетически.

Необходимыми условиями проявления веществом какого-либо вкуса являются: достаточно хорошая растворимость в воде и наличие определенного пространственного расположения в молекуле атомов, обладающих выраженными донорно-акцепторными свойствами.

РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

Сладкий вкус

Ответственные за *сладкий вкус* фрагменты молекул называются **глюкофорами**. Предполагается, что структура глюкофора соответствует структуре белка-рецептора клетки-посредника. Когда «сладкая» молекула взаимодействует (в основном, за счет водородных связей) с соответствующими радикалами белка, происходит изменение его надмолекулярной структуры. Возникший в результате этого сигнал передается с клетки-посредника на сопряженный с ней нейрон⁴ и далее через систему нейронов – в мозг. В настоящее время предложено несколько моделей структурно-функциональной организации глюкофоров. Одна из них представлена на рис. 6.2.

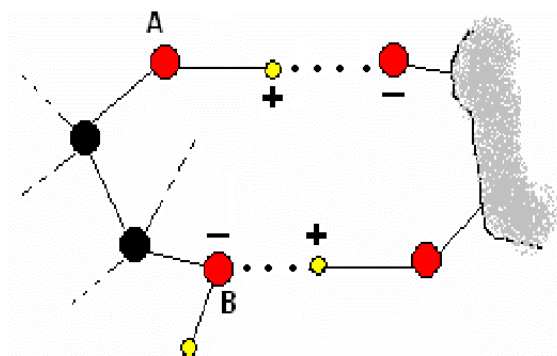
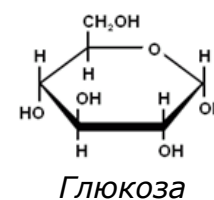
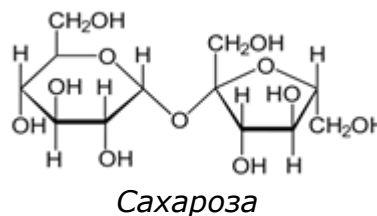
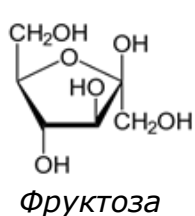


Рис. 6.2. Модель структурно-функциональной организации глюкофоров

«Сладкий вкус» у молекулы, обладающей звеном представленной здесь формы, наблюдается только в том случае, если расстояние между атомами, вступающими в донорно-акцепторное взаимодействие с соответствующими радикалами рецептора, составляет $3 \cdot 10^{-8}$ см. В этой модели в качестве протоноакцепторных атомов могут выступать кислород и азот. Такой «ключ» в структуре глюкофора хорошо подходит к «замку» соответствующего рецептора. Остальная часть молекулы, которая представлена углеводородной группировкой, должна быть не слишком объемной, чтобы не создавать стерических препятствий для доступа глюкофора к рецепторной поверхности белка.

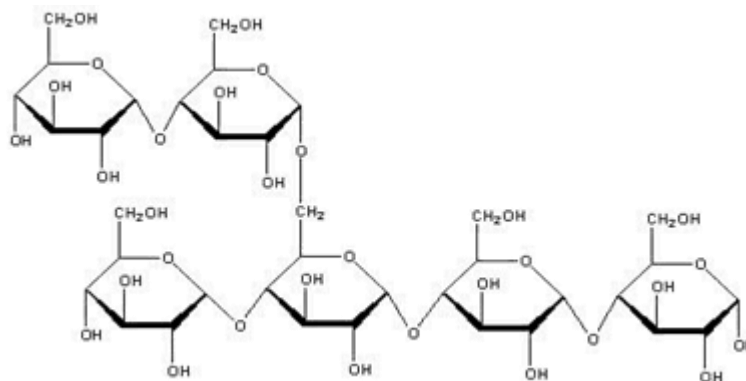
Наилучшим образом удовлетворяет этим требованиям циклическая форма молекулы *фруктозы*, вкус которой ощущается как наиболее сладкий из сахаров. Са-



хароза в 1,5 раза слаще глюкозы, что, вероятно, связано с наличием в ее молекуле двух глюкофоров, ориентация которых предпочтительна для взаимодействия сразу с двумя рецепторами. Крахмал, хотя и содержит множество глюкофоров, не дает сладкого вкуса, так как большие размеры его полимерной молекулярной цепи не позволяют отдельным остаткам глюкозы приблизиться к ре-

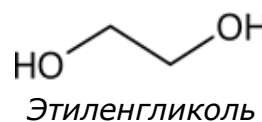
РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

цепторам и сформировать нужную структуру.

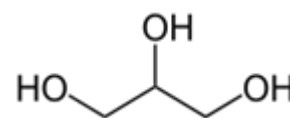


Крахмал

Сладкий вкус вызывают молекулы многоатомных спиртов (этиленгликоль, глицерин), ряда α -аминокислот. Но у аминокислот, в молекулах которых аминогруппа удалена от α -карбоксильной группы (γ -аминокислоты), сладкий вкус, как правило, отсутствует. Вкус может зависеть также и от стереохимии⁵ аминокислот. Так, все D-аминокислоты – «сладкие», а соответствующие L-аминокислоты могут вызывать сладкий, горький вкус или быть безвкусными. Растворы некоторых солей (соли бериллия, тетраацетат свинца) также обладают сладким вкусом. Аналогичный эффект дает очень разбавленный раствор NaCl.



Этиленгликоль

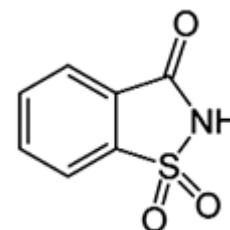


Глицерин

Заменители сахара:

Первым среди соединений, способных выступать в роли заменителя сахаров, был *сахарин* (1879 год). Он используется как подсластитель в кондитерских изделиях, дешевых напитках на основе ароматизаторов.

Сахарин представляет собой имид-*о*-сульфобензойной кислоты, который в 400–500 раз слаще сахарозы, но имеет неприятный металлический привкус. Сахарин не включается в метаболические процессы и выводится из организма с мочой в неизменном виде. В середине XX века он использовался в виде натриевой соли, хорошо растворимой в воде. Если в молекуле сахараина провести метилирование NH-группы, то сладкий вкус утрачивается, из чего следует, что атом водорода, входящий в состав этой группы, участвует в донорно-акцепторном взаимодействии с рецептором.



Сахарин

Другим представителем искусственных заменителей сахаров является *цикламат*, который в 30 раз слаще сахарозы. Он растворяется в жидкостях, и, благодаря своей устойчивости к высоким и низким температурам, имеет длительный срок хранения. Цикламат превосходно дополняет низко- и бескалорийные подсластители, широко используемые в популярных продуктах питания и напитках для снижения их калорийности. Однако в процессе метаболизма он



РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

дает циклогексиламин (рис. 6.3) – производное циклогексана, обладающее канцерогенными свойствами, в связи с чем во многих странах его применение запрещено.

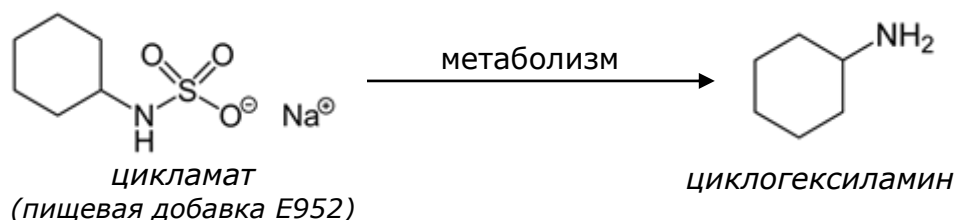
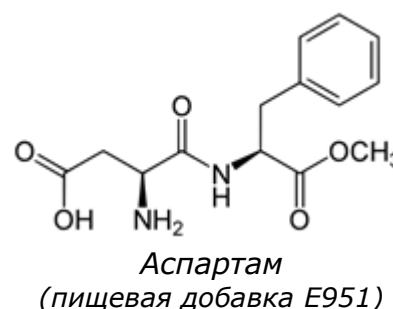


Рис. 6.3. Схема метаболизма цикламата

Интересные факты

- Сахарин был обнаружен случайно американскими химиками *Айрой Ремсеном* и *Константином Фальбергом* во время экспериментов с толуолом. По существующей легенде, Фальберг не помыл руки перед едой после опытов с толуолом и почувствовал сладкий вкус.
- «Конкурент» сахара получают в результате химической реакции таких «несъедобных» веществ, как азотистая кислота, антраниловая кислота, диоксид серы, хлор и аммиак. Химическое вещество сахарин используется для изготовления клея и резины, гербицидов, в копировальной технике.
- Сахарин – это пищевая добавка E954, которую часто применяют в промышленности для изготовления продуктов питания.
- В СССР сахарин заменял сахар в годы Великой Отечественной войны. Но с 1969 года его использование в продуктах питания было запрещено. С 1991 года в России сахарин стали использовать в продуктах питания, но на упаковках должно было стоять предупреждение о риске для здоровья. После 2000 года предупреждения с упаковок исчезли – сахарин был полностью «реабилитирован» Всемирной организацией здравоохранения и комитетом пищевых продуктов Евросоюза: чиновники посчитали, что влияние сахара на лабораторных крыс не сопоставимо с влиянием на человека.
- Сахарин обладает свойствами антибиотиков, поэтому его используют в противовоспалительных и антибактериальных лекарствах. Это же свойство используется и в пищевой промышленности: сахарин добавляют как стабилизатор в молочные продукты (например, в йогурты), консервированные овощи и фрукты. Но это свойство сахара может спровоцировать у человека дисбактериоз.
- Медики говорят, что, в отличие от сахара, сахарин и другие подсластители не снабжают головной мозг необходимой энергией.

Большие преимущества имеются у пептидных соединений, проявляющих сладкий вкус, одним из них является аспартам, представляющий собой производное двух природных аминокислот: аспарагиновой кислоты и фенилаланина. Это соединение в 100–200 раз



РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

слаще сахарозы и является источником необходимых для организма аминокислот. Однако, как и все пептиды, он чувствителен к нагреванию, под действием которого медленно разлагается. Поэтому подслащенные аспартамом безалкогольные напитки имеют ограниченный срок годности.



Кислый вкус

Кислый вкус обусловлен присутствием ионов водорода, образующихся при диссоциации⁶ различных кислот (например, уксусной, угольной или фосфорной), добавляемых к напиткам типа колы для улучшения вкусовых качеств. Предполагают, что вкусовые рецепторы, расположенные на боковой части языка, содержат большое количество ионизированных при pH ротовой полости карбоксильных групп ($-\text{COO}-$). В кислой среде кислотно-основное равновесие смещается в сторону образования протонированной формы белка ($-\text{COOH}$). В результате изменяются суммарный заряд на поверхности белка и его надмолеку-

Интересный факт

Не все кислоты обладают кислым вкусом: например, пикриновая кислота имеет горький вкус. В растворах не все кислоты в равной степени диссоциируют на водородные ионы и анионы. Если бы только ионы водорода были ответственны за кислый вкус, то тогда по величине активной кислотности (pH) можно было бы предсказать интенсивность кислого вкуса, но при одинаковой величине pH слабые органические кислоты (например, уксусная) имеют более кислый вкус, чем сильные кислоты, например, соляная. Именно уксусная кислота принята за эталон кислого вкуса. Установлено, что он начинает ощущаться уже при 0,001% кислоты уксусной кислоты в пище.



РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

лярная структура. Изменение формы белковых молекул инициирует соответствующий сигнал, поступающий через нейронные цепи в мозг.

Яблоки богаты *яблочной кислотой*, плоды цитрусовых растений богаты *лимонной кислотой*, содержащейся в лимонах, грейпфрутах, апельсинах. *Щавелевая кислота* в заметных концентрациях содержится во многих листовенных зеленых растениях, в том числе ревене и шпинате. Придать продуктам кислый вкус просто – для этого достаточно добавить небольшое количество кислоты.

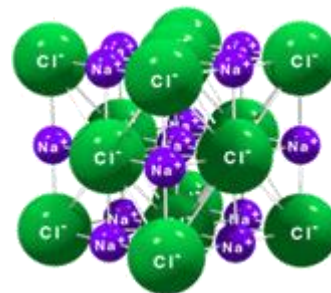
Соленый вкус

Стандартный носитель *соленого вкуса* – хлорид натрия, особенно ион Na^+ . Он детектируется рецепторами ионных каналов на языке, изменяя потенциал действия.

Интересный факт

Когда мы плачем, слезная железа вырабатывает соленую жидкость, которую мы называем слезами. А нужны они для того, чтобы глаз смог избавиться от посторонних предметов. Слезы также выполняют функцию увлажнения глазного яблока и помогают снять стресс. Однако почему же на вкус слезы соленые? Оказывается все дело в их составе. Приблизительно на 99% слеза состоит из воды, а остальное – это неорганические вещества, в том числе хлорид натрия. Процент его содержания крайне мал, однако вкус в слезе ярко выражен. Причины концентрации хлорида натрия еще малоизучены, но общие закономерности уже выведены. Соленость слезы зависит от различных процессов обмена в организме человека. Когда человек плачет, то у него увеличивается работа функций щитовидной железы, а надпочечники начинают усиленно функционировать. В то же время усиливается частота сердцебиения. Таким образом, организм испытывает нагрузку, сравнимую с тяжелой физической. Тогда к хлориду натрия подмешиваются ионы калия и магния, что дает дополнительный горьковатый вкус. Это самые соленые слезы. Эндокринологи утверждают, что такие слезы текут чаще от жалости к себе. Бывают слезы и с более низким уровнем содержания солей, например у маленьких детей, а также у взрослых, плачущих от радости.

Поваренная соль является основным компонентом в составе солей, растворенных в воде морей и океанов. Из 3,5% минеральных солей, содержащихся в морской воде, 3% – это NaCl . Одновременно воспринимаемые соленый и кислый вкус сильно интерферируют, затрудняя наше понимание – какой из факторов сильнее. Для поваренной соли принята соленость, равная единице, это самое соленое вещество. Для возникновения соленого вкуса достаточно



РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

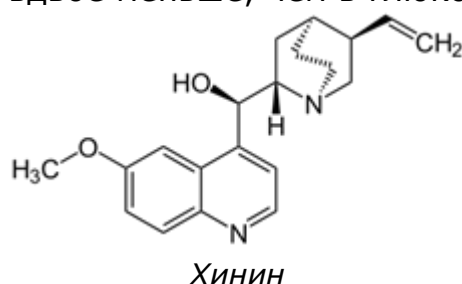
0,25% хлорида натрия в пище. Поваренная соль улучшает вкус пищи, регулирует содержание воды в тканях организма, участвует в образовании соляной кислоты желудочного сока. Прием избыточного количества соли приводит к повышению кровяного давления и, как следствие, – к разнообразным болезням сердца и почек, раку желудка и остеопорозу⁷. Поваренная соль может стать причиной заболеваний глаз и отека век, может привести к повышению внутриглазного давления и развитию катаракты.

Горький вкус

Горький вкус обусловлен присутствием азотсодержащих органических веществ – **алкалоидов**.

Исторически горький вкус ассоциировался с неприятным ощущением, и, возможно, с опасностью некоторых растительных продуктов для здоровья. Действительно, большинство растительных алкалоидов одновременно токсичны и горьки, и эволюционная биология имеет основания к такому заключению. Поэтому наши вкусовые рецепторы очень чувствительны к горькому.

Для проявления веществом горького вкуса необходимы следующие условия: растворимость в воде, наличие в молекуле нескольких амино- или нитро-групп, ориентированных в определенном порядке. В молекулах таких веществ ответственное за горький вкус звено должно иметь структуру, напоминающую таковую у глюкофора, но отличающуюся от последней тем, что расстояние между атомами, вступающими в донорно-акцепторное взаимодействие с рецептором, вдвое меньше, чем в глюкофоре.



Эталон горечи – *хинин*, при разведении одной части на 100000 частей воды еще ощутим на вкус, тогда как сладкие, кислые и соленые вещества при неизмеримо большей концентрации делаются незаметными. В очень малых концентрациях горький вкус может быть приятен; так, в некоторые напитки добавляют хинин (обычно в виде сернокислой соли). Обнаружить хинин в тонике можно не только

по вкусу, но и по яркому светло-голубому свечению напитка под лучами ультрафиолетовой лампы.

Полное отсутствие горького вкуса в пище нежелательно. Горечь вызывает поступление пищеварительных соков в пищеварительную систему из желудка, печени, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, что, в свою очередь, повышает аппетит, стимулирует пищеварение и усвоение пищи. Есть доказательства того, что воздействие горького вкуса, активизируя все физиологические механизмы, имеет выраженный антидепрессантный психологический эффект, мягко положительно воздействуя на общее настроение.

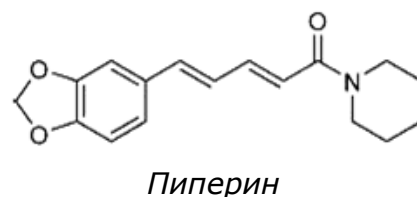


РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

Другие ощущения, близкие к вкусовым

Жгучий, пряный и холодный вкус являются вариантами химического моделирования боли. Многие специи стимулируют во рту окончания болевых нейронов, которые по системе сигналов, передаваемых через тонкие («быстрая боль») и толстые («медленная боль») нервные волокна, доставляют информацию в головной мозг. В ответ на такие сигналы клетки мозга синтезируют нейромедиаторы – анальгетики пептидной природы: *эндорфины* и *энкефалины*. В основе механизмов действия таких веществ лежит все тот же принцип «ключ–замок».

Жгучий вкус не относится к числу основных вкусов, так как до настоящего времени не обнаружены соответствующие вкусовые рецепторы. Он связан с веществами, стимулирующими «тепловые» рецепторы (*пиперин*, *капсаицин*) – они возбуждают ветви тройничного нерва⁸, и вносят свой вклад в «чисто вкусовое» ощущение. Приятное ощущение, испытываемое после приема сдобренной жгучими специями пищи, приписывается способности этих соединений стимулировать образование в клетках мозга эндорфинов.



Интересный факт



Доктор Дэниел Моури, президент Американского исследовательского фитотерапевтического общества, посвятил свою жизнь изучению медицинского эффекта перцев рода *Capsicum*. По его мнению, лечебные свойства острых перцев поистине безграничны. На основе острых перцев сейчас выпускаются мази, кремы, гели и даже спреи для носа.

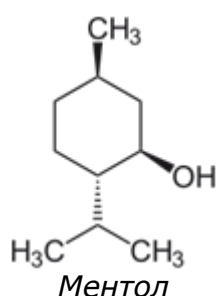
Капсаицин хорошо помогает при лечении гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Во многих американских клиниках пациентам–сердечникам за пять дней до операции начинают давать капсаицин в больших дозах, чтобы предотвратить образование тромбов. Капсаицин способен избавить даже от такой упорной болезни, как мигрень.

Острый перец, принятый с пищей, усиливает желудочную секрецию, улучшает пищеварение и помогает полностью усваивать питательные вещества. Долгие годы считалось, что острая пища вредна для желудка и даже может спровоцировать язву. Однако последние исследования опровергли это мнение. С помощью миниатюрной камеры ученые определили, что пища с большим количеством жгучего перца воздействует на стенки желудка точно так же, как диетическая. Таким образом, люди со здоровым желудком могут не ограничивать себя в острых блюдах.

РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

Самым жгучим вкусом обладает, вероятно, одно из производных ванилина – капсаицин (от латинского названия стручкового перца *Capsicum*). Больше всего его в однолетнем перце *Capsicum annuum* – около 0,03%. Если пожевать немного этого перца, потом очень трудно избавиться от жгучей боли в языке. Человек может переносить вкус этого соединения в течение 2 минут, если его концентрация не превышает 0,004 мг/л.

Ощущение холода во рту, вызываемое такими соединениями, как *ментол*, обусловлено тем, что молекулы этих веществ являются «ключом» к тем же белковым рецепторам, которые за счет изменения своей конформации⁹ реагируют на понижение температуры. Взаимодействуя с молекулами ментола, такие рецепторы активизируются при более высокой температуре, инициируя сигнал в соответствующих нейронах мозга. В результате в присутствии ментола теплые предметы, находящиеся в полости рта, ЦНС организма человека воспринимает как холодные.



Металлический привкус обычно чувствуется у пищи, которая соприкасалась с окисленными металлами (ложки, вилки, банки). Особенно сильный металлический привкус наблюдается при контакте с медными сплавами, поэтому столовые предметы покрывают тонким слоем серебра. Это ощущение может служить признаком некоторых заболеваний, отравлений металлами (литейная лихорадка) или пестицидами, действия некоторых лекарственных средств.

Жирный вкус человек, несомненно, воспринимает, но это ощущение не так четко выражено.

«Умами»

Последние исследования японских ученых показали наличие специального рецептора «*умами*», ответственного за вкус мясной пищи. Он состоит из двух белковых молекул, одна из которых реагирует на горькое и сладкое. Человеческий рецептор «*умами*» наиболее чувствителен к *глутаминовой кислоте*, натриевая соль которой применяется в качестве приправы. Оптимальность вкуса



умами зависит от концентрации соли, при этом малосоленая еда может быть вкусной, если в ней подходящее количество умами. Кроме того, исследования показали, что оценки вкуса, ощущений от еды и солености были более высокими, если в малосоленом супе присутствовал умами. Пожилым людям умами может помочь бороться с возрастной потерей вкуса.

Многие продукты, которые можно употреблять ежедневно, содержат умами. Образующийся естественным путем глутамат обнаружен в мясе и овощах.

РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

Первая для человека пища с умами – это грудное молоко, в нем примерно столько же умами, сколько содержится в бульонах.

Интересный факт



В 1907 году японский химик *Кикунэ Икеда* заинтересовался вкусом ингредиента многих традиционных японских блюд – водоросли комбу. Из 40 кг водоросли он выделил 30 г глутаминовой кислоты, которая, как выяснилось, и отвечала за характерный вкус. Икеда пришел к выводу, что он представляет собой самостоятельный, пятый вкус, который был назван «умами» (яп. «аппетитный вкус»). За сто лет этот термин вошел в лексикон пищевой промышленности во всем мире, но лишь в XXI веке было окончательно установлено наличие на языке вкусовых рецепторов, специфичных к глутаминовой кислоте, и выводы Икеды были подтверждены на самом высоком научном уровне.

Осознав значимость своего открытия, в 1908 году Икеда получил патент на способ производства этой аминокислоты из глютена. Еще через год его компания «Ajinomoto» («Сущность вкуса») выпустила на рынок новую приправу – натриевую соль глутаминовой кислоты (глутамат натрия). В настоящее время это вещество является одним из самых массово производимых продуктов пищевой промышленности.

Расстройство вкуса – дисгевзия

Расстройство вкуса возникает по разным причинам: беременность, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта или ротовой полости, анемия, гипотиреоз и др.

Выделяют *агевзию* – потерю одного из основных вкусовых ощущений, *гипогевзию* – ослабление одного из ощущений, *парагевзию*, когда вместо сладкого ощущается соленое, и *фантагевзию*, когда ощущение того или иного вкуса наблюдается без явных физических причин, например, при неврозах.

Многие лекарства способны изменить ощущения вкуса, особенно часто наблюдается «металлический привкус».



РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

Интересный факт

Использование некоторых лекарств является одной из причин нарушений вкусовых ощущений. К таким препаратам относятся некоторые мочегонные средства, H₁-антигистаминные препараты, тетрациклин, пеницилламин и метронидазол. Хотя некоторые из них влияют на натриевые каналы, связанные с клетками вкусовых рецепторов, другие вступают в реакцию с металлическими ионами в клеточной мембране. Различные препараты влияют на вкусовые рецепторы по-разному, но приводят к одному результату: изменяют вкус и вызывают нарушение вкусовых ощущений.

Химиотерапия также часто бывает взаимно связана с искажением вкуса и является одной из самых распространенных причин данного заболевания. Эта процедура вызывает ряд различных стоматологических проблем, например, изъязвления слизистых оболочек, воспалений и нарушений работы слюнных желез. Такая реакция связана с воздействием на клетки вкусовых рецепторов препаратов, применяемых в химиотерапии.

У людей с дефицитом цинка также часто развивается нарушение вкусовых ощущений. На данный момент не существует убедительных доказательств того, что цинк играет роль в возникновении нарушений вкусовых ощущений. Но эксперты выдвинули предположение, что цинк участвует в образовании, а также восстановлении клеток вкусовых рецепторов, именно поэтому дефицит цинка сопровождается дисгевзией.

Вопросы и задания

1. Расскажите о вкусовых областях языка, определенных на основании физиологических данных.
2. Назовите необходимые условия для проявления веществом какого-либо вкуса.
3. Какие молекулярные фрагменты отвечают за сладкий вкус? Опишите модель структурно-функциональной организации данных молекулярных фрагментов.
4. Охарактеризуйте пищевые добавки, усиливающие и модифицирующие вкус.
5. Какие ощущения, близкие к вкусовым, вы знаете? Назовите вещества, которые за них отвечают.
6. Назовите возможные причины возникновения дисгевзии.

РАЗДЕЛ 6. ОЩУЩЕНИЕ ВКУСА

Глоссарий

- 1. Хеморецепция** – способность живых существ к восприятию изменений концентрации определенных веществ в окружающей среде либо внутри организма.
- 2. Фенилтиомочевина (фенилтиокарбамид)** – белое кристаллическое вещество, которое одни люди (около 70%) считают горьким на вкус, а другие – безвкусным. Вещество позволяет выявить наследственно обусловленную полиморфность людей, вызванную отсутствием или неактивностью одного из рецепторных белков.
- 3. Вкусовые почки** – химические рецепторы, адекватным раздражителем которых являются растворившиеся в жидкости вещества.
- 4. Нейрон** – структурно-функциональная единица нервной системы.
- 5. Стереохимия** – область химии, изучающая пространственное строение молекул и влияние этого строения на физические свойства, на направление и скорость реакций.
- 6. Диссоциация** – растворение, распад.
- 7. Остеопороз** – хронически прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета, снижение прочности кости и повышение риска переломов.
- 8. Тройничный нерв** – пятая пара черепных нервов смешанного типа. Состоит из трех ветвей. Из них первые две чувствительные, третья содержит одновременно чувствительные и двигательные волокна.
- 9. Конформация молекул** – геометрические формы, которые могут принимать молекулы органических соединений при вращении атомов или групп атомов вокруг простых связей при сохранении неизменными порядка химической связи атомов, длины связей и валентных углов.

Литература

1. Румянцев Е.В., Антипа Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Чувин Б.Т. Нервная система и органы чувств человека. – М.: Дрофа, 2006. – 208 с.
3. Шиффман Х. Р. Ощущение и восприятие. – СПб: Питер, 2003. – 928 с.
4. Благутина В.В. Анатомия вкуса. – Химия и жизнь. 2010. №10. С. 34–38.
5. www.elementy.ru/lib/431255?page_design=print
6. www.mitht.ru/files/20.pdf
7. www.wsyachina.narod.ru/biology/taste.html

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Автор: Волкова Мария Анатольевна.



Область научных интересов: термодинамика реакций комплексообразования ионов d-металлов с N-, O-донорными лигандами и сольватации реагентов в бинарных смесях смешанных неводных растворителей.

Научные достижения: публикации в ведущих российских и зарубежных журналах, в том числе 4 статьи, 18 тезисов. Автор является победителем и призером конференций и конкурсов российского и международного уровней, в том числе Конкурса грантов для поддержки студенческих научно-исследовательских работ на 2013/2014 учебный год и гранта Итальянской Ассоциации по калориметрии и термическому анализу для молодых итальянских ученых на 2014 год.

Введение

Вкус (см. раздел 6 «Ощущение вкуса») и *запах* – это взаимосвязанные отклики организма на молекулярные раздражители¹.

Запах – это специфическое ощущение присутствия в воздухе летучих пахучих веществ², обнаруживаемых химическими рецепторами³ обоняния⁴, расположенными в носовой полости животных и людей. Согласно представлениям древних мудрецов, запах является тончайшим проявлением материальной природы и непосредственно связан со стихией земли. Запахи появились вместе с элементом земли и присутствуют везде, где есть этот элемент.

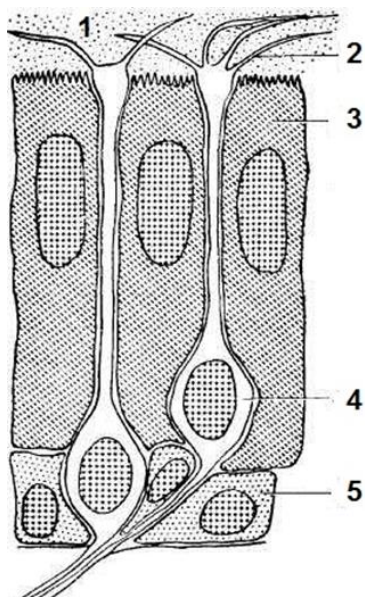
В мире уживается великое множество запахов, и каждый из них обладает своим уникальным действием: одни запахи успокаивают, вызывают сонливость, другие, напротив, возбуждают и бодрят. Мы на собственном опыте знаем, как запах цветов или свежей травы может улучшить самочувствие и поднять настроение или как неприятные запахи гнили и нечистот угнетают и отравляют жизнь. Именно запах является определяющей характеристикой вкусовых качеств пищи.

Роль запахов в нашей жизни огромна, поэтому представляет интерес рассмотреть природу запахов, особенности механизма их действия на организм человека и животных, а также научиться использовать тонкую энергию запаха для достижения спокойствия, радости, гармонии жизни и других стоящих перед человечеством целей.

Обоняние с научной точки зрения

Любое вещество обладает тем или иным запахом только в том случае, если

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ



Схематическое изображение
основных деталей
обонятельного эпителия:

- 1 – слизистый покров;
- 2 – реснички;
- 3 – опорные клетки;
- 4 – рецепторные клетки;
- 5 – базальные клетки.

оно способно возбуждать обонятельные нервные окончания в носу. Запах очень специфичен, а органы обоняния человека гораздо чувствительнее, чем вкусовые органы: их работа обеспечивается 50 млн (у собак – свыше 200 млн) белковых рецепторов, расположенных на площади $\sim 5 \text{ см}^2$ эпителия⁵ носа. Молекулы переносятся к оголенным нервным окончаниям вихревыми (ненаправленными) потоками воздуха. Этим обоняние отличается от всех других чувств (за исключением ощущения боли), в которых в качестве буфера между внешним миром и нейронами центральной нервной системы⁶ (ЦНС) используется тот или иной механизм преобразования сигнала. При обонянии, напротив, нервная система находится в непосредственном контакте с внешним миром; в сущности, головной мозг имеет прямой выход в органы обоняния, то есть в нос. Это доказывает, что обоняние является одним из самых древних и примитивных чувств.

Ощущение запаха – это пример хеморецепции⁷. Происходящие при хеморецепции процессы тесно связаны с лимбической системой⁸ – центром управления эмоциями (этим объясняется мощное, часто подсознательное влияние запахов на состояние человека). Обладающие запахом молекулы

называют **осмофорами**⁹: они должны иметь строго определенную структуру, быть летучими и растворимыми в водном растворе белков¹⁰, углеводов¹¹ и электролитов¹², покрывающем нервные окончания в носу. Осмофор должен взаимодействовать с белковой молекулой, находящейся в обонятельных нервных окончаниях, изменять ее конформацию¹³ и таким образом стимулировать подачу сигнала от нервной клетки в головной мозг. Чисто умозрительно представляется вполне вероятным, что механизм взаимодействия осмофора с белком нервного окончания основан на модели «ключ–замок»¹⁴, которая определяет вкусовые ощущения, то есть к данному белку может присоединиться только молекула определенной формы, причем эта форма в некоторых отношениях должна соответствовать форме белкового рецептора. Молекулы веществ, имеющих запах одного типа, должны иметь сходное пространственное строение.

Известно 30 различных типов *аносмии*¹⁵ – частичной потери обоняния. Отсюда следует, что в обонятельном эпителии существует не менее 30 различных рецепторов. Приблизительно выяснены формы ряда рецепторов (рис. 7.1). Для инициирования соответствующего сигнала достаточно, чтобы форме рецептора отвечала только часть молекулы осмофора; более того, если молекула осмофора достаточно гибка, она может взаимодействовать с несколькими рецепторами, вызывая ощущение смешанного запаха. Пока активный центр рецептора занят молекулой осмофора, другие молекулы не могут образовать с данным рецептором

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

соответствующий комплекс, и носовая полость перестает чувствовать запах.

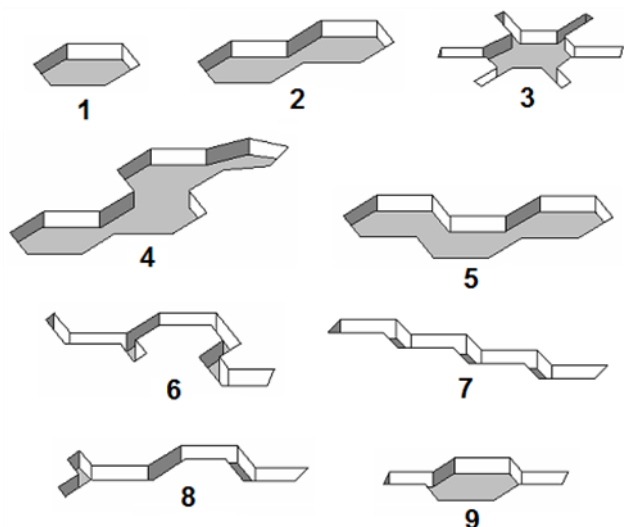


Рис. 7.1. Структура активных фрагментов некоторых обонятельных рецепторов:

- 1** – сладко-ароматический;
- 2** – нафталиновый;
- 3** – камфорный;
- 4** – мускусный;
- 5** – древесный;
- 6** – жасминовый и грибной;
- 7** – жирный;
- 8** – цветочно-древесный;
- 9** – анисовый.

Описать словами тот или иной запах представляется достаточно сложной задачей. За период изучения человеком химии запахов сформировался ряд общих категорий пахучих соединений, однако ни одна классификация не может передать всех нюансов суждений людей, квалифицирующих запахи, поскольку эти запахи не включают всех известных человеку оттенков ароматов. В основном классификация выступает как средство для описания явных, легко воспроизводимых запахов, присущих эталонным образцам¹⁶, применяющимся для сравнения.

Структуру соединений, обладающих запахом, установить достаточно легко. Гораздо труднее определить, как эти соединения взаимодействуют с обонятельными рецепторами. Несомненно, большую роль играет летучесть пахучего соединения, благодаря которой оно достигает обонятельных центров. О том, насколько высокочувствительным может быть обоняние, говорит тот факт, что человек способен обнаружить особенно сильно пахнущие вещества при их содержании в количестве одна часть на 10¹² частей воздуха. Даже незначительное число пахучих молекул, достигших рецепторного центра обоняния, адсорбируется¹⁷ на поверхности рецептора.

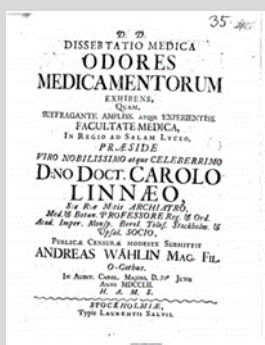
Теория запаха

Из двух с лишним миллионов органических веществ 400000 имеют более или менее резкий запах; большинство пахучих веществ имеют свой, характерный запах. Складываясь, запахи могут усиливать один другой, ослаблять или давать в итоге новый запах, порой ни на что не похожий, совершенно неожиданный. Например, запах ванили в мороженом пропадает через несколько минут, но если добавить к нему немного кумарина, то аромат ванили будет чувствоваться

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

очень долго. Уничтожают друг друга запахи кедрового дерева и каучука, йода и камфары. Как ни парадоксально, ученым-ольфактологам¹⁸, до сих пор не удается объяснить многие явления, связанные с запахом, так как нет достаточных представлений о работе обоняния, и общая теория запахов еще не достаточно разработана.

Интересный факт



Титульный лист работы К. Линнея «Odores medicamentorum»

Одну из первых классификаций запахов предложил в XVIII веке шведский ученый, основоположник биологической систематики *Карл Линней*. В своей работе «Odores medicamentorum», созданной в дополнение к любимой им систематике растений, ученый выделил семь типов запахов:

- пряные;
- благовонные;
- амброво-мускусные;
- луковые (или чесночные);
- козлиные;
- отталкивающие;
- тошнотворные.

В 1895 году голландский физиолог *Хендрик Звардемакер* в монографии «Физиология запахов» переработал систему Линнея, добавив к ней еще два типа запахов: эфирные и горелые, и выделив в каждом типе более мелкие категории. На этом Звардемакер не остановился и несколькими годами позже изобрел ольфактометр¹⁹ – герметичный сосуд с отходящей от него трубкой, который до сих пор используют для измерения остроты обоняния. Ученый также показал, что некоторые запахи перестают восприниматься, если смешать их с определенными эфирными маслами²⁰. Такие комбинации веществ получили название *пар Звардемакера* или *Z-пар*. Например, выяснилось, что запах аммиака заглушается розовым маслом, а запах табака – маслом горького миндаля.



Х. Звардемакер



Рис. 7.2. «Парфюмерная призма» Х. Хеннинга

Некоторые ученые пытались представить «летучее царство запахов» в трехмерном виде. Немецкий физиолог *Ханс Хеннинг* создал «парфюмерную призму» (рис. 7.2), вершины которой образовывали шесть основных запахов: цветочный, фруктовый, пряный, смолистый, горелый и гнилостный. Внутреннее пространство такой призмы занимают составные ароматы.

Другая похожая классификация, предложенная американскими учеными *Крокером* и

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Хендерсоном, основывалась на четырех базовых запахах: ароматный, кислый, горелый и козлий. Эти простые ароматы, оцененные по шкале от 1 до 8, использовались для описания составных; таким образом, система позволила описать несколько тысяч смесей.

Таким образом, в разное время было выдвинуто более 30 предположений, объясняющих возникновение запаха и механизм обоняния. Все они в основном сводятся к трем гипотезам.

1. Химическая гипотеза:

Согласно химической гипотезе швейцарского химика Леопольда Ружички, выдвинутой им в 1920 году, качество запаха и его интенсивность зависят от химического состава вещества. Известно, что отдельные молекулы тех или иных веществ каким-то образом действуют на нервные окончания, находящиеся на поверхности обонятельного эпителия. В состоянии покоя оболочка, покрывающая нервное волокно, снаружи заряжена положительно, изнутри – отрицательно. Возбудить нерв – значит на время снять разность потенциалов. Деполяризация вызывается молекулой пахучего вещества: длится она очень малый отрезок времени и, быстро распространяясь по нервному волокну, вызывает определенную реакцию центральной нервной системы – человек ощущает запах.



Л. Ружичка

2. Физическая гипотеза:

Физическая (колебательная, электромагнитно-волновая) гипотеза связывает способность вещества издавать запах с вибрационными свойствами его молекул и со спектром их излучений на волнах определенной длины.

Все душистые вещества излучают инфракрасные лучи (электромагнитные²¹ волны) в диапазоне от 1 до 100 мкм. Таким образом, молекула пахучего вещества рассматривается как своеобразный уникальный генератор инфракрасных лучей, которые улавливаются нервными обонятельными клетками-приемниками. Механизм ощущения запаха сходен с механизмом зрения: кванты инфракрасного излучения воздействуют на молекулы обонятельного пигмента²², вызывая их перестройку и появление нервного сигнала. Это предположение подтверждается тем, что участки слизистой оболочки носа, воспринимающие запахи, окрашены в такой цвет, как и клетки глаза, воспринимающие свет.

Известно, что окрашенные молекулы, как правило, менее стойки и гораздо легче возбудимы, чем неокрашенные. Колебания молекулы пахучего вещества накладываются на собственные колебания частиц пигмента, которые, резонируя, вызывают перераспределение зарядов в нервной ткани, в конечном счете, приводя к нервному импульсу – сигналу о запахе.

3. Физико-химическая гипотеза:

Физико-химическая гипотеза берет свое начало со времен римского поэта и философа Тита Лукреция Кара. Ученый полагал, что в носовой области есть маленькие поры, различные по размерам и форме, в которые входят пахучие

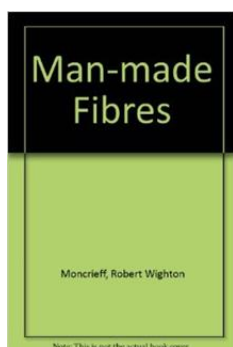
РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

частички, испускаемые летучими веществами. Частички каждого пахучего вещества имеют присущую только им определенную форму и размеры, а распознавание каждого запаха зависит от того, к каким порам носовой области подходят эти частички. Разные поры – разные запахи.

Это интересное объяснение механизма обоняния, данное Каром, до середины XX века оставалось экспериментально не проверенным. Но в 1949 году шотландский ученый Роберт Вигтон Монкрифф выдвинул **стереохимическую гипотезу**, очень напоминающую догадку римского поэта. Монкрифф



Т. Л. Кар



Книга

Р. В. Монкриффа
«Odours» (1970)

предположил, что обонятельная система содержит рецепторные клетки нескольких различных типов, каждый из которых соответствует определенному «первичному» запаху, и что молекулы пахучего вещества вызывают ощущение запаха, плотно входя в рецепторные участки – «лунки» этих клеток. Иными словами, молекулы пахучего вещества действуют на обонятельный эпителий не химически и не вибрационными свойствами, а просто своей формой и размерами. Здесь имеет место механическое взаимодействие молекул с рецепторными клетками. Молекула соответствующей конфигурации входит в углубление рецептора («лунку») примерно так же, как штепсельная вилка в розетку, возникает нервный импульс. Допускается также, что некоторые молекулы могут входить в две разные

розетки – одной стороной в более широкий рецептор, а другой – в более узкий. В таком случае возникает ощущение сложного запаха.

В 1952 году эта гипотеза была экспериментально доказана американским химиком-органиком Джоном Эймуrom (частично его теория уже представлена в главе «Обоняние с научной точки зрения»). Изучив запахи 600 органических соединений, ученый пришел к выводу о существовании семи первичных (основных типов) запахов: *камфарный, мускусный, цветочный, острый, мятный, эфирный и гнилостный*. Эймур сравнил основные типы запахов с тремя основными цветами: *красным, зеленым, синим* и четырьмя категориями вкуса – *сладким, соленым, горьким, кислым*. Совместно с другими исследователями он установил, что запах вещества определяется не столько его химической природой, сколько величиной и конфигурацией молекулы, а иногда и ее зарядом.

Интересный факт

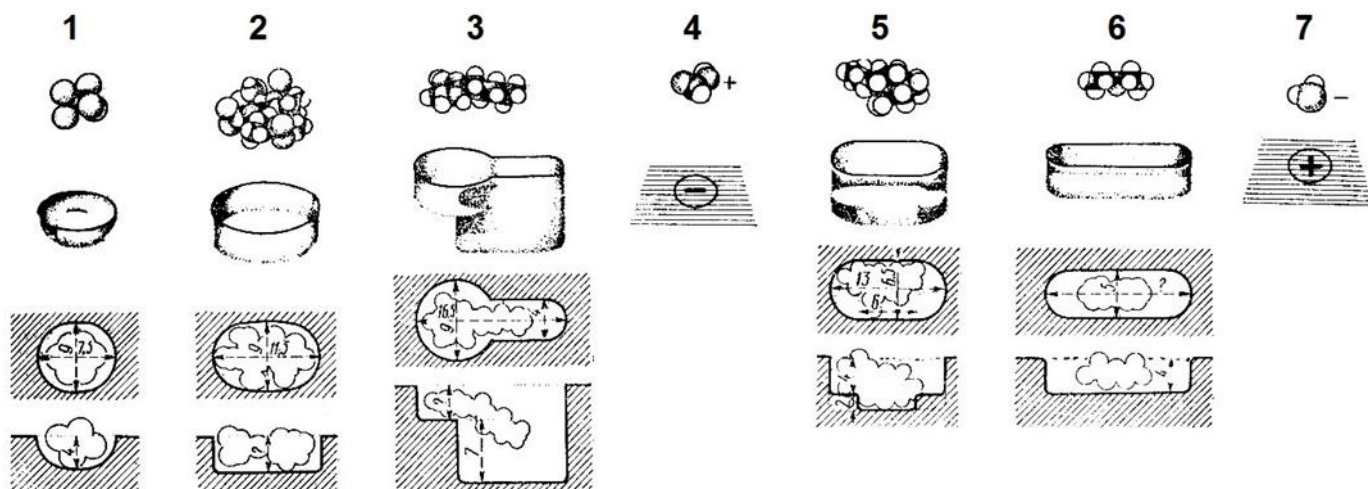
Ученые не исключают, что существуют два типа обоняния: одно из которых реагирует на обычные специфические запахи, а другое – на неспецифические (острый и гнилостный) запахи. Ощущение этих запахов может передаваться с помощью клеток, которые являются частью системы, отвечающей за иннервацию лица (тройничный нерв). Высказывалось предположение, что молекулы, ответственные за резкий и гнилостный запахи, проникают в эти клетки, взаимодействуют с их белками и стимулируют передачу соответствующего сигнала.

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Согласно стереохимической теории, на поверхности оболочки обонятельных клеток должны быть крохотные впадины, желобки и ямки, по форме и размерам соответствующие молекулам, обуславливающим первичные запахи. Молекулы пахучих веществ в зависимости от своей формы попадают в то или иное углубление и, как ключ в замке, «открывают» обонятельную клетку, возбуждая ее. В клетке возникают биотоки, которые поступают в мозг, передавая в высшие обонятельные центры информацию о природе и интенсивности запаха.

В процессе изучения геометрии молекул осмофоров выяснилось, что:

- молекулы с камфарным запахом имеют форму шара диаметром около 7 Å;
- мускусный запах присущ дискообразным молекулам с диаметром 10 Å;
- цветочный запах получается, если у диска есть что-то вроде хвоста;
- эфирный запах имеют молекулы-палочки;
- для веществ с мятным запахом, помимо специфической формы (клина), необходимо наличие группы атомов, способной образовывать водородную связь в определенном положении;
- острый и гнилостный запахи связаны не с формой молекул, а с их электрическим состоянием. Большой положительный заряд воспринимается как острый, резкий запах; отрицательный заряд – как гнилостный запах.



Модели молекул веществ, создающих 7 первичных запахов и соответствующие им рецептивные участки по Дж. Эймуру:

- 1** – камфарный (например: борнеол, трет-бутиловый спирт, D-камфара, цинеол);
- 2** – мускусный (андростенол-3 α , циклогексадеканон, пентадеканолактон);
- 3** – цветочный (бензилацетат, гераниол, α - и β -иононы, терпинеол, индол*);
- 4** – острый/резкий (уксусная и муравьиная кислоты, аллиловый спирт);
- 5** – мятный (трет-бутилкарбинол, циклогексан, ментон, пиперитол);
- 6** – эфирный (ацетилен, хлороформ, циклоэтилен, четыреххлористый углерод);
- 7** – гнилостный (амилмеркаптан, кадаверин, сероводород, индол*, скатол).

* Индол при большой концентрации имеет гнилостный запах, а в разбавленном растворе – цветочный.

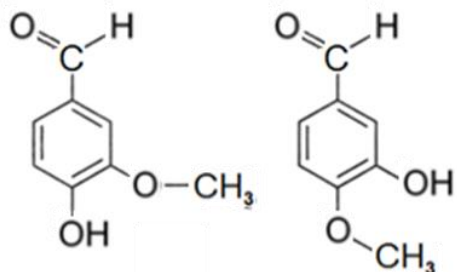
Большинство пахучих молекул имеет сложную форму со многими палоч-

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

ковидными, клиновидными и шаровидными выступами, которые могут внедряться не в однотипные, а в разные по форме углубления обонятельной клетки. В результате возникает не простой, первичный, а смешанный запах, например, запах различных фруктов. Свою теорию Эймур проверил экспериментально, синтезировав несколько молекул наперед заданной формы и предложив испытуемым различить их с помощью ольфактометра. Все синтезированные молекулы обладали предсказанным запахом.

Однако не все первичные запахи Эймура пережили дальнейшие эксперименты. Опыты, проведенные французскими учеными *М. Гилло* и *Ж. Ле Магненом* на добровольцах с частичной аносмией, показали, что некоторые люди не различают запаха стеарина, принадлежащего к категории мускусных ароматов, но при этом хорошо чувствуют запахи других мускусов. А это значит, что мускусный запах не является первичным – по крайней мере, в том смысле, который вкладывал в это понятие Эймур. Исходя из этого, Гилло предположил, что существуют несколько видов рецепторов к мускусному запаху – и у некоторых людей тот или иной тип может отсутствовать.

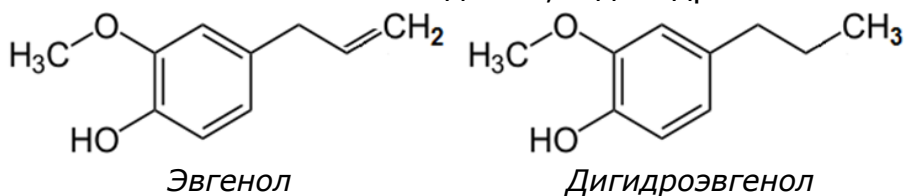
Приходится признать, что все три изложенные гипотезы при всей своей кажущейся на первый взгляд стройности имеют весьма существенные пробелы. Так, например, химическая гипотеза не может объяснить, почему химически очень близкие вещества имеют различный запах. Например, большое недоумение вызывают результаты, полученные для ванилина – душистого вещества, которое применяется



Ванилин

Изованилин

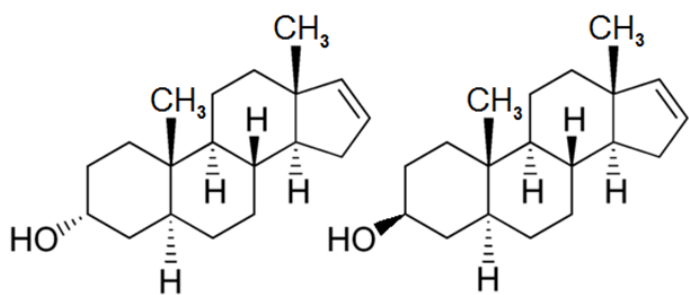
в качестве ароматизатора в пищевой, парфюмерной²³ и фармацевтической²⁴ промышленности: изменение порядка расположения боковых групп очень сильно изменяет и запах (изованилин при нагревании пахнет подобно фенолу). Другой пример: формулы двух родственных веществ – эвгенола и дигидроэвгенола отличаются только в верхних цепочках. Однако эвгенол является составной частью гвоздичного масла и сильно пахнет гвоздикой, а дигидроэвгенол почти не имеет запаха. Вероятно, правы те ученые, которые утверждают, что прямой связи между химическим составом и пахучими свойствами не существует.



Эвгенол

Дигидроэвгенол

Много белых пятен и в колебательной гипотезе. Неясно, например, почему



Варианты плоскостного изображения
полового феромона 3α-андростенола

одинаково пахнут вещества, поглощающие излучение разной частоты, а у других веществ спектры поглощения абсолютно одинаковы при абсолютном различии запахов. Так, в случае андростенола²⁵ незначительные изменения структуры существенно изменяют запах этого феромона²⁶, почти не влияя на ко-

лебательный спектр в далекой ИК-области или на плоскостное изображение молекулы. Сегодня физики могут создать инфракрасные волны любой длины, однако все попытки найти «пахучую» электромагнитную волну пока не увенчались успехом.

В стереохимической гипотезе, которая среди всех существующих теорий обоняния в наши дни считается наиболее состоятельной, тоже имеются слабые места. Исходя всего из семи основных запахов, трудно объяснить высокую информационную емкость обонятельного аппарата (громадное число различаемых запахов). Трудно также объяснить, почему число нервных клеток обонятельной луковицы и, по-видимому, число типов приемников не совпадает с числом простых запахов.

4. Теория магнитной карты:

Вибрационная, или квантовая, теория обоняния впервые была предложена Малкольмом Дайсоном в 1938 году. Позже, с распространением теории «ключа и замка», о ней позабыли, однако в 1996 году ее возродил греческий биофизик Лука Турин. Он предположил, что рецепторы реагируют вовсе не на форму и размер пахучих молекул, а на их колебательные свойства, на движения атомов молекулы относительно друг друга (рис. 7.3).

Теория, позже получившая название «теории магнитной карты», в 2011 году была косвенно подтверждена в экспериментах, проведенных командой Турина. Ученые показали, что дрозофилы²⁷ способны различать по запаху «легкие» и «тяжелые» изотопные²⁸ формы одного и того же пахучего вещества. В опытах использовали различные изотопные варианты ароматического вещества ацетофенона ($C_6H_5COCH_3$), в которых часть «легких» изотопов водорода заменили на его «тяжелую» форму – дейтерий. По форме и химическим свойствам такие варианты молекул ничем друг от друга не отличаются, однако из-за разной массы они имеют разные колебательные энергии связей углерод–водород. Выяснилось, что насекомые не только различают легкие и тяжелые «молекулы-близнецы», но и, научившись избегать одного из них, впоследствии избегают также соответствующую форму других пахучих веществ. Также дрозофилы начинали избегать нитрилов – молекул с совершенно другой структурной формулой, но сходными колебательными свойствами.

Недавно группа Турина провела подобный эксперимент на человеке. Добровольцы, которым предлагали варианты пахучего циклического вещества циклопентадеканона с разным содержанием «легких» и «тяжелых» атомов водорода, оказались способны различать их по запаху. В рамках стереохимической теории обоняния объяснить эти результаты трудно, ведь химические свойства изотопных вариантов были идентичны. Различаются изотопные варианты только колебательными свойствами связей водород–углерод – именно это, по мнению исследователей, и обуславливает разницу восприятия.

Однако большинство ученых относится к вибрационной теории скептически, и не без оснований. Например, исследование 2004 года, проведенное независимой группой ученых в Рокфеллеровском университете Нью-Йорка, противоречило теории Турина: добровольцы не смогли различить запах разных изотопных вариантов ацетофенона (вещество, использовавшееся в экспериментах с

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

дрозофилами). Эти данные подтвердила и команда Турина в своей последней работе.

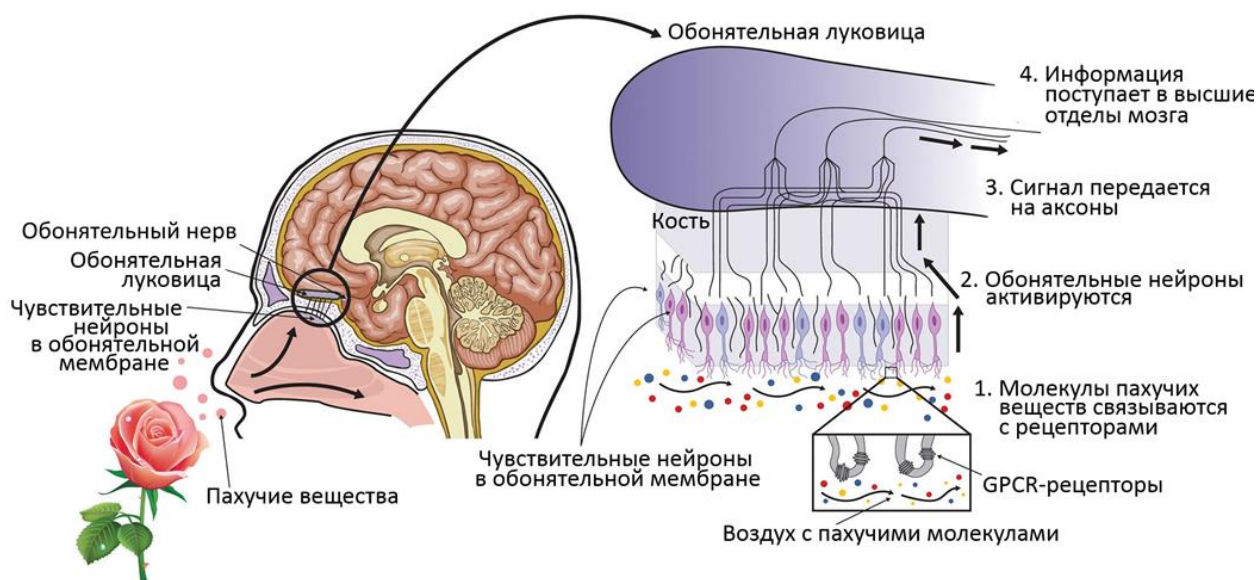


Рис. 7.3. Вибрационный механизм обоняния

Таким образом, чтобы установить истинную природу запахов и механизм их восприятия и на основе добытых знаний решить проблему автоматизации процессов восприятия и обработки запаховой информации в самых различных сферах человеческой деятельности, ученым, вероятно, понадобится еще не один год.

Интересный факт



Химический сенсор
«Искусственный нос»

Несмотря на то, что мир запахов пока далек от нашего понимания, ученые разрабатывают искусственные носы на основе выделенных из обонятельного эпителия человека рецепторов (и даже снабжают их искусственными соплями!). Эти сенсоры планируется использовать для выявления наркотиков, взрывчатых веществ, бактерий и аллергенов, для биометрической идентификации личности и даже для диагностики рака. А от создания искусственных носов, наверное, недалеко и до понимания того, как работают носы настоящие.

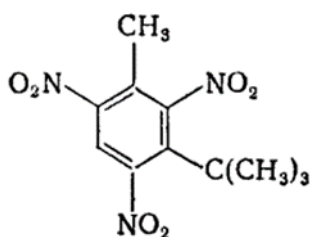
Связь между запахом вещества и его строением

Под душистыми веществами обычно понимают приятно пахнущие органи-

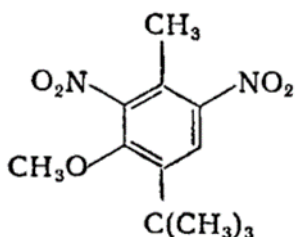
РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

ческие вещества. Когда имеются в виду вообще пахнущие вещества, их называют *пахучими*, поскольку с химической точки зрения разницы нет. Но если наука изучает вообще пахнущие вещества, то промышленность (в первую очередь, парфюмерную) интересуют в основном душистые вещества. Правда, здесь трудно провести четкую границу.

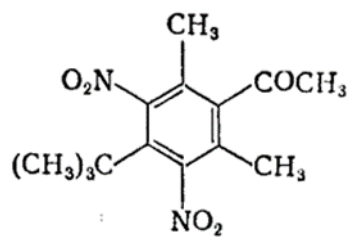
Например, знаменитый мускус²⁹ – основа основ парфюмерии – сам по себе пахнет резко, даже неприятно, но, добавленный в ничтожных количествах в духи, усиливает, улучшает их запах. Индол обладает фекальным запахом, а разведенный – в духах «Белая сирень» – таких ассоциаций не вызывает.



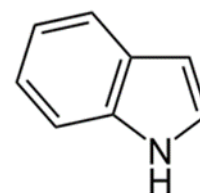
Толуольный мускус



Амбровый мускус



Кетонный мускус



Индол

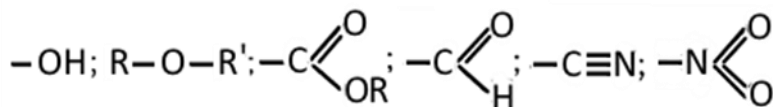


Минарет Хасана
в Марокко

Интересный факт

В городе Марракеше (Марокко) находится минарет – башня высотой около 70 м, построенная по приказу султана в знак победы над испанцами. Минарет знаменит тем, что его стены пахнут мускусом. Оказывается, при строительстве минарета в 1195 году в цемент, скрепляющий камни, подмешали около тысячи мешков мускуса. И запах не исчез даже спустя 800 лет...

Наука накопила много эмпирических данных, связывающих запах со строением молекул. Установлено, что наличие *осмофорных групп* в составе молекулы душистого вещества является причиной возникновения запаха. Основой групп-осмофоров часто бывают атомы кислорода, серы, азота, фосфора, мышьяка, селена.

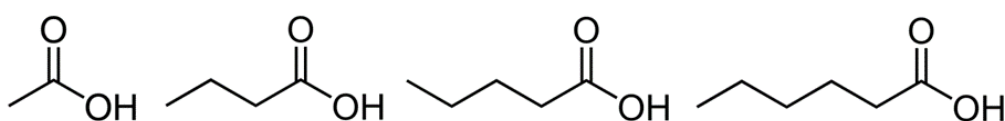


Некоторые осмофорные группы (слева направо): гидроксильная, эфирная, сложноэфирная, карбонильная (альдегидная), нитрильная, нитрогруппа

Одни лишь функциональные группы не определяют запаха молекулы. Уксусная кислота, например, обладает резким запахом, в то время как масляная кислота имеет запах прогорклого жира. Валериановая и капроновая кислоты

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

пахнут как пропахшая потом раздевалка стадиона. На первый взгляд может показаться, что чем больше в молекуле функциональных групп, тем лучше или сильнее она пахнет. Как раз часто бывает наоборот. Накопление в одной молекуле нескольких одинаковых функциональных групп (или разных в случае соединений алифатического ряда) приводит обычно к ослаблению запаха или даже к полному его исчезновению (например, при переходе от одноатомных спиртов к многоатомным). Запах у альдегидов изостроения обычно бывает более сильным и приятным, чем у изомеров нормального строения. Рост числа одинаковых групп «убивает» запах в душистых веществах всех классов.



Карбоновые кислоты (слева направо): уксусная, масляная, валериановая, капроновая

Насколько важную роль играет геометрия молекул, можно видеть на примере приведенных на рис. 7.4 изомеров ксиленолов с различными порогами восприятия запаха: (от 0,12 до 0,25 мг/л).

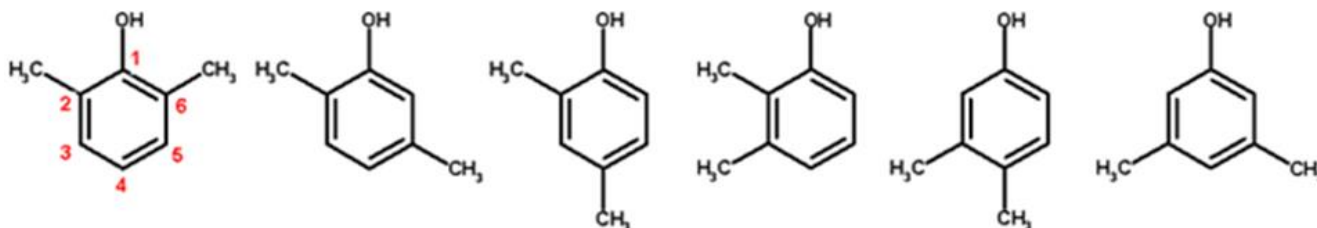
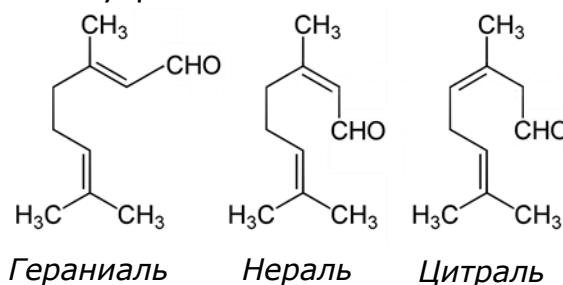


Рис. 7.4. Изомеры ксиленола (слева направо): 2,6-диметилфенол; 2,5-диметилфенол; 2,4-диметилфенол; 2,3-диметилфенол; 3,4-диметилфенол; 3,5-диметилфенол

Душистые вещества отличаются не только запахом, все они обладают также и физиологическим действием: некоторые через органы обоняния на центральную нервную систему, другие – при введении внутрь.

Например, цитраль – это бесцветная или светло-желтая вязкая жидкость с сильным запахом лимона, употребляемая в парфюмерии, является также сосудорасширяющим средством и используется при гипертонии и глаукоме. Цитраль существует, в основном, в виде двух изомеров – гераниаля и нералья. Изоцитраль встречается в малых количествах.



Многие душистые вещества обладают и антисептическим действием: ветка черемухи, помещенная под колпак с болотной водой, через 30 минут уничтожает все микроорганизмы.

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Сложные эфиры обычно обладают фруктовым или фруктово-цветочным запахом (рис. 7.5), это делает их незаменимыми в пищевой промышленности. Они придают многим кондитерским изделиям и безалкогольным напиткам запах фруктов. Не обошли своим вниманием сложные эфиры и парфюмерную промышленность: нет практически ни одной композиции, куда бы они не входили.

Обширный экспериментальный материал о связи между запахом соединений и строением их молекул (тип, число и положение функциональных групп, величина, разветвленность, пространственная структура, наличие кратных связей и др.) пока недостаточен для того, чтобы на основании этих данных можно было предсказать запах вещества. Тем не менее, для отдельных групп соединений выявлены некоторые частные закономерности.

Эти сложные эфиры
Управляют целым миром.
В барбариске и ириске,
В мармеладке, в шоколадке,
В лепестках сирени майской –
Всюду их незримый след.
Ароматами жасмина,
«Пепси-колы», апельсина,
Несравненной розы алой
Они пленяют белый свет.
Чашка кофе по утрам и
И от насморка бальзам,
Сливки с капельками жира –
Это сложные эфиры.
(Школьное стихотворение)

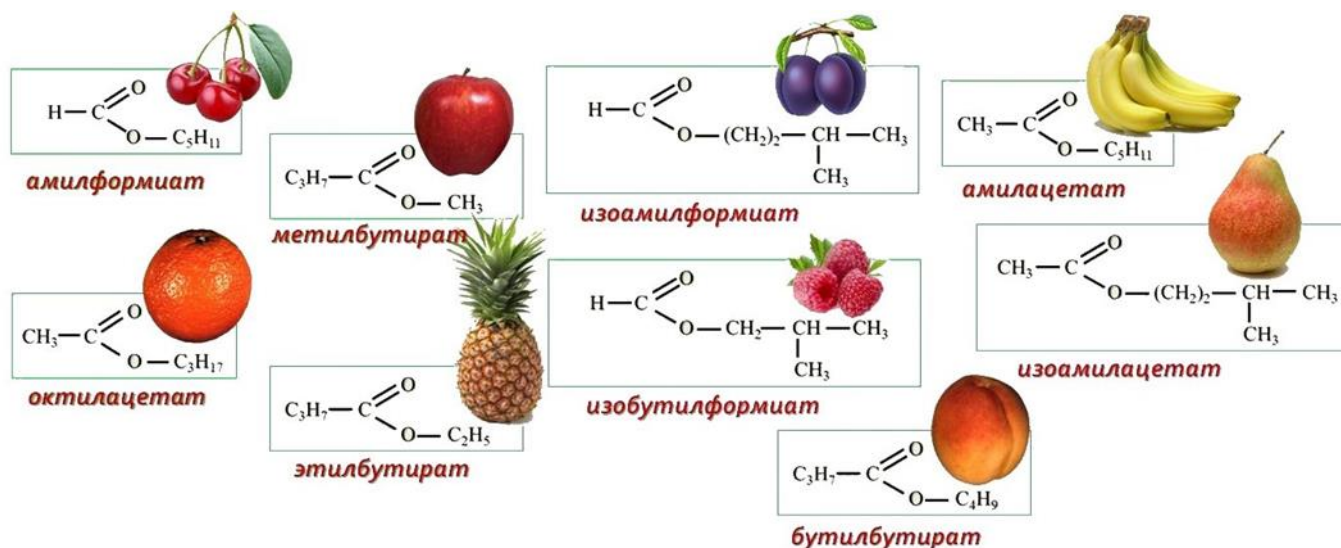
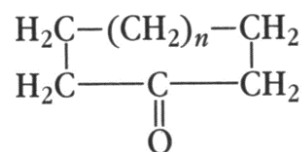


Рис. 7.5. Сложные эфиры и их запахи

Значительное влияние на запах оказывает величина молекулы. Обычно соседние члены гомологического ряда обладают сходным запахом, причем сила его постепенно меняется при переходе от одного члена ряда к другому. При достижении определенной величины молекулы запах исчезает. Так, соединения алифатического ряда, имеющие более 17–18 атомов углерода, как правило, лишены запаха. Запах зависит также от числа атомов углерода в цикле. Например, макроциклические кетоны C_{5-6} имеют запах горького миндаля или ментола, C_{6-9} дают переходный запах, C_{9-12} – запах камфары или мяты, C_{13} – запах смолы или кедра, C_{14-16} – запах мускуса или персика, C_{17-18} – запах лука, а соединения, содержащие C_{18} и более атомов углерода либо не пахнут вообще, либо пахнут очень слабо. Метан не имеет запаха, n -пентан имеет характерный запах жидкости для заправки зажигалок, а алканы типа октана и нонана – запах бензина.



Пример макроциклического кетона

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

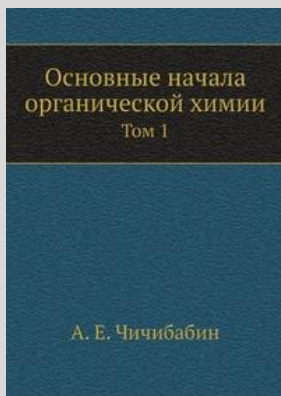
Интересные факты



Техника безопасности на кухне – иллюстрация для детей



Парочка скунсов (другое название скунса – вонючка)



Учебник Чичибабина А.Е. «Основы органической химии» (1954)

Чувствительность человека к восприятию запахов характеризуется пороговой концентрацией (минимальной концентрацией пахучего вещества, вызывающей обонятельное ощущение); для многих душистых веществ она лежит в пределах 10^{-8} – 10^{-11} г/л в воздухе. Считается, что человек более чувствителен к неприятным запахам. Одним из самых неприятных запахов обладают тиолы, или меркаптаны. К природному газу, который горит в плите на кухне (в основном это метан), добавляют ничтожные количества очень сильно пахнущего вещества, например изоамилмеркаптана, чтобы можно было по запаху обнаружить утечку газа в жилых помещениях: человек способен почувствовать запах этого соединения в количестве двух триллионных долей грамма! Однако изредка встречаются люди (примерно один человек из 1000), которые не чувствуют запаха меркаптана. Может быть, этим частично объясняются случаи взрывов при утечке газа. «Запаховый дальтонизм» или anosmia изредка распространяется на все запахи, чаще – на некоторые определенные (специфическая anosmia). Так, 2% населения не ощущают сладковатого запаха изовалериановой кислоты, 10% не чувствуют запаха ядовитой синильной кислоты, 12% не ощущают запаха мускуса, 36% – солода, 47% – гормона андростерона.

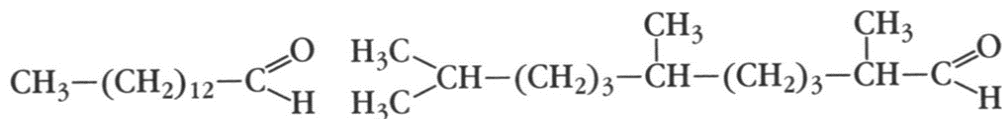
Меркаптаны придают запах крайне зловонному секрету скунса – небольшому зверьку семейства куньих. Описаны случаи, когда люди теряли сознание, вдохнув выделения этих животных, и даже на следующий день чувствовали головную боль.

В знаменитой Книге рекордов Гиннеса к самым зловонным химическим соединениям отнесены этилмеркаптан C_2H_5SH и бутилселеномеркаптан C_4H_9SH – их запах напоминает комбинацию запахов гниющей капусты, чеснока, лука и нечистот одновременно. А в учебнике А.Е. Чичибабина «Основы органической химии» сказано: «Запах меркаптанов – один из самых отвратительных и сильных запахов, какие встречаются у органических веществ...».

Рекорд чувствительности принадлежит соединению с приятным запахом. В Книге рекордов Гиннеса утверждается, что это вещество – ванилин: его присутствие в воздухе можно почувствовать при концентрации $2 \cdot 10^{-11}$ г/л. Однако этот рекорд сравнительно недавно был побит. Новый рекордсмен – винный лактон, производное метилциклогексена с довольно простой формулой $C_{10}H_{14}O_2$, который, как показал в 1996 году швейцарский химик Х. Гут, придает красным и белым винам сладковатый «кокосовый» аромат. Поразительна чувствительность носа к этому веществу: его можно почувствовать при концентрации 10^{-14} г/л. Не менее удивительно, что эта особенность свойственна только одному из пространственных изомеров лактона. Запах его антипода можно ощутить лишь при концентрации 1 мг/л, что на 11 порядков больше!

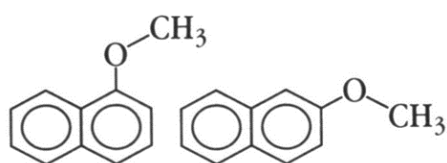
РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Сила аромата зависит также от степени разветвления цепи атомов углерода. Например, миристиновый альдегид пахнет очень слабо, а его изомер – сильно и приятно.



Миристиновый
альдегид

Изомерная форма миристинового
альдегида



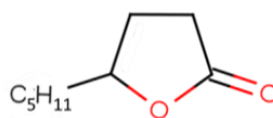
Метилловые эфиры α -
и β -нафтолов, соответственно

Сходство структур соединений не всегда обуславливает сходство их запахов. Например, эфиры β -нафтола с приятным и сильным запахом широко используют в парфюмерии, а эфиры α -нафтола совсем не пахнут.

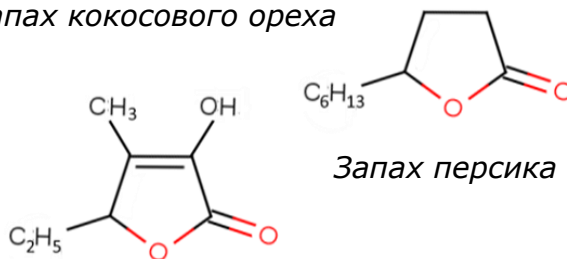
Этот же эффект наблюдается и у полизамещенных бензолов (пример различия запахов у ванилина и изованилина рассмотрен в главе «Теория запаха. Физико-химическая гипотеза»).

Интересные изменения запаха в зависимости от характера замещения наблюдаются для γ -лактонов: 5-*n*-пентилпроизводное имеет запах кокосового ореха, а 5-*n*-гексилпроизводное пахнет персиками. Близкое к ним по структуре соединение распространяет аромат мясного бульона.

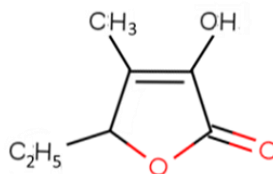
Наличие кратных связей – один из признаков того, что вещество обладает запахом (пример различия запахов у эвгенола и дигидроэвгенола рассмотрен в разделе «Теория запаха. Физико-химическая гипотеза»).



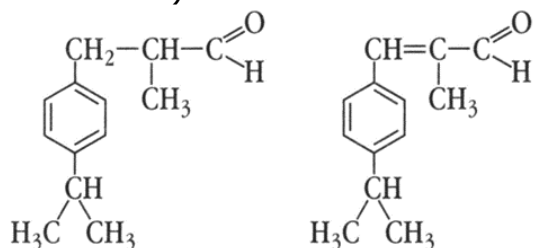
Запах кокосового ореха



Запах персика



Запах мясного бульона

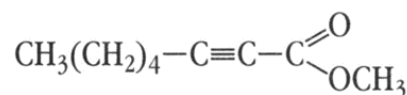


Цикламаль

Форцикламен

Известны и обратные случаи. Цикламен-альдегид (цикламаль) – вещество с нежнейшим цветочным запахом – одно из ценнейших веществ, содержит насыщенную боковую цепочку, а форцикламен, имеющий двойную связь в этой цепочке, обладает слабым неприятным запахом.

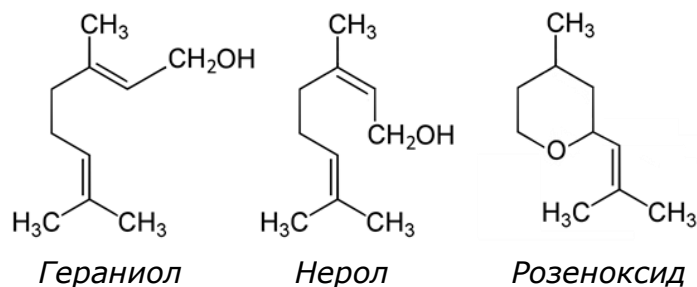
Часто неприятный запах вещества обусловлен тройной связью. Однако и здесь есть исключение. Фолион – необходимая составная часть многих парфюмерных композиций – вещество, в котором запах свежей зелени прекрасно уживается с тройной связью.



Фолион

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

С другой стороны, вещества, различающиеся по химическому строению, могут иметь сходный запах. Например, «розоводный» запах характерен для розатона $C_6H_5CH(CCl_3)OCOCH_3$, 3-метил-1-фенил-3-пентанола $C_6H_5CH_2CH_2-C(CH_3)(C_2H_5)OH$, гераниола и его *цис*-изомера – нерола, розеноксида.



На запах влияет и степень разбавления вещества. Так, некоторые пахучие вещества в чистом виде имеют неприятный запах (например, цибет, индол). Смешивание различных душистых веществ в определенном соотношении может приводить как к появлению нового запаха, так и к его исчезновению.

Для создания парфюмерной промышленности недостаточно одних только натуральных душистых веществ: из-за их малого содержания в природе, высокой стоимости добычи и прочих факторов. Поэтому перед химиками стоит задача: создать необходимые количества душистых веществ искусственно.

Состав парфюмерных композиций

Из всех парфюмерных средств в духах³⁰ наиболее высока концентрация эфирных масел (от 15 до 30 и более %), растворенных в почти чистом спирте (96%). Поэтому стойкость запаха духов гораздо выше, чем у других парфюмерных средств (5 и более часов; на хлопчатобумажной ткани должна быть не менее 30 часов).

Интересные факты

Парфюмерия, или искусство создания духов, началась в древней Месопотамии и Египте и была далее развита в Древнем Риме и Персии. Значение слова «парфюмерия» происходит от лат. «*per fume*», что означает «сквозь дым» (или от лат. «*per fumum*» – «сквозь запах»). Египтяне использовали парфюмерию путем сжигания ароматических трав или смол с деревьев, которые служили им для религиозных целей. Египтяне были первыми во внедрении парфюмерии в их культуру, чему последовали и другие: древние китайцы, индусы, израильтяне, карфагеняне, арабы, греки и римляне.

Первым в мире химиком-парфюмером считается Таппути, известная также, как Таппути-Белатекаллим. Она упоминается в месопотамских клинописных табличках, относящихся ко II тысячелетию до н.э. Таппути работала вместе с помощницей (или помощником) по имени Нину и использовала в своем труде цветы, масла, аир, мирру, дистиллированную и фильтрованную воду. Помимо этого, она была дворцовым надсмотрщиком.

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Для приготовления парфюмерных композиций используется более трехсот натуральных и синтетических душистых веществ, получаемых из растительного, животного и химического сырья.

Интересный факт

Недавно археологи обнаружили в Пиргосе (о. Кипр) древнюю парфюмерную мастерскую площадью 4000 м². В числе находок: перегонные кубы, емкости для смешивания, трубки и флакончики духов, давность которых насчитывает более 4000 лет! В состав «древних духов» входили не только цветы и травы, а также специи, миндаль, кориандр, мирт, смолы хвойных деревьев, бергамот.

В среднем в состав композиции входит от 15 до 60 и более различных душистых веществ. Обычно композиция составляет 10–25% от массы духов, в некоторых духах – до 50%.

Интересный факт



Цитаты о духах:

«Духи – это музыка тела».

Мадам Роша

«Духи – это самая короткая дорога между женщиной и всем миром».

Жан-Поль Герлен

«Духи оживают, лишь когда ими пользуются».

Й. Стефан Еллинек

Классические парфюмерные композиции состояются по принципу триады: «начальная нота», «нота сердца» и «конечная нота». На протяжении определенного времени эти три ноты сменяют друг друга, и характер аромата меняется – иногда говорят, что аромат «раскрывается».

«Начальная нота», или «голова», аромата проявляется сразу после нанесения духов и сохраняется в чистом виде примерно на 10 минут. Начальная нота состоит из быстро испаряющихся парфюмерных материалов, например, цитрусовых и травяных нот. Примерно через 30 минут наступает время «ноты сердца», которая остается на коже на несколько часов. Это основной и характеризующий запах. Эта нота составляется из материалов сравнительно медленного испарения, которые смешиваются в композиции, дополняя и оттеняя друг друга. Через 12 часов остается «конечная нота» или «базовая нота», которую иногда называют «шлейфом» аромата. Он уже не изменится, пока не исчезнет аромат. Базовая нота парфюма определяется веществами с самым низким уровнем испарения, которые остаются на коже дольше всего. Одежда, особенно шерстяная, на которую попали капельки духов, может иногда сохранять аромат базовой ноты несколько месяцев.

Ароматы можно классифицировать по характеру и силе запаха. Например, цветочные духи имитируют запах одного или нескольких цветов. Но есть и духи, созданные исключительно фантазией парфюмеров.

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Существует два основных вида получения эфирных масел – это *дистилляция* (процесс паровой перегонки) и *анфлераж* (процесс, основанный на впитывающих свойствах жиров). При дистилляции эфирные масла испаряются при определенной температуре и конденсируются в емкость вместе с водой, но из-за низкой плотности они оказываются на поверхности. После чего масла просто собирают. Анфлераж основан на сублимации твердых тел. Для выделения ароматических веществ используют очищенный жир (животный, кокосовое и пальмовое масла). Жир впитывает пары масел, а затем с помощью все той же перегонки, их отделяют. Этот процесс хорош тем, что можно извлечь эфирные масла, не подвергая сами растения или предметы, с которого получают запах, термической обработке.

Кристаллические душистые вещества предварительно растворяют в спирте или в одном из жидких труднолетучих компонентов.

В зависимости от вида сырья, процесс экстрагирования душистых веществ длится от нескольких часов до 1 года. Для более полного извлечения душистых веществ сырье обрабатывают спиртом 2–3 раза.

Право называться духами или одеколоном диктуется жестким стандартом ассоциации парфюмеров Франции³¹.



К. Шанель



Интересные факты

Автором и воплощением «Шанель N°5» является гениальный парфюмер *Эрнест Эдуардович Бо*. Эрнест Бо жил и творил в Москве, на парфюмерной фабрике «Ралле», однако после революции 1917 года, был вынужден начать новую жизнь во Франции, где и создал знаменитые духи «Шанель N°5». И сегодня Франция остается центром производства парфюмерной продукции и торговли ею, однако, возможно, если бы не случилось революции 1917 года, самый популярный запах принадлежал бы России, под не менее шикарным и запоминающимся названием.

XX век – век кутюрье, дополняющих свои коллекции индивидуальными ароматами. Настоящий фурор произвела *Коко Шанель* (1883–1971 гг.) – французский модельер, основавшая модный дом «Chanel» и оказавшая колоссальное влияние на моду прошлого столетия, – которая подчеркнула изящество и женственность коллекции с помощью духов, подарив им свое имя. Это был шаг великого мастера и настоящего предпринимателя!

Все виды парфюмерии состоят в основном из ароматического концентрата, спирта и воды и различаются лишь соотношением этих компонентов. В составе парфюмерии допускается небольшое содержание красителей и антиоксидантов, которые никак не влияют на изменение запаха парфюма. Нормы концентраций душистых веществ для разных видов парфюмерии в разных странах различны, но всегда колеблются в определенных пределах (табл. 7.1).

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Табл. 7.1. Нормы концентраций душистых веществ для разных видов парфюмерии

Вид парфюмерии	Нормы концентраций душистых веществ (от большего к меньшему)
Ароматические масла	Эфирные масла в чистом виде.
Духи (фр. <i>parfum, extrait</i> , англ. <i>perfume</i>)	Содержат 18–30% ароматных масел, это самые концентрированные и стойкие парфюмерные изделия. Это самая дорогая продукция и выпускается в основном в небольших флаконах. Духи сохраняют запах около 6 часов.
Парфюмерная вода (фр. <i>eau de parfum</i>)	Содержит 10–20% ароматных масел. Парфюмерную воду часто называют дневными духами, запах сохраняется около 4 часов.
Туалетная вода (фр. <i>eau de toilette</i>)	Это более легкий вид парфюмерии, которым можно пользоваться несколько раз в день. Туалетная вода отлично подходит для летнего времени. Концентрация композиции здесь составляет 4–10%.
Одеколон (фр. <i>eau de cologne</i>)	То же самое, что и туалетная вода, но с более низким содержанием композиции около 1,5%. («Original Eau de Cologne», «Echt Koelnisch Wasser»).
Парфюмированный дезодорант (фр. <i>deo parfum</i>)	Содержит 3–5% масел, 2% воды. Иногда обладает антибактериальным действием. Чаще всего входит в серию парфюмерии с общим названием, усиливает аромат при комплексном употреблении набора. В жаркое время года может применяться вместо туалетной воды как самостоятельный вид парфюмерии.
Средство после бритья (англ. <i>after shave</i>)	Содержит 2% масел. Используется после бритья, теми, кто не любит концентрированных ароматов. Один из самых дорогих видов мужской парфюмерии, так как, кроме 2 % ароматических масел, содержит 2% смягчающих и увлажняющих субстанций, что стоит больших денег.
Солидная вода (фр. <i>eau de solide</i>)	Содержит ~1% ароматных масел. («EdS»).

Крепость запаха определяется процентным содержанием парфюмерной композиции. Стойкость запаха зависит не только от количества концентрата, но и от типа запаха. По силе запаха духи могут быть, как с легким нежным ароматом, так и с сильным запахом.

Интересный факт

Ведущие мировые производители парфюма:

- *Герлен: «Духи – самая сильная форма воспоминания», – утверждает Жан-Поль Герлен. Это двойная дань глубокого уважения – самой природе духов и продолжительности существования Дома, созданного в 1828 году его пращуром Пьером-Франсуа-Паскалем Герленом.*

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

- *Коти*: «Франсуа Коти – промышленник, художник, ремесленник, финансист, социолог» – сообщает визитная карточка. Еще его называли «Наполеон честолюбивых ароматов».
- *Ланком*: с момента основания предприятия «Ланком» эта фирма прославилась созданием духов с волшебными названиями и утонченными ароматами, заслуживших титул «великой классики».
- *Диор*: духи от *Кристиана Диора* прочно вошли в мир парфюмерии, завоевали признание и любовь, вызывая восхищение, так как они превосходно отражают стиль Дома Диора, основанного в 1947 году.
- *Молинар*: в 1848 году на главной городской площади появляется маленькая специализированная «лавка благовоний». С этой скромной лавки начинается слава Дома Молинар и его создателя.
- *Шанель*: среди великих в мире парфюмерии есть несколько, кто представляет Высокую моду. Это люди-легенды, родоначальники традиций и первооткрыватели.
- *Риччи*: шедевр XX века «L'air du Temps», созданные в 1948 году, стали, как и их название, символом неиссякаемой силы красоты и ее изменчивости, символом любви и чистоты души.
- *Сен-Лоран*: *Ив Сен-Лоран* родился в 1936 году в алжирском приморском городе Оран. В семнадцать лет молодой человек набрался храбрости, отправился в Париж и представил свои модные эскизы редактору журнала «Vogue».
- *Роша*: он любил Их, обожал, боготворил. Он – *Марсель Роша*, великий парижский дизайнер, талантливый кутюрье. Они – женщины, которых он одевал в черные кружевные корсеты и окутывал чарующей дымкой духов.

Рецепты духов и аромосмесей

Современные духи – это продукт смешения множества композиций, каждая из которых, в свою очередь, содержит множество душистых веществ как природного, так и синтетического происхождения. Однако некоторые ароматы можно попробовать создать самим. Ниже приведены рецепты великолепных духов на основе эфирных масел, обладающих изысканным и чарующим ароматом.

Для создания духов понадобятся:

- медицинский спирт;
- 3–6 эфирных масел;
- флакон.

Флакон необходимо наполнить спиртом на три четверти, после чего по капле вводить выбранные масла, начиная с того, которое было выбрано в качестве основного. Хорошей пропорцией считается пропорция 5:5 + 30 капель медицинского спирта. Для первого опыта можно использовать простой рецепт: 8 капель сандала смешать с 5 каплями апельсина сладкого и добавить 30 капель

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

медицинского спирта. Далее необходимо проделать процедуру, обязательную для всех рецептов, которые будут изобретаться в процессе собирания парфюмерных сочинений. Флакон необходимо хорошо встряхнуть, чтобы масло равномерно растворилось в смеси. В течение этого времени, раз в неделю, состав надо взбалтывать.



Музей парфюмерии «Фрагонард» открылся в 1982 году и разместился в особняке, выстроенном в 1860 году архитектором Лесуфаше, – безусловно, самый знаменитый музей духов в мире. Это не просто известный музей ароматов, но еще и крупнейший центр красоты: настоящий храм запахов, который основала фирма «Parfumerie Fragonard».

Интересный факт

В Париже на улице имени Скриба есть музей парфюмерии «Фрагонард». Там в золоченой раме красуется средневековый рецепт «Воды королевы Венгрии», написанный на пергаменте. Легенда гласит, что в 1380 году эта вода на базе розмарина была подарена тяжело больной королеве Венгрии Елизавете неким монахом. Когда 70-летняя государыня попробовала воду (а эти воды пили!), она вновь обрела здоровье и так помолодела, что король

«Венгерская вода», или «Вода королевы Венгрии»:

	розмарин	– 4 капли;
	лимон	– 6 капель;
	апельсин	– 2 капли;
вода апельсиновых цветов	тройной концентрации	– 5 мл;
розовая вода	тройной концентрации	– 5 мл;
	90%-ный этиловый спирт	– 40 мл.

Смешайте эфирные масла, добавьте их в спирт, затем добавьте розовую воду и воду апельсиновых цветов и как следует взболтайте. Поставьте смесь настаиваться, но встряхивайте ее сначала каждые несколько дней, а затем один раз в неделю в течение, по крайней мере, двух месяцев или дольше, если хватит терпения ждать. В результате вы получите очень освежающую туалетную воду, тоник для кожи или мягкий дезодорант.

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Духи с цветочным ароматом:

- 90%-ный этиловый спирт – 20 мл;
- эфирное масло лепестков розы – 5 капель;
- эфирное масло жасмина – 4 капли;
- эфирное масло герани – 2 капли;
- эфирное масло мандарина – 2 капли;
- эфирное масло бергамота – 1 капля;
- эфирное масло сассафраса – 1 капля;
- эфирное масло иланг-иланга – 1 капля.

Налейте спирт в небольшую емкость и добавьте туда эфирные масла, все тщательно перемешайте и перелейте в парфюмерный флакон. Флакон закройте крышкой или пробкой.

Духи «Адам»:

- цветок гвоздики – 2 капли;
- цветок корицы – 2 капли;
- мед – 2 капли;
- роза – 2 капли;
- ваниль – 2 капли;
- мускус – 1 капля;
- бобы тонка – 1 капля;
- кориандр – 1 капля;
- базилик – 1 капля;
- бергамот – 8 капель;
- кедровое дерево – 7 капель;
- герань – 5 капель;
- лимон – 5 капель;
- апельсин – 5 капель;
- мускатный шалфей – 4 капли;
- лавандин – 4 капли.

Духи «Ева»:

- иланг-иланг – 15 капель;
- розовое дерево – 8 капель;
- жасмин – 5 капель;
- пальмароза – 5 капель;
- мандарин – 5 капель;
- бергамот – 5 капель;
- мандарин – 5 капель;
- сандаловое дерево – 5 капель;
- ваниль – 4 капли;
- мускус – 2 капли.

Данные рецепты рассчитаны на основу в 25 мл. Для получения большего количества парфюма нужно удвоить все компоненты.

Духи «Сильвия»:

(легкие и чуть резковатые)

- 5 капель ладана;
- 5 капель мирта;
- 3 капли лиметта;
- 3 капли апельсина;
- 1 капля масла перечной мяты.

Духи «Соня»:

(для женщин спортивного типа)

- 5 капель масла сандалового дерева;
- 2 капли кипариса;
- по 3 капли мускатного шалфея, мирта и бергамота;
- по 1 капле перечной мяты и лимона.

Духи для робких:

- 3 капли бензоа;
- 8 капель сандалового дерева;
- 2 капли пачулей;
- 5 капель ромашки;
- 5 капель иланг-иланга;
- 5 капель бергамота.

«Творческие» духи:

- 10 капель масла сандалового дерева;
- по 2 капли масла тысячелистника и корицы;
- 2 капли масла;
- 3 капли ириса;
- 1 капля розы;
- 5 капель лимонной травы.

Духи «Юлия»:

(эротические)

- по 3 капли пачулей, жасмина, иланг-иланга и вербены;
- 1 капля розы;
- 8 капель сандалового дерева.

Духи «Гизела»:

(теплые и пряные)

- 5 капель бензоа (развести в небольшом количестве спирта);
- 10 капель масла сандалового дерева;
- по 3 капли ладана и масла апельсина;
- 2 капли иланг-иланга.

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ



Духи «Красная Москва» – тонкий, теплый, благородный аромат с оттенком флердоранжа.

Российская актриса, режиссер, сценарист и телеведущая Рената Литвинова характеризует их как «приторные, концентрированные... рождающие чувство нормальной здоровой ностальгии».

В 1958 году духи отмечены призом на всемирной выставке в Брюсселе.

Интересный факт

«Красная Москва» – это знаменитые в советское время женские духи производства московской фабрики «Новая заря» (до революции – «Броккар и К»).

Аромат «Любимый букет императрицы» был создан для императрицы *Марии Федоровны* «сыном французского мыловара» *Августом Мишелем* к 300-летию дома Романовых, которое праздновалось в 1913 году. По одной из версий, за основу были приняты французские духи «L'Origan Coty» 1905 года. Производство аромата было возобновлено фабрикой «Новая заря» в 1925 году под названием «Красная Москва». «Любимый букет императрицы» в источниках нередко путают со старинным ароматом «Букет императрикс», который был разработан поставщиком императорского двора *Генрихом Броккаром* не позднее 1882 года.

Согласно другой версии, духи «Красная Москва» созданы в середине 1920-х гг. при участии *Полины Жемчужиной* (жены будущего наркома *В.М. Молотова*) и не имеют прямого отношения к дореволюционным ароматам, так как в то время соответствующие ингредиенты еще не использовались в парфюмерии.

Распространена также городская легенда об особом сходстве ароматов «Красная Москва» и «Шанель №5». При этом либо советские духи трактуются, как попытка советской парфюмерной промышленности скопировать знаменитый французский аромат, либо утверждается, что французский аромат синтезирован Эрнестом Бо (до революции работавшим в Москве) на основе «Букета императрицы». Подтверждения нет ни у той, ни у другой легенды. Скорее всего, сходство ароматов является случайным: не секрет, что порой модные тенденции «витают в воздухе», и их могут уловить парфюмеры в разных странах.

Заключение

Обоняние, несомненно, является химическим чувством, тонкость которого вошла в поговорку. Обонятельные клетки позволяют человеку наслаждаться всей гаммой прекрасных ароматов, созданных природой, а также искусственными парфюмерными композициями, благовониями, познавать тонкости ароматерапии и аромакологии. Интересны исследования, связанные с созданием феромонов – запахов, управляющих сексуальным поведением человека. Обнаружить феромоны человека – заветная мечта менеджеров индустрии производства ароматических веществ (подробно о феромонах см. раздел 9 «Феромоны и фитогормоны»).

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Всякое деление веществ по запаху не очень строго: оно основывается на наших субъективных ощущениях. И часто то, что нравится одному, не нравится другому. Пока невозможно объективно оценить, выразить запах вещества.

Более двух тысяч лет назад поэт Лукреций предложил простое объяснение чувству обоняния. Он думал, что на небе имеются маленькие поры различной величины и формы. Каждое пахучее вещество, говорил он, испускает мельчайшие «молекулы» определенной формы, и запах ощущается тогда, когда эти молекулы входят в поры на небе. По-видимому, опознание каждого запаха зависит от того, к каким порам подходят его молекулы. Сегодня ученым представляется, что догадка Лукреция была принципиально правильной. В течение последних нескольких лет новые данные довольно убедительно показали, что геометрия молекул является действительно главным фактором, определяющим запах, и на этой основе была создана современная теория обоняния.

Вкус, запах и влечение – это центральные явления для понимания химизма экологии. Используя те знания, которые уже имеются в этой области, а также синтезируя новые необходимые соединения, можно существенно улучшить условия человеческого существования.

Интересные факты

- Однажды в Америке выпустили газету с рекламным объявлением, которое пахло жареной курицей. Но продавцы отказались ее продавать: к киоскам стали сотнями сбегаться привлеченные запахом бездомные кошки.
- Приезжающих в польское село Верховиска поражает острый запах, который является первейшим спутником основного занятия селян. Они выращивают валериану. В этом селе практически отсутствуют конфликты и сердечные заболевания.
- Сильный запах сложных эфиров очень мудро используют пчелы. Ужалив жертву, они вместе с ядом впрыскивают в ранку смесь сложных эфиров, характерный запах которой и побуждает других пчел устремиться к месту укуса.
- В Бразилии обитают бабочки, которые издают сильный и приятный запах, поэтому их специально держат дома для ароматизации воздуха.

Чем пахнут ремесла?

У каждого дела
Запах особый:
В булочной пахнет
Тестом и сдобой.

Мимо столярной
Идешь мастерской –
Стружкой пахнет
И свежей доской.

Пахнет маляр
Скипидаром и краской.
Пахнет стекольщик
Оконной замазкой.

Куртка шофера
Пахнет бензином.
Блуза рабочего –
Маслом машинным.

Пахнет кондитер
Орехом мускатным.
Доктор в халате –
Лекарством приятным.

Рыхлой землю,
Поле и лугом
Пахнет крестьянин,
Идущий за плугом.

Рыбой и морем
Пахнет рыбак.
Только безделье
Не пахнет никак.

Сколько ни душится
Лодырь богатый,
Очень неважно
Он пахнет, ребята!

*Джанни Родари –
итальянский детский
писатель и журналист.*

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Вопросы и задания

1. Закончите фразу: «Запах – это...». Перечислите органы обоняния человека.
2. Используя дополнительную литературу, подготовьте небольшое сообщение по одной из тем, предложенных ниже:
 - «История запахов. Значение запахов для человека»;
 - «Натуральные и синтетические душистые вещества»;
 - «Природа запаха. Классификация запаха. Свойства душистых веществ»;
 - «Влияние запахов на человека и животных».

3. Заполните таблицу. Что влияет на силу и характер запахов?

Категории первичных запахов, различаемых человеком	Пример
1. ...	
2. ...	

4. Верно ли утверждение: «Процесс восприятия запаха человеком отличается очень большой сложностью и многостадийностью»? Аргументируйте свой ответ. Как происходит процесс ощущения запаха человеком, животными?

5. Каким соединениям присущ приятный/неприятный запах? Перечислите известные вам душистые вещества. Охарактеризуйте любое из перечисленных вами веществ по плану:

- состав (структурная формула);
- строение (принадлежность к конкретному классу органических веществ, схема взаимного влияния атомов в молекуле);
- свойства (физические, химические);
- применение.

6. Прочитайте утверждения о значении и влиянии запахов для человека. Выберите верные высказывания, исправьте ошибочные:

- Часто по запаху одежды можно определить профессию человека.
- У курящих людей острота обоняния выше, чем у некурящих.
- Огорчение и волнение притупляют обоняние.
- Во влажном воздухе запах ощущается слабее.
- Неумеренные дозы и продолжительное воздействие неприятных запахов могут безвозвратно лишить человека обоняния.

7. Заполните таблицу: охарактеризуйте представленные в таблице сложные эфиры. Составьте формулы двух изомеров для данных веществ:

Сложный эфир	Структурная формула	Запах	Цвет	Растворимость в воде
1. Амилацетат				
2. Бутилбутарат				
3. Этилацетат				
4. Изопентилацетат				
5. Этилформиат				

8. От чего зависит стойкость запаха парфюмерных средств? Сравните духи, одеколон и другие известные вам парфюмерные средства по стойкости их запаха.

9. По рецепту, приведенному выше (или взятому из литературы), попробуйте создать ваш собственный аромат. Охарактеризуйте выбранную вами технологию.

10. Закончите определение: «Разновидность альтернативной медицины, в которой используется воздействие на организм летучих ароматических веществ, получаемых преимущественно из растений, называется ...». Известно ли вам, какие запахи оказывают тонизирующее действие на нервную систему, остроту зрения, слуха и пр.? Приведите примеры таких соединений.

РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

Глоссарий

1. Раздражители – факторы внешней или внутренней среды, обладающие запасом энергии и при действии которых на ткань отмечается их биологическая реакция. Существуют физические (механические, температурные, электрические, световые – электромагнитные волны различной длины), химические (кислоты, щелочи, соли, яды и т.д.), биологические (животные, растения, микробы и вирусы), а также физико-химические раздражители, физическое и химическое действия которых проявляются одновременно. Раздражители отличаются друг от друга не только по своему качеству, но и по своей силе. Один и тот же раздражитель может быть слабой, средней или большой силы в зависимости от дозы. Раздражители могут действовать извне на внешнюю поверхность организма или внутри на внутренние органы, ткани и клетки.

2. Летучие пахучие вещества (летучие ароматные вещества, ЛАВ) – группа веществ, способных вызывать обонятельные ощущения. Понятие ЛАВ введено *Александровым А.* в 1995 году. Термин ЛАВ отличается от понятия «душистые вещества» («ароматные вещества») тем, что в понятии ЛАВ не акцентируется приятность (аромат) или неприятность запаха.

3. Рецепторы (от лат. *receptor* – принимающий) – специализированные чувствительные образования, реагирующие на адекватные для организации стимулы (раздражители).

4. Обоняние – восприятие организмом посредством органов обоняния определенных свойств (запаха) различных веществ, присутствующих в окружающей среде.

5. Эпителий (от лат. *epithelium* – сосок молочной железы), или **эпителиальная ткань** – слой клеток, выстилающий поверхность (эпидермис) и полости тела, а также слизистые оболочки внутренних органов, пищевого тракта, дыхательной системы, мочеполовые пути. Кроме того, образует большинство желез организма.

6. Центральная нервная система (ЦНС) – основная часть нервной системы животных и человека, состоящая из скопления нервных клеток (нейронов) и их отростков. Центральная нервная система состоит из головного и спинного мозга и их защитных оболочек.

7. Хеморецепция – способность живых существ к восприятию изменений концентрации определенных веществ в окружающей среде либо внутри организма.

8. Лимбическая система (от лат. *limbus* – граница, край) – совокупность ряда структур головного мозга: окутывает верхнюю часть ствола головного мозга и образует его край (лимб). Участвует в регуляции функций внутренних органов, обоняния, автоматической регуляции, эмоций, памяти, сна, бодрствования и др. Термин лимбическая система впервые введен в научный оборот в 1952 году американским исследователем *Паулем Мак-Лином*.

9. Осмофоры – особые, относительно просто устроенные образования, выделяющие ароматические вещества (обычно терпеноидной или полифенольной природы), привлекающие насекомых-опылителей. Термин введен в 1949 году *С. Фогелем*.

10. Белки (протеины, полипептиды) – высокомолекулярные органические вещества, состоящие из α -аминокислот, соединенных в цепочку пептидной связью.

11. Углеводы (сахара, сахараиды) – обширная группа органических соединений, входящих в состав всех живых организмов, главный источник энергии в организме человека.

12. Электролиты – вещества, растворы или расплавы которых проводят электрический ток.

13. Конформация (от лат. *conformatio* – форма, построение, расположение) **молекул** – геометрические формы, которые могут принимать молекулы органических соединений при вращении атомов или групп атомов (заместителей) вокруг простых связей при сохранении неизменными порядка химической связи атомов (химического строения), длины связей и валентных углов.

14. Модель «ключ–замок»: в 1890 году *Эмиль Фишер* предположил, что специфичность ферментов определяется точным соответствием формы фермента и субстрата. Такое предположение называется моделью «ключ–замок».

15. Аносмия – потеря обоняния. Обычно подразумевается полная потеря обоняния, но чаще встречается частичная (избирательная) аносмия на некоторые вещества.

16. Эталонный образец (англ. *measurement standard, etalon*; фр. *étalon*) – средство измерений (или комплекс средств измерений), обеспечивающее воспроизведение и (или) хранение единицы, а также передачу ее размера нижестоящим по поверочной схеме средствам измерений и утвержденное в качестве эталона в установленном порядке.

17. Адсорбция (от лат. *ad* – на, при; *sorbeo* – поглощаю) – увеличение концентрации растворенного вещества у поверхности раздела двух фаз (твердая фаза–жидкость, конденсированная фаза–газ) вследствие некомпенсированности сил межмолекулярного взаимодействия на разделе фаз.

18. Офтальмология – раздел физиологии, исследование обоняния.

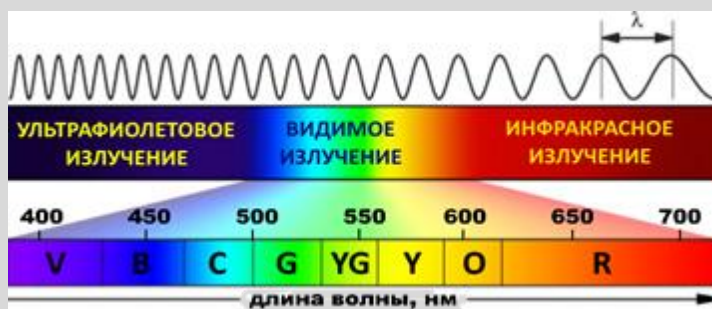
Одорология – наука о запахах.

Аромакология – наука о воздействии запахов на человека.

19. Ольфактометрия (от лат. *olfacio* – обоняю и др.–греч. *μέτρον* – мера) – измерение остроты обоняния при помощи специальных приборов – ольфактометров. Чувствительность обонятельного анализатора определяется путем опознавания запаха специального набора пахучих веществ в контролируемых условиях.

20. Эфирные масла – пахучая смесь жидких летучих веществ, выделенных из растительных материалов (дистилляцией, экстракцией, прессованием). Таблица свойств эфирных масел представлена на сайте: <http://lavandovy-svet.ru/articles/table-of-essential/>.

21. Электромагнитный спектр – совокупность всех диапазонов частот электромагнитного излучения. В качестве спектральной характеристики электромагнитного излучения используют длину волны, частоту колебаний и энергию фотона (кванта электромагнитного поля).



РАЗДЕЛ 7. ХИМИЯ И ЗАПАХИ

22. Пигменты (от лат. *pigmen turn* – краска) – высокодисперсные порошкообразные красящие вещества, практически нерастворимые (в отличие от красителей) в воде, органических растворителях, пленкообразователях и др. окрашиваемых средах.

23. Парфюмерия (от лат. *per fumum* – сквозь запах) – совокупность изделий, применяемых для ароматизации чего-либо. Обычно парфюмерные изделия представляет собой жидкие растворы. Растворителями могут быть спирт, смесь спирта и воды, ди-пропиленгликоль и другие жидкости. Ароматические вещества могут быть как натурального происхождения (эфирные масла), так и искусственного (различные синтетические ароматизаторы).

24. Фармацевтика – часть фармации, связанная непосредственно с проблемами производственно-технологического процесса производства лекарственных средств и субстанций. Термин «фармацевтика» не является синонимом термина «фармация». Известно, что многие химические соединения, обладающие фармакологическими свойствами, в необработанном состоянии бесполезны либо вредны. Фармацевтика придает подобному веществу уникальную дозированную форму, пригодную для проведения лечения конкретной группы больных при определенном пути его введения и режиме применения.

25. Андростенон – мужской феромон, «гормон любви».

Копулин – женский феромон, «гормон любви».

26. Феромоны (от др.-греч. *φέρω* – несу; *ὄρμάω* – возбуждаю, побуждаю) – собирательное название веществ – продуктов внешней секреции, выделяемых некоторыми видами животных и обеспечивающих химическую коммуникацию между особями одного вида. В животном мире половые феромоны обеспечивают встречу и узнавание особей разного пола, стимулируют половое поведение (подробно о феромонах см. раздел 10 «Феромоны и фитогормоны»).

27. Дрозофила (*Drosophila*) – род мух семейства плодовых мушек.

28. Изотопы (от др.-греч. *ισος* – равный, одинаковый; *τόπος* – место) – разновидности атомов (и ядер) какого-либо химического элемента, которые имеют одинаковый атомный (порядковый) номер, но при этом разные массовые числа. Название связано с тем, что все изотопы одного атома помещаются в одно и то же место (в одну клетку) таблицы Менделеева.

29. Мускус (лат. *muscus*) – сильно пахнущее вещество, вырабатываемое железами некоторых животных (кабарги, бобра и других) или находящееся в корнях некоторых растений и применяемое в парфюмерии (облагораживающее и фиксирующее действие).

30. Духи – парфюмерия, парфюмерное (ароматизирующее) средство, спиртовые или спиртоводные растворы смесей душистых веществ – парфюмерных композиций и настоев.

31. Ассоциация парфюмеров Франции (*Societe Francaise Des Parfumeurs*) разработала стандарт соотношений пахучего концентрата, спирта и воды, закрепив его за различными видами парфюмерной продукции. Сайт организации www.parfumeurs-createurs.org.

Литература

1. Гроссе Э., Вайсмантиль Х. Химия для любознательных. – Л.: Химия, 1985. – 392 с.
2. Войткевич С.А. Связь между структурой душистых и их строением. – Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева. 1969. №2. С. 196–203.
3. www.comodity.ru/nonsoftalco/infusion – сайт «Продукты питания: технология производства, товароведение», раздел «Теория запаха».
4. Эймур Дж., Джонстон Дж., Рабин М. Стереохимическая теория обоняния. – В издании «Психология ощущений и восприятия. Хрестоматия по психологии». 1999. С. 307–321. (www.psychology-online.net).
5. Курбатова С.В., Яшкин С.Н. Химические тайны запаха. (www.ermine.narod.ru).
6. www.xumuk.ru – сайт «Химическая энциклопедия», статья «Мускусы».
7. Леенсон И.А., Курбатова С.В., Яшкин С.Н. Как пахнет химия? (www.mitht.ru/files/12.pdf).
8. Хейфиц Л.А., Дашунин В.М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии. – М.: Химия, 1994. – 256 с.
9. Духи. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. В 86 томах. – СПб, 1890–1907. – Т. 82 и 4 доп.
10. Девис П. Ароматерапия от А до Я. – М.: ФАИР–ПРЕСС, 2004. – 672 с.
11. Захаренков В.И. (ред.). Энциклопедия ароматов. – М.: Природа и человек (Свет), 2000. – 304 с.
12. Леонова Н.С. Ароматерапия для начинающих. – М.: ФАИР–ПРЕСС, 2006. – 224 с.
13. Булла Г. Ароматерапия. – М.: Крон–Пресс, 1998. – 128 с.
14. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии. – М.: Мир, 1977. – 335 с.
15. Шульпин Г.Б. Эта увлекательная химия. – М.: Химия, 1984. – 184 с.
16. www.lenta.ru – сайт «Наука и техника», статья «Вонючая алгебра: как ученые обнаружили десять основных запахов».
17. Войткевич С.И. Химия и технология душистых веществ. – М.: Агропромиздат, 1998.
18. Самсонов С.Н. Как воспринимаются запахи. – Наука и жизнь. 1988. №4. С. 12–18.
19. www.fptl.ru – сайт биотехнологического факультета Химико–фармацевтической академии, статья И.А. Леенсона «Ну и запах!».
20. www.moikompas.ru/compas/duxi – сайт «Мой компас», «Энциклопедия парфюмерии».
21. www.beauty-aroma.ru/category/spirits-from-essence/perfume-recipes – сайт «Beauty–Арома – чудесный мир ароматов и красоты», раздел «Изготовление парфюмерии».
22. Таблица свойств эфирных масел: www.lavandovy-svet.ru/articles/table-of-essential.
23. Сайт Ассоциации парфюмеров Франции: www.parfumeurs-createurs.org.

РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ ЛЮБВИ

Автор: Волкова Мария Анатольевна.



Область научных интересов: термодинамика реакций комплексообразования ионов d-металлов с N-, O-донорными лигандами и сольватации реагентов в бинарных смесях смешанных неводных растворителей.

Научные достижения: публикации в ведущих российских и зарубежных журналах, в том числе 4 статьи, 18 тезисов. Автор является победителем и призером конференций и конкурсов российского и международного уровней, в том числе Конкурса грантов для поддержки студенческих научно-исследовательских работ на 2013/2014 учебный год и гранта Итальянской Ассоциации по калориметрии и термическому анализу для молодых итальянских ученых на 2014 год.

Введение

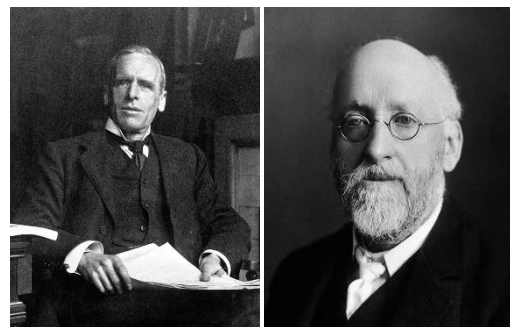
Любовь – это романтическое и самое сильное на свете чувство, а также самая таинственная область человеческих отношений. Писатели и поэты, композиторы и художники возвысили любовь до уровня всемогущей силы, правящей ходом мировой истории. Тысячи лет люди бьются над объяснением феномена любви, современная наука также не оставляет этих попыток. Любовь изучают физиологи, психологи, социологи, выявляя условия ее возникновения и развития. И единственное, с чем они все согласны, – это то, что любовь уникальна в каждом личностном проявлении.

Ученые-биохимики¹ хотят пролить свет истины на эти вечные вопросы: Почему появляется любовь? Насколько она долговечна?

Историческая справка

По мнению исследователей, любовь – это ни что иное, как химический процесс, управляемый многими гормонами.

Гормоны – это переносчики команд управления от одних органов к другим. В 1902 году английские ученые *Эрнест Генри Старлинг* и *Уильям Мэддок Бэйлисс* открыли секретин – первый из гормонов, и, таким образом, основали эндокринологию. В 1905 году *Уильям Харди* предложил тер-



Э. Г. Старлинг У. М. Бэйлисс

РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ ЛЮБВИ

мин «гормон» (от греч. *hormao* – приводить в движение, побуждать).

Органы, продуцирующие гормоны, называются **эндокринными**. Эндокринными органами являются (рис. 8.1): **эпифиз**², **гипофиз**³, **гипоталамус**⁴, **щитовидная**⁵ и **паращитовидная**⁶ железы, **тимус**⁷, **надпочечники**⁸, **поджелудочная железа**⁹, **половые железы**¹⁰. Гормоны, выделяемые эндокринными органами, попадают в кровоток и поступают во все части организма, но каждый из них действует

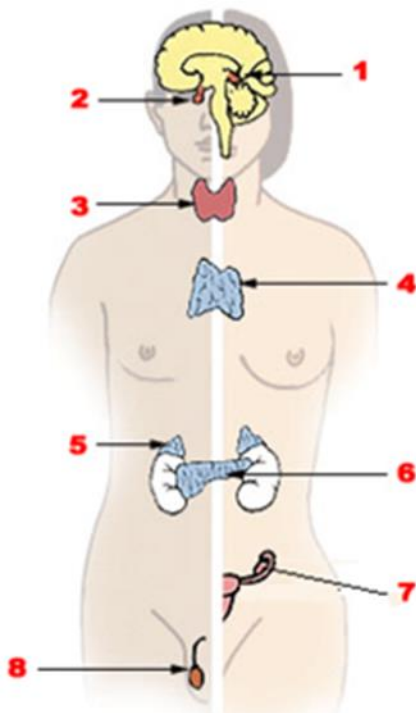
только в определенном месте или в определенном органе тела, именуемым **органом-мишенью**. Биологическое действие гормоны оказывают в чрезвычайно малых дозах, близких к битам – единицам количества информации, используемым в теории информации, однако эффект их воздействия существен. Исследования показали, что различные стадии любви (романтическая любовь и длительная привязанность) по биохимическим признакам отличаются друг от друга. Но каждая сопровождается повышением гормонального фона.

Рис. 8.1. Главные железы внутренней секреции (слева – мужчина, справа – женщина):

- 1** – эпифиз (относят к диффузной эндокринной системе);
- 2** – гипофиз;
- 3** – щитовидная железа;
- 4** – тимус;
- 5** – надпочечник;
- 6** – поджелудочная железа;
- 7** – яичник;
- 8** – яичко.

На рисунке не отмечены:

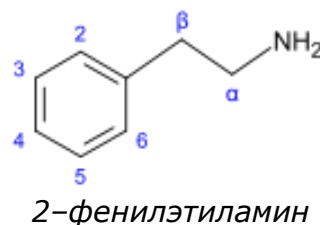
- гипоталамус;
- паращитовидная железа.



Какие гормоны «управляют» любовью?

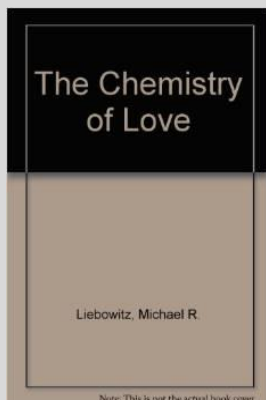
1. Фенилэтиламин:

Как только человека «цепляет» что-то в представителе противоположного пола, в работу включается гипофиз и начинает выбрасывать в кровь гормон увлечения. **2-фенилэтиламин (ФЭА)** – это природный наркотик, родственник амфетаминам. Именно это вещество заставляет бешено колотиться сердце при встречах с понравившимся человеком. Энергетический и эмоциональный подъем, возбуждение и потные ладони – первые свидетели о выработке «вещества любви». Но самое главное – ФЭА-атака парализует способность к критическому мышлению, поэтому в момент свидания объект обожания видится сквозь розовые очки. Однако после расставания содержание ФЭА в крови резко падает (вещество в организме легко разрушается ферментом **моноаминоксидазой А (МАО)**) и начинается самая настоящая «ломка», как у наркомана.



РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ ЛЮБВИ

Интересный факт



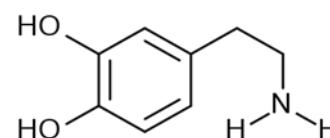
Книга М. Лейбовица
«Химия любви»

В ранние 80-е, нейробиолог из Нью-Йоркского государственного института психиатрии Майкл Лейбовиц, автор популярной книги «Химия любви», заметил репортерам, что «шоколад содержит большое количество ФЭА» (в 100 г шоколада примерно 600 мг гормона). Это и послужило причиной популярности фенилэтиламина. Позднее это породило крылатую фразу «шоколадная теория любви». Однако фенилэтиламин настолько быстро разрушается в организме, что, даже учитывая большое его содержание, шоколад не может вызывать эйфорию за счет этого, поскольку ФЭА даже не успевает достигнуть мозга.

Однако некоторые психологи на первое свидание рекомендуют брать с собой шоколадные конфеты, а в ресторанах за столиком на двоих начинать ужин с шоколадного десерта.

2. Дофамин:

Когда влюбленный человек понимает, что его увлечение взаимно, в кровь поступает один из самых сильных гормонов – *дофамин* (*допамин*, *ДА*), вызывающий любовный экстаз, испытываемый в пылу романтической влюбленности.



Дофамин

По химической структуре дофамин относят к катехоламинам¹¹, он является биохимическим предшественником норадреналина (и адреналина). ДА вырабатывается мозговым веществом надпочечников и другими тканями (например, почками), но в подкорку мозга из крови почти не проникает.

Дофамин заряжает человека силой, энергией, толкает на рискованные поступки и возбуждает. Этот гормон по своему действию сравним с наркотиком, который непременно вызывает привыкание. Нужны все новые и новые дозы дофамина, а если на чувство не отвечают взаимностью, то последующие ощущения сравнимы с наркотической ломкой. Пожалуй, неразделенная любовь – это одно из самых сильных потрясений для организма, поскольку в этот период человек способен впасть в сильнейшую депрессию и даже отважиться на суицид¹². Чтобы восполнить недостаток любовного гормона, человек ищет нового партнера, и все повторяется сначала.

Интересный факт

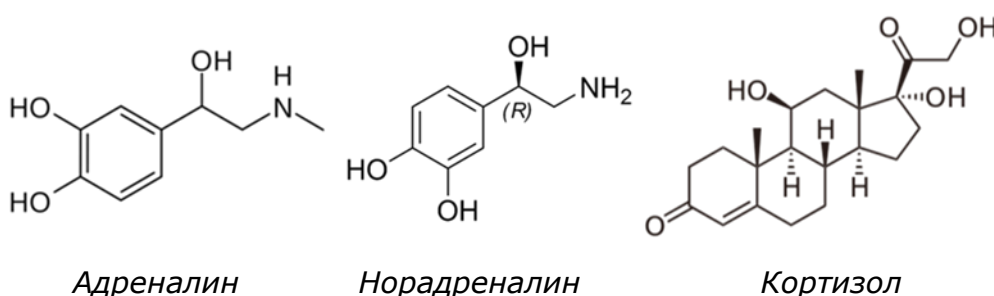
Другие названия дофамина – *гормон целеустремленности и концентрации*, «охотничий гормон». ДА позволяет концентрироваться не только на объекте любовной страсти, но и страсти к познанию, заставляя добиваться своей цели.

Исследования с использованием томографа¹³ показали, что при созерцании объекта страсти дофамин активизирует участки вознаграждения¹⁴ головного мозга (примерно также мозг реагирует на кокаин).

3. Адреналин, норадреналин, кортизол:

Наступает время «серьезных» отношений. Вслед за гипофизом в дело вступают надпочечники. Они вырабатывают гормоны страха и страсти: *адреналин*, *норадреналин*, *кортизол*. Этот «коктейль» вызывает бурю эмоций – от стеснения и испуга до желания «свернуть горы» для любимого.

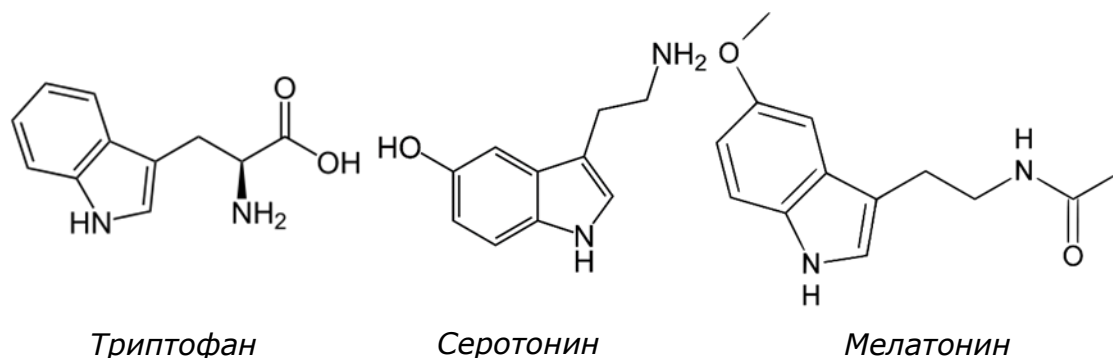
Адреналин, как и фенилэтиламин, ответственен за частый пульс и мокрые ладони, однако он придает остроту ощущениям и дарит вдохновение. А кортизол повышает уровень глюкозы¹⁵ в крови, придавая организму бешеный заряд энергии страсти.



4. Серотонин:

Тоска, смятение и сомнения обусловлены выработкой гормона *серотонина*. Состояние человека в этот период схоже с состоянием больных синдромом навязчивых состояний – маний. Помимо прочего серотонин регулирует сон и работу системы пищеварения. Поэтому влюбленные и увлеченные работой ученые не хотят ни спать, ни есть. По этой же причине любовь часто ассоциируется со страданием.

Серотонин образуется из незаменимой аминокислоты¹⁶ – триптофана, поэтому для нормальной выработки данного гормона необходимо включать в свой рацион мясо индейки и кролика, красную и черную икру, сыр, орехи, бобы, шоколад. Однако для того, чтобы вырабатывался серотонин, кроме триптофана, в организм обязательно должна поступать глюкоза. Она стимулирует повышенный выход инсулина¹⁷ в кровь, который дает команду основным аминокислотам уйти из кровяного русла в депо¹⁸, и триптофану освобождается дорога через гематоэнцефалический барьер (преграда, защищающая мозг от веществ, поступающих из кровеносной системы) в мозг на выработку серотонина. Серотонин вызывает в организме чувство сытости, а при депрессивных состояниях организм пытается улучшить настроение через поедание углеводов¹⁹ и продуктов, богатых триптофаном.



РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ ЛЮБВИ

Антиподом серотонина является мелатонин²⁰, который вырабатывается из данного гормона в эпифизе. Чем выше освещенность, тем ниже выработка мелатонина (в то время как под влиянием солнечного света в дневное время в эпифизе вырабатывается серотонин). Поскольку мелатонин вырабатывается только из серотонина, при депрессии возникает бессонница: чтобы уснуть, нам нужен мелатонин, но без серотонина получить его невозможно.

Интересные факты

Серотонин «руководит» очень многими функциями в организме. Например, очень интересны исследования его влияния на проявление боли. Доктором *Виллисом* доказано, что при снижении серотонина повышается чувствительность болевой системы организма, то есть даже самое слабое раздражение отзывается сильной болью.

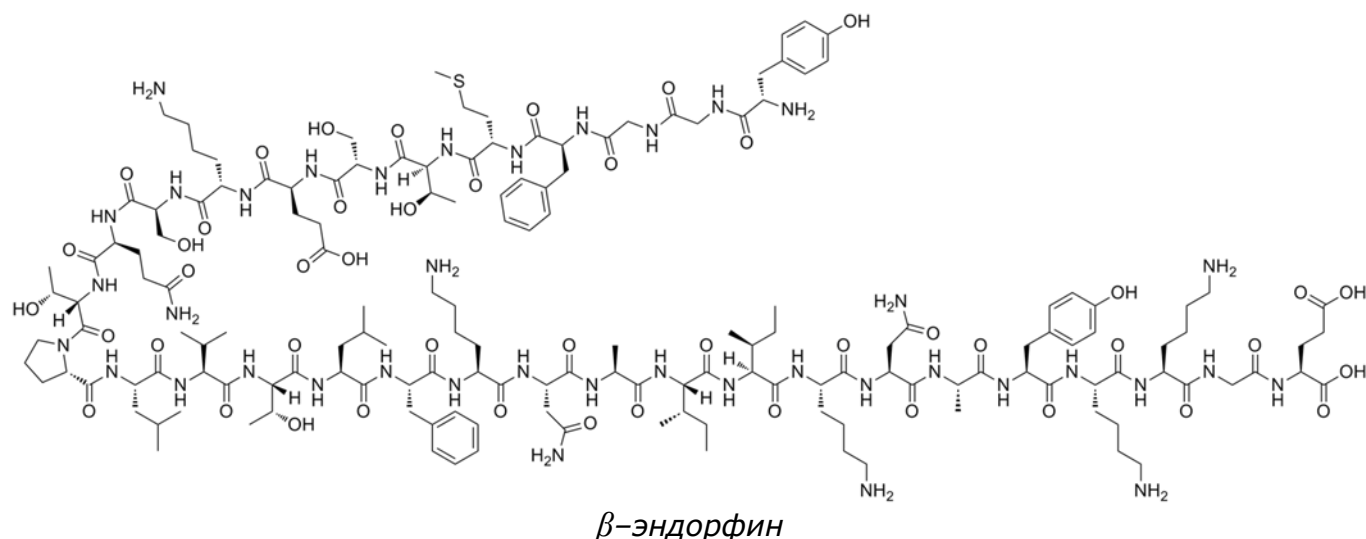
Ученые обнаружили, что при смешивании серотонина в одном сосуде с клетками центральноафриканской лимфомы²¹, последние самоуничтожаются. Главный исследователь профессор *Гордон* утверждает: «Это природное химическое вещество, которое синтезируется организмом и выстраивает настроение человека. Избыточность данного вещества, как правило, оказывает влияние на сон и аппетит. Мы узнали, что это вещество имеет невероятную способность заставлять определенные сторонние клетки самоуничтожиться».

На сегодняшний день ученые разрабатывают способ терапии онкологических заболеваний, основываясь на данном свойстве серотонина (американский журнал «Blood»).

5. Эндорфины:

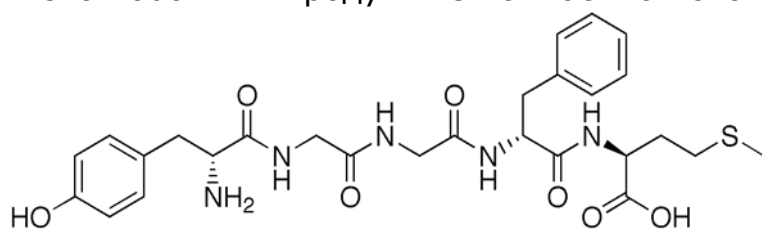
Эндорфины вырабатываются в гипофизе и высвобождаются при физическом контакте с объектом любви, принося влюбленным ощущение благополучия и защищенности. По химической природе эндорфины представляют собой пептиды, а по механизму действия на нейроны и нервную систему эти гормоны похожи на морфин²². Благодаря этому сходству они и получили свое название «эндорфины», что означает «внутренние морфины», (то есть вырабатываемые самим организмом). Их антистрессовая природа расслабляет, успокаивает, поднимает настроение, дает ощущение благополучия, безопасности и умиротворенности. Эндорфины вызывают анальгезию (утоляют боль), эйфорию (поэтому их называют «гормонами радости» или «природными наркотиками»), влияют на память и способность обучаться. Среди эндорфинов наиболее активен β -эндорфин, состоящий из 31 аминокислотного остатка.

Выработку эндорфинов можно повысить при помощи некоторых продуктов питания: картофеля, бананов, риса, мороженого, рыбы, миндаля, морских водорослей. Особенным продуктом в данном случае является шоколад.



6. Энкефалины:

Энкефалины синтезируются в гипоталамусе мозга. Некоторые исследователи относят энкефалины к подмножеству эндорфинов, другие – выделяют в отдельную группу нейротрансмиттеров²³. В ряде работ считается, что энкефалины – это побочный продукт не полностью использованных эндорфинов.



Энкефалины имеют очень схожее с эндорфинами действие. Однако их обезболивание слабее и более кратковременное. Еще одно различие эндорфинов и энкефалинов – в том, что эндорфины оказывают селективное, а энкефалины – более общее угнетающее

воздействие на рецепторы центральной нервной системы.

Благодаря сходству с наркотическими веществами вроде морфия, энкефалины, также как и эндорфины, получили название «эндогенные (то есть внутренние) опиаты». Психологически воздействуя на опиатные рецепторы, и эндорфины и энкефалины вызывают эйфорию – «форму болезненно-повышенного настроения». Эйфория включает в себя не только эмоциональные изменения, но и целый ряд психических и соматических ощущений, чувствований, за счет которых достигается положительный эмоциональный сдвиг.

Различают лей-энкефалин (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu²⁴) и мет-энкефалин (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met²⁴).

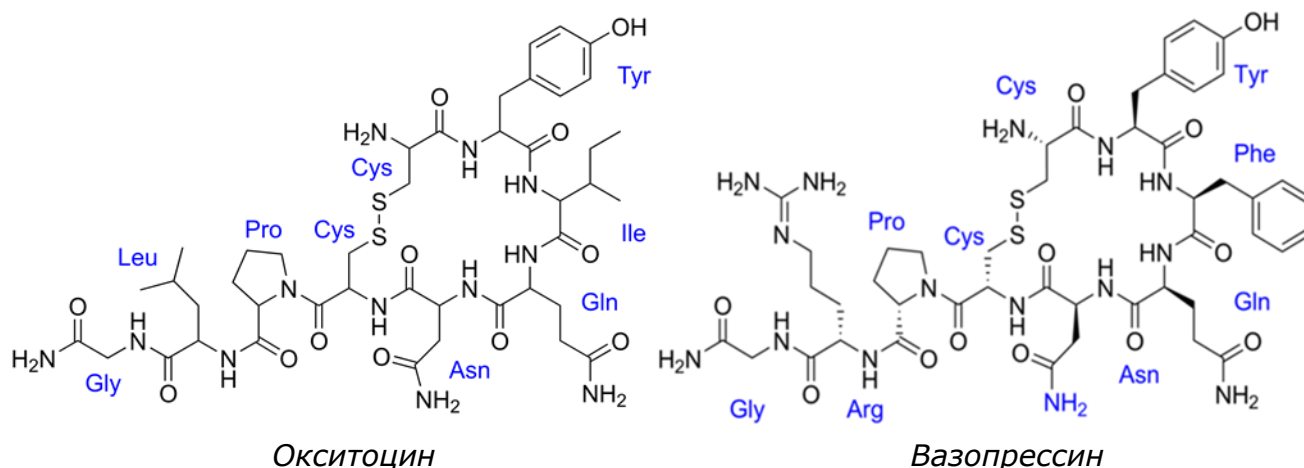
7. Окситоцин и вазопрессин:

Окситоцин и вазопрессин – это гормоны нежности и привязанности. Окситоцин – это пептидный гормон, обеспечивающий управление гипофизом – центральной эндокринной железой. Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) – это пептидный гормон передней доли гипоталамуса, который накапливается в задней доле гипофиза (в нейрогипофизе) и оттуда секретируется в кровь.

Эти гормоны начинают вырабатываться у счастливых влюбленных, когда

РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ ЛЮБВИ

их отношения переходят в фазу взаимной любви и уверенности друг в друге. Как ни странно, они сокращают выработку гормонов первой фазы отношений. В результате пылкая страсть угасает по мере того, как растет нежная привязанность.



Было установлено, что дополнительный прием окситоцина в разы сокращает количество скандалов в семьях. Однако его выработка организмом постепенно сокращается, на это уходит от трех до пяти лет. В отношениях между близкими людьми наступает кризис, например, разрушаются браки. По статистике исследований, проведенных в 62 странах, чаще всего семьи распадаются, не достигнув до четвертой годовщины. Супругам иногда следует отдохнуть друг от друга. Единственное, что может заставить эндокринную систему вырабатывать новые порции окситоцина, – это рождение ребенка. С появлением малыша биохимическая подпитка организмов родителей усиливается и продолжается еще около трех лет. Новый критический рубеж в такой семье наступает примерно на седьмой год от начала совместной жизни – следующий по частоте разводов срок.

Интересный факт



«Генератор» окситоцина

Окситоцин участвует в формировании связей между людьми, в том числе связей между матерью и ребенком. Окситоцин понижает уровень тревожности и напряжения человека при контактах с другими людьми. Окситоцин стимулирует выработку эндорфинов, вызывающих ощущение «счастья».

Кошка, которая мурлыкает в ответ на ваши поглаживания – это типичный пример действия окситоцина.

Немного о стадиях любви

Мозг и происходящие в нем химические процессы, безусловно, влияют на наше поведение, но любовь никогда не бывает полностью запрограммированной. Однако, подводя итог, можно попытаться выделить три стадии любви, общие для всех.

1. «Жажда»: это период, когда человек выходит на поиски любви, когда возникает инстинкт размножения и непреодолимое желание «сделать ребенка».

2. «Привлекательность»: когда ищущий «влюбляется по уши», объект желаний полностью овладевает всеми нашими мыслями и чувствами. По мнению профессора антропологии из Rutgers University (Нью-Джерси, США) *Хелен Фишер*, это состояние длится не более 30 месяцев, то есть 2,5 года (именно таков срок жизни сильной влюбленности).

3. «Приложение»: эта стадия более спокойная, она достигается в браке и необходима для воспитания ребенка, пока он не достигнет 10-летнего возраста.

Возможно, вы скажете: «Так, значит, любовь до гроба невозможна!» Отнюдь, нет. Нужно помнить, что любовь – это химический процесс. А состояние влюбленности можно продлить на долгие годы, если постоянно стимулировать мозг – нескучным общением, совместными мероприятиями и новыми впечатлениями. Индивидуальные различия между людьми в их гормональном статусе во многом определяют накал чувств, но определяющей является духовная и психологическая природа человека.

Вопросы и задания

1. Что такое эндокринная система человека? Перечислите органы, входящие в эндокринную систему.

2. Заполните таблицу:

Орган эндокринной системы	Функции
1. ...	
2. ...	

3. Какие гормоны отвечают за эмоциональный подъем, какие, напротив, за упадок?

4. Каким образом можно классифицировать гормоны любви? Перечислите все известные вам гормоны.

5. Что такое «шоколадная теория любви»? Кто автор этой теории?

6. Какой из гормонов обладает морфиноподобным действием? В чем заключается морфиноподобный эффект?

7. Представьте цикл превращения триптофана в организме человека (на свету и в темноте). Укажите особенности образующихся продуктов.

8. Расскажите об известных вам пищевых источниках гормонов.

9. Какие гормоны могут быть введены человеку искусственным путем?

10. Составьте синквейн под названием «Стадии любви».

РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ ЛЮБВИ

Глоссарий

1. Биохимия (биологическая, или физиологическая химия) – наука о химическом составе живых клеток и организмов и о химических процессах, лежащих в основе их жизнедеятельности.

2. Эпифиз головного мозга (шишковидное тело, пинеальная железа) – небольшое образование, расположенное у позвоночных под кожей головы или в глубине мозга. Форма эпифиза человека напоминает сосновую шишку (от греч. *epiphysis* – шишка, нарост). Функционирует в качестве воспринимающего свет органа или как железа внутренней секреции, активность которой зависит от освещенности (см. главу «Какие гормоны «управляют» любовью? Серотонин»). Относится к железам внутренней секреции.

3. Гипофиз головного мозга (нижний мозговой придаток, питуитарная железа) – центральный орган эндокринной системы; округлое образование, расположенное на нижней поверхности головного мозга в костном кармане, называемом *турецким седлом*. Вырабатывает гормоны, влияющие на рост, обмен веществ и репродуктивную функцию. Тесно связан и взаимодействует с гипоталамусом.

4. Гипоталамус головного мозга – небольшая область в промежуточном мозге, которая управляет выделением гормонов гипофиза и является центральным связующим звеном между нервной и эндокринной системой (гипоталамо–гипофизарная система). Регулирует такие функции, как ощущение голода и жажды, терморегуляция организма, половое поведение, сон и бодрствование (циркадные ритмы); играет важную роль в регуляции высших функций (память и эмоциональное состояние), тем самым участвуя в формировании различных аспектов поведения.

5. Щитовидная железа – эндокринная железа у позвоночных, расположенная в шее под гортанью перед трахеей (у людей имеет форму бабочки и находится под щитовидным хрящом). Служит для хранения иода и выработке иодсодержащих гормонов (иодтиронинов), участвующих в регуляции обмена веществ и росте отдельных клеток, а также организма в целом.

6. Паращитовидные железы (паратиреоидные железы, околощитовидные железы) – четыре небольших эндокринных железы, расположенные по задней поверхности щитовидной железы. Вырабатывают паратиреоидный гормон, или паратгормон.

7. Тимус (вилочковая железа) – орган лимфопоэза человека и многих видов животных, в котором происходит созревание, дифференцировка и иммунологическое «обучение» Т-клеток иммунной системы.

8. Надпочечники – парные эндокринные железы позвоночных животных (у человека расположены в непосредственной близости к верхнему полюсу каждой почки). Играют важную роль в регуляции обмена веществ и в адаптации организма к неблагоприятным условиям (реакция на стрессовые условия).

9. Поджелудочная железа человека – орган пищеварительной системы; крупная железа, обладающая внешнесекреторной (выделение панкреатического сока, содержащего пищеварительные ферменты) и внутреннесекреторной функциями. Производит гормоны, регулирует углеводного, жирового и белкового обмена.

10. Половые железы – семенные железы у мужчин и яичники у женщин. За счет

внешнесекреторной функции этих желез образуются мужские и женские половые клетки – сперматозоиды и яйцеклетки. Инкреторная функция проявляется образованием и выделением мужских и женских половых гормонов непосредственно в кровь.

11. Катехоламины – физиологически активные вещества, выполняющие роль химических посредников и «управляющих» молекул (медиаторов и нейрогормонов) в межклеточных взаимодействиях у животных и человека, в том числе в их мозге.

12. Суицид (самоубийство) (от лат. *sui caedere* – убивать себя) – преднамеренное лишение себя жизни, как правило, самостоятельное и добровольное.

13. Томограф – технический комплекс, состоящий: из устройств, обеспечивающих сканирование и измерение тонких слоев внутренних органов; и из компьютера, конструирующего объемную картину.

14. Участок вознаграждения головного мозга – один из участков головного мозга, отвечающий за получение удовольствия.

15. Глюкоза (виноградный сахар, декстроза) (от др.-греч. *γλυκύς* – сладкий) – вид сахара, встречающегося в соке многих фруктов и ягод, в том числе и винограда.

16. Аминокислоты (аминокарбоновые кислоты) – органические соединения, в молекуле которых одновременно содержатся карбоксильные и аминные группы. Это структурные химические единицы, которые образуют белки. Некоторые аминокислоты необходимы для нормальной работы нервной системы (являются нейромедиаторами), снабжают энергией мышечную ткань, участвуют в водно-солевом обмене и пр. В состав организма человека входят 20 различных аминокислот, которые принято классифицировать на *заменимые, условно заменимые и незаменимые*.

17. Инсулин – гормон пептидной природы, образуется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови.

18. Депо крови (кроветворные органы) – органы, служащие местом образования форменных элементов крови.

19. Углеводы (сахара, сахариды) – обширная группа органических соединений, входящих в состав всех живых организмов, главный источник энергии в организме человека.

20. Мелатонин – основной гормон эпифиза, регулятор суточных ритмов.

21. Центральнаяафриканская лимфома – злокачественная лимфома, локализуемая, главным образом, вне лимфатических узлов (верхняя челюсть, почки, яичники); наблюдается преимущественно у детей в отдельных странах Африки и Азии.

22. Морфин (устаревший вариант названия – **морфий**) – один из главных алкалоидов опия, содержится в маке снотворном (*Papaver somniferum*).

23. Нейротрансмиттеры – химические вещества, задействованные в передаче информации между нейронами (нервными клетками) или между нервом и клетками мышц.

РАЗДЕЛ 8. ХИМИЯ ЛЮБВИ

24. Обозначения остатков аминокислот:

Глицин – Gly, G	Аргинин – Arg, R
Лейцин – Leu, L	Гистидин – His, H
Тирозин – Tyr, Y	Цистеин – Cys, C
Серин – Ser, S	Валин – Val, V
Глутаминовая кислота – Glu, E	Пролин – Pro, P
Глутамин – Gln, Q	Лизин – Lys, K
Аспарагиновая кислота – Asp, D	Триптофан – Trp, W
Аспарагин – Asn, N	Изолейцин – Ile, I
Фенилаланин – Phe, F	Метионин – Met, M
Аланин – Ala, A	Треонин – Thr, T

Литература

1. Румянцев Е.В., Антина Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Young L., Alexander B. The Chemistry Between Us: Love, Sex, and the Science of Attraction. – Current Trade; Reprint edition, 2014. – 320 pp.
3. Масловская А.А. Биохимия гормонов. – ГрГМУ, Гродно, 2012. (www.coollib.com/b/247451).
4. www.helenfisher.com – сайт профессора антропологии из Rutgers University (Нью-Джерси, США) Х. Фишер с результатами исследования природы и химии любви.
5. www.biokhimija.ru – сайт «Биохимия для студента», раздел «Гормональная сигнализация».
6. Fromm E. The Art of loving. An Enquiry into the Nature of Love. – М.: Педагогика, 1990. (www.psylib.ukrweb.net/books/fromm03).
7. Глазков А. Биохимия чувств (в рамках проекта «Эффективный человек в 21 веке»). – 2012. (www.effman.ru/698.html).
8. Шипов Б. Великая ложь. Теория любви: мифы и реальность. – Бахрах-М, 2010.
9. Любовь: загадки биохимии (на аналитическом портале химической промышленности «Новые химические технологии»). (www.newchemistry.ru).
10. Хачатрян И.Н. Биохимия любви. – Биология в школе. 2005. №2.
11. Ижогина Е.Ю. Формула любви. – Химия в школе. 2008. №3.
12. www.edaplus.info – сайт о здоровом питании, раздел «Аминокислоты».

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ



Автор: Одинцова Екатерина Геннадьевна.

Область научных интересов: структурные свойства однокомпонентных и многокомпонентных систем в широком диапазоне параметров состояния по методам классической молекулярной динамики и неэмпирической молекулярной динамики Кара – Парринелло.

Научные достижения: опубликовано 2 статьи, 8 тезисов.

Феромоны. Введение

Каждый может вспомнить случаи, когда запахи оказывали влияние на наши решения (например, есть или не есть творожок, залежавшийся в холодильнике), настроение (запахи весны), предпочтения (запах пота или несвежей одежды сводит на нет все обаяние собеседника) и даже самочувствие (разболевшаяся от запахов цветов голова). А, между тем, до недавнего времени ученые уделяли мало внимания исследованиям обоняния у человека, считая нос гораздо менее важным органом чувств, чем глаза или уши. В существование же у человека **феромонов** – веществ, управляющих поведением практически всех известных животных, включая млекопитающих, насекомых, рыб и рептилий (до сих пор нет полной уверенности насчет птиц), и подавно верили единицы. Однако в последние годы отношение к обонятельному анализатору человека стало меняться – появились веские основания утверждать, что роль обоняния в нашей жизни до сих пор была незаслуженно занижена. Соответственно, пришлось пересмотреть и отношение к человеческим феромонам.

С чего все началось?

В XIX веке французский натуралист Жан-Анри Фабр обнаружил, что самка мотылька *Saturnia pavonia* может привлечь



десятки самцов мотыльков в комнату, где она находится. Фабр предположил, что самка посылает самцам какие-то химические сигналы, которые человек не может уловить, однако проверить его предположение в те времена никто так и не смог.

Лишь в конце 50-х годов XX века группе немецких ученых под руководством Адольфа Бутенандта удалось экстраги-



Ж.-А. Фабр

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ



А. Ф. И. Бутенандт

ровать секрет желез самок бабочек шелкопряда *Bombyx mori*, разобрать его на составные компоненты методом хроматографии и показать, что лишь на одно из полученных веществ самец реагирует так же, как на присутствие самки (трепетанием крыльев). Чтобы получить 6 г этого вещества, потребовалось 500000 бабочек.



В 1959 году энтомологи¹ Питер Карлсон и Мартин Лушер предложили называть *феромонами* (от греч. *phero* – несу; и *hormao* – возбуждаю) вещества, которые животное какого-

либо вида выделяет в окружающую среду и которые вызывают определенные поведенческие или нейроэндокринные реакции у другого животного того же вида. Термин прижился и стал весьма распространенным не только в научной, но и в популярной прессе.

Чтобы понять, что же такое феромоны, следует вспомнить о *гормонах*. **Гормоны** – это химические вещества, которые связывают в единое целое весь организм, обеспечивая быстрый обмен информацией между его частями. Ту же самую роль играют и феромоны, только их задача – связывать индивидуумов, принадлежащих к одному и тому же виду животных, в пары, семьи и сообщества. Изначально феромоны, по определению, считались видоспецифичными сигналами. Сейчас наблюдается тенденция к расширению взгляда на феромоны, и к их семейству нередко причисляют любые вещества, задействованные в «химическом» общении животных.

В настоящее время к **феромонам** относят биологически активные вещества, выделяемые животными в окружающую среду и специфически влияющие на поведение, физиологическое и эмоциональное состояние или метаболизм других особей того же вида. Известно, что, как правило, феромоны продуцируются специализированными железами, биологическое действие феромонов осуществляется обычно через хеморецепторы², в частности, у многих животных – с помощью органов обоняния. Особую группу феромонов составляют продукты внешней секреции, которые непосредственно регулируют процессы метаболизма и развития у других особей, действуя сходно с гормонами (например, некоторые компоненты «маточного вещества» домашней пчелы, которое вырабатывается маткой и тормозит развитие яичников у рабочих пчел).

Феромоны не принадлежат к какому-либо одному классу химических соединений. Их строение (оно известно не для всех феромонов, существование которых в принципе доказано) весьма разнообразно. Причем феромоны могут быть представлены отдельными химическими соединениями, но чаще биологическое действие оказывает совокупность нескольких компонентов. Как правило, для биологического действия феромона характерна видовая специфичность, то есть разные виды животных используют в качестве феромона разные химические вещества или смеси с различным сочетанием, как качественным, так и количественным, компонентов (однако для видов, разделенных территориально, или с разными суточными, сезонными и т.п. периодами активности, феромонами могут быть одни и те же вещества). В основном феромоны осуществляют хими-

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

ческую коммуникацию между особями одного вида. В некоторых случаях они несут добавочную функцию межвидовой связи. Так, паразитов могут привлекать феромоны хозяина.

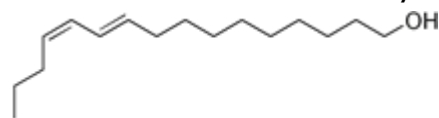
Классификация феромонов

Предположительно, существует несколько видов феромонов:

- **эпагоны** – половые аттрактанты³;
- **одмихнионы** – метки пути, указывающие дорогу к дому или к найденной добыче, метки на границах индивидуальной территории;
- **торибоны** – феромоны страха и тревоги;
- **гонофионы** – феромоны, индуцирующие⁴ смену пола;
- **гамофионы** – феромоны полового созревания;
- **этофионы** – феромоны поведения;
- **лихневмоны** – феромоны, которые маскируют животное под другой вид.

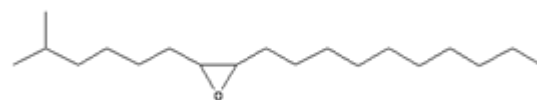
К настоящему времени уже открыты феромоны насекомых, рептилий, рыб и млекопитающих (в том числе приматов) (табл. 9.1).

Наиболее полно изучены феромоны насекомых. Половые феромоны обеспечивают встречу и «узнавание» особей разного пола и стимулируют половое поведение. В 1959 году А. Бутенандт установил химическое строение полового аттрактанта (привлекающего вещества) самки тутового шелкопряда. Этот феромон, названный *бомбиколом*, вызывает у самцов поведенческую реакцию при концентрации в воздухе около 10^{-19} г/см³. Столь же эффективен половой феромон непарного шелкопряда



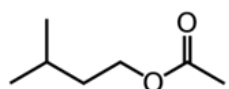
Бомбикол

– *диспарлюр*. Химическое строение половых феромонов установлено для многих видов насекомых, преимущественно из отряда чешуекрылых. Известные феромоны самок ночных бабочек относятся, главным образом, к ненасыщенным алифатическим сложным эфирам или спиртам. Половые феромоны самцов некоторых бабочек (*афродизиаки*) оказывают на самку «возбуждающее» действие, подготавливая к спариванию.



Диспарлюр

Для ряда насекомых (многие виды клопов, мухи, тараканы, некоторые жуки) характерно скопление большого числа особей на ограниченной площади, обеспечиваемое так называемыми агрегационными феромонами, которые наиболее изучены у вредителей леса – жуков-короедов. Феромон «тревоги» вызывает реакцию бегства, затаивания или, наоборот, как это наблюдается у общественных насекомых, – агрессивную реакцию и коллективное нападение на врага. Обычно это относительно простые и более летучие по сравнению с половыми феромонами вещества (у домашней пчелы одним из компонентов феромона тревоги служит *изоамилацетат*).



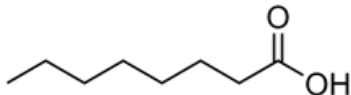
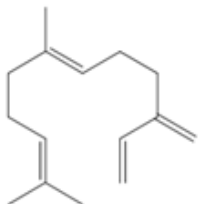
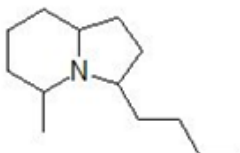

Изоамилацетат

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

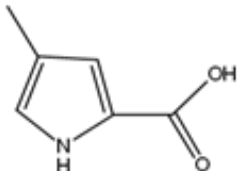
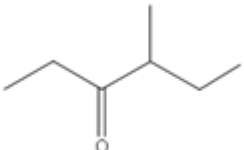
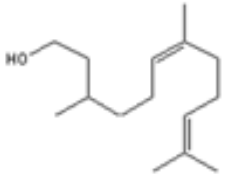
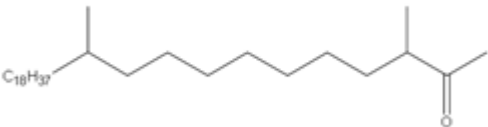
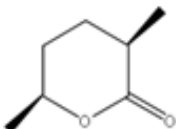
Феромоны позвоночных животных изучены в меньшей степени. У рыб, хвостатых земноводных и пресмыкающихся установлено существование половых феромонов. У многих видов рыб в коже содержится феромон тревоги («вещество испуга»), высвобождающийся при повреждении кожи и вызывающий реакцию испуга у других особей. Такой же механизм выделения феромона тревоги обнаружен у головастиков жабы. Феромоны неизвестны у птиц. В применении к млекопитающим строгое определение понятия феромона трудно дать из-за особой сложности их поведения и недостаточного знания механизмов химической коммуникации. Накоплено значительное число фактов, устанавливающих влияние различных пахучих выделений млекопитающих на половое, материнское, территориальное, агрессивное поведение, на физиологическое и эмоциональное состояния. В половом поведении млекопитающих эти выделения могут не только обеспечивать простую функцию привлечения, но и контролировать более сложные процессы, связанные с размножением. Так, у некоторых грызунов определенные компоненты запаха самцов и самок влияют на течение овариального цикла⁵, задерживая или ускоряя наступление эструса⁶. У мышей известен эффект блокирования беременности под влиянием запаха «чужого» самца. Широко распространены у млекопитающих пахучие метки. Предполагают, что эти метки служат знаками, указывающими на занятость территории, а также могут нести индивидуальную информацию о животном, оставившем метку.



Табл. 9.1. Примеры феромонов животных

Феромон	Животное	Функция
Каприловая кислота 	Термиты <i>Zootermopsis nevadensis</i>	Метка пути
Фарнезен 	Персиковая тля <i>Myzus persicae</i>	Феромон тревоги
Мономорин 	Тропические муравьи <i>Monomorium pharaonis</i>	Следовый феромон
Цис-9-трикозен 	Обычная домашняя муха <i>Musca domestica</i>	Половой аттрактант

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

Метилвый эфир пирролкарбоновой кислоты 	Муравьи-листорезы	Следовый феромон
4-метилгексан-3-он 	Некоторые муравьи	Феромон тревоги
Транс-2,3-дигидрофарнезол 	Шмели	Следовый феромон
3,11-диметилнонакозан-2-он 	Таракан-прусак <i>Blattella germanica</i>	Половой аттрактант
3,6-диметилтетрагидропиран 	Пчела-плотник	Половой аттрактант

Интересный факт



Некоторые растения привлекают насекомых-опылителей не вкусным нектаром, а хитростью. К таковым относятся, например, орхидеи. Причудливые формы лепестков и чашелистиков некоторых видов напоминают самих опылителей – пчел, бабочек или мух. Так, цветок орхидеи из рода офрис *Ophrys* напоминает сидящую на нем пчелу, шмеля или муху, а также испускает феромоны самок насекомых. Заметив такую орхидею, самец-опылитель пытается спариться с цветком. Безусловно, сделать у него это не получается, зато к нему прилипает пыльца, которую самец потом переносит на другой цветок.

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

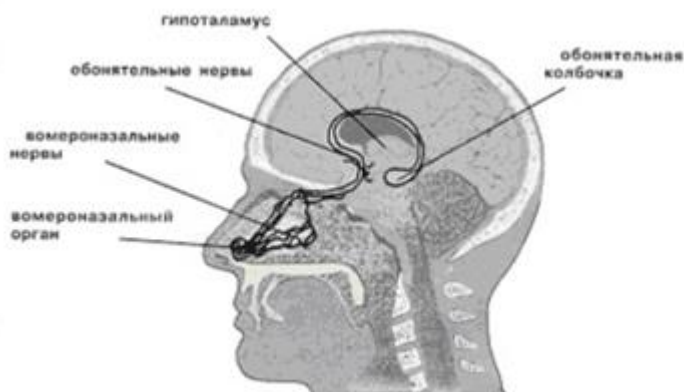
Феромоны человека. Как работают феромоны?

Но, конечно же, самый интригующий вопрос – существуют ли человеческие феромоны? Феромоны вырабатываются в небольших дозах почти всеми особями мира животных, в том числе, конечно, и человеком.

Феромоны человека, называемые по-другому **сексуальные аттрактанты** (от англ. привлекать) представляют собой пахучие легковыветриваемые соединения, имеющие относительно небольшую молекулярную массу.

Сексуальные аттрактанты вырабатываются особыми железами, расположенными в наружном эпителии. Они, проникая в окружающую среду, начинают восприниматься при помощи обонятельных рецепторов, «транслирующих» будоражащий сигнал в большие полушария головного мозга человека. Эти сигналы настраивают воспринимающего феромоны человека на сексуальный контакт.

Таким образом, феромоны посылают подсознательные сигналы сексуального аромата противоположному полу, а эти сигналы, в свою очередь, способствуют сексуальному желанию, разжигают романтические чувства и увеличивают вашу привлекательность. Сигналы феромонов распознаются специальным органом в носу, который называется *вомероназальным органом (VNO)*.



VNO – это отдельный рецепторный орган, и его не следует путать с органами обоняния. VNO связан напрямую со структурами мозга, регулирующими выработку сексуальных гормонов и контролирующими сексуальное поведение. Рецепторы этого удивительного органа передают в мозг информацию о наличии в воздухе фантастически малой дозы феромонов.

Этот орган специфично настроен на феромоны и способен реагировать на 30 миллионных частей одной миллиардной доли миллиграмма (то есть 30 пикограммов) этих веществ. Половые феромоны (афродизиаки) необходимы для поиска, распознавания и привлечения особей противоположного пола, стимуляции полового поведения. Запахами эти феромоны практически не обладают, но, действуя в фантастически малых количествах на рецепторы вомероназального органа, они решают, кто нам мил, а кто вовсе даже и нет!



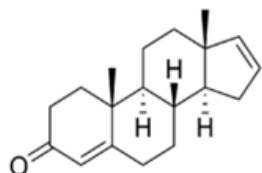
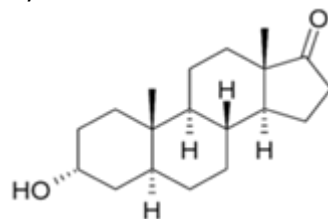
Интересный факт

Поцелуи – это самый лучший способ «приблизиться» к вомероназальному органу вашего возлюбленного. Даже дружественный поцелуй увеличит обмен феромонами в несколько сотен раз.

Предполагаемые виды феромонов человека

Среди феромонов человека существует только одно соединение, функции которого в настоящее время подтверждены наиболее надежно. Это мужской феромон *андростерон*. Как ни странно, запах его является весьма неприятным, но, несмотря на это, притягивает женщин. Хотя это воздействие, как оказывается, является совсем незначительным.

Андростерон – это исключительно мужской феромон. Создает ощущение силы мужчины, защищенности, безопасности, надежности, но не агрессии. Андростерон также обладает свойством усиливать действие других феромонов сексуального притяжения.



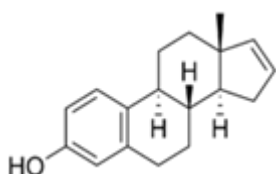
Андростадиенон – это мужской феромон. Этот феромон широко известен, как феромон, оказывающий специфический эффект на мозговую деятельность женщины. Он воздействует на внимание и социальную область познания мозга. Этот феромон может поднять настроение женщины, даже облегчить ПМС. Он вызывает в женщине желание близости, комфорта.

Увеличивает у женщины желание проявлять заботу, быть чувственной и нежной. Однако в его использовании надо соблюдать аккуратность, так как андростадиенон при контакте с кожей через некоторое время превращается в андростенон.

По мнению некоторых ученых, женский феромон до сих пор не найден. Хотя такой точки зрения придерживаются не все. А те, кто утверждает, что он существует, говорят, что имеет название *копулин*, который представляет собой смесь вагинальных кислот. Они, в свою очередь, выделяются в особенно большом количестве во время овуляции. Также есть разногласие касательно утверждения доктора *Алекса Комфорттога*, что блондинки и рыжие обладают большей привлекательностью из-за большего количества вырабатываемого женского феромона.



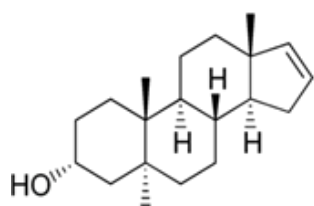
Копулин – это определенная смесь короткоцепочных разветвленных C₆–C₁₂ органических кислот, которые содержатся в вагинальном секрете женщин. Исключительно женский феромон. Он выделяется во влагалище в оптимальных соотношениях в течение овуляции с целью притяжения мужчины для сексуального акта. Эта группа феромона увеличивает уровень тестостерона у мужчины до 150%. Увеличение тестостерона вызывает чувство возбуждения у мужчины в присутствии женщины.



Эстратетраенол (*эстра-1,3,5,(10),16-тетраен-3-ол*) – аналог андростадиенона, только в отношении мужчины (женский феромон). Однако это очень слабый феромон, и его действие на мужчину очень мало. Стимулирует вомероназальный орган, подымает мужчине настроение, дает ощущение радости. В препаратах используется, как правило, в комплексе с другими феромонами.

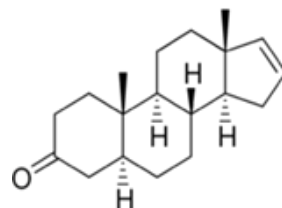
другими феромонами.

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

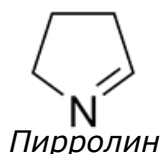


Андростенон присутствует у мужчин и у женщин. Андростенон вызывает романтические чувства, дружеское расположение к обладателю запаха, делая его более доступным в плане общения, расположения к себе окружающих. Создает ауру юности и здоровья, которая расценивается окружающими как способность к воспроизведению потомства, что является дополнительным фактором привлечения сексуальных партнеров.

Андростенон – это феромон сексуального привлечения, который передает агрессивную сексуальность. Этот феромон создает агрессивную сексуальную доминанту обладателя запаха. Присутствует как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин он содержится в ничтожно малых количествах по сравнению с мужчиной. Мужчина, носитель андростенона, будет всегда в центре внимания, его поведение окружающие женщины будут воспринимать как лидирующее. В глазах окружающих носитель андростенона – мужчина агрессивный, с ярко выраженной сексуальностью, напористостью, выделяется, прежде всего, из-за сексуальной составляющей, притягивающей многих на инстинктивном уровне.



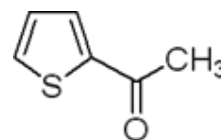
Синтетические аналоги феромонов



Осмоферин – это синтетический феромон, субстанция, по своему действию на окружающих идентичная человеческому феромону копулину. В состав осмоферина входят производные жирных кислот (пирролин, изовалерианат (валериано-борнеоловый эфир $C_{15}H_{26}O_2$) и бутират). Используется в парфюмерной промышленности.

Осмоферон – это синтетический феромон, субстанция, по своему действию на окружающих идентичная человеческому феромону андростенону. Осмоферон представляет собой производное андростенола (4,16-андростандиен-3-он). Используется в парфюмерной промышленности.

2-ацетилтиофен – это синтетический феромон, вещество, по своему действию на окружающих идентичное человеческому феромону андростенону. Используется в парфюмерной промышленности.



Интересный факт



Темечко – место сосредоточения человеческого запаха. Хотите узнать, как пахнет человек – понюхайте его темечко. Именно так поступает и собака. Если человек будет лежать на полу, первым делом собака станет обнюхивать голову лежащего.

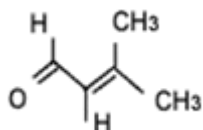
Феромоны материнской любви

Другая группа феромонов млекопитающих, которую также исследовали достаточно подробно, – **феромоны материнской любви**. Здесь наиболее интересные эксперименты были проведены на крольчихах.



Взаимоотношения крольчихи с ее детенышами можно назвать деловыми – всего 5–7 минут в день тратит она на кормление новорожденных, а на все оставшееся время суток бросает их на произвол судьбы. Чтобы выжить, новорожденным приходится быть расторопными – нужно сразу понять, где находится источник пищи, и успеть к «раздаче», прежде чем более сильные братья и сестры займут все лучшие места. В этом нелегком деле крольчатам помогают феромоны.

Исследователи, решившие разобраться в поведении крольчат, проявили немалую изобретательность, планируя эксперимент. Во-первых, они проанализировали молоко крольчихи с помощью газовой хроматографии. Далее цельное



2-метилбут-2-еналь

молоко и его ингредиенты были предложены новорожденным крольчатам для обнюхивания. Учув запах молока, крольчата поворачивали головы и делали попытки схватить образец ртом. И точно такую же реакцию вызывал один из низкомолекулярных компонентов молока, вещество 2-метилбут-2-еналь (2MB2). Это вещество и стало

кандидатом на роль искомого феромона.

Чтобы доказать, что 2MB2 пробуждает инстинктивные реакции (поиск соска и сосание), крольчат отняли у матери сразу после рождения, до того как она успела облизать их и предложить им молоко. Таким образом, исследователи исключили возможность запоминания новорожденными запаха сосков. И даже в этом случае крольчата автоматически поворачивали головы и хватали стеклянную палочку, смазанную либо молоком, либо 2MB2.

Скорее всего, аналогичные феромоны содержатся и в женском молоке – эксперименты показывают, что новорожденные реагируют на запах молока и даже способны распознать запах материнской груди. Как считают исследователи, запах, идущий от сосков, успокаивает малыша, создает у него ощущение безопасности, стимулирует привязанность. Не исключено, что околососковая область, где располагаются одновременно и сальные и апокриновые железы, выделяет и другие феромоны, в том числе и те, что управляют сексуальным поведением. Может быть, именно этим объясняется странное влечение мужчин к пышной женской груди?



РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

Применение феромонов

Феромоны нашли свое использование в сельском хозяйстве. В сочетании с ловушками разных типов феромоны, приманивающие насекомых, позволяют уничтожать значительные количества вредителей. Также, распыление феромонов над охраняемыми сельскохозяйственными угодьями позволяет обмануть самцов вредителей и таким образом снизить популяцию вредных насекомых – ввиду того, что самцы, привлеченные более сильным синтетическим запахом, не смогут найти самку для спаривания. Многие феромоны насекомых ученые научились синтезировать искусственно.



На современном рынке парфюмерной продукции присутствуют товары, которые позиционируются как «содержащие феромоны». Производители такой продукции утверждают, что ее использование усиливает привлекательность у противоположного пола «на подсознательном уровне».



Фитогормоны

Для многоклеточных организмов характерен тип регуляции, который связан с взаимодействием между отдельными клетками, тканями или даже органами. Для осуществления такой координации в организме вырабатываются гормоны. Гормоны растений получили название *фитогормонов*.

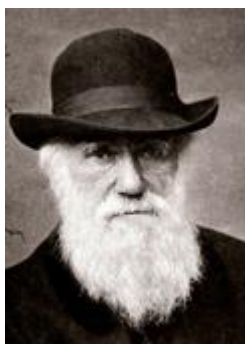
Фитогормоны – это органические вещества, вырабатываемые растениями, образующиеся в растениях в малых количествах, стимулирующие в них ростовые или формообразующие процессы. В этой связи к ним часто применяется термин – *природные регуляторы роста*. В большинстве случаев, но не всегда, фитогормоны образуются в одних клетках и органах, а оказывают влияние на другие. Иначе говоря, гормоны способны к передвижению по растению и их влияние носит дистанционный характер. Гормоны играют ведущую роль в адаптации растений к условиям среды.

Краткая историческая справка

Экспериментальное исследование фитогормонов началось задолго до того, как был предложен сам термин «гормоны» (У. М. Бейлисс и Э. Г. Старлинг, 1905 год).

В 1880 году Чарльз Дарвин в книге «О способности растений к движению» описал опыты по изучению изгибания проростков злака по направлению к свету.

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ



Ч. Дарвин

Было установлено, что свет воспринимается только самой верхушкой coleoptilya⁷, тогда как изгиб происходит в нижележащей зоне, которая сама по себе нечувствительна к свету. Дарвин предположил, что какой-то химический стимул перемещается из верхушки до эффекторной (восприимчивой) зоны, вызывая в ней характерный изгиб растения.

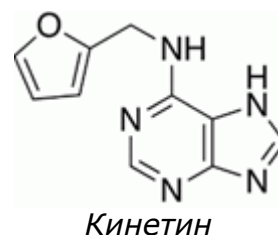
В 1931–1934 гг. была открыта и установлена химическая структура основного *ауксина растений* – *индолилуксусной кислоты* (ИУК) (Ф. Кегль и др., Голландия, К. В. Тиманн, США).

В 1901 году в своих опытах на проростках гороха в Санкт-Петербургском университете Д.Н. Нелюбов показал, что газ этилен в чрезвычайно низких концентрациях нарушает нормальный рост растений. К 1930 году был установлен широкий спектр влияний этилена на растения. В 1934 году Р. Гейном (США) было окончательно доказано, что этилен синтезируется самим растением и регулирует многие важные физиологические реакции, то есть отвечает всем критериям фитогормона.

В середине 1930-х гг. учеными из Токийского университета (Т. Ябута и др.) из паразитического гриба *Gibberella*, поражение которым вызывало чрезмерное вытягивание проростков риса, были выделены первые *гиббереллины*; структура одного из них (*гибберелловой кислоты*) была полностью расшифрована английским ученым Б. Кроссом в 1954 году.

В 1955 году в США Ф. Скугом и др. из автоклавированного препарата ДНК спермы сельди был выделен и охарактеризован фактор, сильно стимулирующий деление растительных клеток в культуре, названный *кинетином*.

В 1963 году австралийский ученый Д. Лейтем выделил природный аналог кинетина из незрелых зерновок кукурузы *Zea*, названный им *зеатином*. Впоследствии были найдены другие аналоги кинетина со сходной физиологической активностью, получившие общее название *цитокинины*.



Открытием *абсцизинов* и их главного представителя – *абсцизовой кислоты* – завершилось длительное исследование природных ингибиторов роста растений (Ф. Уоринг и др.). Структура абсцизовой кислоты была предсказана К. Окумой, Ф. Эддикоттом и др. (США) и подтверждена прямым синтезом английским ученым Дж. Корнфорт в 1965 году.

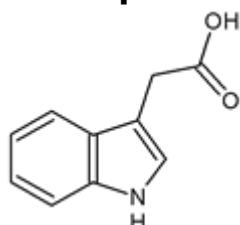
В России теория фитогормонов получила сильную поддержку в 1936–1937 гг. благодаря работам М.Х. Чайлахяна в Институте физиологии растений (Москва) и выдвинутой им концепции гормона *флоригена*, вызывающего зацветание растений.

Основные группы фитогормонов

Известны следующие пять групп фитогормонов: **ауксины, гибберелли-**

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

ны, цитокинины, абсцизовая кислота, этилен. В последнее время к ним относят **брасины (брасиностероиды)** и **жасмонаты**.



Гетероауксин

Ауксины – это стимуляторы роста плодов (побегов) растений, обладают высокой физиологической активностью.

Природные ауксины являются производными индола – 3-(3-индолил)-пропионовая, индолил-3-масляная, 4-хлориндолил-3-уксусная и 3-индолилуксусная кислоты. Наиболее распространенным ауксином, широко применяющимся в растениеводстве, является гетероауксин – индолил-3-уксусная кислота.

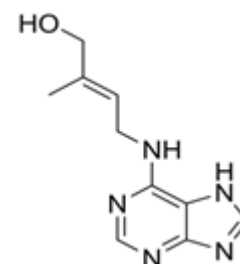
Ауксины стимулируют ростовые процессы:

- рост корней у черенков;
 - растяжение клеток у отрезков стеблей;
 - деление клеток в культуре растительной ткани
- и регулируют коррелятивный рост⁸.

Цитокинины – это класс гормонов растений 6-аминопуринового ряда, стимулирующих деление клеток (цитокinesis).

Цитокинины вовлечены в рост растительных клеток и другие физиологические процессы. Эффект цитокининов впервые был открыт на кокосовом молоке в 1940 году Фольком Скугом.

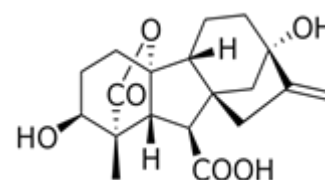
Кроме природных цитокининов – производных 6-аминопурина, представленных кинетином, зеатином и 6-бензиламинопурином, известны и синтетические производные фенилмочевины, стимулирующие цитокinesis⁹ у растений – *N,N'*-дифенилмочевина и тидиазурон (*N*-фенил-*N'*-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина). Цитокинины синтезируются в основном в корнях, а также в стеблях и листьях.



Зеатин

Цитокинины участвуют во многих физиологических процессах растений, регулируют деления клеток, морфогенез (возникновение и развитие органов, систем и частей тела организмов как в индивидуальном (онтогенез), так и в историческом, или эволюционном развитии (филогенез)) побега и корня, созревание хлоропластов, линейный рост клетки, образование добавочных почек и старение. Соотношение ауксинов к цитокининам является ключевым фактором деления клеток и дифференцировки тканей растения.

Гиббереллины могут иметь тетра- или пентациклическую структуру (дополнительное пятичленное лактонное кольцо) и, соответственно, содержат 20 (*C*₂₀-гиббереллины, например *ГК*₁₂) или 19 (*C*₁₉-гиббереллины) атомов углерода. Большинство гиббереллинов – это кислоты и поэтому принято обозначение *ГК* (гибберелловая кислота) с индексом, означающим порядок открытия, например *ГК*₁, *ГК*₃. Индекс никаким образом не отражает близость химической структуры или положения в метаболических путях. Гибберелины регулируют рост и разнообразные процессы развития такие как удлинение стебля, прорастание семян, цветение, проявление пола.

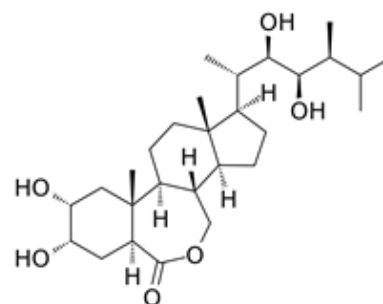


Гибберелин А1

Брасиностероиды – это фитогормоны класса стероидов, поддерживающие нормальное функционирование иммунной системы растения, особенно в не-

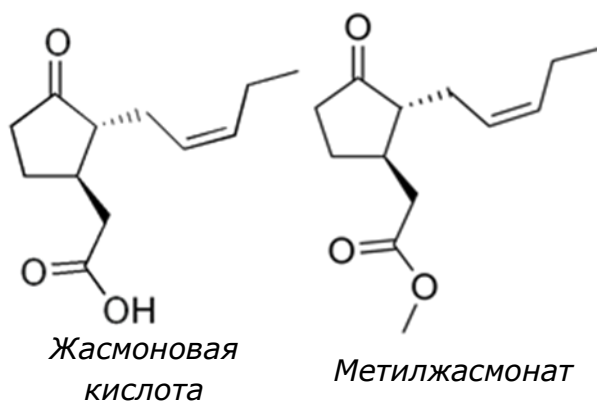
РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

благоприятных условиях (например, при пониженных температурах, заморозках, затоплении, засухе, болезнях, действии пестицидов¹⁰, засолении почвы и др.). Первый представитель группы brassinosteroidов – *брасинолид* – был выделен американскими учеными в 1979 году в виде кристаллического вещества в количестве 4 мг из 40 кг собранной пчелами пыльцы рапса *Brassica napus*. К настоящему времени известно более шестидесяти brassinosteroidов.



Брасинолид

Жасмонаты – это группа гормонов растений, которые регулируют рост и развитие. К жасмонатам относят *жасмоновую кислоту* и ее эфиры, например, *метилжасмонат*. Жасмонаты представляют собой циклопентаноны.



*Жасмоновая
кислота*

Метилжасмонат

Содержание жасмонатов в тканях растений отличается на разных этапах развития, что является ответом на стимулы внешней среды. Уровни жасмонатов быстро возрастают в ответ на механические помехи, например, при закручивании усиков и при возникновении повреждений.

Применение фитогормонов

В последнее время при выращивании или размножении растений используют различные регуляторы роста. Такие препараты оказывают влияние на иммунитет, улучшают приживаемость рассады при пересадке и укоренении черенков, ускоряют время проращивания семян. Они используются также в культивировании бонсаев.



Существует несколько классов таких препаратов, но, в первую очередь, это фитогормоны (табл. 9.2).

Новое поколение удобрений на основе фитогормонов отличается наиболее высокой результативностью. Их действие направлено на активизацию и поддержание жизненных процессов в растениях. Главными функциями этой категории удобрений является стимуляция роста и корнеобразования, регуляция жизнен-

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

ных процессов в клетках, адаптация к неблагоприятным условиям внешней среды, защита от болезней путем повышения иммунитета растений.

Табл. 9.2. Примеры препаратов на основе фитогормонов, используемые в сельском хозяйстве

Препарат	Действие препарата
<p>«Корневин»</p> 	<p>Стимулирует образование корней. Действующее вещество – <i>индолилмасляная кислота</i>. Выпускается в форме порошка для присыпания черенков пред посадкой, но иногда применяют и его водный раствор.</p> <p>«Корневин» является аналогом <i>гетероауксина</i>. Бытует мнение, что «Корневин» менее эффективен, чем гетероауксин, что он не так распространен среди любителей цветоводства. Причиной этому может быть то, что его чаще подделывают.</p>
<p>«Эпин»</p> 	<p>Укрепляет иммунную систему растений, регулирует их рост, облегчает адаптацию в условиях стресса. Экологически чист. Сейчас продается только «Эпин-экстра». По сути своей – это все тот же «Эпин», только с измененным названием.</p> <p>С использованием «Эпина» семена прорастают быстрее, черенки укореняются лучше, растение меньше подвержено заболеваниям. При обработке следует только учитывать, что «Эпин» неустойчив к свету и щелочи. Поэтому проводить ее нужно рано утром или на ночь, а к воде для растворения препарата добавить немного лимонной кислоты.</p>
<p>«Циркон»</p> 	<p>Натуральный препарат. Помогает ускорить прорастание семян, повысить их всхожесть. Также с его применением растение быстрее растет, развивается, скорее зацветает. Повышается устойчивость к таким заболеваниям, как мучнистая роса, серая гниль и другие вирусные болезни. Способствует «Циркон» и более быстрому росту корней. Его действие в этом схоже с препаратами для корнеобразования, так что не следует применять их одновременно. Обработку растений «Цирконом» тоже проводят в полутемное время – рано утром или поздно вечером, чтобы основное действующее вещество не распалось от воздействия света.</p>
<p style="text-align: center;"><i>Применяя данные препараты, нужно знать:</i></p> <p>Действие «Эпина» мягче, чем у «Циркона», его лучше использовать для профилактики развития заболеваний и повышения стрессоустойчивости. «Циркон» применяют для лечения уже появившегося заболевания; если для профилактики вы не смогли достать «Эпин»; хорошо помогает укоренить черенки, которые самостоятельно приживаются плохо.</p> <p>Гетероауксин и «Корневин» – не единственные корнеобразующие препараты. Другие производители предлагают свои разработки. Чтобы понять, какой препарат на самом деле эффективен, нужно попробовать его в действии.</p>	

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

Применение фитогормонов возможно в разных случаях, например, для вегетативного размножения. Черенки не всех растений хорошо укореняются, а у хвойных пород корни совсем не образуются. В данном случае помогает ауксин. Обычно используют не сам гетероауксин, а его заменители, они более стабильны и не фитотоксичны. Эти препараты относятся к экологическим чистым веществам, но это не означает их полную безвредность. Препараты полностью разлагаются в природной среде, нигде не накапливаясь, но при работе с ними нужно соблюдать предосторожность, как при работе с химическими веществами.

Фитогормоны оказались также одними из новых эффективных средств борьбы со старением. Вещества, извлекаемые из растений, по структуре очень похожие на настоящие гормоны. Попадая в кожу, они, как и настоящие гормоны, распознаются кожными рецепторами, и клетка начинает жить активнее. Конечно, стимулируют фитогормоны гораздо мягче, чем настоящие, но зато они полностью безопасны. Прежде чем добавить фитогормоны в косметику, ученые опробовали их в фармацевтике, которая до сих пор использует эти препараты в БАД.



Фитогормоны рекомендуются для применения в косметических средствах, предназначенных для зрелой кожи с пониженной эластичностью и склонной к сухости. Под их влиянием расширяются кровеносные сосуды, кожа лучше снабжается кровью и увлажняется. Фитогормоны обеспечивают достаточное увлажнение, повышают тонус и эластичность, улучшают цвет лица. Мелкие морщинки становятся менее заметными, а кожа становится расслабленной и мягкой.

Фитогормоны применяются также в препаратах, моделирующих овал лица, так как они предотвращают отложение жира в области нижних век, подбородка и щек. Некоторые из них используются в специальных препаратах, например, укрепляющих грудь.



В последнее время все большую популярность получает применение фитопрепаратов и сборов как серьезная альтернатива использованию гормональных препаратов. Последствия лечения гормонами могут сказаться пагубно не только на организме, но и на жизни человека (чего только стоит развитие заболеваний, изменяющих его внешний облик). Народная (нетрадиционная) медицина всегда предлагала и предлагает большой выбор трав и методов лечения. Содержащиеся в них фитогормоны, попадая в наш организм, нормализуют деятельность желез внутренней секреции, сводя к минимуму прием лекарственных препаратов, полученных в лабораториях. Недаром раньше говорили, что лучшие лекарства дает сама природа.

Ведущую роль среди источников фитогормонов играет русская красавица – береза. Приготовленные из нее лечебные средства значительно облегчают протекание в организме человека метаболических и гормональных процессов, а также начало климактерического периода у лиц обоего пола. Целебные свойства березы были замечены еще во времена царской России.



РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ



Бузина также является естественным источником фитогормонов. В древние времена ее использовали для лечения аденомы, фибромиомы и т.д.

Фитогормоны, содержащиеся в липе, по своему действию похожи на женские половые гормоны и дают омолаживающий эффект. Из нее готовят отвары и чай. Последний, кстати, нормализует менструальный цикл. В предклимактерический период (после 40 лет) женщинам рекомендуется два раза в год в течение месяца пить по утрам липовый чай – он облегчает перестройку организма и подготавливает его, таким образом, к климаксу.



Среди фитотерапевтических рецептов есть и средства, помогающие при лечении бесплодия.



Истинной сокровищницей фитогормонов с давних времен считается шалфей. Он также содержит фитогормоны, аналогичные женским половым гормонам, и обладает омолаживающим эффектом.

Кроме того, правильно подобранные травы нормализуют не только работу эндокринной системы, но и всего организма в целом. Поэтому в последнее время врачи все чаще и чаще стараются назначать более натуральные лекарственные средства. К одним из официально признанных относятся сборы «Арфазетин» и «Мирфазин».

Интересные факты

Если концентрация фитогормонов в крови превышает в несколько тысяч раз концентрацию собственных гормонов организма, то его естественный баланс нарушается. В научной литературе описаны случаи, когда овцы, переевшие люцерны и клевера, расплатились за это бесплодием. Фитогормоны в предельно высокой концентрации нарушили их репродуктивную функцию, по сути сыграв роль беспорядочно применяемых оральных контрацептивов.

Известно также, что женщины некоторых африканских и индейских племен до сих пор предохраняются от нежелательной беременности, употребляя особые растительные отвары, рецепты которых передаются из поколения в поколение. Скорее всего, эффект афро-индейских контрацептивов в том, что эти экзотические растения содержат фитоэстрогены в очень высокой концентрации.



РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

Вопросы и задания

1. Дайте определение: что такое феромоны и фитогормоны?
2. Какие мужские, женские феромоны вы знаете?
3. Ответьте на вопрос «Действительно ли духи с феромонами оказывают влияние на привлечение партнера или их эффект направлен просто на самовнушение?». Обоснуйте свой ответ.
4. Какая из групп фитогормонов влияет на формирование пола цветка?
5. Соотношение каких групп фитогормонов является ключевым фактором деления клеток и дифференцировки тканей растения?

Глоссарий

1. **Энтомолог** – специалист по энтомологии; тот, кто изучает насекомых.
2. **Хеморецепторы** – специализированные чувствительные клетки или клеточные структуры (например, нервные окончания), посредством которых организм животных и человека воспринимает химические раздражения, в том числе изменения в обмене веществ.
3. **Аттрактант** – природное или синтетическое вещество, привлекающее животных. Аттрактанты используются для привлечения живых организмов с целью их наблюдения, поимки или уничтожения.
4. **Индуктировать** – способствовать появлению, усилению чего-либо; побуждать что-либо к действию, к жизни.
5. **Овариальный цикл** – последовательный ряд физиологических процессов созревания яйцеклетки и фолликула, его разрыва с выходом из него яйцеклетки и образования на месте лопнувшего фолликула желтого тела, длящаяся 21–28 дней и циклически повторяющаяся у половозрелой женщины.
6. **Эструс (течка)** – у млекопитающих – психофизиологическое состояние самок, предшествующее спариванию.
7. **Колеоптиль**, или **колеоптиле** – первый после семядоли лист злаков. Развиг у некоторых специализированных однодольных растений.
8. **Ростовые корреляции** – зависимость роста и развития одних органов или частей от других.
9. **Цитокинез** – деление тела эукариотической клетки. Цитокинез обычно происходит после того, как клетка претерпела деление ядра (**кариокинез**) в ходе митоза или мейоза.
10. **Пестициды** – химические средства, используемые для борьбы с вредителями и болезнями растений и также с различными паразитами, сорняками, вредителями зерна и зернопродуктов, древесины, изделий из хлопка, шерсти, кожи, с эктопаразитами домашних животных, а также с переносчиками опасных заболеваний человека и животных.

РАЗДЕЛ 9. ФЕРОМОНЫ И ФИТОГОРМОНЫ

Литература

1. Полевой В.В. Фитогормоны. – Л., 1982.
2. Лебедева К.В. Феромоны насекомых и возможность использования их для борьбы с вредителями растений. – Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева. 1973. Т. 18. №5.
3. Левинсон Г. Терпеноидные феромоны и гормоны: их эволюция и биосинтез. – Успехи химии. 1974. Т. 43. №1.
4. Киршенблат Я.Д. Телергоны – химические средства взаимодействия животных. – М., 1974.
5. Джекобсон М. Половые феромоны насекомых. – М., 1976.
6. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 2000. – 664 с.
7. Beroza M., Knipling E. F. Chemicals Controlling Insect Behavior. – New York, 1970.
8. Birch M. C. Pheromones. – Amsterdam: North Holland, 1974.
9. www.megabook.ru/article/Фитогормоны
10. www.fizrast.ru/razvitie/rost/fitogormony.html
11. www.flowersweb.info/pests&diseases/phytohormones/phytohormones.php

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ



Автор: Отлёттов Арсений Андреевич.

Область научных интересов: исследование строения молекул методами газовой электронографии, квантовой химии и масс-спектрометрии.

Научные достижения: участие в конференциях различного уровня, 11 тезисов докладов.

Введение

Что такое *мозг*, и как он работает? Этим вопросом люди задаются очень давно, и окончательный ответ не найден до сих пор. В то же время, мозг представляет собой ткань, которая, как и другие ткани, состоит из клеток. Поэтому изучение строения этих клеток и механизмов их взаимодействий друг с другом позволяет ученым все глубже проникать в тайны работы самой сложной из известных нам живых машин во Вселенной.

Строение мозга

Головной мозг состоит из пяти отделов (рис. 10.1): *продолговатого мозга, среднего мозга, мозжечка, промежуточного мозга и больших полушарий*.

Иногда выделяют также шестой отдел – *мост*. Каждый из отделов выполняет определенные функции. Рассмотрим их более подробно.

1. **Продолговатый мозг** осуществляет проводящую функцию (связывание нейронов¹ спинного мозга с высшими отделами головного мозга) и рефлекторную (является центром важнейших для жизнеобеспечения рефлексов: дыхания, пищеварения, некоторых защитных рефлексов).

2. На обращенной к мозжечку поверхности **среднего мозга** находится четверохолмие, представляющее собой четыре небольших бугорка. Нейроны верхних бугорков ответственны за первичную обработку зрительной информации, а нейроны нижних бугорков реагируют на сильные звуковые сигналы. Также в среднем мозге находятся двигательные центры.

3. **Мозжечок** выполняет следующие функции: регуляция позы тела и под-

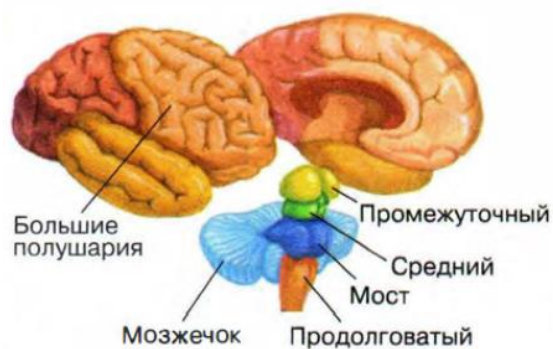
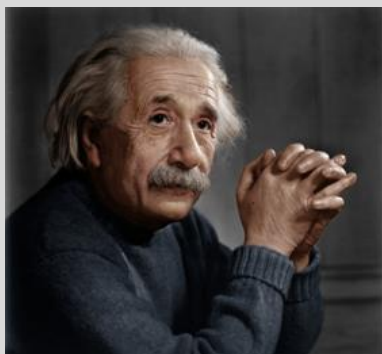


Рис. 10.1. Строение мозга

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

держание мышечного тонуса; координация медленных произвольных движений с позой всего тела; обеспечение точности быстрых произвольных движений.

Интересный факт



В конце XX века предпринимались неоднократные попытки изучить мозг *Альберта Эйнштейна* с целью установления связи между нейроанатомией мозга и гениальностью. В исследовании 1996 года было установлено, что вес мозга Эйнштейна составляет 1230 г, что меньше, чем у среднестатистического человека его возраста (1400 г). В то же время, плотность нейронов в коре оказалась существенно больше, чем у остальных объектов сравнения. В 1999 году были найдены участки мозга, отвечающие за способности к математике, которые у ученого имели достаточно большие размеры. Однако, в целом, результаты оказались разочаровывающими и принципиальные отличия в нейроанатомии мозга не были выявлены.

4. **Промежуточный мозг** состоит из *таламуса* (бугра), *гипоталамуса* (подбугровой области) и *надбугровой области*, в которую входит железа внутренней секреции *эпифиз*. Книзу от гипоталамуса находится еще одна железа – *гипофиз*. Специфические скопления нейронов таламуса реагируют на различные раздражители и передают информацию в соответствующие зоны коры больших полушарий. Гипоталамус является высшим центром вегетативных регуляций. Вегетативная (или автономная) нервная система управляет работой внутренних органов, обеспечивая их оптимальное функционирование при изменении условий внешней среды или рода деятельности организма. В медиальной части гипоталамуса синтезируются пептидные гормоны (релизинг-факторы) – *либерины* и *статины*. Либерины активируют секрецию гормонов гипофиза, а статины – подавляют. В гипофизе синтезируются тропные гормоны, которые стимулируют эндокринные железы. К ним относятся *соматотропин* (гормон роста), *вазопрессин* (сохраняет необходимый организму объем жидкости; при недостатке – несахарная форма диабета – резкое увеличение мочевыделения), *эндорфины*, *окситоцин*.

5. В толще белого вещества больших **полушарий мозга** расположена *лимбическая система* – главный эмоциональный центр мозга. Она образована *гиппокампом*, *миндалевидным комплексом* и *перегородками*. Функциями гиппокама является запечатление и оценка новой информации, в миндалевидном комплексе находятся центры ярости, удовольствия, панического страха и др. В основании больших полушарий находятся *базальные ганглии* – группы нейронов, обеспечивающие запоминание сложных типов движения (например, танца, спортивных упражнений). Наиболее молодым образованием является *кора больших полушарий* – слой серого вещества, покрывающий весь передний мозг. Глубокими бороздами кора каждого из больших полушарий делится на доли – лобную, темен-

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

ную, затылочную и височную. В затылочной доле расположены высшие центры зрительных ощущений, в височных долях – слуховые центры, а также центры вкуса и обоняния. В лобные доли приходит информация о всех ощущениях. Именно там формируется суммарное представление об образе. С этой областью коры связана способность к обучению. Таким образом, кора больших полушарий является материальной базой психической деятельности человека, конечным пунктом обработки поступающей информации.

Интересный факт



Изначально мозг *Владимира Ильича Ленина* исследовался с ярко выраженной идеологической целью – установлением материальной основы гениальности политического деятеля. В Москву из Берлина был вызван известный исследователь мозга *Оскар Фогт*, блестяще владевший методом цитоархитектонического исследования. Суть метода заключалась в микроскопическом исследовании структуры тонких срезов коры мозга. Через несколько лет после начала работ, Фогт сделал выводы о том, что пирамидальные клетки мозга Ленина и связывающие их ассоциативные волокна развиты намного сильнее, чем у обычных людей. Исследования растянулись еще на 10 лет, и никаких существенных уточнений не было сделано. Однако, для отчетов ученые выборочно сравнивали некоторые параметры мозга Ленина с аналогичными параметрами мозга других людей, демонстрирующие более сложную организацию первого. Непредвзятых статистических исследований до сих пор проведено не было.

Особенности метаболизма мозга

Жизнедеятельность организма обеспечивается постоянным протеканием в его клетках согласованных друг с другом ферментативных химических реакций. Совокупность этих реакций называется метаболизмом. В метаболизме мозга выделяют две характерные особенности:

1. В качестве «клеточного топлива» мозг, как правило, использует только глюкозу;
2. Для мозга характерен очень интенсивный дыхательный обмен. Мозг взрослого человека в состоянии покоя потребляет около 20% поступающего кислорода.

Следует отметить, что потребление кислорода мозгом практически неизменно при сне и бодрствовании.

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

Главным резервным полисахаридом у высших животных и человека является гликоген (рис. 10.2).

Однако, основные запасы гликогена находятся в печени и мышцах, и поэтому мозг нуждается в постоянной доставке глюкозы кровью. При голодании, когда весь гликоген израсходован, мозг начинает использовать β -гидроксибутират (рис. 10.3), образующийся в печени из жирных кислот. В результате процессов гликолиза (центрального пути катаболизма глюкозы) и цикла Кребса при распаде глюкозы мозг получает весь свой запас АТФ. Основная часть энергии АТФ расходуется на процессы, специфичные только для нервной ткани (табл. 10.1).

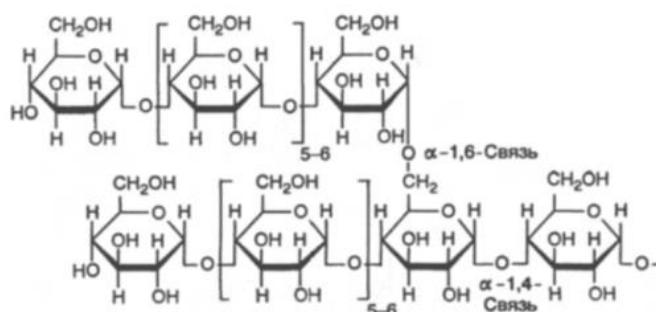


Рис. 10.2. Структура участка молекулы гликогена

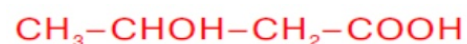


Рис. 10.3. β -гидроксибутират

Табл. 10.1. Основные энергозависимые процессы, лежащие в основе специфических функций мозга

Функции	Биохимические реакции	Энерго-затраты, %
Восстановление градиента ионов натрия и калия после проведения импульса	Na/K-АТФазная реакция	До 40
Функционирование синаптических структур	Синтез специфических белков, липо- и гликопротеидных комплексов синаптических структур; синтез и метаболизм медиаторов; хранение, транспорт, выделение, обратный захват медиаторов; функционирование рецепторов	30—35
Хранение и переработка информации (нейрологическая память)	Синтез специфических белков, нейропептидов, нуклеиновых кислот, липо- и гликопротеидных комплексов	Около 20
Аксональный и ретроградный ток	Гидролиз АТФ при функционировании сократительных белков семейств кинезинов, динеинов, нейрmioзинов	2—3
Поддержание определенной пространственной ориентации структурных единиц нейронов (аксон, дендриты)	Фосфорилирование структурных и сократительных белков	1—2

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

Содержание аминокислот в мозге в 8 раз превышает их концентрацию в крови. В особенно большом количестве в мозге присутствует глутаминовая кислота (10 мкмоль/г) вместе с ее амидом (глутамин) и трипептидом (глутатион) (рис. 10.4).

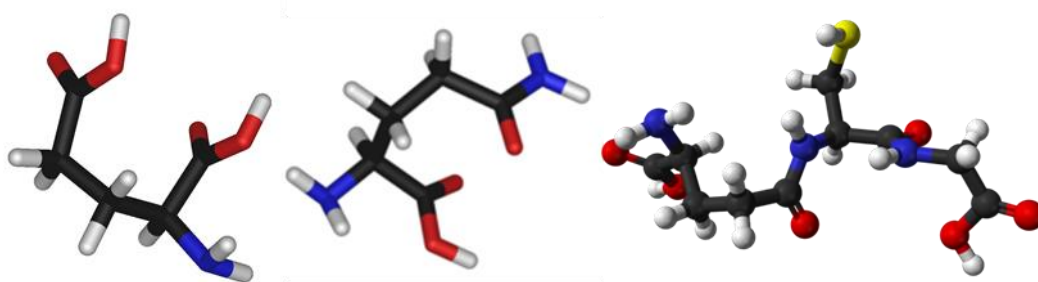


Рис. 10.4. Глутаминовая кислота, глутамин и глутатион

Свободные аминокислоты используются мозгом в качестве «сырья» для синтеза белков и биологически активных аминов. Установлено, что белки в головном мозге постоянно обновляются, причем в различных участках мозга скорость обновления различна.

Химические механизмы памяти

От всех перечисленных выше явлений, имеющих конкретную физико-химическую природу и образующих в итоге нервную систему организма, зависит способность мозга управлять поведением и осуществлять психическую деятельность, то есть способность живого существа воспринимать окружающую его действительность и адаптироваться к ней для того, чтобы воспроизвести потомство, поддержать существование рода и т.д. В результате этого можно заключить, что молекулярные явления, лежащие в основе психической деятельности живых существ, составляют фундаментальную и неотъемлемую часть эволюционного процесса.

Память не сосредоточена в одном, строго локализованном участке мозга, подобно центрам зрения или слуха. Субстратом памяти являются нейроны. Познание как процесс, отражается на химизме мозговых нейронов и проявляется, например, в изменении содержания уридина в РНК, степени метилирования ДНК, фосфорилирования сложных белков ядер клеток, синтезе новых белков, нейромедиаторов, РНК и других биологически активных молекул. Принято выделять несколько форм биологической памяти: *генетическая* (ее носитель – ДНК), *иммунологическая* (включает генетическую, но имеет более высокий уровень) и *нейрологическая*.

Нейрологическая память наиболее сложно организована и принципы ее работы активно изучаются в настоящее время. При исследовании механизмов нейрологической памяти вполне естественно исходят из того, что в процессе обучения, запоминания, адаптации к какому-либо воздействию и т.д. происходят

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

изменения в клетках ЦНС, способные сохраняться в течение какого-то промежутка времени, длительность которого может составлять от долей секунды до всей жизни организма. Но ученых интересуют не только структурные изменения нейронов и их синаптических окончаний². С нейрологической памятью связаны такие важнейшие вопросы, как организация памяти в системе мозга, определение места фиксации следа памяти, выяснение принципов работы конкретных биохимических и физиологических механизмов памяти. Несмотря на большую сложность этих проблем, объединенными усилиями широкого круга исследователей в последние годы были получены первые ответы на эти вопросы.

Вопрос о месте локализации памяти в мозги широко исследовался в работах американского психолога и физиолога *К. Лэшли*. Проводя опыты над крысами, ученый пришел к выводу, что память широко и равномерно распределена по всем мозговым зонам.

Интересный факт



Для определения участков мозга, ответственных за память, были проведены эксперименты, в которых крыс обучали ориентироваться в лабиринте. После завершения обучения у подопытных животных повреждали различные участки коры мозга, а затем измеряли количество времени, необходимого для восстановления утраченного навыка. Было выявлено, что скорость восстановления пропорциональна объему произведенного разрушения и не зависит от участка локализации последнего.

Более современные исследования внесли существенное уточнение в это положение. Согласно им, память локализована в том смысле, что за каждый компонент поведенческой реакции отвечает вполне определенный участок мозга, и делокализована в том смысле, что целостная реакция осуществляется при взаимодействии многих участков, расположенных в различных областях мозга. Кроме того, существуют мозговые структуры, чьи функции непосредственно связаны с процессами памяти. К числу таких структур в первую очередь относятся *гиппокамп* и *миндалевидный комплекс*, а также ядра средней линии таламуса. При разрушении этих структур у животных, а также при их поражении, вызванном травмой или заболеванием у людей, нарушаются процессы выработки условных навыков и запоминания информации.

Таким образом, память представляет собой *сложный процесс, касающийся организации целого мозга, выражающийся в изменениях взаимодействия большого числа нервных клеток*. Наиболее распространено деление памяти на **краткосрочную** и **долгосрочную**. Процесс перехода первой во вторую называется **консолидацией**.

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

Интересный факт

В исследованиях нейрохимических механизмов памяти большую роль играет введение ингибиторов³ различных биохимических процессов. В одном из экспериментов цыплятам вводили в мозг два характерных ингибитора: циклогексимид (подавляет белковый синтез) и уабаин (подавляет работу Na^+/K^+ -АТФазы). В первом случае процесс обучения протекал нормально, но приобретенные навыки по различению зерен от несъедобных и близких по размеру объектов не закреплялись. Во втором случае процесс обучения замедлялся, но приобретенные навыки не терялись. Так было установлено, что синтез белков необходим для процесса консолидации, но не оказывает влияния на краткосрочную память. Кроме того, был сделан важный вывод о том, что Na^+/K^+ -АТФаза не участвует в консолидации, но оказывает существенное влияние на формирование краткосрочной памяти.

В то же время, между этими двумя типами памяти сложно провести четкую границу. В связи с этим, часто вводят некий промежуточный тип памяти и рассматривают:

- 1) *минимальную кратковременную память;*
- 2) *относительно ограниченную во времени память;*
- 3) *пожизненную долговременную память.*

Рассмотрим более подробно каждый из типов.

Минимальная кратковременная память (КП_м):

Длительность этого типа памяти не превышает 1 с. Объем КП_м достаточен для того, чтобы обеспечить синтез сиюминутного поступления информации от различных органов чувств, произвести быструю обработку этой информации и оценить ее важность или индифферентность для дальнейшего поведения. Предполагается, что биохимической сущностью КП_м является изменение «быстрых» функций синаптического аппарата нейронов. Доказательством этого служат эксперименты по введению различных ингибиторов. Было обнаружено, что КП_м нарушается различными ингибиторами функций синапса и не изменяется под влиянием ингибиторов синтеза белка и нуклеиновых кислот.

Память, относительно ограниченная во времени (ООП):

Длительность ООП изменяется в пределах от нескольких секунд до нескольких часов, или даже нескольких суток. Именно в это время происходит консолидация информации. Объем ООП также варьируется в очень широком диапазоне, что дает основания для предположения, что эта форма памяти не является единой по своему механизму. В отличие от КП_м, ООП имеет сложную биохимическую природу и включает в себя *различные нейрохимические механизмы, способные взаимодействовать друг с другом*. В разных случаях при формировании ООП могут протекать такие химические реакции, как образование циклических нуклеотидов, фосфорилирование белков и некоторых липидов мембран, включение синтеза ряда нейроспецифических белков и пептидов, активация протеиназ, модифицирующих белки мембран и др. Подтверждается это тем, что в раз-

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

личных экспериментах функции ООП нарушаются самыми разнообразными физическими или химическими агентами, влияющими на широкий спектр биохимических реакций. Некоторые ингибиторы могут препятствовать протеканию процесса консолидации, что выражается в дальнейшем в форме амнезии (невозможности извлечения информации из долговременной памяти).

С нейрофизиологической точки зрения любой поведенческий акт должен обуславливаться включением определенной группы нейронов, обеспечивающих его целенаправленное протекание и координацию составляющих его элементов. Следовательно, процесс *запоминания* или *выработки нового навыка* можно рассматривать как *приобретение популяцией нервных элементов особых свойств, позволяющих им в определенных условиях формировать систему, реализующую данный навык*. Такие свойства могут формироваться за счет изменений в структуре тел нейронов и синаптического аппарата и выражаться в перераспределении вероятности проведения возбуждения по различным нервным путям. Другими словами, после приобретения определенного навыка вероятность передачи возбуждения в определенных сетях нейронов становится выше, чем в других сетях, в результате чего складываются «предпочтительные», то есть наиболее вероятные ансамбли нервных клеток. В основе этого явления лежит пластичность нейронов, то есть их способность под действием определенных факторов менять структуру пре- и постсинаптического аппарата. При подобной перестройке изменяется направление и эффективность межнейронных связей, что и обуславливает процесс запоминания.

Химическую природу пластичности достаточно хорошо описывает гипотеза *Линча и Бодри*. Концентрация ионов Ca^{2+} вблизи постсинаптической мембраны оказывается повышенной после серии приходящих к синаптическому аппарату нервных импульсов. В результате этого в мембране постсинаптического нейрона происходит активация кальций-зависимой протеиназы – *калпеина*. Калпеин, в свою очередь, расщепляет один из расположенных здесь структурных белков – *фодрин*. При этом обнажаются чувствительные к глутамату рецепторы, которые в обычных условиях блокированы фодрином. Увеличение числа активных рецепторов глутамата может обуславливать состояние повышенной проводимости синапса, которое длится не менее нескольких суток. Подобный механизм был подтвержден рядом экспериментов.

Роль ионов кальция не ограничивается активацией рецепторов глутамата. Одна из протеинкиназ⁴ – *протеинкиназа С*, чья активность модифицируется ионами кальция и фосфолипидами, фосфорилирует ряд белков, содержащихся в синаптических мембранах, в том числе белок *В-50*. С фосфорилированием этого белка тесно связан уровень фосфорилирования фосфоинозитидов, которые, как полагают, оказывают значительное влияние на заряд и состояние ионных каналов постсинаптической мембраны и, следовательно, на степень «проторенности» синапса.

Дополнительным свидетельством значения фосфорилирования протеинкиназой С белка В-50 служат результаты экспериментов с долговременной синаптической потенциацией нейронов гиппокампа. Феномен долговременной синаптической потенциации заключается в том, что после длительного высокочастотного раздражения нервной клетки ее ответ на приходящие импульсы в течение

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

довольно продолжительного времени оказывается усиленным. Это явление в настоящее время служит одной из основных моделей нейронной пластичности, которая, как было сказано, в свою очередь используется для изучения механизмов памяти. В ряде экспериментов различных исследователей было показано, что во время долговременной синаптической потенциации нейронов гиппокампа происходит резкая активация фосфорилирования белка В-50 протеинкиназой С.

Изменение состояния синаптического аппарата при прохождении нервного импульса может влиять также еще на одну группу биохимических процессов – синтез циклических нуклеотидов (рис. 10.5). При этом может происходить как активация, так и ингибирование ферментов этой системы.

Модификация деятельности циклазной системы может осуществляться путем прямого воздействия через рецептор медиатором или комедиатором на аденилат или гуанилатциклазу. Активация циклазных систем связана с увеличением концентрации ионов кальция, так как некоторые циклазы являются кальций-зависимыми ферментами. Синтезированные в результате циклические нуклеотиды – цАМФ и цГМФ, в свою очередь, активируют некоторые протеинкиназы, оказывающие влияние на фосфорилирование ряда белков.

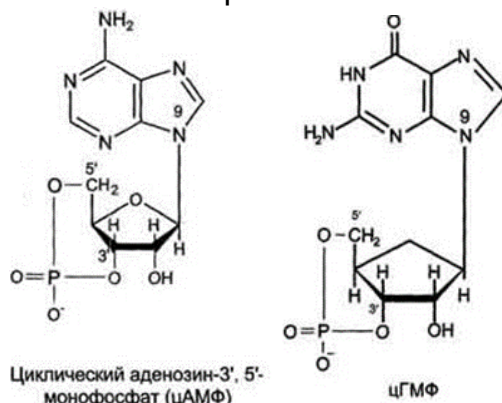
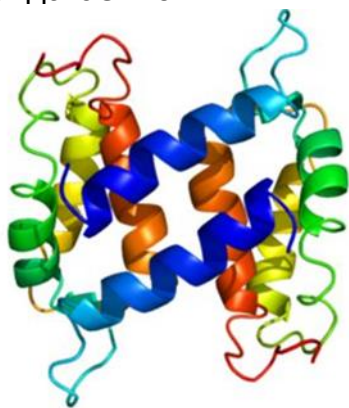


Рис. 10.5. Циклические мононуклеотиды



Белок S-100

В головном мозге присутствуют нейроспецифические белки. Из них наиболее исследованы белки S-100 (содержится в глиальных клетках и синапсах нейронов) и 14-3-2 (содержится в нейронах). Нахождение S-100 в синапсах позволяет предположить его участие в процессах обучения, связанное с образованием связей между нейронами. Концентрация S-100 в нейронах гиппокампа достигает максимума через 3-6 ч после обучения, после чего уменьшается до исходного значения в течение нескольких суток. При введении антисыворотки к S-100 в мозг крыс, процесс их обучения нарушался. Поэтому в настоящее время считается, что в основе продолжитель-

ных типов ООП лежит синтез определенных нейроспецифических белков, которые могут встраиваться в синаптические мембраны. Синтез нейроспецифических белков запускается в результате экспрессии⁵ участков генома, отвечающих за этот процесс. Именно этим процессом объясняется интенсификация синтеза молекул РНК в клетках мозга, давно обсуждаемая учеными. Однако, исследования генетической природы памяти сопряжено с большими трудностями из-за того, что огромное число популяций нейронов формирует так называемые неспецифические атрибуты процесса обучения, неизмеримо затрудняя поиск ответственных за него участков.

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

Пожизненная долговременная память (ДП):

Как следует из названия, информация способна храниться в ДП на протяжении всей жизни. Это может быть связано с синтезом новых биополимеров, для чего, в свою очередь, требуется перестройка в функционировании участков генома. Такая интуитивно очевидная гипотеза нашла обширное экспериментальное подтверждение. Было показано, что ингибиторы белкового синтеза препятствуют процессу консолидации. Также установлено, что увеличение концентрации белка после обучения имеет два временных максимума: через 3–6 ч синтезируются растворимые белки, а через 6–10 ч – нерастворимые. Существует предположение, что первый максимум отвечает формированию долговременной формы ООП, а второй – формированию ДП.

Однако, помимо механизма синтеза новых биополимеров должен существовать и механизм их обновления, записанный в геноме. Необходимая необратимая перестройка генома может происходить на уровне ДНК и выражаться в *вырезании* и *транслокации* участков ДНК, амплификации⁶ различных участков и *ковалентной модификации нуклеотидов метилированием и деметилированием*. По мнению ряда авторов, в формировании ДП важную роль играет обратная транскрипция: образование двухцепочечной молекулы ДНК на матрице одноцепочечной РНК. Роль обратной транскриптазы может заключаться в избирательной амплификации специфически активных при обучении генов. Интенсификация синтеза ДНК после обучения действительно наблюдалась во многих экспериментах, однако полная картина метаболизма ДНК в этих процессах еще не построена.

Основой ДП могут служить не только процессы, связанные с модификацией ДНК. Предположим, что в исходном состоянии транскриптон, ответственный за синтез данного белка, выключен определенным репрессором. В результате какого-то воздействия, например вследствие процессов, происходящих в синаптическом аппарате, происходит экспрессия транскриптона и синтез интересующего нас белка. После прекращения воздействия участок генома может снова оказаться репрессированным и синтез прекратится. Но в ряде случаев синтезируемый белок оказывается способным связывать репрессор своего оперона. Тогда возникает устойчивый цикл, который уже не прерывается после прекращения воздействия. Он объясняет тот факт, что процессы, прошедшие консолидацию не останавливаются ингибиторами синтезов белка и ДНК.



Интересный факт

Существует гипотеза о том, что история подобных очень распространенных снов берет начало в те далекие времена, когда наши предки ночевали на деревьях. Ощущения, переживаемые ими при падении сохранялись в генетической памяти их потомков. Эта гипотеза объясняет и тот факт, что полеты во сне никогда не заканчиваются падением: испытывавшие его в реальности уже не имели возможности передать эту информацию другим поколениям.

РАЗДЕЛ 10. МОЗГ. ПАМЯТЬ

Вопросы и задания

1. Заполните таблицу:

Отдел головного мозга	Функции
1. ...	
2. ...	

2. Какие химические вещества служат источниками энергии для работы мозга: а) в обычном состоянии; б) при голодании?
3. На какой процесс тратится наибольшее количество энергии, получаемой мозгом?
4. Обоснуйте необходимость выделения промежуточного типа памяти.
5. Вещества с каким характерным свойством часто вводят в мозг подопытных животных с целью исследования механизмов памяти?
6. Каковы различия в химизме КП_м и ДП?
7. В чем заключаются трудности исследования ООП?

Глоссарий

- 1. Нейрон** (от др.-греч. *νεῦρον* – волокно, нерв) – структурно-функциональная единица нервной системы. Эта клетка имеет сложное строение, высокоспециализирована и по структуре содержит ядро, тело клетки и отростки.
- 2. Синапс** – специфическое место контакта (межклеточного мембранного соединения) одного нейрона с другим, в котором происходит процесс передачи информации путем изменения потенциала мембраны.
- 3. Ингибитор** (от лат. *inhibere* – задерживать) – вещество, замедляющее или предотвращающее течение какой-либо химической реакции.
- 4. Протеинкиназа** – подкласс ферментов киназ (фосфотрансфераз). Протеинкиназы модифицируют другие белки путем фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы (серин, треонин и тирозин) или гетероциклической аминокислоты гистидина.
- 5. Экспрессия генов** – процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок.
- 6. Амплификация** – увеличение числа копий ДНК. Лежит в основе полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Литература

1. Румянцев Е.В., Антипина Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Ленинджер А. Основы биохимии. В 3-х т. Т. 3. – М.: Мир, 1985. – 320 с.
3. Бехтерева Н.П. Механизмы деятельности мозга человека. Ч. I. Нейрофизиология человека. – Л.: Наука, 1988. – 677 с.
4. Пасечник В.В., Каменский А.А., Швецов Г.Г. Биология. 8 класс. – М.: Просвещение, 2010. – 255 с.

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



Автор: Дамрина Ксения Витальевна.

Область научных интересов: термодинамика водных растворов аминокислот и дипептидов.

Научные достижения: публикации в ведущих российских журналах, в том числе 6 статей на русском и английском языках; выступления на 6 конференциях международного и российского уровней.

В ходе биологической эволюции организмы растений и животных выработали специальные способы собственной защиты против вирусов, бактерий, простейших организмов и других патогенных факторов с целью сохранения своей целостности и биохимической индивидуальности.

Способность организмов идентифицировать, нейтрализовать и удалять чужеродные ему химические соединения с целью обеспечения собственной целостности называется **иммунитетом** (от лат. *immunitas* – освобождение, избавление от чего-либо). Синонимы иммунитета – *невосприимчивость, сопротивляемость, резистентность*.

Иммунология – наука об иммунитете – изучает общебиологические основы иммунитета и занимается исследованием химического строения, свойств и закономерностей взаимодействия *антител* и *антигенов*.

Антитела (иммуноглобулины) – это группа белков, синтезируемых в организме в ответ на попадание в его внутреннюю среду частиц чужеродного вещества. Иммуноглобулины имеют характерные особенности строения, функций и биосинтеза. В совокупности работу иммунной системы человека обеспечивают около 10^{20} молекул иммуноглобулинов.

Антигены (иммуногены) – это вещества, индуцирующие синтез антител, то есть вызывающие *иммунный ответ*. Антигенами являются те молекулы, которые не принадлежат организму или образовались из собственных специфических молекул и клеток в результате их физиологического или патологического изменения. Функции эффективных антигенов обычно выполняют вещества белковой природы, полисахариды и нуклеиновые кислоты. Антигенами являются также ферменты, токсины, яды змей и пауков, вирусы и бактерии.

Иммунный ответ – это реакция организма на внедрение чуждых ему макромолекул.

Известны два основных типа иммунных ответов организма на антиген – *гуморальный* и *клеточный*. **Ответ гуморального типа** состоит в выработке антител, которые циркулируют в крови и специфически связываются с чужеродными организму молекулами. Иммунный **ответ клеточного типа** включает образование специализированных клеток, реагирующих с антигеном посредством его связывания и последующего разрушения.

Традиционно, иммунитет подразделяют на *врожденный* и *приобретенный*.

Врожденный иммунитет обусловлен анатомическими, физиологическими, клеточными или молекулярными особенностями, закрепленными наследственно. Он, как правило, не имеет строгой специфичности к антигенам и не

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

обладает памятью о первичном контакте с чужеродным агентом.

Приобретенный иммунитет классифицируют на *активный* и *пассивный*.

Приобретенный активный иммунитет возникает после перенесенного заболевания или после введения вакцины.

Приобретенный пассивный иммунитет развивается при введении в организм готовых антител в виде сыворотки или передаче их новорожденному с молозивом¹ матери или внутриутробным способом.

Формирование и поддержание приобретенного иммунитета осуществляется *иммунной системой* организма, которая распознает, перерабатывает и устраняет чужеродные антигены.

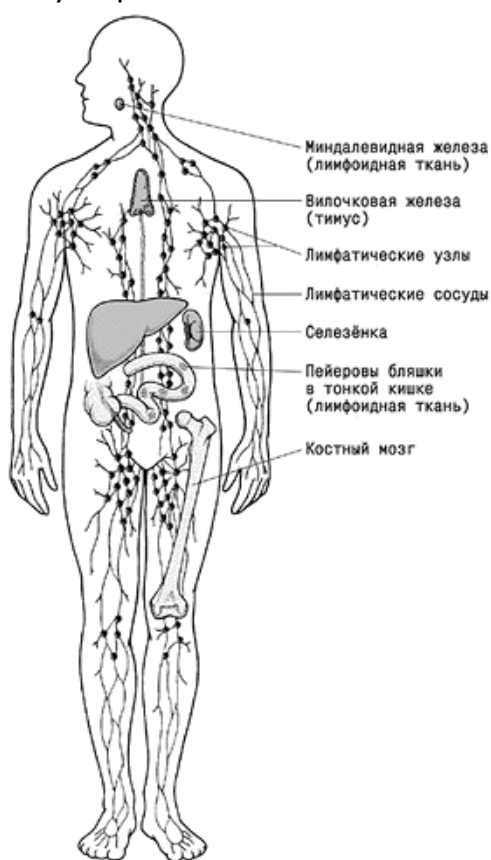


Рис. 11.1. Органы иммунной системы человека

Выделяют *центральные* и *периферические органы иммунной системы* (рис. 11.1). К *центральным органам* относят *красный костный мозг* и *тимус*, а к *периферическим* – *селезенку*, *лимфатические узлы*, а также скопления лимфатической ткани в слизистых оболочках дыхательных, пищеварительных и мочевыделительных путей.

Иммунная система защищает организм от инфекции в несколько этапов, при этом с каждым этапом повышается специфичность защиты. Самая простая линия защиты представляет собой ***поверхностные барьеры***, которые предотвращают попадание инфекции – бактерий и вирусов – в организм. Если возбудитель проникает через эти барьеры, промежуточную неспецифическую реакцию на него осуществляет ***врожденная иммунная система***. Врожденная иммунная система обнаруживается у всех растений и животных. На случай, когда возбудители успешно преодолевают воздействие врожденных иммунных механизмов, у позвоночных существует третий уровень защиты – ***приобретенная иммунная защита***. Эта часть иммунной системы адаптирует свою реакцию во время инфекционного процесса, чтобы улучшить распознавание чужеродного биологического материала.

Такой улучшенный ответ сохраняется после уничтожения возбудителя в виде ***иммунологической памяти***. Она позволяет механизмам приобретенного иммунитета развивать более быструю и более сильную ответную реакцию при каждом появлении такого же возбудителя.

Поверхностные барьеры

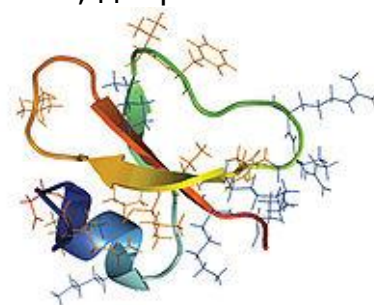
Организмы защищены от инфекций рядом *механических, химических* и

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

биологических барьеров.

Примерами **механических барьеров**, формирующих первый этап защиты от инфекции, могут служить восковое покрытие многих листьев растений, экзоскелет членистоногих, скорлупа яиц, кожа. Однако организм не может быть полностью отграничен от внешней среды, поэтому существуют и другие системы, защищающие внешние сообщения организма – дыхательную, пищеварительную и мочеполовую системы. Эти системы можно разделить на *постоянно действующие* и *включающиеся в ответ на вторжение*. Пример постоянно действующей системы – крохотные волоски на стенках трахеи, называемые ресничками, которые совершают быстрые движения, направленные вверх, удаляя частицы пыли, пыльцу растений или другие мелкие инородные объекты, чтобы они не могли попасть в легкие. Аналогичным образом, изгнание микроорганизмов осуществляется при помощи промывного действия слез и мочи. Если постоянно действующих механизмов оказывается недостаточно, то включаются «аварийные» механизмы очистки организма, такие как кашель, чихание, рвота, диарея.

Помимо этого, существуют **химические** защитные **барьеры**. Кожа и дыхательные пути выделяют антимикробные пептиды, например β -дефензины. Такие ферменты, как лизоцим и фосфолипаза А, содержащиеся в слюне, слезах и грудном молоке, также обладают антимикробным действием. В желудке соляная кислота и протеолитические ферменты служат мощными химическими защитными факторами в отношении попавших с пищей микроорганизмов.



β -дефензин

В мочеполовом и желудочно-кишечном трактах существуют **биологические барьеры**, представленные дружественными микроорганизмами – комменсалами². Приспособившаяся к обитанию в этих условиях неболезнетворная микрофлора конкурирует с патогенными бактериями за пищу и пространство, и, в ряде случаев, изменяет условия обитания, в частности pH или содержание железа. Это снижает вероятность достижения болезнетворными микробами достаточных для возникновения патологии количеств.

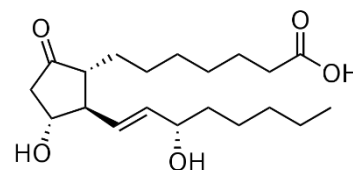
Врожденный иммунитет

Если микроорганизму удастся проникнуть через первичные барьеры, он сталкивается с клетками и механизмами системы врожденного иммунитета. Врожденная иммунная защита неспецифична, то есть ее звенья распознают и реагируют на чужеродные тела независимо от их особенностей. Эта система не создает длительной невосприимчивости к конкретной инфекции. Система врожденного иммунитета осуществляет основную защиту у большинства живых многоклеточных организмов.

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Воспаление:

Воспаление – это одна из наиболее ранних реакций иммунной системы на инфекцию. К симптомам воспаления относятся покраснение и отек, что свидетельствует о усилении притока крови к вовлеченным в процесс тканям. В развитии воспалительной реакции важную роль играют *эйкозаноиды* и *цитокины*, высвобождаемые поврежденными или инфицированными клетками. К эйкоза-



Простагландин E_1



Интерлейкин 2

ноидам относятся *простагландины*, вызывающие повышение температуры и расширение кровеносных сосудов, и *лейкотриены*, которые привлекают определенные виды лейкоцитов. К наиболее распространенным цитокинам относятся *интерлейкины*, отвечающие за взаимодействие между лейкоцитами, *хемокины*, стимулирующие хемотаксис (направленное движение фагоцита по отношению к объекту фагоцитоза), и *интерфероны*, обладающие противовирусными свойствами, в частности способностью угнетать синтез белка в клетках макроорганизма.

Система комплемента:

Система комплемента представляет собой биохимический каскад, который атакует мембрану чужеродных клеток. В него входят более 20 различных белков. Комплемент является основным гуморальным компонентом врожденного иммунного ответа. Система комплемента имеется у многих видов, в том числе у ряда беспозвоночных.

У человека этот механизм активируется путем связывания белков комплемента с углеводами на поверхности микробных клеток, либо путем связывания комплемента с антителами, которые прикрепилась к этим микробам (второй способ отражает взаимосвязь механизмов врожденного и приобретенного иммунитета). Сигнал в виде прикрепленного к мембране клетки комплемента запускает быстрые реакции, направленные на разрушение такой клетки. Скорость этих реакций обусловлена усилением, возникающим вследствие последовательной протеолитической активации молекул комплемента, которые сами по себе являются протеазами. После того, как белки комплемента прикрепилась к микроорганизму, запускается их протеолитическое действие, что, в свою очередь, активирует другие протеазы системы комплемента, и так далее. Таким образом возникает каскадная реакция, усиливающая исходный сигнал при помощи управляемой положительной обратной связи. В результате каскада образуются пептиды, привлекающие иммунные клетки, усиливающие проницаемость сосудов и опсонизирующие³ поверхность клетки, помечая ее «к уничтожению». Кроме того, отложение факторов комплемента на поверхности клетки может напрямую разрушать ее посредством разрушения цитоплазматической мембраны.

Существуют три пути активации комплемента: *классический*, *альтернативный* и *лектиновый*. За неспецифическую реакцию врожденного иммунитета без участия антител отвечают альтернативный и лектиновый пути активации комплемента. У позвоночных комплемент также участвует в реакциях специфиче-

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ского иммунитета, при этом его активация обычно происходит по классическому пути (рис. 11.2).

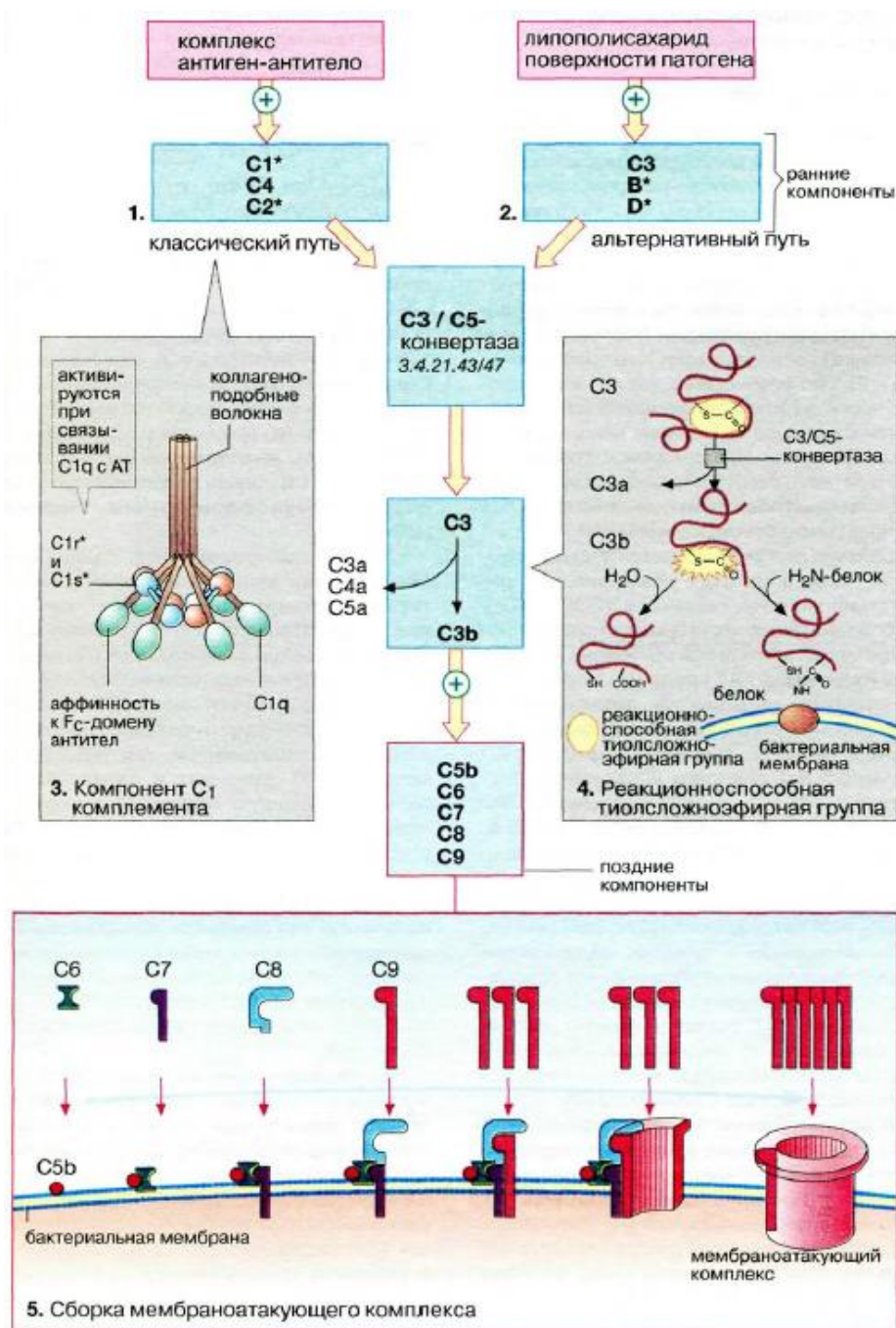


Рис. 11.2. Схема активации комплемента по классическому и альтернативному пути

Фагоцитоз:

Фагоцитоз представляет собой важную особенность клеточного звена врожденного иммунитета, которую осуществляют клетки, называемые *фагоцитами*, которые «заглатывают» чужеродные микроорганизмы или частицы. Фагоциты обычно циркулируют по организму в поисках чужеродных материалов, но могут быть призваны в определенное место при помощи цитокинов.

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

После поглощения чужеродного микроорганизма фагоцитом он оказывается в ловушке внутриклеточного пузырька, который называется *фагосомой*. Фагосома сливается с другим пузырьком – *лизосомой*, в результате чего формируется *фаголизосома*. Микроорганизм погибает под воздействием пищеварительных ферментов, либо в результате дыхательного взрыва, при котором в фаголизосому высвобождаются свободные радикалы (рис. 11.3).

Фагоцитоз эволюционировал из способа получения захвата питательных веществ, но эта роль у фагоцитов была расширена, став защитным механизмом, направленным на разрушение патогенных возбудителей. Фагоцитоз, вероятно, представляет собой наиболее старую форму защиты макроорганизма, поскольку фагоциты обнаруживаются как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных.

К фагоцитам относятся такие клетки, как *мононуклеарные фагоциты* (в частности – *моноциты* и *макрофаги*), *дендритные клетки* и *нейтрофилы*.

Нейтрофилы и макрофаги представляют собой фагоциты, которые путешествуют по организму в поисках проникших сквозь первичные барьеры чужеродных микроорганизмов.

Нейтрофилы обычно обнаруживаются в крови и представляют собой наиболее многочисленную группу фагоцитов, обычно представляющую около 50–60% общего количества циркулирующих лейкоцитов. Во время острой фазы воспаления, в частности, в результате бактериальной инфекции, нейтрофилы мигрируют к очагу воспаления. Этот процесс называется *хемотаксисом*⁴. Они обычно являются первыми клетками, реагирующими на очаг инфекции.

Макрофаги представляют собой клетки многоцелевого назначения, обитающие в тканях и производящие широкий спектр биохимических факторов, включая ферменты, белки системы комплемента и регуляторные факторы, например интерлейкин–1. Кроме того, макрофаги выполняют роль уборщиков, избавляя организм от изношенных клеток и другого мусора, а также роль антигенпрезен-

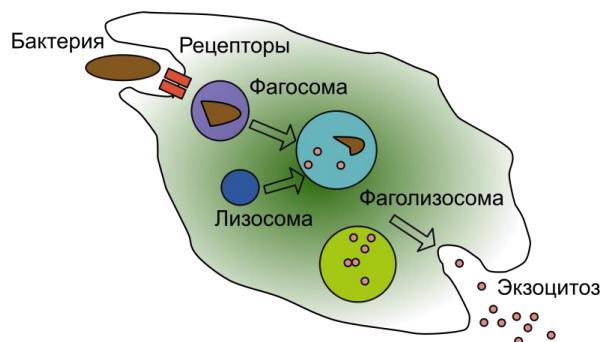
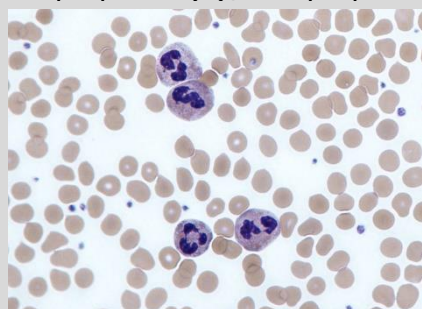


Рис. 11.3. Упрощенная схема фагоцитоза и разрушения бактериальной клетки

Интересный факт

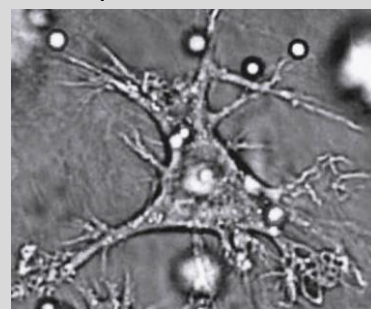
Нейтрофилы (а), макрофаги (б) и дендритная клетка (в) под микроскопом:



(а)



(б)



(в)

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

тирующих клеток, активирующих звенья приобретенного иммунитета.

Дендритные клетки представляют собой фагоциты в тканях, которые соприкасаются с внешней средой, то есть расположены они, главным образом, в коже, носу, легких, желудке и кишечнике. Они названы так, поскольку напоминают дендриты нейронов наличием многочисленных отростков, однако дендритные клетки никоим образом не связаны с нервной системой. Дендритные клетки служат связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом, поскольку они представляют антиген Т-клеткам – одному из ключевых типов клеток приобретенного иммунитета.

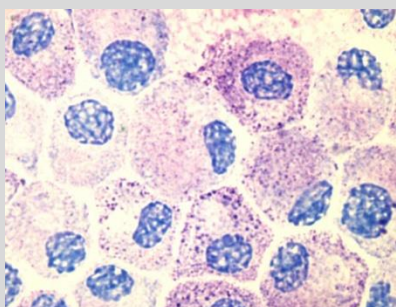
Действие вспомогательных клеток:

Вспомогательными клетками считаются *тучные клетки, базофилы, эозинофилы, естественные киллеры*. Также в иммунной защите участвуют *тромбоциты* и *соматические клетки* различных тканей организма.

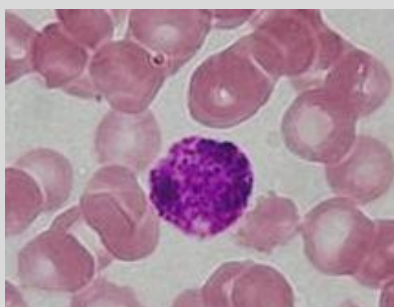
Тучные клетки находятся в соединительной ткани и слизистых оболочках и участвуют в регуляции воспалительной реакции. Они очень часто связаны с аллергией и анафилаксией⁵. Они во многом напоминают **базофилы** – одну из малочисленных подгрупп зернистых лейкоцитов. Базофилы и эозинофилы родственны нейтрофилам. **Эозинофилы** секретируют биохимические медиаторы, которые участвуют в защите от крупных многоклеточных паразитов, а также играют роль в аллергических реакциях, например при бронхиальной астме. **Естественные** (*натуральные, нормальные*) **киллеры** (от англ. *natural killer*) представляют собой лейкоциты группы лимфоцитов, которые атакуют и уничтожают опухолевые клетки, или инфицированные вирусами клетки.

Интересный факт

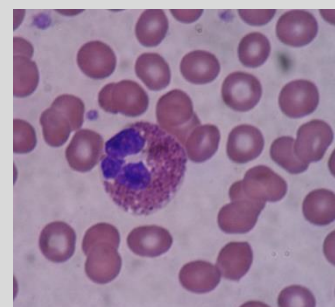
Тучные клетки (а), базофил (б) и эозинофил (в) под микроскопом:



(а)



(б)



(в)

Приобретенный иммунитет

Система приобретенного иммунитета появилась в ходе эволюции низших позвоночных. Она обеспечивает более интенсивный иммунный ответ, а также

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

иммунологическую память, благодаря которой каждый чужеродный микроорганизм «запоминается» по уникальным для него антигенам. Система приобретенного иммунитета антигенспецифична и требует распознавания специфических чужих («не своих») антигенов в процессе, называемом **презентацией антигена**. Специфичность антигена позволяет осуществлять реакции, которые предназначены конкретным микроорганизмам или инфицированным ими клеткам. Способность к осуществлению таких узконаправленных реакций поддерживается в организме «клетками памяти». Если макроорганизм инфицируется микроорганизмом более одного раза, эти специфические клетки памяти используются для быстрого уничтожения такого микроорганизма.

Клетки иммунной системы, на которые возложены ключевые функции по осуществлению приобретенного иммунитета, относятся к **лимфоцитам**, которые являются подтипом *лейкоцитов*. Большая часть лимфоцитов отвечает за специфический приобретенный иммунитет, так как могут распознавать возбудителей инфекции внутри или вне клеток, в тканях или в крови.

Основными типами лимфоцитов являются **В-клетки** и **Т-клетки**, которые происходят из плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток⁶; у взрослого человека они образуются в костном мозге, а Т-лимфоциты дополнительно проходят часть этапов дифференцировки в тимусе. В-клетки отвечают за гуморальное звено приобретенного иммунитета, то есть вырабатывают антитела, в то время как Т-клетки представляют собой основу клеточного звена специфического иммунного ответа.

Существует три этапа приобретенной иммунной защиты: *распознавание антигенов, иммунный ответ и запоминание контакта с антигенами*.

1. Распознавание антигенов:

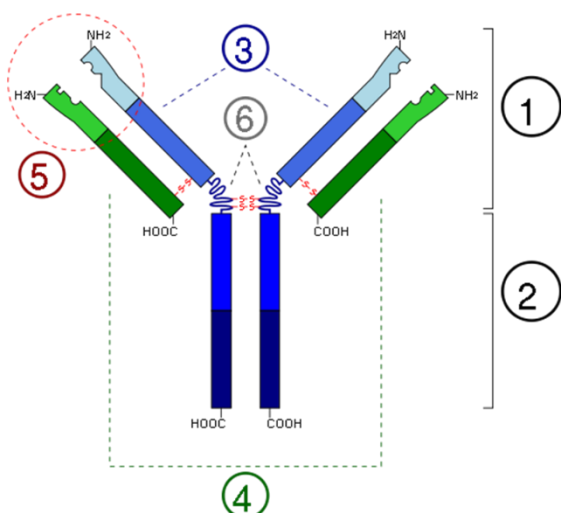


Рис. 11.4. Строение антител:

1 – F_{ab} ; **2** – F_c ; **3** – тяжелая цепь;
4 – легкая цепь; **5** – антигенсвязывающий участок; **6** – шарнирный участок

Все лейкоциты способны в какой-то мере распознавать антигены и враждебные микроорганизмы. Но специфический механизм распознавания – функция лимфоцитов. Организм производит многие миллионы клонов лимфоцитов, отличающихся рецепторами. Основой варибельного рецептора лимфоцитов является молекула **иммуноглобулина**.

Иммуноглобулины (антитела)

являются относительно крупными гликопротеинами, имеющими сложное строение. Они состоят из двух идентичных **тяжелых цепей** (H -цепи, в свою очередь состоящие из V_H -, C_H1 -, шарнира, C_H2 - и C_H3 -доменов) и из двух идентичных **легких цепей** (L -цепи, состоящие из V_L - и C_L -доменов).

К тяжелым цепям ковалентно присоединены олигосахариды. При помощи протеазы *папаина* антитела можно расщепить на два

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

F_{ab} – (англ. *fragment antigen binding* – антигенсвязывающий фрагмент) и один F_c –фрагмент (англ. *fragment crystallizable* – фрагмент, способный к кристаллизации) (рис. 11.4). В зависимости от класса и исполняемых функций антитела могут существовать как в мономерной форме, так и в олигомерной форме.

Разнообразие рецепторов достигается контролируемым мутагенезом⁷ генов рецепторов, а также большим числом аллелей⁸ генов, кодирующих разные фрагменты вариабельной части рецептора. Таким образом удается распознавать не только известные антигены, но также новые, те, которые образуются в результате мутаций микроорганизмов. При созревании лимфоцитов они проходят строгий отбор – уничтожаются предшественники лимфоцитов, вариабельные рецепторы которых воспринимают собственные белки организма.

Т-клетки не распознают антиген как таковой. Их рецепторы распознают лишь измененные молекулы организма – фрагменты (*эпитопы*) антигена (для белкового антигена эпитопы имеют размер 8–10 аминокислот), встроенные в молекулы *главного комплекса гистосовместимости (МНС II)* на мембране *антиген-презентирующей клетки (АПК)*. Презентировать антиген могут как специализированные клетки, например, дендритные, так и макрофаги и В-лимфоциты. МНС II есть только на мембране АПК. В-лимфоциты могут сами распознавать антиген, но лишь при условии его очень высокой концентрации в крови, что встречается редко. В типичном случае В-лимфоциты, как и Т-лимфоциты, распознают эпитоп, представленный АПК.

Натуральные киллеры (NK-клетки) способны распознавать изменения *МНС I* (набор белков, присутствующий на мембране *всех* нормальных клеток данного организма) при злокачественных мутациях или вирусной инфекции. Так же эффективно они распознают клетки, поверхность которых лишена или утратила значительную часть МНС I.

2. Иммунный ответ:

На начальном этапе иммунный ответ происходит при участии механизмов врожденного иммунитета, но позднее лимфоциты начинают осуществлять специфический (приобретенный) ответ. Для включения реакции иммунитета недостаточно простой связи антигена с рецепторами лимфоцитов. Для этого требуется довольно сложная цепь межклеточного взаимодействия. Необходимы антиген-представляющие клетки. АПК активируют только определенный клон **Т-хелперов**, имеющий рецептор к определенному виду антигенов. После активации Т-хелперы начинают активно делиться и выделять цитокины, с помощью которых активизируются фагоциты и другие лейкоциты, в том числе Т-киллеры. Дополнительная активация некоторых клеток иммунной системы происходит при контакте их с Т-хелперами. В-клетки при активации размножаются и превращаются в плазматические клетки, которые начинают синтезировать множество молекул, похожих на рецепторы. Такие молекулы называются антителами. Эти молекулы взаимодействуют с антигеном, который активировал В-клетки. В результате этого чужеродные частицы нейтрализуются, становятся более уязвимыми для фагоцитов и т.п. Т-киллеры при активации убивают чужеродные клетки. Таким образом, в результате иммунного ответа малочисленная группа неактивных лимфоцитов, встретившая «свой» антиген, активируется, размножается и пре-

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

вращается в *эффекторные клетки*, которые способны бороться с антигенами и причинами их появления. В процессе иммунного ответа включаются *супрессорные механизмы*, регулирующие иммунные процессы в организме (рис. 11.5).

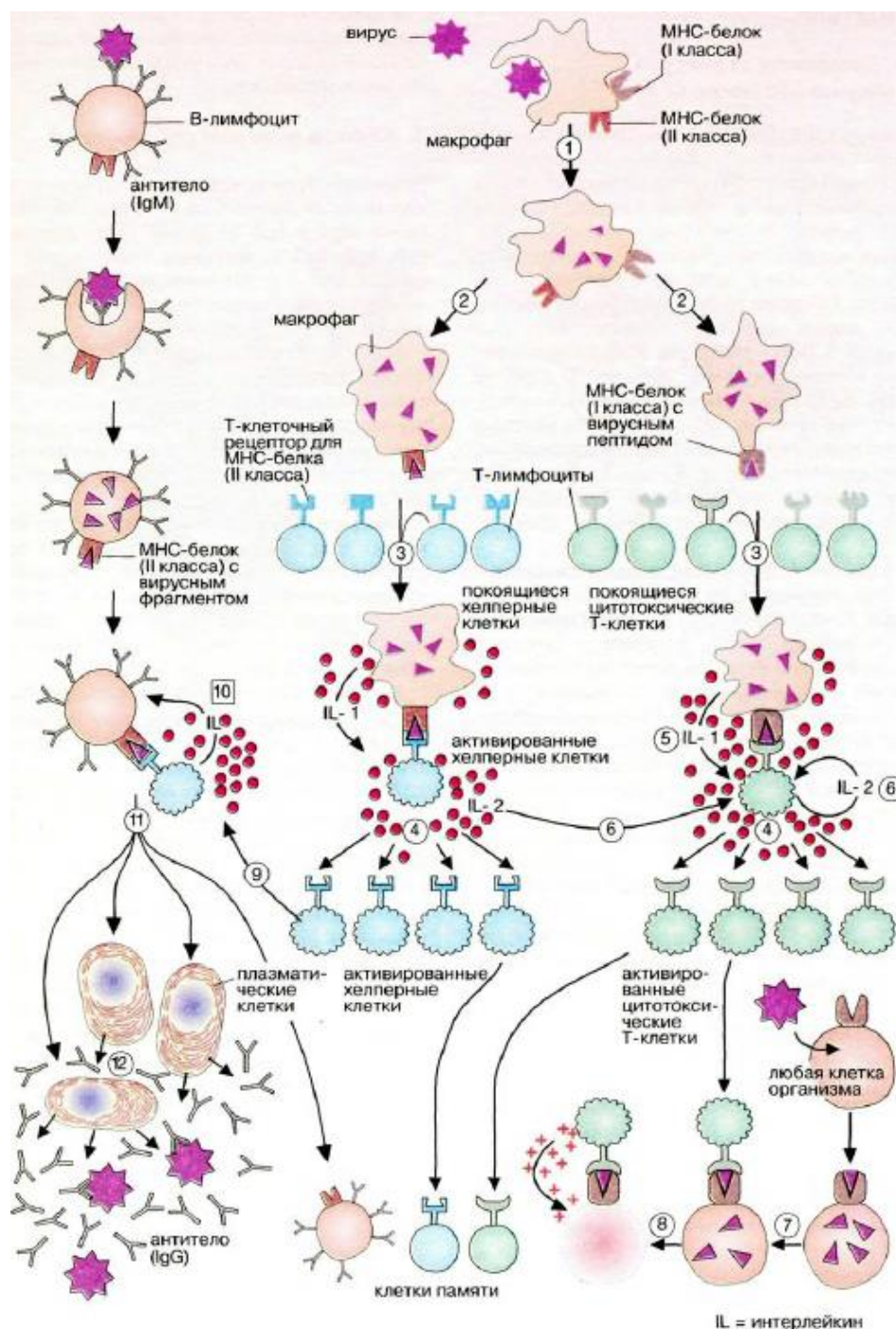


Рис. 11.5. Упрощенная схема иммунного ответа

Нейтрализация:

Нейтрализация – это один из самых простых способов иммунного ответа. В данном случае само связывание антител с чужеродными частицами обезвреживает их. Это работает для токсинов, некоторых вирусов. Например, антитела к

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

наружным белкам (оболочке) некоторых *риновирусов*⁹, вызывающих простудные заболевания, препятствуют связыванию вируса с клетками организма.

Фагоцитоз:

Фагоцитоз – активный захват и поглощение живых инородных клеток и неживых частиц особыми клетками – *фагоцитами*. Фагоциты являются компонентом врожденного иммунитета и могут действовать самостоятельно, поглощая любые чужеродные микроорганизмы и молекулы. Но фагоцитоз определенного вида чужеродных частиц происходит более эффективно, когда фагоциты активированы антителами, комплементом или Т-лимфоцитами. Присоединение антител или комплемента к патогенной частице делает ее более «аппетитной» для фагоцитов (*опсонизация*).

Действие Т-киллеров:

Т-киллеры (цитотоксические клетки) при активации убивают клетки с чужеродным антигеном, к которому имеют рецептор, вставляя в их мембраны *перфорины* (белки, образующие широкое незакрывающееся отверстие в мембране) и впрыскивая внутрь токсины. В некоторых случаях Т-киллеры запускают *апоптоз*¹⁰ зараженной вирусом клетки через взаимодействие с мембранными рецепторами.

3. Запоминание контакта с антигенами:

Иммунный ответ с участием лимфоцитов не проходит для организма бесследно. После него остается **иммунная память** – лимфоциты, которые будут долгое время (годы, иногда – до конца жизни организма) пребывать в «спящем состоянии» до повторной встречи с тем же антигеном и быстро активируются при его появлении. Клетки памяти образуются параллельно эффекторным клеткам. В клетки памяти преобразуются как Т-клетки (Т-клетки памяти), так и В-клетки.

Иммунодефицит. Проблема СПИДа

СПИД или **синдром приобретенного иммунного дефицита** – это патологическое состояние, при котором в результате поражения иммунной системы ослабляются защитные силы организма.

СПИД наиболее характерен для **ВИЧ-инфекции** – заболевания, вызываемого **вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ**.

Впервые ВИЧ был обнаружен в 1959 г. в Заире, после чего второй случай выделения этого вируса (в США) датируется 1969 г. Заражение ВИЧ главным образом происходит при половых контактах (особенно часто – при гомосексуальных), передается от матери плоду во время беременности и родов, передается от матери ребенку и от ребенка матери при кормлении грудью, при переливании крови, инъекциях и т.д. Первые проявления болезни (лихорадка, гепатолиенальный синдром¹¹, воспаление лимфоузлов и др.) возникают в диапазоне от

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

трех суток до нескольких месяцев после заражения. Период вторичных проявлений, обусловленный непосредственным действием ВИЧ, длится от нескольких месяцев до 8–10 лет и завершается формированием СПИДа, который в течение 1–5 лет приводит больного к смерти.

Интересный факт

Большинство ученых считают, что ВИЧ, а точнее некий вирус, мутировавший впоследствии в ВИЧ, передался человеку от человекообразных обезьян. Актуальным представляется вопрос о способе передачи ВИЧ-инфекции: либо ВИЧ передался с кровью больной обезьяны в процессе охоты на них аборигенов (случайное проникновение с кровью, употребление мяса в пищу), либо с помощью кровососущих насекомых. В качестве последних наиболее подходят не комары, а мухи-жигалки, которые, прокалывая кожу, сосут кровь через одну трубочку ротового аппарата, а слюну впрыскивают через другую; кроме того, мухи-жигалки соскребают кожу и едят из ранки, а в рану следующей жертвы впрыскивают часть крови, высосанной раньше. Эта кровь не переваривается, потому что хранится в специальном резервуаре, в котором отсутствуют пищеварительные ферменты. Как показали германские ученые (1922 г.), в таком резервуаре неплохо выживает ВИЧ, что может свидетельствовать в пользу механизма передачи ВИЧ-инфекции человеку через кровососущих насекомых. В дальнейшем эти исследования были подтверждены работами Ханн с коллегами (1999 г.), описавшими заражение человека ВИЧ от шимпанзе. Но существуют и другие версии возникновения СПИДа у человека. По одной из них, ВИЧ попал в Европу в результате пересадок мужчинам с целью омоложения яичек инфицированных африканских шимпанзе. Интересным также представляется тот факт, что ВИЧ был обнаружен в замороженных тканях человека, умершего более 30 лет назад, то есть вирус мутировал в организме человека задолго до вспышки заболевания в Африке (возможно, в течение сотен лет), что говорит о том, что ВИЧ-инфекция намного древнее, чем об этом принято думать.

ВИЧ (рис. 11.6) принадлежит к числу так называемых **ретровирусов**, то есть вирусов, в геноме которых закодированы РНК-зависимые транскриптазы (обратные транскриптазы). В результате репликация генома РНК-содержащих вирусов катализируется собственной обратной транскриптазой, которая упаковывается в белковую оболочку вируса – *капсиду* при каждой репликации вирусов в клетке-хозяине. Но в отличие от других ретровирусов (вирус саркомы кур Рауса, вирус полиомиелита) ВИЧ в своем геноме содержит пять дополнительных открытых участков, которые кодируют белки, оказывающие активирующее или подавляющее

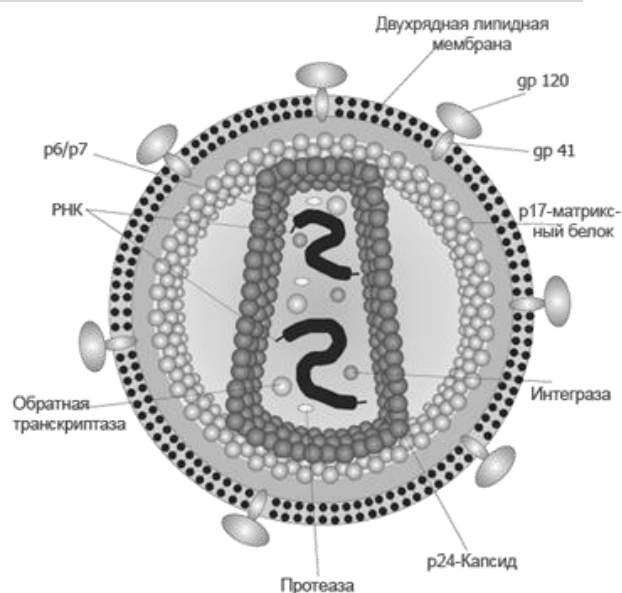


Рис. 11.6. Строение ВИЧ

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

действие на белковый синтез и, возможно, на другие функции. Летальный эффект ВИЧ вызван тем, что, убивая специализированные Т-лимфоциты, он повреждает иммунную систему, поскольку без этих клеток В-лимфоциты не способны размножаться в ответ на проникновение в организм нового антигена. Молекулярный механизм летального действия ВИЧ таков: при инфицировании клеток ВИЧ его капсидный белок связывается с трансмембранным клеточным белком, после чего вирусный капсид сливается с мембраной клетки, а вслед за этим вирусная РНК освобождается в клетку, где она после конверсии в двухцепочечную ДНК включается в хромосому в качестве провируса. Белок, синтезируемый под генетическим контролем провируса, позволяет инфицированным Т-лимфоцитам сливаться с неинфицированными Т-лимфоцитами, что ведет к их разрушению. Следовательно, человек погибает от потери способности организма к иммунологической защите от тех инфекций, которые сами по себе не являются смертельными.

Вопрос о разработке вакцины против СПИДа в настоящее время стоит крайне остро, так как, по мнению ученых, эпидемия СПИДа выходит на новый виток. По оценкам специалистов, занимающихся проблемой СПИДа, вакцина против него может появиться не раньше чем в 2020–2025 гг. Но уже сейчас созданы предпосылки к ее разработке, а именно ее прототипы. Вещество–прототип вакцины будущего прежде всего является антигеном, имитирующим фрагменты живого вируса. Антиген в составе вакцины должен хорошо стимулировать иммунитет человека и защищать его от многих разновидностей болезнетворного вируса. Кроме того, необходим совершенно чистый антиген, производство которого должно быть недорогим. Такой прототип вакцины против ВИЧ создали российские ученые, обратившие внимание на один из его белков – *p24*, который не меняется у разных видов ВИЧ. Второй белок, *gp41*, а вернее, его фрагмент, взяли в качестве мощного стимулятора иммунитета. Затем был создан искусственный ген, кодирующий синтез обоих белков, а с помощью генной инженерии удалось получить *in vitro* гибридную молекулу белка, состоящую из двух частей – *p24* и *gp41*. Действие этого белка проверили на лабораторных животных, и ожидания ученых оправдались: в крови животных было обнаружено множество антител против СПИДа. Теперь ученым предстоит более сложная задача: установить, сможет ли полученный антиген нейтрализовать живой вирус.

Вопросы и задания

1. Что такое иммунитет? Кратко охарактеризуйте основные виды иммунитета.
2. Дайте определение понятиям «антитела» и «антигены».
3. Расскажите о поверхностных барьерах, защищающих организмы от инфекций.
4. Что вы понимаете под понятиями «врожденный» и «приобретенный иммунитет»?
5. Опишите систему комплимента человека.
6. Что такое фагоцитоз?
7. Перечислите этапы приобретенной иммунной защиты. Кратко опишите каждый.
8. В чем заключается механизм иммунного ответа и иммунной памяти?
9. Напишите реферат об аутоиммунных заболеваниях человека.

Глоссарий

1. Молозиво – секрет молочной железы человека и млекопитающих животных, вырабатываемый в последние дни беременности и в первые дни после родов. Представляет собой желтоватую, густую, вязкую жидкость с солоноватым вкусом и специфическим запахом. Содержит большое количество иммунных тел и антитоксинов, защищающих организм новорожденного от действия болезнетворных бактерий, оказывает послабляющее действие, стимулирует нормальную деятельность пищеварительного тракта.

2. Комменсализм – способ совместного существования двух разных видов живых организмов, при котором один из партнеров этой системы (**комменсал**) возлагает на другого (хозяина) регуляцию своих отношений с внешней средой, но не вступает с ним в тесные взаимоотношения. При этом, популяция комменсалов извлекает *пользу* от взаимоотношения, а популяция хозяев не получает *ни пользы, ни вреда*.

3. Опсонизация – процесс адсорбции **опсонинов** – веществ, способствующих связыванию бактерий и корпускулярных антигенов фагоцитами – на поверхности микроорганизмов и других инородных частиц, который стимулирует и облегчает фагоцитоз данных частиц.

4. Хемотаксис – направленное движение фагоцита по отношению к объекту фагоцитоза.

5. Анафилактический шок (анафилаксия) – аллергическая реакция немедленного типа, состояние резко повышенной чувствительности организма, развивающееся при повторном введении аллергена.

6. Плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (гемоцитобласты) – самые ранние предшественники клеток крови, которые дают начало всем остальным клеткам крови и происходят от *гемангиобластов* и *прегемангиобластов*, а те, в свою очередь – от клеток первичной *эмбриональной мезодермы*.

7. Мутагенез – внесение изменений в нуклеотидную последовательность ДНК.

8. Аллели – различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака.

9. Риновирус – род мелких РНК-содержащих вирусов семейства пикорнавирусов, вирионы которых не имеют наружной оболочки, а геном представлен одноцепочечной линейной нефрагментированной молекулой РНК связанная с белком VPg.

10. Апоптоз – регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной.

11. Гепатолиенальный синдром – сочетанное увеличение селезенки и печени, обусловленное как защитной реакцией на микробную агрессию, так и специфическим совместным поражением этих органов.

РАЗДЕЛ 11. БИОХИМИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Литература

1. Румянцев Е.В., Антина Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология: учебн. пособие. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 408 с.
3. Кольман Я., Рём К.–Г. Наглядная биохимия. – М.: Мир, 2004. – 469 с.
4. Лукашин А.В., Елисеев А.А. Физические методы синтеза наноматериалов. Методические материалы. – М., 2007. – 32 с.
5. Воробьев А.В., Быков А.С., Пашков Е.П. и др. Микробиология: учебник. – М.: Медицина, 1998. – 336 с.
6. *Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al.* Molecular Biology of the Cell. 4th edition. – New York: Garland Science, 2002.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Автор: Масленникова Алина Николаевна.

Область научных интересов: изучение магнитотепловых свойств комплексов порфиринов при помощи калориметрического метода анализа.

Введение

Одним из важнейших вкладов химии в благосостояние человечества является поиск и производство лекарственных средств. Сформировавшаяся в биохимии область фармацевтической химии представляет собой совокупность биохимических знаний, используемых в решении задач фармакологии.

Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство и *logos* – учение) – это наука, изучающая действие лекарственных веществ на организм человека и животных.

Как и все вещества, поступающие в организм, лекарство сначала всасывается, затем распределяется по тканям и жидкостям организма, либо инактивируется путем химической модификации. Скорость протекания процессов, которые происходят при поступлении в организм какого-либо лекарственного вещества изучает **фармакокинетика**.

Фармакодинамика – это раздел фармакологии, который изучает действие лекарственных веществ на организм, ее задача количественная оценка биологического и терапевтического действия лекарств.

Фармакогенетика – это раздел фармакологии, изучающий зависимость лечебных и токсических эффектов лекарственных веществ не только от пола и возраста пациентов, но и от их генетических особенностей (например, от этнической принадлежности).

Лекарственное вещество – это химическое соединение природного или синтетического происхождения, которое является основным действующим началом, определяющим лекарственные свойства. Входит в состав лекарственного средства.

Лекарственное средство (лекарство) – это «любое вещество или продукт, используемый или планируемый к использованию, чтобы модифицировать или исследовать физиологические системы или патологические состояния для блага реципиента¹» (определение научной группы ВОЗ²), может содержать другие вещества, обеспечивающие его стабильную форму. Термины «лекарственное средство» и «лекарство» взаимозаменяемы. Лекарство может иметь однокомпонентный или комплексный состав, обладающий профилактической и лечебной эффективностью. В РФ лекарственными считаются средства, разрешенные к

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

применению Министерством здравоохранения в установленном порядке.

Лекарственный препарат – это лекарственное средство в готовом для применения виде. Это дозированное лекарственное средство в адекватной для индивидуального применения лекарственной форме и оптимальном оформлении с положением аннотации о его свойствах и использовании.

Лекарственная форма – это физическое состояние лекарственного средства, удобное для применения.

Все лекарственные средства подразделяются на **три группы** с учетом *возможного их токсического воздействия на организм человека* при неправильном применении. Списки этих препаратов представлены в Государственной фармакопее³.

К **списку А** (*venena* – яды) отнесены лекарственные средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых в связи с высокой токсичностью должны производиться с особой осторожностью. В этот список включены и средства, вызывающие наркоманию.

К **списку Б** (*heroica* – сильнодействующие) отнесены лекарственные средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых должны производиться с предосторожностью в связи с возможными осложнениями при их применении без врачебного контроля.

Третья группа – это лекарственные препараты, отпускаемые из аптек без рецептов.

«**Биологическая активность**» отражает взаимодействие лекарственного вещества с организмом и вызываемый при этом отклик организма.

Источники получения лекарственных средств:

- *минеральные соединения* (магния сульфат, натрия сульфат);
- *ткани и органы животных* (инсулин, препараты гормонов щитовидной железы, ферментные препараты, препараты, регулирующие пищеварение);
- *растения* (сердечные гликозиды, морфин, резерпин);
- *микроорганизмы* (антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, макролиды, в том числе методами генной инженерии – человеческие инсулины);
- *химический синтез* (сульфаниламиды, парацетамол, новокаин, ацетилсалициловая кислота).

Классификация лекарственных средств

Лекарственные вещества классифицируются как по *фармакологическим*, так и по *химическим признакам*.

Для медицинской практики наиболее удобна **фармакологическая классификация**. Согласно этой классификации лекарственные средства разделены на группы в зависимости от физиологического действия на организмы:



РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- 1) снотворные и успокаивающие (седативные);
- 2) сердечно-сосудистые;
- 3) анальгезирующие (болеутоляющие), жаропонижающие и противовоспалительные;
- 4) противомикробные (антибиотики, сульфаниламидные препараты, противотуберкулезные), противовирусные и др.;
- 5) местноанестезирующие;
- 6) антисептические;
- 7) диуретические⁴;
- 8) гормональные;
- 9) витамины и др.

Анальгетики (обезболивающие средства) по особенностям воздействия на ЦНС подразделяют на две группы:

- 1) *антагонисты нейромедиаторов нервных клеток в месте возникновения нервного импульса* – подавляют болевые ощущения в месте их возникновения на периферии организма;
- 2) *антагонисты нейромедиаторов основных отделов ЦНС – головного и спинного мозга* – изменяют сигналы, поступающие к ним по болевым нервам.

При действии многих анальгетиков второй группы характерны неблагоприятные побочные эффекты, проявляющиеся в «привыкании» организма и способности вызывать депрессию.

В основу **химической классификации** положены химическое строение и свойства веществ, причем в каждую химическую группу могут входить вещества с различной биологической активностью:

- 1) *неорганические лекарственные вещества*: их подразделяют, в свою очередь, как по группам химических элементов Периодической системы, так и по основным классам неорганических веществ;
- 2) *органические лекарственные вещества*: их подразделяют по основным классам органических веществ – алифатические, ациклические, ароматические, гетероциклические.

Особенности метаболизма лекарственных веществ

Метаболизм лекарственных препаратов сводится к кинетическим закономерностям протекания ферментативных процессов, так как превращение лекарств происходит с участием ферментов. Общий путь метаболизма лекарственных препаратов можно отразить схемой:



лекарственное вещество → метаболиты → продукты метаболизма

Нужно отметить, что метаболизм лекарств зависит не только от таких фак-

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

торов, как генетические, возрастные, органоспецифические, нейроэндокринные особенности организма, но и от способа введения лекарства в организм и от состояния внешней среды. Существует *два способа введения лекарств в организм: энтеральный и парентеральный*:

1. Энтеральный путь включает в себя: введение препарата внутрь через рот (*per os*), или перорально; под язык (*sub lingua*), или сублингвально; в прямую кишку (*per rectum*), или ректально. Энтеральный способ введения лекарства обеспечивает быстрый ферментативный гидролиз лекарства в ЖКТ, продукты которого при всасывании с кровью воротной вены сразу поступают в печень. Этот способ обуславливает интенсивные метаболические превращения лекарственных средств и наиболее быстрый процесс их инактивации или выведения из организма. В связи с этим энтеральный способ более безопасен в отношении проявления токсических свойств препарата, но требует применения достаточно больших доз для развития терапевтического эффекта.

2. Парентеральные пути введения лекарственных средств включают:

- *внутривенное введение в форме водных растворов*: обеспечивает быстрые поступление и прекращение поступления препарата, точное дозирование; возможность применения веществ раздражающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта;

- *внутриартериальное введение*: в случаях заболеваний некоторых органов создается высокая концентрация препарата только в соответствующем органе;

- *внутримышечное введение*: водные, масляные растворы и суспензии лекарственных веществ. Дает относительно быстрый эффект, часто используется в лечении депо-препаратами, дающими пролонгированный эффект, объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл, суспензии и масляные растворы в связи с медленной всасываемостью способствуют формированию местной болезненности и даже абсцессов, введение лекарственных средств вблизи нервных окончаний может вызвать их раздражение и сильные боли, опасным может оказаться случайное попадание иглы в кровеносный сосуд;

- *подкожное введение*: вводятся водные и масляные растворы, всасывание лекарственного вещества происходит медленнее, чем при внутримышечном и внутривенном, и проявление терапевтического эффекта развивается постепенно, но сохраняется более длительно. Под кожу нельзя вводить растворы раздражающих веществ, которые могут вызвать некроз тканей;

- *местное применение*: смазывание, ванночки, полоскания для получения локального эффекта на поверхность кожи или слизистых оболочек. Лекарственный препарат образует комплекс с биосубстратом⁵, оказывая местное противовоспалительное, анестезирующее, антисептическое действие;

- *ингаляция*: в организм вводятся летучие анестетики, порошки, аэрозоли, через стенки легочных альвеол⁶, имеющих богатое кровоснабжение. Лекарственные препараты быстро всасываются в кровь, оказывая местное и системное действие;

- *электрофорез*: основан на переносе лекарственных веществ с поверхности кожи в глуболежащие ткани с помощью гальванического тока.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Интересный факт

По данным американских специалистов по контролю качества лекарственных препаратов, около 85% медикаментов сохраняют свои лечебные свойства еще долгое время после окончания срока годности. Исключение составляют только инсулин, нитроглицерин и некоторые виды жидких антибиотиков.

Механизмы действия лекарственных веществ

Механизмы действия лекарственных веществ – это способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным механизмам действия лекарственных веществ относят:

- 1) *физический*;
- 2) *механизм прямого химического взаимодействия*;
- 3) *мембранный (физико-химический)*;
- 4) *ферментативный (биохимический)*;
- 5) *рецепторный*.

1. Физический механизм действия: действие лекарственного вещества связано с его физическими свойствами. Например, уголь активированный специально обработан, в связи с чем обладает большой поверхностной активностью. Это позволяет ему абсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др.

2. Прямое химическое взаимодействие: это достаточно редкий механизм действия лекарственных веществ, суть которого заключается в том, что лекарственные вещества непосредственно взаимодействуют с молекулами или ионами в организме. Таким механизмом действия обладает, например, препарат унитиол, относящийся к группе антидотов⁷. В случае отравления тиоловыми ядами, в том числе солями тяжелых металлов, унитиол вступает с ними в прямую химическую реакцию, в результате чего образуются нетоксичные комплексы, которые выводятся из организма с мочой. Таким образом действуют и антациды, вступающие в прямое химическое взаимодействие с соляной кислотой, понижая кислотность желудочного сока.

3. Мембранный (физико-химический) механизм: связан с влиянием лекарственного вещества на токи ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- и др.), определяющих трансмембранный электрический потенциал. По такому механизму действуют средства для наркоза, антиаритмические препараты, местные анестетики и др.

4. Ферментативный (биохимический) механизм: этот механизм определяется способностью некоторых лекарственных веществ оказывать активирующее или угнетающее влияние на ферменты. Арсенал лекарственных веществ с таким механизмом действия весьма широк. Например, антихолинэстеразные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, блокаторы протонной помпы и др.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

5. Рецепторный механизм: в организме человека существуют высокоспецифичные биологически активные вещества (медиаторы), которые взаимодействуют с рецепторами и изменяют функции тех или иных органов или тканей организма. **Рецепторы** – это макромолекулярные структуры, обладающие избирательной чувствительностью к определенным химическим соединениям. При взаимодействии лекарственных веществ с рецепторами происходят биохимические и физиологические изменения в организме, сопровождающиеся тем или иным клиническим эффектом.

Медиаторы и лекарственные вещества, активирующие рецепторы и вызывающие биологический эффект, называются **агонистами**. Лекарственные вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их активации и биологического эффекта, уменьшающие или устраняющие эффекты агонистов, называются **антагонистами**. Выделяют также **агонисты–антагонисты** – вещества, которые по-разному действуют на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы рецепторов они стимулируют, а другие – блокируют.

Способность веществ связываться с рецепторами обозначают термином «**аффинитет**». По отношению к одним и тем же рецепторам аффинитет разных веществ может быть различным.

Выделяют следующие *виды рецепторов*:

1. Рецепторы плазматических мембран:
 - а) канального типа (Н-холинорецепторы нервного типа, Н-холинорецепторы мышечного типа, ГАМК-рецепторы);
 - б) рецепторы, связанные с G-белком (α - и β -адренорецепторы, M_3 -холинорецепторы);
 - в) рецепторы интегративного типа (NO-рецептор).
2. Цитозольные.
3. Митохондриальные.
4. Ядерные.

1. Рецепторы плазматических мембран:

а) рецепторы канального типа:

○ *Н_н-холинорецептор нервного типа* (ЦНС, вегетативные ганглии⁸, синокаротидная зона⁹, хромоаффинная ткань надпочечников): после связывания ацетилхолина (АХ) с Н_н-холинорецепторами, открываются Na⁺-каналы и ионы натрия устремляются внутрь клетки, неся положительный заряд. Постсинаптическая мембрана деполяризуется. Возникает потенциал действия, который смещается по мембране нейрона, открывая электрозависимые Na⁺-каналы. Возникает нервный импульс в постганглионарном волокне (рис. 12.1):

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

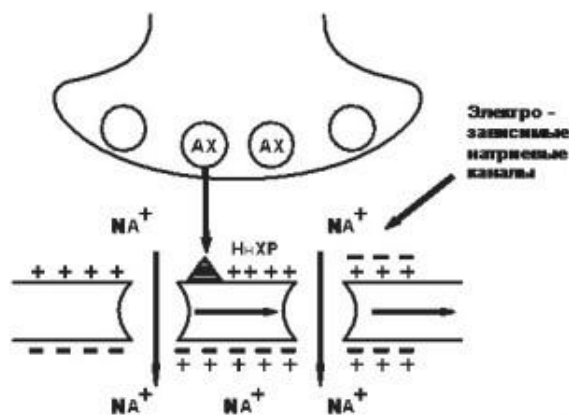


Рис. 12.1. H_1 -холинорецептор

○ H_M -холинорецептор мышечного типа (мембраны клеток скелетной мускулатуры): начальные процессы схожи, но открываются электрозависимые Ca^{2+} -каналы. Внутри мышечного волокна поступают ионы Ca^{2+} , происходит высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума¹⁰. Уровень Ca^{2+} повышается, что индуцирует сокращение мышц (рис. 12.2):

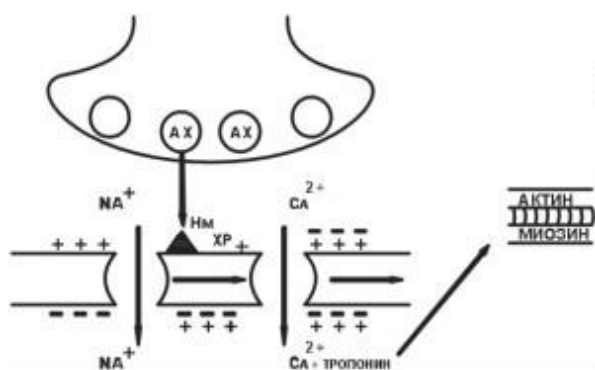


Рис. 12.2. H_M -холинорецептор

○ ГАМК-рецепторы: это рецепторы к γ -аминомасляной кислоте (ГАМК). ГАМК взаимодействует с ГАМК-рецепторами, в структуре которых имеются хлорные каналы. В результате стимуляции рецепторов открываются каналы, и ионы хлора Cl^- свободно поступают внутрь клетки. Повышение концентрации ионов хлора внутри клетки приводит к гиперполяризации мембраны и падению активности нейронов. Такую клетку труднее возбудить (рис. 12.3):



Рис. 12.3. ГАМК-рецептор:

ГАМК-Р – ГАМК-рецептор; БД-Р – бензодиазепиновый рецептор;
Б-Р – барбитуратовый рецептор

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

б) рецепторы, связанные с G-белком: G-белки, то есть ГТФ-связывающие (гуанозинтрифосфат-связывающие) белки, локализованы в клеточной мембране и состоят из α -, β - и γ -субъединиц. Они (G-белки) регулируют активность специфических эффекторов (мессенджеров, вторичных посредников). Этими мессенджерами могут быть ферменты (аденилатциклаза, фосфолипазы); каналы для калия, кальция, натрия; некоторые транспортные белки. В каждой клетке может быть много G-белков, каждый из них регулирует активность различных мессенджеров, изменяя при этом функцию клетки:

- *M₃-холинорецептор* (мембраны гладкомышечных (ГМК) и клетки экзокринных желез): ацетилхолин стимулирует M₃-ХР, связанные с G-белком. Активируется фосфолипаза-С (ФЛС), что катализирует расщепление ФИДФ (фосфатидилинозитолдифосфата) на ИТФ (инозитолтрифосфат) и ДАГ (диацилглицерол). ИТФ, поступая в цитоплазму ГМК, высвобождает Ca^{2+} из кавелл (рис. 12.4):

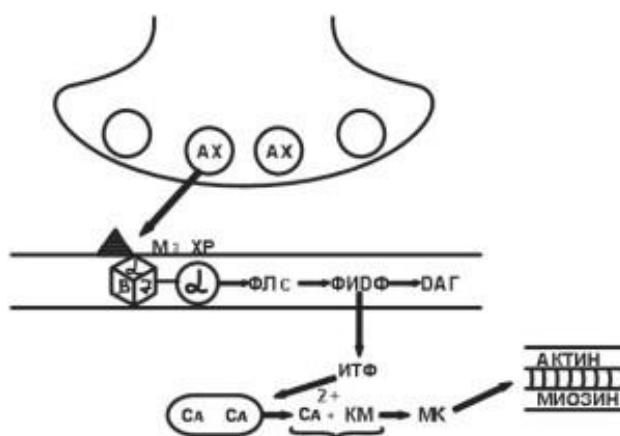


Рис. 12.4. *M₃-холинорецептор*

Ca^{2+} связывается с кальмодулином, активирует миозинкиназу (МК), катализирующую фосфорилирование легких цепей миозина, что приводит к сокращению клетки. Аналогичным образом передается импульс в синапсах секреторных желез.

- *норадреналин* стимулирует α_1 -адренорецептор, запуская следующую цепь событий (рис. 12.5):

норадреналин (НА) → α_1 -адренорецептор → активирование α -субъединицы G_s -белка → активирование ФЛС → расщепление ФИДФ → увеличение концентрации ИТФ → увеличение концентрации Ca^{2+} в клетке → Ca^{2+} связывается с кальмодулином → активируется миозинкиназа → фосфорилируются легкие цепи миозина → миозин взаимодействует с актином → развивается сокращение ГМК:

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

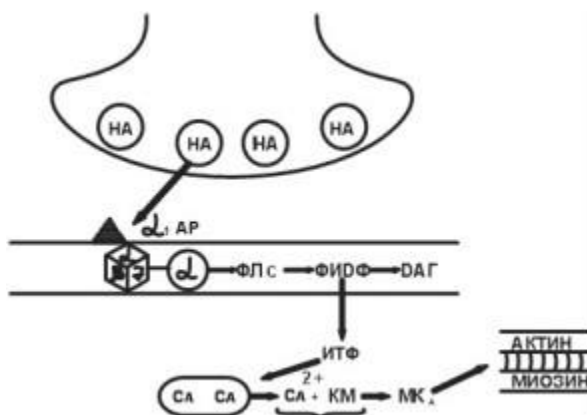


Рис. 12.5. α_1 -адренорецептор

в) рецепторы интегративного типа: это рецепторы, представляющие собой белки, пронизывающие мембрану. При этом наружная часть белка выполняет рецепторную роль, а внутренняя – каталитическую (рис. 12.6):

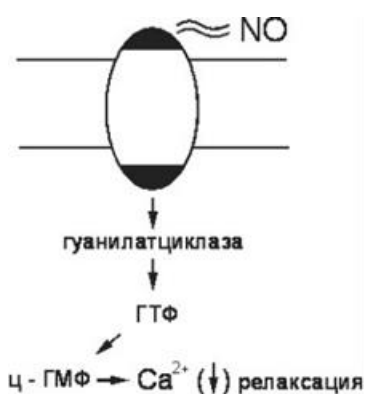


Рис. 12.6. Рецептор интегративного типа

2. Цитозольные рецепторы:

В физиологических условиях такие рецепторы служат для связывания стероидных гормонов (половых гормонов, глюкокортикоидов). Эти вещества проникают в клетку и там связываются с цитозольными рецепторами. Этот комплекс проникает в ядро и там меняет работу генома. В результате меняется синтез белков в клетке (рис. 12.7).

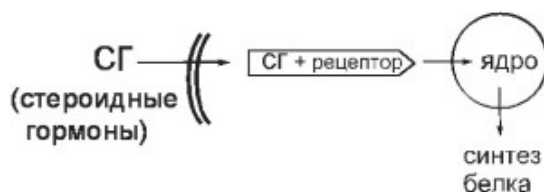


Рис. 12.6. Цитозольный рецептор

3. Митохондриальные рецепторы:

В митохондриях также есть рецепторы с которыми взаимодействуют лекарственные вещества, такие как трииодтиронина гидрохлорид, представляющие собой аналоги естественного гормона T_3 . В результате такого взаимодействия

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

увеличивается синтез АТФ.

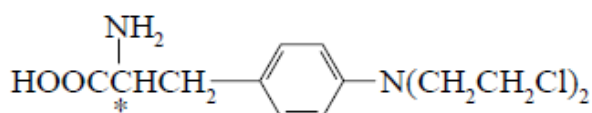
4. Ядерные рецепторы:

T_3 проникает в ядро и там взаимодействует с рецепторами этого типа. В результате меняется работа генома и синтезируются новые белки.

Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов

Для большинства лекарственных препаратов прослеживается связь между пространственно-структурной организацией молекулы и фармакологическим действием. Многие лекарственные препараты, полученные искусственным синтезом, существуют в виде смеси двух, а часто и большего числа пространственных изомеров, сильно различающихся по биохимической активности.

Одной из главных причин разной биохимической активности стереоизомеров¹¹ лекарственных препаратов являются различия в их способности к адсорбции, транспорту и растворению во внутренних средах организма. Эти различия связаны в первую очередь с особенностями строения и свойствами биологических мембран, поскольку последние построены из оптически активного, ассиметрического материала. Кроме того, в мембранах существуют специальные транспортные системы, осуществляющие перенос биомолекул из внутренней среды клетки во внеклеточное пространство и наоборот. Многие транспортные системы имеют высокую стереоселективность¹² по отношению к молекулам того или иного класса. Например, работа соответствующей транспортной системы обеспечивает увеличение примерно в 500 раз концентраций L-аминокислот внутри клеток по сравнению с внеклеточной средой. D-аминокислоты такими системами не транспортируются. К примеру, L-сарколизин активен при лечении некоторых видов опухолей, а D-форма сарколизина неактивна, поскольку левовращающий изомер сарколизина проникает через мембраны с помощью систем активного транспорта L-аминокислот.

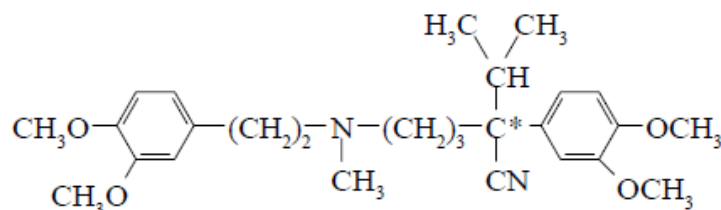


Сарколизин

Клинико-биохимическое значение стереоселективности метаболических путей энантиомеров¹³ зависит от различий в силе их действия и токсичности. Предположим, что два энантиомера лекарственного соединения в рацемической смеси¹⁴ обладают одинаковой биохимической активностью, то не имеет большого значения, который из них подвергается метаболизму первым. Но если энантиомеры отличаются силой действия и вызываемыми нежелательными побочными

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

явлениями, то скорость метаболизма имеет принципиальное значение. Например, L-изомер верапамила, применяемого при сердечных заболеваниях, фармакологически в 8–10 раз активнее и быстрее метаболизируется в печени, чем D-изомер. Такие расхождения в путях биотрансформации L- и D-изомеров приводят к различному содержанию их в плазме крови.



Верапамил

Часто один из энантиомеров (*эвтомер*) значительно более активен по сравнению с другим, действующим слабее или не действующим вообще (*дистомер*). Отношение активности эвтомера к дистомеру называется *эвдисмическим* и является мерой стереоизбирательности данного соединения. Чем больше данное отношение, тем сильнее биологическая активность лишь одного оптического изомера. Особенно отчетливо это видно тогда, когда центр оптической асимметрии находится в том месте молекулы, которое отвечает за ее взаимодействие с рецептором (*правило Пфейффера*).

Если вещество взаимодействует с рецептором лишь по двум центрам, то различия в биохимической активности его стереоизомеров наблюдать не приходится. Однако если в одном изомере имеется группа, которая пространственно препятствует контакту вещества с рецептором по двум центрам, то различие между оптическими антиподами должно иметь место. Например, из двух стереоизомеров адреналина только у одного все три группы ориентированы таким образом, что они могут соединяться с комплементарными группами рецептора (рис. 12.7).

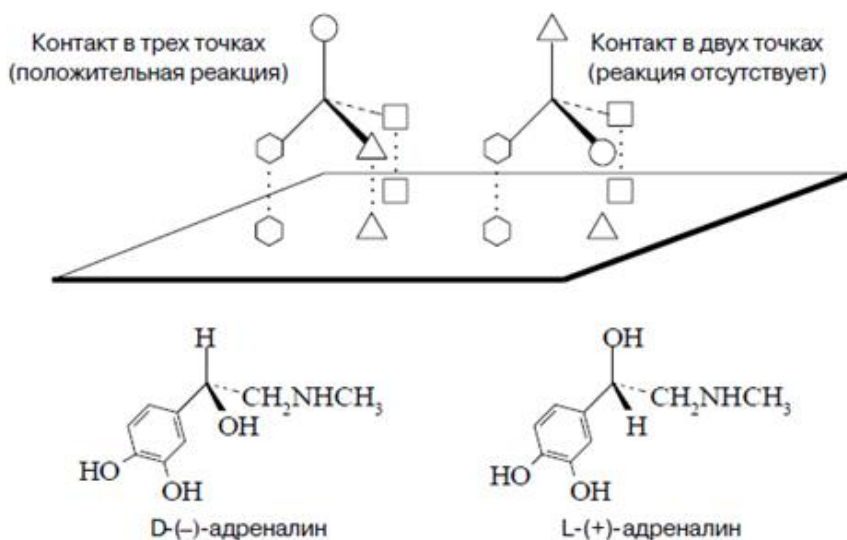


Рис. 12.7. Различия стереоизомеров адреналина

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

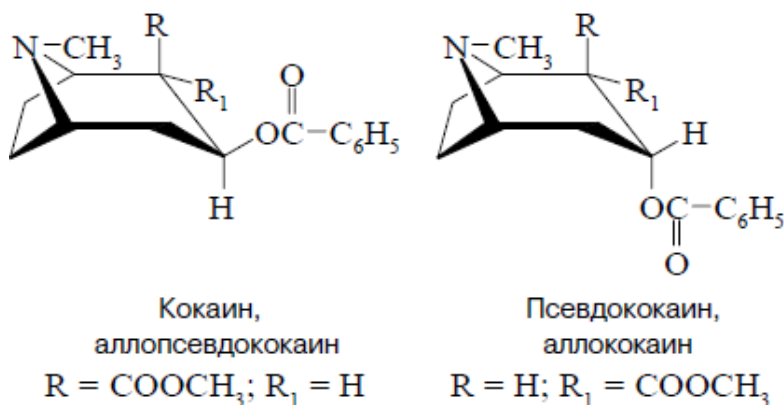
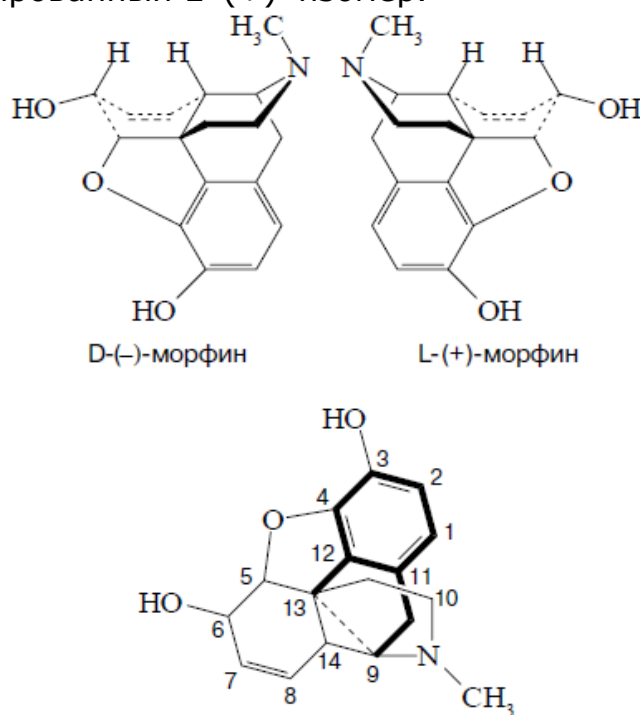
В этом случае будет наблюдаться максимальная фармакологическая активность, соответствующая D-(–)-адреналину. У L-(+)-адреналина спиртовая OH-группа ориентирована «неправильно» по отношению к рецептору, и данная молекула может взаимодействовать с рецептором только в двух точках. Поэтому природный D-(–)-адреналин обладает в десятки раз большей фармакологической активностью, чем искусственно синтезированный L-(+)-изомер.

Из обширной группы опиоидных анальгетиков выраженной стереоселективностью обладает морфин.

Абсолютная конфигурация этого алкалоида полностью установлена, несмотря на наличие в его молекуле пяти асимметричных атомов углерода (C₅, C₆, C₉, C₁₃, C₁₄). Такое количество асимметричных атомов теоретически допускает возможность существования 32 оптических изомеров морфина. Однако ограничения, которые налагаются мостиковой этиламиновой цепочкой, создающей кольцевую систему (C₆–C₁₃), приводят к тому, что морфин существует лишь в виде 16 оптических изомеров. Все они были получены и исследованы. Анализ показал, что C₅, C₆ и C₉ являются левовращающими центрами, а C₁₃ и C₁₄ – правовращающими.

Морфин, содержащийся в естественном растительном сырье, является одним из левовращающих изомеров. Введение этого препарата животным и человеку вызывает сильную и продолжительную аналгезию. Синтезированный правовращающий изомер морфина полностью лишен анальгетических свойств.

Интересные данные по различной активности стереоизомеров (табл. 12.1) получены для известного местноанестезирующего препарата – кокаина, для которого возможно существование восьми оптических изомеров. Были получены четыре рацемические формы кокаина: кокаин, псевдококаин, аллококаин и аллопсевдококаин.



РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Стереоизомеры кокаина обладают различным по величине местноанестезирующим действием, причем наиболее активным является (–)-кокаин. Наиболее токсичным среди данных препаратов является рацемический аллококаин, а наименее (+)-кокаин. При изучении оптических изомеров псевдококаина было обнаружено, что наиболее активным является (+)-изомер, применяемый в практике под названием псикаина.

Табл. 12.1. Местноанестезирующая активность (в отн. ед.) и токсичность стереоизомерных кокаинов

Препарат	Оптическая форма	Анестезирующее действие	ЛД ₅₀ *, мг/кг
Кокаин (природный)	(–)	1,00	205
Кокаин (синтетический)	(–)	1,90	255
Кокаин	(+)	0,22	800
Псевдококаин	рацемат	0,65	340
Аллококаин	рацемат	0,47	43

* Токсичность препаратов оценивается дозой ЛД₅₀, при введении которой наступает гибель 50% экспериментальных животных.

Таким образом, изменение пространственного расположения одних и тех же атомно-молекулярных групп в биологически активных соединениях могут иметь столь же значительные последствия, как и изменения химической природы этих групп.



Интересный факт

В США изобрели необычный, но действенный способ лечения детей, которые жалуются на несуществующие проблемы со здоровьем во время школьных занятий. Препарат «Obecalp» выпускают в таблетках, а основным его компонентом является сахар. Чтобы понять действие этого препарата, достаточно прочитать его название наоборот.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

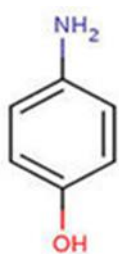
Характеристика основных химических групп лекарственных веществ

Лекарственные препараты на основе производных бензола

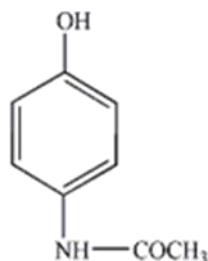
Бензол и большинство его монофункциональных производных довольно токсичны для живых организмов. Но некоторые из них нашли применение в качестве лекарств: например, *бензойная кислота* в виде натриевой соли (*бензоат натрия*) используется как отхаркивающее средство. Исходными веществами для производства ряда лекарств служат гетерофункциональные производные, содержащие в бензольном кольце различные функциональные группы (гидрокси-, карбокси-, аминогруппы).

***п*-Аминофенол и его производные:**

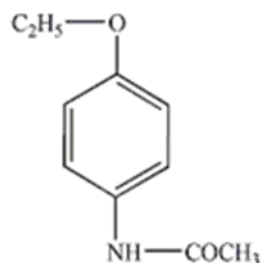
п-Аминофенол – это сильнейший яд. *п*-Аминофенол образует производные по каждой функциональной группе в отдельности и одновременно по двум функциональным группам. Интерес представляют такие его производные как *парацетамол* и *фенацетин*.



п-аминофенол



Парацетамол



Фенацетин

Интересный факт



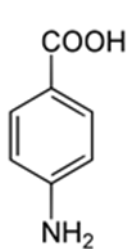
Специалисты говорят, что сегодня парацетамол не получил бы допуска в качестве рецептурного препарата, не говоря уже о свободной продаже. Даже разрешенная суточная доза (4 г) может вызвать тяжелое отравление и токсическое поражение печени. Двукратное превышение этой дозы чревато острой печеночной недостаточностью, приводящей к мучительной смерти, длящейся несколько суток. Другими словами, кажущиеся безвредными таблетки способны серьезно подорвать здоровье или даже убить.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

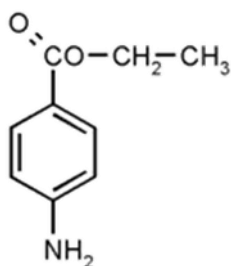
Оба эти соединения обладают анальгетическим и жаропонижающим действием. Парацетамол получают ацелированием этилового эфира *p*-аминофенола. Фенацетин получают ацелированием этилового эфира *p*-аминофенола. Фенацетин очень токсичен. Ранее он входил в состав широко известных лекарственных препаратов: цитрамона, кофецила, аскофена. В настоящее время фенацетин заменен другими веществами, в частности парацетамолом.

***p*-Аминобензойная кислота и ее производные:**

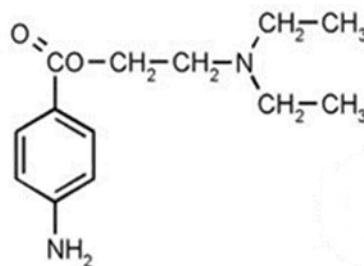
p-Аминобензойная кислота (ПАБК) является одной из трех изомерных аминобензойных кислот, получаемых из толуола, и входящих в состав фолиевой кислоты. Эфиры ароматических кислот проявляют общее свойство: они в той или иной степени способны вызывать местную анестезию. Они действуют при непосредственном контакте с нервными волокнами и окончаниями, понижая или полностью подавляя их возбудимость. В медицине в качестве анальгетиков используют *анестезин* (этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты) и *новокаин* (β -диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК).



ПАБК



Анестезин



Новокаин

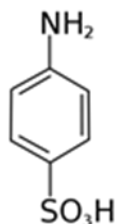
Оба вещества применяют в виде солей (гидрохлоридов), что связано с необходимостью повышения их растворимости в воде.

Сульфаниловая кислота и ее производные:

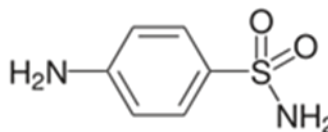
Сульфаниловая кислота является *p*-аминобензолсульфокислотой, существующей в растворе в виде биполярного иона. Амид сульфаниловой кислоты – сульфаниламид (стрептоцид), обладает антибактериальной активностью. Молекулу сульфаниламида можно рассматривать как простейший ароматический амин – анилин, содержащий в бензольном кольце у четвертого атома углерода сульфаниламидную группу – SO_2NH_2 . Сульфаниламид впервые получен в 1842 году Николаем Николаевичем Зининым. Азокраситель *пронтозил* был синтезирован в 1932 году в заводской лаборатории германской фирмы «Фарбениндустри», его антибактериальные свойства были обнаружены в 1934 году немецким ученым Г. Домагком. В 1935 году в Институте Пастера было установлено, что *пронтозил* в организме распадается на 1,2,4-тринитробензол и сульфаниламид.

Все сульфаниламиды содержат сульфаниламидную группу. Замена ее на карбоксамидную ($-\text{CO}-\text{NH}_2$) или нитрильную ($-\text{CN}$) группу приводит к потере активности в отношении ряда инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Сульфаниловая кислота



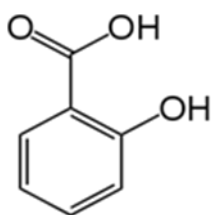
Сульфаниламид

Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются антиметаболитами по отношению к *p*-аминобензойной кислоте, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах.

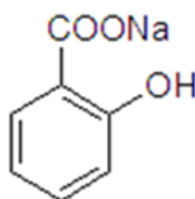
Салициловая кислота и ее производные:

Салициловая кислота (*o*-гидроксibenзойная) относится к группе фенолo-кислот. Она хорошо растворима в воде, но как сильная кислота вызывает раздражение пищеварительного тракта и поэтому применяется только наружно. Внутрь применяются ее производные – соли и эфиры. Салициловая кислота способна давать производные по каждой функциональной группе, из них практическое значение имеют салицилат натрия, сложные эфиры по COOH-группе (метилсалицилат, фенолсалицилат) и по OH-группе (ацетилсалициловая кислота – аспирин). Перечисленные производные (кроме фенолсалицилата) обладают анальгетическим эффектом, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Фенолсалицилат (салол) применяется только как дезинфицирующее средство.

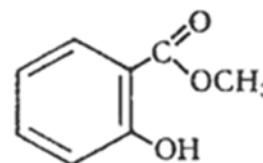
Впервые ацетилсалициловая кислота была синтезирована окислением салицилового альдегида, содержащегося в растении таволга.



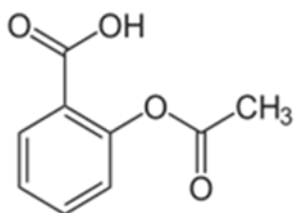
Салициловая кислота



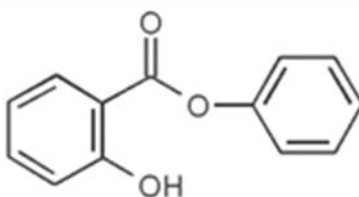
Салицилат натрия



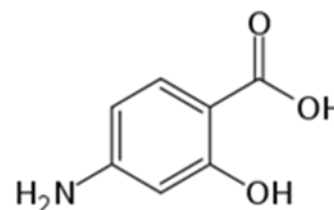
Метилсалицилат



Аспирин



Салол



p-аминосалициловая кислота

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Большое значение имеет *п-аминосалициловая кислота (ПАСК)*, обладающая противотуберкулезным действием, которое объясняется тем, что она является антагонистом необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов ПАБК.

Интересный факт



Обезболивающее действие аспирина (ацетилсалициловой кислоты) длится всего несколько часов, а эффект разжижения крови – несколько суток. Это способно привести к тому, что может открыться и начать кровоточить затянувшаяся царапина или ранка во рту после визита к зубному. Некоторые «врачи» рекомендуют принимать аспирин в качестве профилактики атеротромбоза, коронарной болезни сердца или даже снижения риска развития рака. Но исследования показывают, что эта рекомендация оправдана только для тех, кто уже перенес инсульт.

Лекарственные препараты на основе гетероциклических соединений

Среди разнообразных гетероциклических соединений ароматические гетероциклы нашли широкое применение в природе, и они же составляют структурную основу молекул многих лекарственных препаратов. Наибольшее значение из них имеют: *пиррол, пиразол, имидазол, пиридин, пиримидин, фуран, тиюфен, индол, хинолин* и др.

Производные пиррола – порфирины:

Порфирины применяются как фотосенсибилизаторы¹⁵ при фотодинамической терапии рака. При кратковременном облучении низкоэнергетическим лазером они переходят в возбужденное состояние, что индуцирует процессы образования синглетного кислорода. Он взаимодействует с клеточными субстратами (холестерином, ненасыщенными липидами и др.) с образованием свободных радикалов. Их последующее окисление кислородом через образование пероксидных радикалов приводит к гибели раковой клетки без затрагивания здоровых клеток организма.

Производные индола:

Многие производные индола также обладают разнообразной биохимической активностью. Среди них – *триптофан* (аминокислота), *серотонин* (нейромедиатор головного мозга). Некоторые низшие растения синтезируют родственные серотонину вещества, при введении которых в организм человека наблюдается резкое нарушение психической деятельности. В грибах *Psilocybe aztecorum* содержится *псилоцибин* – вещество, вызывающее зрительные галлюцинации. Дру-

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

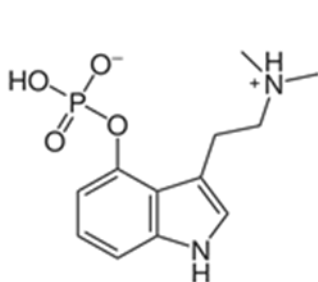


Гриб
*Psilocybe
aztecorum*

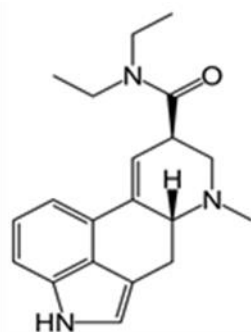
гой галлюциноген – диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД). Его получают химическим путем из лизергиновой кислоты, выделяемой из спорыньи (грибок, поражающий злаковые растения). ЛСД – антагонист серотонина, его применение нарушает концентрацию серотонина в мозге, что и ведет к отклонению от нормального психического состояния. Синтетическое лекарственное средство индольного ряда – α -метилтриптамин (индопан) – соединение, обладающее антидепрессивным и психоактивирующим действием.



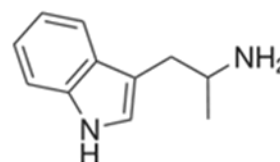
Общим структурным элементом серотонина и других психоактивирующих веществ данной группы является связанный с ядром индола остаток β -этиламина.



Псилобицин



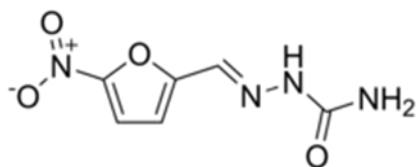
ЛСД



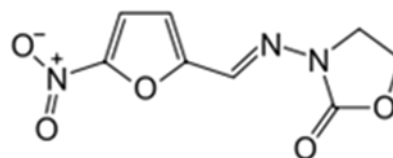
Индопан

Производные фурана:

Среди производных *фурана* лекарственными свойствами обладают его иминозамещенные, среди которых можно выделить *фурацилин* и *фуразолидон*. Они эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерии, брюшном тифе):



Фурацилин

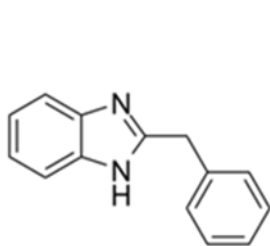


Фуразолидон

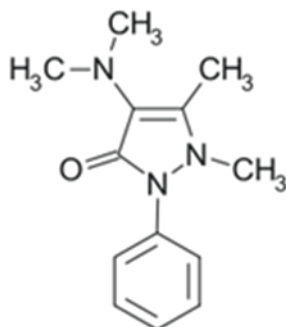
Гетероциклы с двумя гетероатомами: имидазол, бензимидазол, пиразол:

Гетероциклы с двумя гетероатомами также образуют ряд производных, имеющих большое биологическое значение. К ним относятся лекарственные средства бензимидазольного ряда, например понижающий кровяное давление *дибазол* (2-бензилбензимидазол), *амидопирин* (1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон), *анальгин* (сульфопроизводное амидопирина).

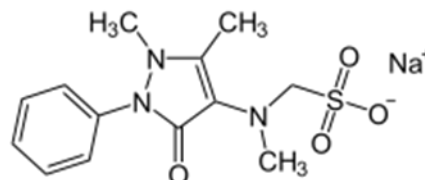
РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Дибазол



Амидопирин

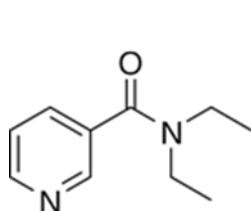


Анальгин

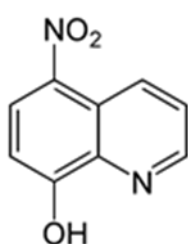
Амидопирин и анальгин относятся к анальгетикам первой группы и обладают жаропонижающим и болеутоляющим действием.

Группа пиридина:

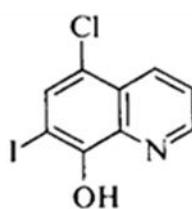
В эту группу, помимо пиридина, входят хинолин, изо-хинолин, акридин, содержащие шестичленное кольцо с одним гетероатомом. Они образуют большое число разнообразных производных, обладающих лекарственными свойствами. Среди них диэтиламид никотиновой кислоты – кордиамин – эффективный стимулятор ЦНС; 8-гидрокси-5-нитрохинолин (5-НОК), обладающий сильным антисептическим действием; 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин (энтеросептол). В основе биологического действия препаратов 8-гидроксихинолинового ряда лежит их способность к образованию прочных хелатных комплексов с ионами некоторых металлов. При их введении в организм происходит «связывание» микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности кишечных бактерий.



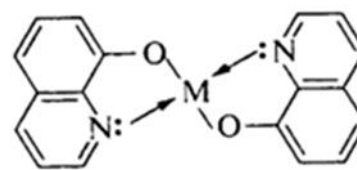
Кордиамин



5-НОК



Энтеросептол



Хелатный комплекс
с ионом металла
соединений
8-гидроксихинолинового
ряда

Алкалоиды:

Природные производные различных гетероциклов образуют обширную группу алкалоидов, обладающих весьма специфическими лекарственными нейрхимическими свойствами, требующими особого внимания.

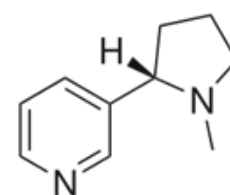
Алкалоидами называют гетероциклические азотсодержащие основания растительного происхождения, обладающие ярко выраженным физиологическим действием. Иногда алкалоидами называются и синтетические соединения аналогичного строения. Как правило, это третичные амины, которые содержатся в растениях в виде солей органических кислот: лимонной, яблочной, щавелевой, ян-

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

тарной и др. Алкалоиды – это бесцветные кристаллические вещества, плохо растворимые в воде и растворимые в органических растворителях (хлороформе, бензоле, эфире). Их соли, напротив, хорошо растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях.

К настоящему времени известно более 5000 алкалоидов. Установлено, что в основе их структуры лежит какой-либо гетероцикл. В качестве примера приведем некоторые из них:

- *Никотин* – это самый известный и весьма токсичный алкалоид, содержание которого в листьях табака достигает до 8%. Его молекула содержит связанные простой связью кольца пиридина и пирролидина.



Никотин

Никотин воздействует на вегетативную нервную систему: сужает кровеносные сосуды. Никотин действует на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. В низких концентрациях он увеличивает активность этих рецепторов, что, среди прочего, ведет к увеличению количества стимулирующего гормона *адреналина* (*эпинефрина*). Выброс адреналина приводит к ускорению сердцебиения, увеличению кровяного давления и учащению дыхания, а также к большему уровню глюкозы в крови.

Интересный факт

Капля никотина убивает лошадь? Да. А кролик умирает от 1/4 капли никотина, собака – от 1/2 капли никотина. Птицы – воробьи, голуби – погибают, если к их клюву всего лишь поднести стеклянную палочку, смоченную никотином. Для человека смертельная доза никотина составляет от 50 до 100 мг, или 2–3 капли. Кстати, у цианистого калия этот показатель примерно втрое выше (1,7 мг/кг). Одна сигарета – это 6–8 мг никотина. Из них – 3–4 мг попадает в кровь. За 30 лет курильщик выкуривает приблизительно 20000 сигарет, или 160 кг табака, поглощая в среднем 800 г никотина.

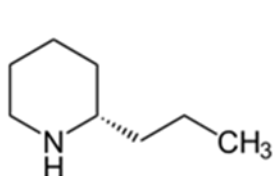


На самом деле даже при хроническом и многолетнем потреблении никотина, следует учесть, что в каждой отдельной сигарете его доза далека от смертельной. Шоковое состояние или того хуже – смерть – может наступить лишь после непрерывного курения сразу нескольких сигарет подряд. Кроме того, организм быстро привыкает к никотиновому яду. А почки быстро выводят его.

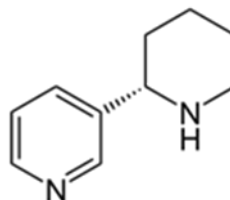
- *Кониин, анабазин* – это чрезвычайно токсичные алкалоиды. *Кониин* – это сильный яд нервнопаралитического действия, содержит кольцо пиперидина. Выделен из семян болиголова крапчатого. Кониин парализует окончания двигательных и чувствительных осязательных нервов, участвующих в иннервации¹⁶

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

кожи. Анабазин состоит из колец пиперидина и пиридина. Был получен из ежевика безлистного. Анабазин применялся как инсектицид¹⁷, но в настоящее время снят с производства из-за очень высокой токсичности.

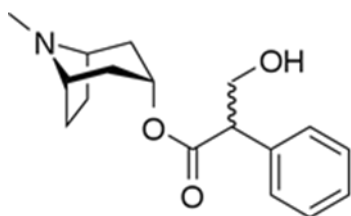


Кониин

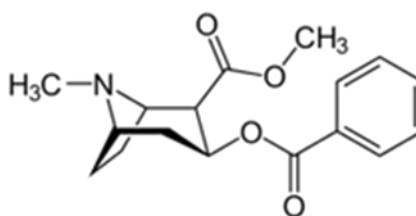


Анабазин

○ Атропин и кокаин – это производные тропана, представляющего собой конденсированное бициклическое соединение, в состав которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца.



Атропин



Кокаин

Атропин содержится в растениях семейства пасленовых – белладонне, дурмане, белене. Несмотря на высокую токсичность, благодаря способности расширять зрачок широко применяется в офтальмологии. Кокаин – это одно из первых открытых наркотических средств, анальгетик второй группы.

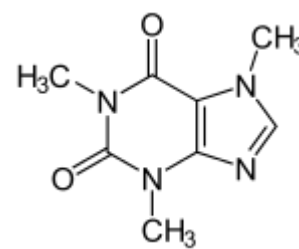
Интересный факт

Впервые выделенный в 1860 году кокаин получил широкое распространение в США к концу 1880-х гг., когда он прочно вошел в категорию доступных и безвредных стимуляторов. Кокаин применяли в медицине для местного обезболивания, он входил в состав многих лекарственных средств, напитков и тоников, включая кока-колу. Однако, в течение нескольких лет неуклонного распространения кокаина накапливались факты его негативного влияния на здоровье людей: вызываемые кокаином психозы, смертельные случаи от передозировок и развитие сильной наркотической зависимости. Начиная с 1914 года, Конгресс США принял серию указов, ограничивающих распространение кокаина и фактически ставящих его вне закона.

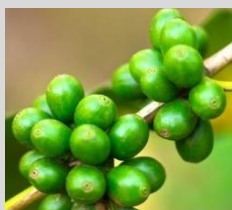
В начале XX века в Европе кокаин активно использовался как местный анестетик, в частности был популярен как средство от зубной боли; в Москве кокаин продавался в аптеках по рублю коробочка. Часто его добавляли в блюда как приправу и сыпали в вина.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

○ *Кофеин* (1,3,7-триметилксантин) относится к алкалоидам пуринового ряда, бесцветные горькие на вкус кристаллы. Его источником служат зерна кофе. Под воздействием кофеина ускоряется сердечная деятельность, поднимается кровяное давление, примерно на 40 минут слегка улучшается настроение за счет высвобождения дофамина, но через 3–6 часов действие кофеина проходит: появляется усталость, вялость, снижение трудоспособности.



Кофеин

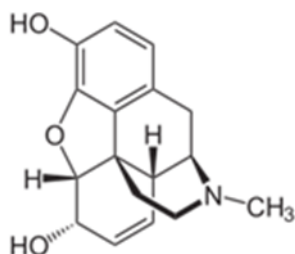


Интересный факт

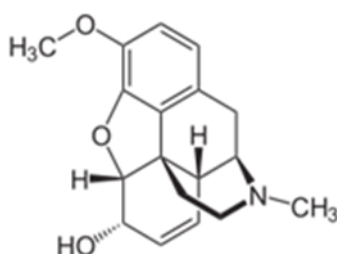
В кофейных деревьях кофеин появился как природный инсектицид – вещество, которое защищало эти деревья от вредных насекомых. Ученые впервые его обнаружили в начале XIX века в разных растениях: сначала в чае (теин), потом кофе (кофеин) и др. Прошло некоторое время, пока они установили, что теин и кофеин – это одно и то же.

Кофеин нашел широкое применение в медицине – лекарства, которые облегчают сильные головные боли, содержат огромное количество кофеина. Он обладает способностью в кратчайшие сроки понижать, притуплять болезненные ощущения. Многие лекарственные формы, которые благотворно воздействуют на организм при похмелье, так называемые, анальгетики, тоже созданы на основе кофеина.

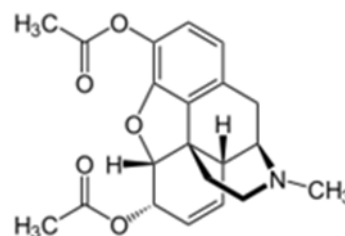
○ *Морфин, кодеин и героин* входят в группу алкалоидов *опия*, являющихся производными хинолина и изохинолина.



Морфин



Кодеин

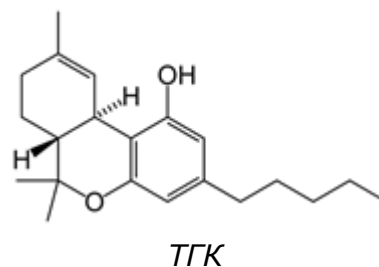


Героин

Эти алкалоиды относятся к анальгетикам второй группы и обладают мощным наркотическим эффектом. Особенность действия морфина и его ацетильных производных (кодеина и героина) заключается в способности их молекул прочно связываться со специфическим рецептором нервной системы головного мозга, искажая или блокируя их нормальную деятельность.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

○ *Тетрагидроканнабинол (ТГК)* является действующим началом гашиша. В чистом виде может вызывать ряд неприятных побочных эффектов – головокружение, галлюцинации, беспричинную тревогу и страх. В натуральных препаратах негативные эффекты ТГК блокируются другими каннабинолами, в связи, с чем их прием часто доставляет больному удовольствие и рождает эйфорию. Препараты, содержащие синтетический ТГК, используются в США, Канаде и Западной Европе для купирования побочных эффектов химиотерапии при раке и для борьбы с синдромом потери веса при СПИДе. Данный препарат также может быть эффективен при глаукоме, синдроме Туретта, шизофрении, фантомных болях, нейропатической боли.



Антибиотики

Антибиотики – это вещества, синтезируемые микроорганизмами и способные препятствовать жизни и развитию других микроорганизмов.

Открытие антибиотиков связано с именами английских исследователей *Александра Флеминга* (1929 год), которому впервые удалось наблюдать противомикробную активность зеленой плесени, и *Хоуарда Флори* и *Эрнста Чейна* (1940 год), выделивших из этой плесени натриевую соль пенициллина.



А. Флеминг, Э. Чейн, Х. Флори

К настоящему времени описано более 2000 антибиотиков, но лишь 3% из них нашли применение в медицине. По химической структуре антибиотики относятся к различным классам органических соединений. Большая часть их имеет сложную гетероциклическую структуру.

Антибиотики получают микробиологическим путем. Широко развито производство полусинтетических антибиотиков. Оно основано на химической модификации соединений, выделяемых из культуральной жидкости, вырабатываемой определенным штаммом микроорганизмов.

По характеру воздействия на бактериальную клетку антибиотики можно разделить на *две группы*:

- *бактериостатические* – бактерии живы, но не в состоянии размножаться;

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

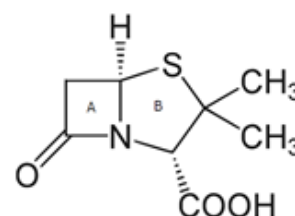
- *бактерицидные* – бактерии погибают, а затем выводятся из организма.

Пенициллины:

Пенициллины в основе своей структуры имеют пенициллановую кислоту, которая представляет собой два конденсированных гетероциклических кольца – пятичленное тиазолидиновое и четырехчленное β -лактамное.

Природные и полусинтетические пенициллины представляют собой N-ацилированные различными кислотными радикалами производные 6-аминопенициллановой кислоты, которая может рассматриваться как дипептид.

Особенно чувствительны к пенициллину стрептококки, пневмококки, гонококки, менингококки, возбудители столбняка, газовой гангрены, сибирской язвы, дифтерии, отдельные штаммы патогенных стафилококков и протей.

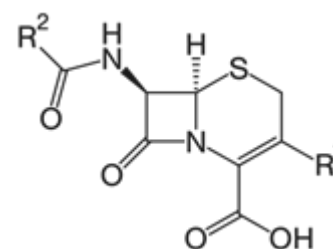


Пенициллановая кислота

Цефалоспорины:

Цефалоспорины близки по строению к пенициллинам и также содержат β -лактамное кольцо. Антибиотики цефалоспориновой группы являются производным 7-аминоцефалоспороновой кислоты.

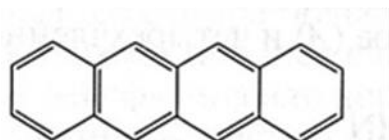
Они обладают широким спектром действия и тормозят рост некоторых штаммов бактерий устойчивых к пенициллину.



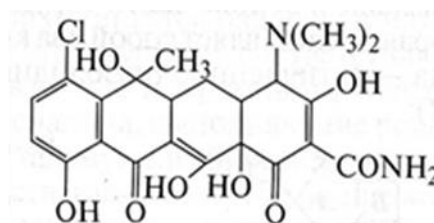
Общая структура цефалоспоринов

Тетрациклины:

Тетрациклины имеют более сложную структуру, представляют собой производные частично гидрированного нафтацена – соединения, состоящего из четырех линейно конденсированных шестичленных карбоциклов. Примером тетрациклинового антибиотика служит *биомицин* – эффективный препарат при заболеваниях, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к пенициллину и другим антибиотикам.



Нафтацен



Биомицин

Побочные явления при лечении антибиотиками

При приеме антибиотиков могут возникнуть побочные явления, которые

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

делят на *три основные группы*:

- аллергические;
- токсические;
- связанные с антимикробным эффектом антибиотиков.

Побочные явления очень разнообразны – от неприятных ощущений и тошноты до необратимых последствий в человеческом мозгу. Очень уязвим к антибиотическим препаратам ЖКТ. Он полностью пропускает через себя состав лекарства, что всегда ведет к его раздражению и нарушению естественной микрофлоры (дисбактериозу). Для профилактики этого осложнения во время лечения назначают *пребиотики* – препараты и продукты питания, содержащие растительную клетчатку, которая защищает собственную микрофлору от действия антибактериальных препаратов, способствует ее регенерации, создает благоприятные условия для заселения кишечника полезными микроорганизмами.

При приеме пенициллинов, цефалоспоринов нужно обращать пристальное внимание на различные проявления аллергии: сыпи, покраснения кожи, зуда и др. С целью предотвращения аллергических реакций можно принимать антибиотики под защитой *антигистаминных средств* (супрастина, кларитина, эриуса, зиртека и др.).



Вопросы и задания

1. Назовите источники получения лекарственных веществ. Приведите примеры.
2. По каким признакам классифицируются лекарственные вещества?
3. Какие способы введения лекарств в организм существуют?
4. Приведите примеры лекарственных веществ на основе производных бензола.
5. Расскажите про алкалоиды, которые обладают специфическими лекарственными нейрохимическими свойствами.
6. Почему лечение человека антибиотиками может привести к нарушению функции кишечника?

Глоссарий

- 1. Реципиент** – объект, получающий (принимающий) что-либо от другого объекта, называемого **донором**.
- 2. ВОЗ** – всемирная организация здравоохранения.
- 3. Фармакопея** – сборник официальных документов, устанавливающих нормы качества лекарственного сырья – медицинских субстанций, вспомогательных веществ, диагностических и лекарственных средств и изготовленных из них препаратов.
- 4. Диуретики** – средства различной химической структуры, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды и солей и увеличивающие их выведение с мочой; повышающие скорость образования мочи и таким образом уменьшающие содержание жид-

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

кости в тканях и серозных полостях.

5. Биосустрат – исходный продукт, преобразуемый ферментом в результате специфического фермент–субстратного взаимодействия в один или несколько конечных продуктов.

6. Легочная альвеола – концевая часть дыхательного аппарата в легком, имеющая форму пузырька, открытого в просвет альвеолярного хода. Альвеолы участвуют в акте дыхания, осуществляя газообмен с легочными капиллярами.

7. Антидот (противоядие) – лекарственное средство, прекращающее или ослабляющее действие яда на организм.

8. Ганглий (нервный узел) – скопление нервных клеток, состоящее из тел, дендритов и аксонов нервных клеток и глиальных клеток.

9. Синокаротидная зона – рефлексогенная зона, расположенная в месте разветвления общей сонной артерии на наружную и внутреннюю, воспринимающая растяжение артериальной стенки и изменения концентрации кислорода и двуокиси углерода в крови. Участвует в регуляции артериального давления и газового состава крови.

10. Саркоплазматический ретикулум – специализированный эндоплазматический ретикулум мышечных клеток поперечнополосатых мышц.

11. Стереоизомеры – химические соединения, имеющие одинаковое строение, но отличающиеся пространственным расположением атомов. Стереоизомеры имеют одинаковую конституцию, но различную конфигурацию и/или конформацию.

12. Стереоселективность – преимущественное образование в химической реакции одного стереоизомера над другим.

13. Энантиомеры – пара стереоизомеров, представляющих собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве.

14. Рацемическая смесь – смесь равных количеств энантиомеров одного вещества. Не обладает оптической активностью.

15. Фотосенсибилизатор – природное или искусственно синтезированное вещество, способное к фотосенсибилизации биологических тканей, то есть увеличению их чувствительности к воздействию света.

16. Иннервация – снабжение органов и тканей нервами, что обеспечивает их связь с центральной нервной системой.

17. Инсектициды – препараты, направленные на борьбу с насекомыми–вредителями.

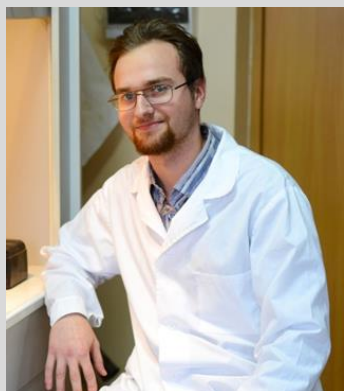
Литература

1. Румянцев Е.В., Антина Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Медицина, 1980.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. – М.: Медицина, 1986.
4. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов. – Соросовский образовательный журнал. 1998. №1.

РАЗДЕЛ 12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

5. www.valeologija.ru/lekcii/lekcii-po-omz/463-ponyatie-o-lekarstvax
6. www.prado42360.narod.ru/index/0-3
7. www.medical911.ru/category/фармакология

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ



Автор: Макаров Владимир Владимирович.

Область научных интересов: химия порфиринов и родственных соединений, экстракция и химическая модификация хлорофиллов, исследование кинетики реакций комплексообразования, крашение текстильных волокон, исследование ассоциации и растворения, ФДТ.

Научные достижения: опубликовано 3 статьи, имеется более 10 тезисов. Автор является победителем и призером различных конференций и конкурсов, а так же исполнителем гранта РФФИ (проект 13-03-00557-а).

Введение

Еще в Средние века великий *Парацельс* заметил: «Все есть яд¹, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза² делает яд незаметным». Понятие «яд» носит не столько качественный, сколько количественный характер и сущность явления *ядовитости* должна, прежде всего, оцениваться количественными взаимоотношениями между химически вредными факторами внешней среды и организмом. Существуют различные взаимодополняющие определения этого понятия. В качестве примера можно привести несколько определений:

1. «**Яд** – это мера (единство количества и качества) действия химических веществ, в результате которого при определенных условиях возникает отравление³» (*Н.В. Саватеев*).
2. «**Яды** – это химические соединения, отличающиеся высокой токсичностью⁴, то есть способные в минимальных количествах вызывать тяжелые нарушения жизнедеятельности или гибель животного организма» (*Ю.Н. Стройков*).

Наркотик (от греч. *ναρκωτικός* – приводящий в оцепенение) – это, согласно определению ВОЗ, химический агент, вызывающий ступор, кому или нечувствительность к боли. Термин обычно относится к *опиатам* или *опиоидам*, которые называются *наркотическими анальгетикам*. Существуют три основных критерия отнесения химического вещества к классу наркотиков:

1. **Медицинский:** вещество, которое оказывает специфическое (стимулирующее, седативное, галлюциногенное и др.) действие на ЦНС, что является причиной его немедицинского потребления.
2. **Социальный:** немедицинское потребление рассматриваемого вещества принимает большие масштабы и наносимый вред приобретает социальную значимость.
3. **Юридический:** средство официально признано наркотическим и включено в



Символ «Череп с костями» по традиции используют, чтобы пометить ядовитые вещества

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

перечень наркотических средств⁵.

Историческая справка

Четыре основных периода, которые привели к становлению науки **токсикологии**⁶ или «науки о ядах»:

1. Период до н.э.: рукописи и сведения об использовании ядов животных и растений для лечения раненых на войне или охоте (Гиппократ, Теофраст и др.); I век н.э. – Диоскорид классифицировал яды: животные, растительные и минеральные.



Екатерина Медичи

2. Средневековье (V–XV вв.): Багдад – первая аптека; 1198 год – Маймонид – трактат о лечении отравлений, вызванных насекомыми, змеями и бешеными собаками «Яды и их противоядия».

3. Позднее Средневековье (конец XIV – начало XVI вв.): Екатерина Медичи контролировала приготовление ядовитых смесей; Парацельс (Теофраст фон Гогенгейм) – классификация болезней и факторов, влияющих на здоровье че-

ловека: «Все есть яд, одна лишь доза делает вещество или ядом, или лекарством».

4. В 1815 году Матьё Жозеф Орфила опубликовал классическую книгу, в которой впервые описал эффекты ядов на организмы. Основатель токсикологии как науки.



Диоскорид



М. Ж. Б. Орфила

История употребления наркотических препаратов восходит к цивилизации шумеров, за 5000 лет до н.э. Именно в раскопках тех времен были найдены первые письменные упоминания о приготовлении и употреблении опиума, который они называли «*gil*», что значит «радость».

К третьему тысячелетию до н.э. позднейшая традиция относилась к лечению китаевского императора Шэнь-нуна о применении гашиша как «лекарства от рассеянности, кашля и поноса». Значительную древность имеют и погребальные комплексы южноамериканских индейцев, изображавшие на стенах людей, жующих листья коки.

Наркотики как вещества, изменяющие состояние человека, были известны и древним грекам, и древним римлянам. Кроме того, греческая культура дала название препарату, приготовляемому из млечного сока засохших головок мака – слово «*όπιο*» (опиум) в переводе с греческого означает «сок».

Римские врачи I века н.э. очень хорошо относились к опиуму, применяя его для лечения различных заболеваний.

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ



Интересный факт

Любопытным историческим свидетельством можно считать записки римского военачальника *Плиния* (коменданта крепости Трир в западной Германии). В своем письме в Рим он жаловался на употребление солдатами выварки горькой полыни – «абсинтум», после которого «ходят как в дурмане». По всей видимости, речь идет о подобии напитка «Абсент», бывшего чрезвычайно модным во Франции XIX века.

Следующий виток распространению наркотиков принесло изобретение в 1803 году морфия, как продукта переработки опиума, а также изобретение в 1853 году *Чарльзом-Габриэлем Правазом* инъекционной иглы, что упростило его применение и усилило его действие, ибо наркотик теперь попадал сразу в кровь, минуя пищеварительный тракт. Кроме того, стало активно распространяться мнение, что морфин, в отличие от опиума, наркомании⁷ не вызывает, ибо наркомания обусловлена исключительно «свойством желудка».



Ч.-Г. Праваз



Следующий этап в применении наркотиков ознаменовался выделением из мексиканских кактусов в 1896 году вещества *мескалина*. А в 1919 году мескалин был получен химическим путем с помощью синтеза химиком *Э. Спатом*. Мескалин был первым галлюциногеном, который был получен как чистое вещество, доступное для изучения состояний «умственных иллюзий» и иных изменений чувственного восприятия, вызываемых химическим путем.

Классификация наркотиков и ядов, механизмы действия

По современным представлениям, большинство ядов реализуют свое токсическое действие путем *нарушений функционирования ферментных систем*. Говоря об общих механизмах действия ядов, американские ученые *Грин* и *Гольдбергер* выделяют *два их типа*. К *первому* относятся вещества, обладающие способностью реагировать со многими компонентами клеток, и в молекулярном плане, как пишут эти авторы, «такие яды напоминают слона в посудной лавке». Поскольку избирательность их действия мала, то сравнительно большое число молекул яда расточается на взаимодействие со всевозможными второстепенными клеточными элементами, прежде чем яд в достаточном количестве подействует на жизненно важные структуры организма и тем вызовет токсический эффект. Так, к примеру, действуют *хлорэтиламины*. Яды *второго типа* реагируют

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

только с одним определенным компонентом клетки, не растрачиваются на «несущественные» взаимодействия и поражают одну определенную мишень. Понятно, что эти яды способны вызвать отравления в относительно низких концентрациях. Характерным представителем такого рода веществ является *синильная кислота*.

Поступление ядов в организм человека может происходить через органы дыхания, пищеварительный тракт и кожу. Огромная поверхность легочных альвеол (около 80–90 м²) обеспечивает интенсивное всасывание и быстрый эффект действия ядовитых паров и газов, присутствующих во вдыхаемом воздухе. При этом в первую очередь легкие становятся «входными воротами» для тех из них, которые хорошо растворимы в жирах. Диффундируя через альвеолярно-капиллярную мембрану толщиной около 0,8 мкм, отделяющую воздушную среду от кровяного русла, молекулы ядов наикратчайшим путем проникают в малый круг кровообращения и затем, минуя печень, через сердце достигают кровеносных сосудов большого круга (рис. 13.1).

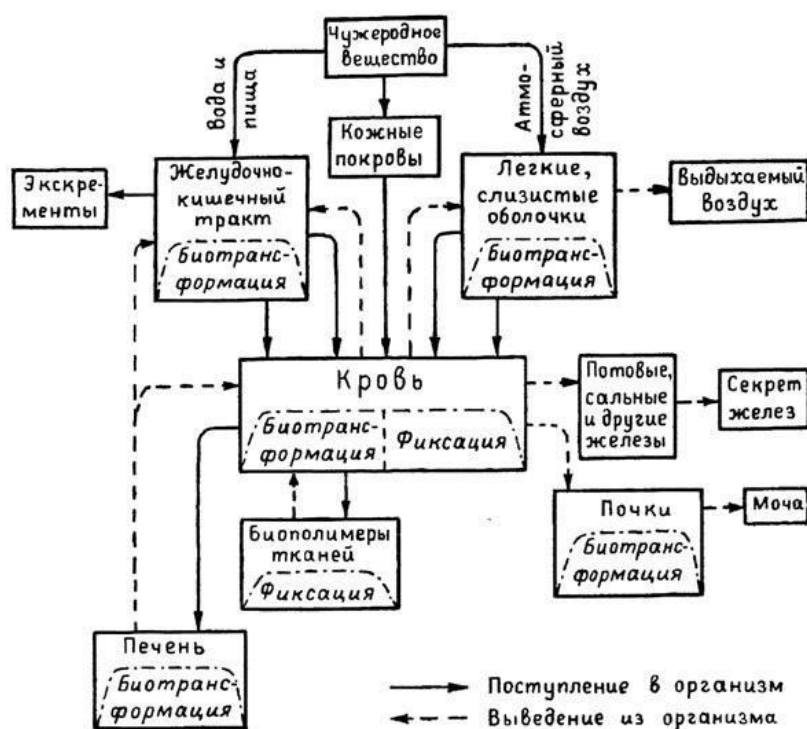


Рис. 13.1. Общая схема поступления, биотрансформации и выведения чужеродных веществ из организма

Классификация ядов:

Традиционно яды подразделяют на *природные, искусственные, экотоксиканты и радиоизотопы*. Так же существует медицинская классификация ядов по действию на организм (рис. 13.2).

Ниже приведена более подробная информация о некоторых представителях этих групп.

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

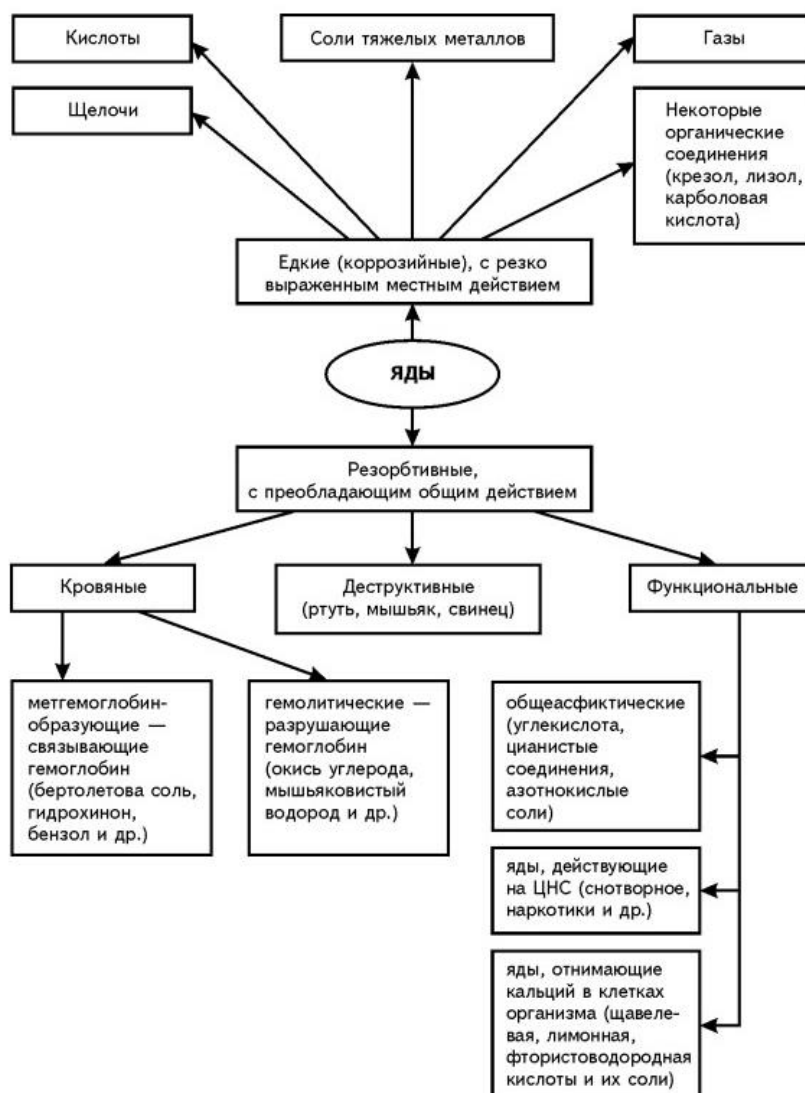
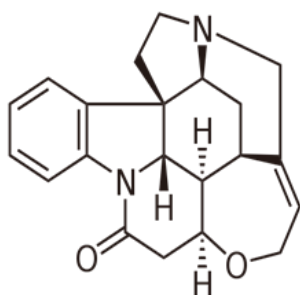


Рис. 13.2. Классификация ядов по действию на организм

Природные яды:

1. Стрихнин ($LD^8 = 70$ мг):



Сильно токсичный индоловый алкалоид. Стрихнин и другие препараты чилибухи возбуждают ЦНС и в первую очередь повышают рефлекторную возбудимость. Под влиянием стрихнина рефлекторные реакции становятся более генерализованными, при больших дозах стрихнина различные раздражители вызывают появление сильных болезненных тетанических судорог.

В терапевтических дозах стрихнин оказывает стимулирующее действие на органы чувств (обостряет зрение, вкус, слух, тактильное чувство), возбуждает сосудодвигательный и дыхательный центры, тонизирует скелетную мускулатуру, а также мышцу сердца, стимулирует процессы обмена, повышает чувствительность сетчатки глаза.

Действие стрихнина связано с облегчением проведения возбуждения в

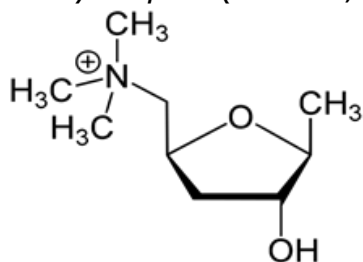
РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

межнейронных синапсах спинного мозга. Он действует преимущественно в области вставочных нейронов. По современным представлениям стрихнин блокирует действие аминокислотных нейромедиаторов, главным образом, глицина, играющих роль тормозящих факторов в передаче возбуждения в постсинаптических нервных окончаниях в спинном мозге. Блокируя торможение, стрихнин оказывает таким образом «возбуждающий» эффект.

Применяют стрихнин как тонизирующее средство при общем понижении процессов обмена, быстрой утомляемости, гипотонической болезни, ослаблении сердечной деятельности на почве интоксикаций⁹ и инфекций, при некоторых функциональных нарушениях зрительного аппарата (амблиопия, амавроз и др.); при парезах и параличах (в частности, дифтерийного происхождения у детей), при атонии желудка и т.п. Ранее им широко пользовались для лечения острых отравлений барбитуратами; теперь для этой цели в основном применяется бемегрид.

При передозировке возможны напряжение лицевых, затылочных и других мышц, затруднение дыхания, в тяжелых случаях – тетанические судороги.

2. Мускарин ($LD = 0,525$ г):

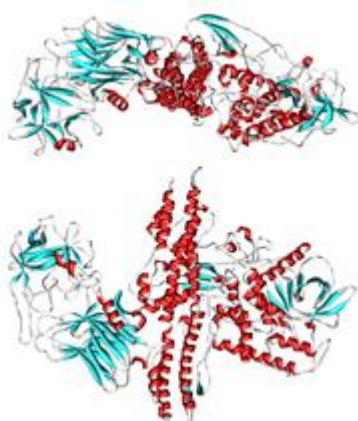


Алкалоид, содержащийся в грибах. В мухоморах содержание мускарина не превышает 0,02%. Мускарин также получают синтетическим путем.

Мускарин избирательно возбуждает холинергические рецепторы, расположенные на постсинаптических мембранах клеток различных органов у окончаний постганглионарных холинергических нервов. Именно поэтому такие рецепторы называют *M-рецепторами*, или *мускариновыми рецепторами*. Вещества, которые возбуждают такие рецепторы, называют *мускариноподобными*, или *M-холиномиметиками*, а вещества, подавляющие их активность – *M-холиноблокаторами*. Характерным представителем M-холиноблокаторов является *атропин*.

В отличие от *ацеклидина* и *пилокарпина*, мускарин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поскольку является четвертичным амином.

3. Ботулотоксин ($LD = 28$ мг):



Ботулотоксин ($C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$) представляет собой сильнейший яд органического происхождения. Ботулотоксин является одним из самых сложных белков, синтезируемых живым организмом. Его масса составляет около 150000 а.е.м., что в три раза превосходит типичный размер белковой цепи, немногие белки (например, *титин*) превышают этот средний размер. Размер молекулы ботулотоксина приближается к верхнему пределу возможных масс белков.

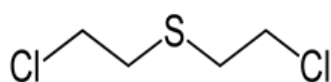
Наиболее близким к ботулотоксину ядом как по структуре, так и по силе является *тетаноспазмин*. Он вырабатывается другим видом клостридий – *Clostridium te-*

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

tani, возбудителем столбняка. Тем не менее он уступает ботулотоксину в ядовитости вследствие более низкой молекулярной массы – 140000 а.е.м.

Клостридии ботулинум, будучи строгими анаэробами, способны размножаться только в условиях полного отсутствия кислорода. Как правило, это консервированные и колбасные изделия (особенно консервированные жареные грибы и заготовленные большими кусками мясо и рыба с повреждениями на поверхности). Вырабатываемый бактериями при размножении экзотоксин попадает в организм вместе с пищей, всасываясь в желудочно-кишечном тракте и воздействуя при этом на нервную систему, вызывает нарушения в работе черепных нервов, скелетной мускулатуры, нервных центров сердца. Характерны глазная симптоматика (туман, мушки перед глазами, мидриаз и анизокория зрачков, косоглазие), позднее присоединяются бульбарные симптомы (нарушение речи и глотания, маскообразное лицо). Смерть наступает от гипоксии, вызванной нарушением обменных процессов кислорода, асфиксией дыхательных путей, параличом дыхательной мускулатуры и сердечной мышцы.

Искусственные токсины¹⁰. Иприт:



Иприт (горчичный газ) – это боевое отравляющее вещество (ОВ) кожно-нарывного действия, по механизму действия – ОВ цитотоксического действия, алкилирующий агент.

Механизм токсического действия иприта включает в себя несколько этапов:

1. Алкилирование пуриновых оснований нуклеотидов.
2. Образование ковалентных связей с белками.
3. Ингибирование ряда ферментов.
4. Активация перекисных процессов, угнетение антиоксидантных систем.
5. Угнетение обмена веществ.

Иприт обладает поражающим действием при любых путях проникновения в организм. Поражения слизистых оболочек глаз, носоглотки и верхних дыхательных путей проявляются даже при незначительных концентрациях иприта. При более высоких концентрациях наряду с местными поражениями происходит общее отравление организма. Иприт имеет скрытый период действия (2–8 ч) и обладает кумулятивностью¹¹.

В момент контакта с ипритом раздражение кожи и болевые эффекты отсутствуют. Пораженные ипритом места предрасположены к инфекции. Поражение кожи начинается с покраснения, которое проявляется через 2–6 ч после воздействия иприта. Через сутки на месте покраснения образуются мелкие пузыри, наполненные желтой прозрачной жидкостью, в последующем сливающиеся. Через 2–3 дня пузыри лопаются и образуется заживающая только через 20–30 суток язва. Если в язву попадает инфекция, то заживление может затянуться до 2–3 месяцев.

При вдыхании паров или аэрозоля иприта первые признаки поражения проявляются через несколько часов в виде сухости и жжения в носоглотке, затем наступает сильный отек слизистой оболочки носоглотки, сопровождающийся гнойными выделениями. В тяжелых случаях развивается воспаление легких,

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

смерть наступает на 3–4-й день от удушья.

Особенно чувствительны к парам иприта глаза. При воздействии паров иприта на глаза появляется ощущение песка в глазах, слезотечение, светобоязнь, затем происходят покраснение и отек слизистой оболочки глаз и век, сопровождающийся обильным выделением гноя.

Радиоизотопы. Протактиний:

Протактиний и его соединения чрезвычайно радиоактивны и радиотоксичны. При одинаковой концентрации содержащийся в воздухе протактиний-231 (в виде аэрозолей) в 250 миллионов раз токсичнее синильной кислоты.

Летальная доза (LD_{50}) составляет 0,000004 мкг/кг.

Максимальное безопасное количество протактиния при попадании в организм человека составляет 0,03 мкюри, что соответствует 0,5 мкг.

Механизм воздействия наркотиков:

Практически все наркотики прямо или косвенно нацелены на «систему поощрения» мозга, увеличивая в 5–10 раз поток нейромедиаторов типа дофамина и серотонина в постсинаптических нейронах. Эти нейромедиаторы вызывают чувство удовольствия, влияют на процессы мотивации и обучения. Они натурально вырабатываются в больших количествах во время позитивного поощрения человека опыта – типа секса, вкусной еды, приятных телесных ощущений, а также стимуляторов, ассоциированных с ними. Нейробиологические опыты показали, что даже воспоминания о позитивном поощрении могут увеличить уровень дофамина. Поэтому нейромедиаторы используются мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия.

Однако наркотики определенным образом обманывают природную «систему поощрения», позволяя пользователю добиться выброса дофамина и получить чувство удовольствия искусственными методами. Например, амфетамин напрямую стимулирует выброс дофамина, воздействуя на механизм его транспортировки. Другие наркотики, подобные кокаину и различным психостимуляторам – блокируют природные механизмы обратного захвата дофамина, увеличивая его концентрацию в синаптическом пространстве. Морфий и никотин имитируют натуральные нейромедиаторы, а алкоголь блокирует антагонисты¹² дофамина. Если пациент продолжает стимулировать свою «систему поощрения», то постепенно мозг адаптируется к чрезмерному потоку дофамина, производя меньше нейромедиатора и уменьшая количество рецепторов в «системе поощрения», побуждая пользователей увеличивать дозу для получения прежнего эффекта (рис. 13.3).

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

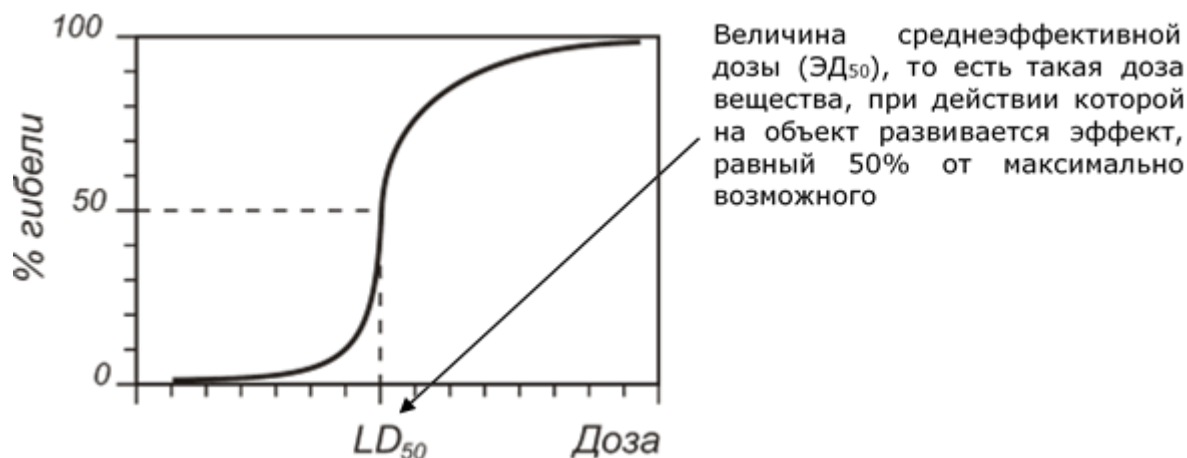


Рис. 13.3. Кривая «доза–эффект».

Показывает: с увеличением дозы, степень повреждения системы увеличивается

Классификация наркотиков:

Все наркотические вещества по способу и эффекту воздействия можно разделить на следующие группы (рис. 13.4):

1. Галлюциногены: вещества, способные вызывать не только эйфорию, но и галлюцинации (*LSD, каннабиноиды, кетамин, мескалин, псилоцибин, фенциклидин, диметилтриптамин*).

2. Опиоиды: вещества, влияющие на μ -опиоидные рецепторы¹³ и являющиеся по своему клиническому эффекту наркотическими анальгетиками, вызывающими эйфорию в сочетании с успокоением (*героин, дезоморфин, кодеин, метадон, морфин, опиум, фентанил*).

3. Психостимуляторы: вещества, также вызывающие эйфорию, но в сочетании с возбуждением нервной системы (*амфетамин, катион, кокаин, MDA, метамфетамин, метилфенидат, меткатинон, никотин, экстази, эфедрин*).

4. Депрессанты: вещества, угнетающие ЦНС или подавляющие и снижающие некоторые аспекты ее деятельности (*барбитураты, бензодиазепины, бутират*).

5. Антидепрессанты: вещества, блокирующие распад или обратный нейронный захват аминов (*серотонина, норадреналина, дофамина, фенилэтиламина* и др.) под действием моноаминоксидаз (коаксил).

6. Ингалянты (ЛНДВ): летучие наркотически действующие вещества в форме газа или летучих жидкостей, которые вдыхаются в целях достижения эйфории и галлюциногенного эффекта, такой вид наркомании называется токсикомания (*закись азота, некоторые ароматические и алифатические углеводороды*).

Ниже более подробно рассмотрено действие на человека *LSD, героина* и *амфетамина*.

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

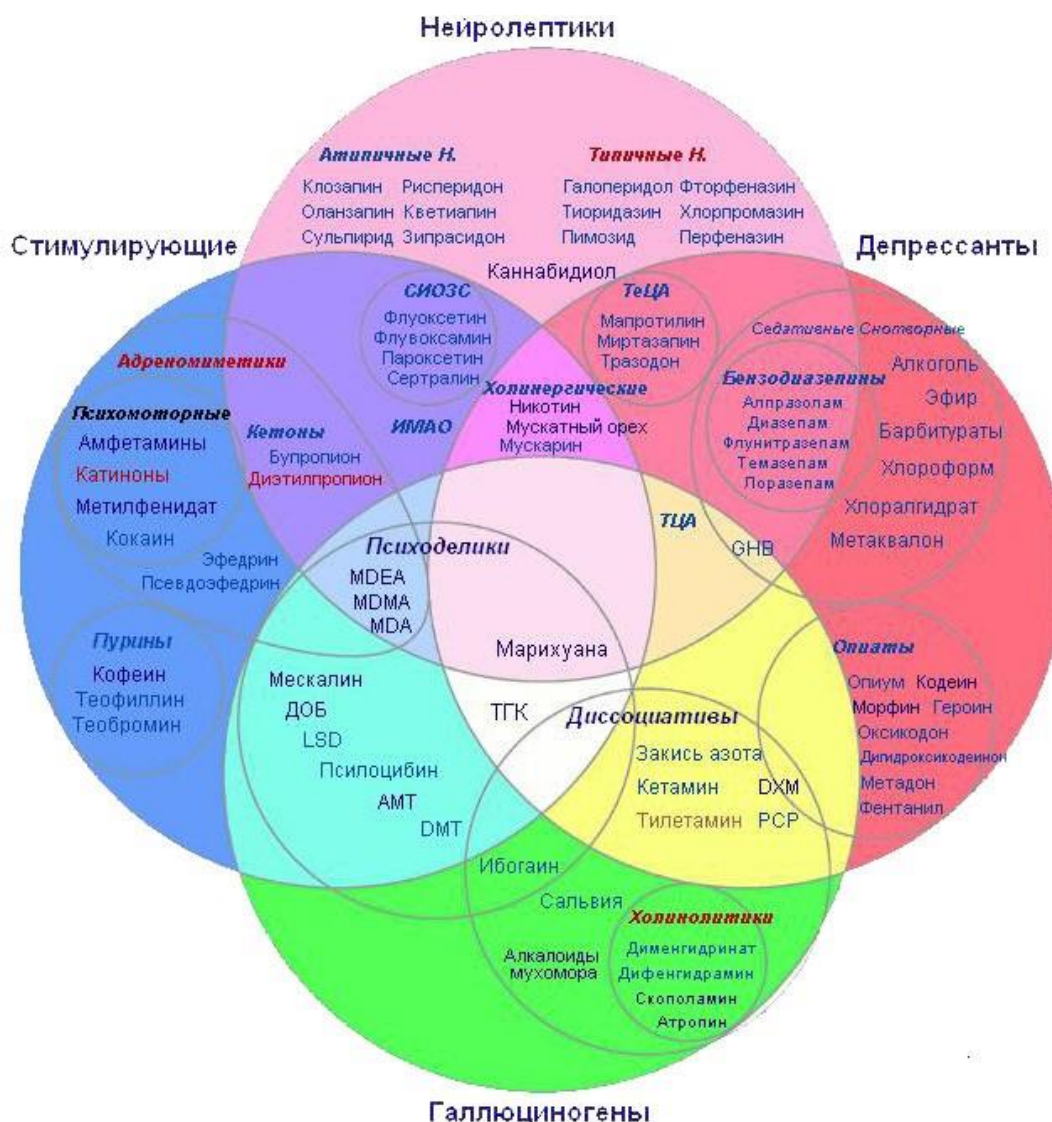
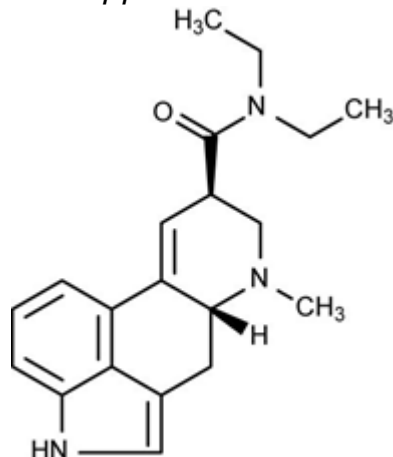


Рис. 13.4. Классификация наркотиков по действию на организм

Действие LSD:



LSD (от нем. *Lysergsäurediethylamid* – диэтиламид d-лизергиновой кислоты) – это полусинтетическое психоактивное вещество семейства лизергамидов.

Молекула ЛСД состоит из индольного ядра с присоединенным тетрациклическим кольцом. Атомы углерода C₅ и C₈ в молекуле асимметричны, в связи с чем возможно образование четырех стереоизомеров, из которых только один – D-LSD – обладает психоактивными свойствами.

Действие ЛСД продолжается 6–12 ч в зависимости от потребленной дозы, массы тела, возраста и индивидуальной переносимости препарата, однако в некоторых случаях различные изменения в восприятии могут спонтанно проявляться в течение нескольких дней. Согласно самым последним исследованиям, действие ЛСД продолжается не дольше, чем период, при котором вещество обнаружива-

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

ется в крови, что опровергает более ранние теории и распространенные мнения об обратном. По разным источникам, период полувыведения ЛСД равен от 175 мин до 5 ч. Пиковая концентрация ЛСД в крови (C_{\max}) наблюдается через 3 ч после приема.

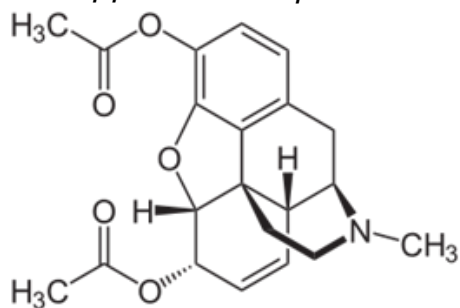
Биохимический механизм действия ЛСД сложен и на настоящий момент еще не выяснен до конца. Диэтиламид лизергиновой кислоты является структурным аналогом серотонина. ЛСД воздействует на большое количество G-белковых¹⁴ рецепторов, все подвиды дофаминовых рецепторов, все подвиды адренорецепторов, а также на ряд других. ЛСД связывается практически со всеми серотониновыми рецепторами, исключая 5-HT₃ и 5-HT₄. Однако нужно учитывать, что для большинства этих рецепторов ЛСД не вызывает их активации ввиду небольших концентраций в синапсах для типичных доз. Существует как минимум *четыре гипотезы о механизме воздействия ЛСД на мозг*:

- 1) ЛСД – пресинаптический ингибитор 5-НТ нейронов;
- 2) ЛСД – постсинаптический антагонист 5-НТ₂ рецепторов;
- 3) ЛСД – постсинаптический частичный агонист 5-НТ рецепторов;
- 4) ЛСД – постсинаптический антагонист 5-НТ₁ рецепторов.

Ни одна из этих гипотез не опровергнута и не доказана. Существуют только частичные доказательства или опровержения. Достоверных исследований слишком мало, и большинство из них датируются серединой XX века. Достаточно подробное исследование эффектов ЛСД было выполнено *Бэри Якобсом* путем экспериментов над мышами, которым были вживлены электроды в основание мозгового ствола. Для доз ЛСД, при которых наблюдалось влияние на поведение мышей, наблюдалась полная блокировка активности дорсального шва, что эффективно означает полное отключение источника эндогенного серотонина для конечного мозга¹⁵.

ЛСД вызывает временное изменение психики, и оно может быть довольно серьезным. Человек под воздействием препарата может не полностью отдавать себе отчет в происходящих событиях, поэтому особенно опасно принимать ЛСД во время вождения автомобиля, так как это может вызвать аварии и травматизм. Находясь под действием вещества, человек, будучи охваченным чувством неуязвимости и всемогущества, может выйти на дорогу перед движущимся автомобилем или выпрыгнуть из окна, полагая, что в состоянии летать.

Действие героина:



Героин – это полусинтетический опиоидный наркотик, в конце XIX – начале XX в. применявшийся в качестве лекарственного средства. В настоящее время большая часть опиоидных наркоманов употребляет именно героин, это связано с его выраженным наркотическим действием, относительной дешевизной и быстро развивающейся физической и психологической зависимостью.

Механизм действия героина во многом определяется профилем действия морфина как типичного опиоида, обладающего высоким сродством к μ_1 - и μ_2 -опиатным рецепторам. Сам героин обладает сравни-

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

тельно низким сродством к μ -опиатным рецепторам. Однако при внутривенном введении, в отличие от гидроморфина и оксиморфина, диацетилморфин вызывает более сильный выброс гистамина, вызывая более выраженное чувство «подъема», а в некоторых случаях также чувство зуда.

μ -опиоидные рецепторы у млекопитающих имеются в головном и спинном мозге, а также в кишечнике. В головном мозге они сосредоточены в сером веществе среднего мозга вокруг силвиева водопровода, в обонятельных луковицах, прилежащем ядре, некоторых слоях коры конечного мозга, а также в некоторых ядрах миндалины и нейронах солитарного тракта. В основном они расположены пресинаптически. Они представляют собой метаботропные GPCR-рецепторы – рецепторы, сопряженные с G-белками, которые в норме активируются эндорфинами. Эндорфины являются частью противоболевой системы, призванной контролировать уровень болевых ощущений. Метаболиты героина связываются с опиоидными рецепторами. Они могут вызывать изменения в возбудимости нейронов, стимулируя пресинаптическое выделение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Хотя ГАМК – тормозной медиатор, конечный эффект зависит от отдела нервной системы и состояния постсинаптических нейронов. Кроме того, в случае μ -опиоидных рецепторов он зависит от конкретного агониста.

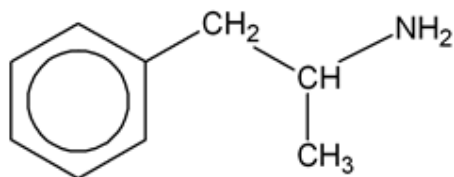
Все опиаты, в том числе и героин, имеют определенное структурное сходство с эндорфинами. У эндогенных (произведенных организмом) опиатов структура молекулы позволяет точно взаимодействовать с нужным рецептором. У экзогенных совпадение молекулы и рецептора относительно невелико, что значительно сказывается на эффективности их действия и селективности. Эндорфины, в зависимости от типа, действуют на строго заданную группу рецепторов, а опиаты – на все сразу. По сравнению с эндорфинами для достижения одинакового эффекта необходимая доза опиатов должна быть больше.

Значительную популярность в среде наркоманов, по сравнению с другими опиатами, героин получил благодаря в несколько раз более выраженному, чем у морфина, наркотическому действию. Воздействие метаболитов морфина на μ -опиатные рецепторы вызывает чувство эйфории, обуславливает анальгетическое и антианксиотическое (снятие тревожности) действие наркотика. Морфин также связывается с δ - и κ -опиоидными рецепторами. Есть данные, что 6-МAM связывается с подтипом μ -опиоидных рецепторов, с которыми связывается метаболит морфина морфин-6 β -глюкуронид, но не сам морфин. Вклад этих рецепторов в общее фармакологическое действие героина остается неизвестным.

При длительном приеме опиатов количество опиоидных рецепторов в мозге снижается, что является основным механизмом привыкания и зависимости от героина. Дополнительными механизмами привыкания может быть усиление выработки глутамата (возбуждающего медиатора) и глутаматергической передачи сигналов в мозге, снижение выработки эндорфинов, регуляция активности опиоидных рецепторов. При этом прекращение приема наркотика вызывает ряд крайне болезненных симптомов – тревожность, мышечные судороги, бессонницу и др. В зависимости от длительности употребления наркотика и других факторов ломка наступает через 4–24 часа после приема последней дозы диацетилморфина.

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

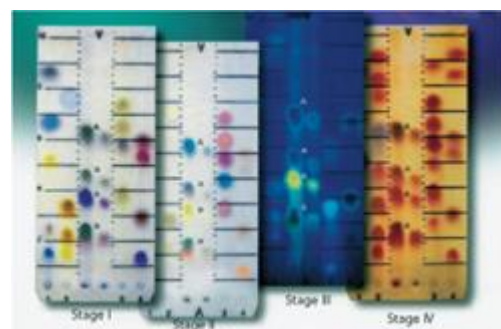
Действие амфетамина:



Амфетамин – это стимулятор ЦНС, производное фенилэтиламина, является популярным рекреационным психоактивным веществом¹⁶, способным вызывать психологическую зависимость. Во многих странах также находит ограниченное применение в медицине при лечении СДВГ¹⁷ и нарколепсии.

Действие амфетамина основано на увеличении выброса катехоламинов, в особенности дофамина и норадреналина, из пресинаптических окончаний. При нормальной работе дофаминергического синапса выброс дофамина в синаптическую щель осуществляется посредством экзоцитоза¹⁸ везикул, содержащих дофамин. После этого происходит обратный захват дофамина в клетку: транспортер DAT (дофаминный транспортер) перемещает дофамин из синаптической щели в цитоплазму, а транспортер VMAT (везикулярный транспортер моноаминов) – из цитоплазмы в везикулу. При проникновении в клетку амфетамина, транспортеры начинают работать в противоположном направлении, перемещая дофамин из везикулы в цитоплазму и далее в синаптическую щель. В результате концентрация дофамина в синаптической щели возрастает, хотя обычный (везикулярный) механизм выброса нейромедиатора уменьшается.

При регулярном употреблении амфетамина ко многим его эффектам, таким как улучшение настроения, действие на сердечно-сосудистую систему и подавление аппетита, развивается толерантность¹⁹, в связи с чем принимающие амфетамин вынуждены постоянно увеличивать дозу, доходя до 250–1000 мг амфетамина ежедневно.



Диагностическая система Toxi-Lab, производства фирмы «Varian, Inc.», США, представляет собой полный комплект принадлежностей, реактивов, стандартных образцов, контролей и методик для скринингового определения следов более 700 наркотических веществ и их метаболитов в биологических жидкостях методом тонкослойной хроматографии

Сферы применения наркотиков и ядов

Сильнодействующие ядовитые вещества широко применяются в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и ветеринарии.

Промышленные яды – это большая группа токсических веществ и соединений, которые используются в промышленности в качестве исходного сырья или образуются в условиях промышленного производства в результате различных химических реакций. Эти яды многообразны по химической структуре и физическим свойствам. В их число входят неорганические, органические и элементоорганические вещества и соединения, которые могут быть газообразными,

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

жидкими и твердыми.

Особенностью некоторых промышленных ядов является их *политропный характер действия*, то есть способность одновременно вызывать поражение нескольких органов и систем организма. Большинство ядов воздействует преимущественно на определенные системы. В связи с этим их условно разделяют на следующие *основные группы*: *вещества раздражающего действия*, поражающие главным образом органы дыхания и кожу, *нейротропные, гепатотропные, гематотоксичные и нефротоксичные вещества, промышленные аллергены и промышленные канцерогены*.



Хранение промышленных ядов

Главной *профилактической мерой*, направленной на предотвращение возможных *профессиональных отравлений*, является установление и соблюдение не опасных для человека предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Важная роль в профилактике профессиональных отравлений принадлежит организации предварительных (при поступлении на работу) и периодических медосмотров на производствах с вредными условиями труда.

Предусмотрено использование средств групповой и индивидуальной защиты: изолирующих устройств, скафандров, респираторов, противогазов, защитной одежды, обуви, очков, перчаток, защитных дерматологических средств. Цеха, где возможен контакт с токсическими веществами, должны быть оснащены аптечками для оказания первой помощи, снабженными лекарственными средствами, подобранными с учетом возможных форм отравлений на данном производстве.

Ядохимикаты сельскохозяйственные (пестициды, агрохимикаты) – это химические вещества, применяемые в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями и болезнями растений, для уничтожения сорных трав.

Существуют различные способы применения сельскохозяйственных ядохимикатов. К ним относятся: опыливание или опудривание растений чистыми ядохимикатами, находящимися в порошкообразном состоянии, или дустами – порошкообразными смесями, содержащими наряду с пестицидом (действующее начало) также и наполнитель (тальк, каолин, зола), гранулированными препаратами (зернистыми); опрыскивание растворами пестицидов в воде или органических растворителях; опрыскивание суспензиями в тех случаях, когда агрохимикат в твердом виде не растворяется в воде и образует в ней однородную взвесь твердых частиц; опрыскивание эмульсиями в тех случаях, когда ядохимикат, представляющий собой жидкость, не растворяется в воде, а образует в ней однородную взвесь капелек; применение аэрозолей или искусственных туманов и дымов; фумигация – обработка газами или парами; применение отравленных приманок.

В природе имеется множество ядовитых веществ, которые могут причинить немало вреда, однако при правильном и мудром использовании в определенных количествах эти яды могут принести не вред, а пользу. В **лекарственной промышленности** часто используют яд животных и растений для лечения целого

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

ряда заболеваний:

- *варфарин* является эффективным и сравнительно безопасным средством для предотвращения тромбоза и эмболии;

- *яд некоторых конусовых улиток*, например, конуса-мага, является эффективным болеутоляющим средством, не вызывающим привыкания, которой в тысячу раз мощнее морфия и может его заменить. Болеутоляющий препарат *зиконотид* получают из токсинов конуса. Также некоторые компоненты этого яда сегодня тестируются для создания лекарства против болезни Альцгеймера, Паркинсона и эпилепсии;

- *лекарства из аконита* продолжают принимать, но редко, для лечения простуд, воспаления легких, ангины, ларингита, крупа и астмы;

- *лекарственный препарат из наперстянки* называется *дигиталин*. Он используется для усиления сердечной сократимости и для того, чтобы контролировать сердечный ритм, особенно при аномальной фибрилляции предсердий;

- *яд мокассинового щитомордника* содержит протеин *Contortrostatin*, который останавливает рост клеток рака, а также препятствует распространению опухоли в другие части тела;

- *инъекции с атропином* используют для лечения брадикардии (замедленный сердечный ритм), асистолии и других проблем с сердцем. Также атропин находит применение в лечении большого списка заболеваний, его применяют даже против повышенного потоотделения;

- *яд опасного паукообразного – желтого скорпиона* – возможно, поможет в борьбе с раком;

- *протеин яда паука – чилийского розового птицеда* для борьбы со смертью от сердечных приступов;

- *алкалоиды спорыньи* используются в таком лекарственном препарате, как *кафергот*, который содержит кофеин, эрготамин или эрголин. Оно помогает при лечении головных болей при мигренях. Также этот яд применяют для лечения болезни Паркинсона.

Токсикология ветеринарная (от греч. *toxikon* – яд; *logos* – учение) – это наука, изучающая свойства ядовитых веществ и их действие на организм животных (сельскохозяйственных, промысловых, рыб, пчел), пути превращения яда в организме, его накопление в органах и тканях, выделение с молоком и яйцами, влияние на потомство и продуктивные качества животных. В задачу токсикологической ветеринарии входит также разработка методов диагностики, профилактики и лечения отравлений животных, установление МДУ остаточных количеств химических соединений в кормах, сырых животных продуктах и разработка методов их анализа, проведение токсикологической ветеринарно-санационной оценки кормов, загрязненных химическими веществами, в том числе пестицидами. В зависимости от происхождения и характера яда различают *фитотоксикологию* (яды растительного происхождения), *микотоксикологию* (яды патогенных грибов), *токси-*



Использование ядов для
лечения животных

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

кологию пестицидов, тяжелых металлов, минеральных удобрений, полимерных и пластических масс и др. Токсикологическая ветеринария тесно связана с ветеринарной фармакологией, биохимией, клинической диагностикой, терапией, патологической анатомией, ветеринарно-санитарной экспертизой, иммунологией, микробиологией и др.

Медицинское использование наркотиков:

Во всех традиционных обществах, включая средневековую Западную Европу, наркотики потребляли главным образом как лекарство либо как стимулятор (например, для воинов перед боем).

В XIX веке в Европе и Америке был широко распространен *лауданум* – спиртовая настойка опиума, служившая успокаивающим и обезболивающим средством. Вплоть до начала XX века многие наркотические препараты свободно продавались в аптеках как болеутоляющие или снотворные лекарства. Лекарственное применение наркотиков продолжалось и впоследствии, хотя запрещение наркотиков сильно снизило возможности их медицинского применения.

Для снятия сильной боли врачи применяют морфин и некоторые другие морфиноподобные препараты. В ряде европейских стран безнадежным раковым больным, которые содержатся в специальных клиниках, вводят героин, который, как считают, по эффективности не уступает морфину, но оказывает меньше побочных эффектов. Вероятно, опиоидные болеутоляющие препараты могли бы и чаще использоваться для облегчения страданий хронически или безнадежно больных, если бы не опасения врачей и пациентов, что длительное назначение опиатов обязательно приведет к формированию зависимости. Как показывают современные исследования, такие опасения преувеличивают реальную опасность, но, тем не менее, часто оказываются определяющими в выборе обезболивающего препарата. Другим фактором, сдерживающим использование опиатов в медицине, являются законодательные ограничения, которые в некоторых странах не дают права использовать наркотики в приватной врачебной практике, запрещают назначать их наркозависимым и т.п.

Есть и другие области лекарственного применения наркотических средств. Так, для лечения поноса больше трех столетий использовали *парегорик* – камфорную настойку опия, ароматизированную анисом (теперь она вытеснена синтетическими опиоидами). Для подавления кашля можно использовать различные опиоидные препараты (чаще всего применяют *кодеин*, поскольку он практически не вызывает пристрастия). Есть отдельные данные, что опиатные препараты (*бупренорфин*) оказывают положительное воздействие в лечении резистентных депрессивных состояний.

Использование наркотиков-опиатов как болеутоляющих средств основано на том, что ощущение боли складывается из двух компонентов – сенсорного (физическое восприятие боли) и эмоционального (страдание). Наркотики подавляют оба этих компонента. Воздействие наркотиков зависит от наличия в разных нервных клетках (нейронах) особых рецепторов (веществ, избирательно реагирующих на разные химические вещества). В дозах, применяемых для обезболивания, наркотики-опиаты тормозят проведение болевых сигналов, но не влияют на нервные клетки, передающие сигналы от органов чувств (осязание, вкус, зрение и слух), так как количество опиоидных рецепторов в этих нейронах невелико.

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

Однако ряд нейронов, не участвующих в восприятии боли, а опосредующих иные физиологические процессы, содержит один или несколько типов опиатных рецепторов. Именно поэтому опиоиды не только оказывают обезболивающее действие, но в качестве побочного эффекта нередко вызывают запор, тошноту и рвоту, тормозят мочеиспускание, изменяют содержание в крови некоторых гормонов, угнетают, а иногда полностью блокируют дыхание.

Препараты, изготавливаемые из листьев коки и из конопли, также имеют медицинское применение.

К сожалению, запрет наркотиков из-за распространения наркомании привел к свертыванию медицинского использования природных наркотических веществ.

Одной из сфер применения веществ отнесенных к наркотикам в медицине является их применение в лечении больных синдромом зависимости. Речь идет о заместительной терапии. Этот метод лечения широко применяется для лечения зависимости от героина. Замещающим препаратом в этом случае является метадон. Принимая метадон под контролем врача, наркоман не испытывает физической потребности в героине, у него нет «ломки». Использование метадона позволяет многим наркоманам иметь постоянную работу и справляться с обычными ежедневными делами, освободится от вынужденных связей с криминальной средой. Следует учитывать, что прием метадона поддерживает опиоидную зависимость, и внезапное прекращение приема метадона приводит к состоянию отмены («ломки»), что в свою очередь с большой долей вероятности приводит пациента к рецидиву. Поэтому прекращение заместительной терапии должно происходить постепенно, через ступенчатое снижение дозы и при хорошей установке пациента на полный отказ от приема препарата.

Наркотики и яды в России и мире

Ядовитые вещества – это вещества, оказывающие токсическое (отравляющее) воздействие на организм человека. Даже при употреблении малых доз они могут вызвать тяжелое отравление или причинить смерть. Отнесение вещества к числу ядовитых веществ требует обязательного производства экспертизы. Список ядовитых веществ составлен Постоянным комитетом по контролю наркотиков при Министерстве здравоохранения и медицинской промышленности РФ по состоянию на 1 января 1994 года. В него включены лекарственные, а также другие синтетические и природные вещества, не разрешенные в качестве лекарственных средств. Список №2 – «ядовитых» веществ включает более 60 наименований. Среди них – метиловый спирт, пчелиный яд очищенный, некоторые соединения ртути, синильная кислота, стрихнин, фенол, цианистый калий, яд змеиный. Ядовитые вещества следует отличать от сильнодействующих веществ (Список №1), наркотических средств и психотропных веществ (Список №3). Незаконный оборот ядовитых веществ в целях сбыта запрещен ст. 234 УК РФ. В частности, незаконные изготовление, переработка, приобретение, хранение, пере-

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

возка или пересылка в целях сбыта, а равно незаконный сбыт ядовитых веществ, не являющихся наркотическими средствами или психотропными веществами, либо оборудования для их изготовления или переработки (ч. 1 ст. 234 УК РФ). Сбыт – это действия по реализации другим лицам ядовитых веществ, путем продажи, дарения, мены, дачи взаймы, введения инъекций и т.д. Состав преступления – формальный. Незаконный оборот ядовитых веществ совершается с прямым умыслом и с целью сбыта. Субъект преступления – вменяемое лицо, достигшее 16-летнего возраста. Предусмотрено более строгое наказание за деяние, если оно совершено группой лиц по предварительному сговору, неоднократно, организованной группой. Уголовно наказуемо также нарушение правил производства, приобретения, хранения, учета, отпуска, перевозки или пересылки ядовитых веществ, если это повлекло их хищение либо причинение иного существенного вреда (ч. 4 ст. 234 УК РФ).

В основные действующие нормативные акты в области регулирования ввоза и вывоза сильнодействующих и ядовитых веществ, не являющихся прекурсорами наркотических средств и психотропных веществ, в 2003–2011 гг. многократно вносились существенные изменения. Также в рамках функционирования Таможенного союза России, Беларуси и Казахстана действуют межгосударственные документы касательно ввоза и вывоза сильнодействующих и ядовитых веществ.

Интересный факт

Дети с высоким коэффициентом интеллекта в полтора–два раза чаще своих менее интеллектуально развитых сверстников начинают впоследствии употреблять запрещенные препараты, что показало исследование почти 8000 человек в 2011 году. Однако среди них нет веществ, которые традиционно относятся в медицине к наркотикам: более высокий уровень IQ в пятилетнем возрасте был связан с повышением частоты употребления каннабиса и кокаина у женщин, амфетамина, экстази, и сочетания нескольких психоактивных веществ – у мужчин. Умственный коэффициент, измеренный в десятилетнем возрасте, также положительно коррелирует с использованием данных препаратов. В то же время не было обнаружено связи употребления данных препаратов с психологическим стрессом в детстве и с социоэкономическими показателями (уровень образования, дохода, и социальный класс) в тридцатилетнем возрасте.

Взгляд на запретительную политику неоднозначен. Многие исследователи указывают (и это, зачастую, подтверждается историей), что запрет привел не к снижению, а к увеличению потребления вышеозначенных препаратов из-за сверхприбылей незаконного оборота. Более того, иногда имеет место миграция с запрещенных (и от этого дорогих и криминально опасных) известных препаратов на незапрещенные – малоизученные, вновь изобретенные, синтетические наркотические вещества. Кроме того, борьба с распространением наркотиков является благодатной почвой для коррупции и злоупотребления властью во многих странах мира.

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

В марте 2009 года опубликован Доклад Директора–исполнителя Управления ООН по наркотикам и преступности под характерным названием: «Организованная преступность и угроза безопасности. Борьба с разрушительным последствием контроля над наркотиками», где, в частности, говорится: «За годы существования международного контроля численность потребителей запрещенных наркотиков существенно сократилась, и в современном мире они составляют лишь малую часть взрослого населения, причем их значительно меньше, чем потребителей других аддиктивных веществ, таких, как табак и алкоголь. Этот неоспоримый успех имеет также одно трагическое и неожиданное последствие – колоссальное расширение криминального рынка. Если не будут приняты соответствующие меры, этот криминальный рынок сведет на нет многие блага контроля над наркотиками».

Глобальная комиссия по вопросам наркополитики, в состав которой входит *Кофи Аннан*, бывший Генеральный секретарь ООН, *Луиза Арбур*, бывший Верховный комиссар ООН по правам человека, бывшие президенты Мексики, Колумбии и Бразилии, экс-премьер Греции, латиноамериканские писатели *Варгас Льюис* и *Карлос Фуэнтес* и др., в 2011 году в своем докладе констатировала неудачу в борьбе с наркомафией: «Несмотря на огромные затраты средств на уголовные преследования и репрессивные меры в отношении производителей наркотиков, наркоторговцев и потребителей запрещенных наркотических средств, сейчас уже очевидно, что реально сократить предложение или потребление наркотиков не удалось. Любая якобы одержанная победа над одним источником поступления наркотиков или над одной распространяющей их организацией почти мгновенно аннулируется появлением других источников и торговцев. Репрессии в отношении потребителей мешают проводить мероприятия по охране здоровья, направленные на снижение распространения ВИЧ/СПИДа, числа передозировок со смертельным исходом и других вредных последствий употребления наркотиков. Государство расходует деньги на реализацию бесполезных стратегий по сокращению предложения наркотиков и на содержание людей в местах лишения свободы вместо того, чтобы вкладывать средства в экономически эффективные и научно обоснованные меры по снижению спроса на наркотики и наносимого ими вреда».

В связи с этим Комиссия рекомендовала:

- Вместо уголовного преследования и наказания людей, употребляющих наркотики, предложить медико-профилактическую помощь и лечение тем, кто в них нуждается.
- Поощрять внедрение государствами экспериментальных моделей правового регулирования оборота наркотиков (например, каннабиса) с целью подорвать могущество организованной преступности и защитить здоровье и безопасность граждан.
- Разоблачать, а не укреплять распространенные заблуждения относительно наркорынков, наркопотребления и наркозависимости.
- Страны, которые продолжают вкладывать средства главным образом в силовые методы (вопреки фактам), должны сосредоточить репрессивные меры на борьбе с насильственными преступлениями организованных криминальных структур и крупных наркоторговцев, чтобы снизить ущерб, наносимый обществу

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

незаконным рынком наркотиков.

В 2013 году Международный центр исследований в области наркополитики (ICSDP) опубликовал в британском журнале «British Medical Journal Open» доклад, обобщающий данные, полученные семью международными системами контроля над применением лекарственных средств за предыдущие десять лет наблюдений и утверждающий, что война с наркотиками фактически проиграна. Авторы доклада утверждают, что потребление наркотиков необходимо рассматривать как проблему, лежащую в сфере здравоохранения, а не уголовного права, и что национальным правительствам, усилия которых до того времени были направлены на ликвидацию поставок наркотических средств потребителям на низовом уровне, необходимо переключиться на исследования иных подходов в решении проблемы наркомании, например, декриминализацию и ограниченную легализацию тяжелых наркотиков.

Примером разрешительной политики в области немедицинского употребления некоторых видов наркотиков могут служить Нидерланды. Сторонники разрешения наркотиков указывают на резкое снижение потребления запрещенных «тяжелых» наркотиков (таких, как героин) в сочетании с сохраняющимся или умеренно растущим потреблением разрешённых «легких» (таких, как марихуана). Стоит только заметить, что деление на «тяжелые» и «легкие» наркотики по степени их воздействия на организм неочевидно вследствие малой изученности долговременного воздействия последних на организм (так как сформировать для исследования достаточно большие группы регулярных легальных потребителей «легких» наркотиков в настоящее время в большинстве стран не представляется возможным).

Вопросы и задания

1. Что такое прекурсор? Перечислите особенности веществ, которые могут быть отнесены к прекурсорам.

2. Заполните таблицу:

Ядовитые вещества	Действие на организм
1. ...	
2. ...	

3. Каким образом можно классифицировать наркотические вещества?

4. Что такое «токсикология»? Кто автор этой теории?

5. В чем заключается цитотоксический эффект? Какой из ядов обладает цитотоксическим действием?

6. Представьте возможный цикл поступления, биотрансформации и выведения чужеродных веществ из организма. Укажите особенности образующихся продуктов.

7. Расскажите об известных вам растительных и животных источниках ядовитых веществ.

8. Какие наркотические вещества могут быть введены человеку в медикаментозных целях?

9. Составьте синквейн под названием «Стадии наркомании».

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

Глоссарий

1. Яд – вещество, приводящее в дозах, даже небольших относительно массы тела, к нарушению жизнедеятельности организма: к отравлению, интоксикации, заболеваниям и патологическим состояниям и к смертельным исходам. В промышленности яды называют токсикантами.

2. Доза – количество вещества, введенное или попавшее в организм (к единице массе тела) и приводящее к токсическому эффекту.

3. Отравления – заболевания, развивающиеся вследствие экзогенного воздействия на организм человека или животного химических соединений в количествах, вызывающих нарушения физиологических функций и создающих опасность для жизни.

4. Токсичность – способность вещества вызывать нарушение физиологических функций организма, в результате возникают симптомы интоксикации (заболевания) или гибель (интегральный показатель реакции организма на воздействие яда).

5. Наркотические средства – определенные вещества растительного или синтетического происхождения, которые оказывают стимулирующее, возбуждающее, угнетающее или галлюциногенное воздействие на центральную нервную систему.

6. Токсикология (от греч. *τοξικός* – яд; *λογος* – наука; то есть *τοξικολογία* – наука о ядах) – наука, изучающая ядовитые (токсичные) вещества, потенциальную опасность их воздействия на организмы и экосистемы, механизмы токсического действия, а также методы диагностики, профилактики и лечения развивающихся вследствие такого воздействия заболеваний.

7. Наркомания – резко выраженное влечение к наркотическим веществам, вызывающим у человека ложное ощущение благополучия, веселья, опьянение, наркотического сна.

8. LD₅₀ (ЛД₅₀) – средняя смертельная доза токсического вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы животных. Один из наиболее широко применяемых показателей опасности ядовитых и умеренно-токсичных веществ.

9. Интоксикация (от лат. *in* – в, внутрь и греч. *toxikon* – яд) – нарушение жизнедеятельности, вызванное токсическими веществами, проникшими в организм извне (экзогенная интоксикация) или образовавшимися в нем (эндогенная интоксикация).

10. Токсин – ядовитые белковые вещества, являющиеся продуктами обмена ряда микроорганизмов, а также некоторых ядовитых видов животных и растений, способные вызвать заболевание или гибель человека или животного.

11. Кумуляция – накопление биологически активного вещества (материальная кумуляция) или его эффектов (функциональная кумуляция) при повторных воздействиях.

12. Антагонист – вещество (субстрат, лиганд), которое связывается с клеточными рецепторами и снижает их ответ на естественные сигналы организма (биохимические или электрические). Например, налоксон – это антагонист морфина и других веществ, активирующих опиоидные рецепторы. Он занимает рецептор и мешает опиатам присоединяться к нему.

13. Опиоидные рецепторы (опиатные рецепторы) – разновидность рецепторов нервной системы, относящихся к рецепторам, сопряженным с G-белком. Основная

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

их функция в организме – это регулирование болевых ощущений.

14. G–белки – семейство белков, относящихся к ГТФамам и функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах. G–белки названы так, поскольку в своем сигнальном механизме они используют замену GDP на GTP как молекулярный функциональный «выключатель» для регулировки клеточных процессов.

15. Конечный мозг – самый передний отдел головного мозга. Состоит из двух полушарий большого мозга (покрытых корой), мозолистого тела, полосатого тела и обонятельного мозга. Является наиболее крупным отделом головного мозга. Это также самая развитая структура, покрывающая собой все отделы головного мозга.

16. Рекреационное использование психоактивных веществ (англ. *recreational drug use; recreational use*) представляет собой периодическое нерегулярное или эпизодическое употребление психоактивных веществ, не связанное с медицинскими показаниями, для получения удовольствия или иных целей. Это употребление зачастую связано с социальной активностью индивидуума, типичными примерами является употребление психоактивных веществ на вечеринках, в клубах. Может выделяться отдельно употребление незапрещённых и запрещённых к использованию препаратов.

17. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (англ. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*) – неврологическо-поведенческое расстройство развития, начинающееся в детском возрасте. Проявляется такими симптомами, как трудности концентрации внимания, гиперактивность и плохо управляемая импульсивность.

18. Экзоцитоз (от др.-греч. *ἔξω* – вне, снаружи; *κύτος* – клетка) – у эукариот клеточный процесс, при котором внутриклеточные везикулы (мембранные пузырьки) сливаются с внешней клеточной мембраной.

19. Толерантность – снижение или полное отсутствие нормальной реакции на какое-либо лекарственное или иное вещество, вызывающее проявление в организме определенных симптомов.

Литература

1. Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – 607 с.
2. Франке З. Химия отравляющих веществ. – М., 1973.
3. Херш С. Химическое и биологическое оружие. – М., 1970.
4. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. – М.: Воениздат, 1990.
5. Гадаскина И., Толоконцев Н. Яды – вчера и сегодня. – М., 2002.
6. Великанова Л.П., Каверина О.В., Бисалиев Р.В. Наркология. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 384 с.
7. Плетнева Т.В. (ред.). Токсикологическая химия: учебник для ВУЗов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 512 с.
8. Шабанов П.Д. Наркология. Практическое руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-

РАЗДЕЛ 13. НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА. ЯДЫ

Медиа, 2003. – 560 с.

9. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология: Руководство для врачей. – М.: Издательство «Медицина», 2008. – 640 с.

10. Научная библиотека КиберЛенинка: www.cyberleninka.ru/article/n/poryadok-vvoza-vyvoza-i-tranzita-yadovityh-veschestv#ixzz3GiuUT1SC

11. Daly J. W., Witkop B. Chemistry and Pharmacology of Frog Venoms. In Venomous Animals and Their Venoms. Vol. II. – New York: Academic Press, 1971.

12. Rózsa L., Nixdorff K. Biological Weapons in Non-Soviet Warsaw Pact Countries. – Harvard University Press, 2006.

13. Лужников Е.А. Клиническая токсикология: учебное пособие для медицинских ВУЗов. – М.: Медицина, 1999. – 414 с.

14. Хоффман А. ЛСД – мой трудный ребенок.

15. Ермаков Ю.М. и др. Наркомания и незаконный оборот наркотиков. Вопросы теории и практики противодействия: учебное пособие для ВУЗов. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2008. – 303 с.

16. Бубеев Ю.А., Козлов В.В., Круговых Н.Ф. Наркотические аддикции: профилактика и коррекция с помощью интерактивных психотехнологий. – М.: Слово, 2009. – 463 с.

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ



Автор: Ситникова Ксения Андреевна.

Область научных интересов: термодинамика сольватации азотсодержащих лигандов в бинарных неводных растворителях.

Научные достижения: публикации в ведущих российских журналах, в том числе 3 статьи на русском и английском языках, более 10 тезисов докладов; выступления на конференциях международного и российского уровней.

Введение

Питание является основой жизнедеятельности, обязательным условием нормального роста и развития организма, высокой трудоспособности и профилактики заболеваний. *Рациональное питание* строится с учетом потребностей здорового человека, в зависимости от возраста, профессии, климатических и др. условий. Основа рационального питания – *сбалансированность и правильный режим приема пищи*. Рациональное питание является средством нормализации состояния организма и поддержания его высокой трудоспособности.

Рациональное питание должно содержать:

1. Источники энергии (белки, жиры, углеводы).
2. Витамины.
3. Неорганические (минеральные) кислоты.
4. Воду.

Средняя энергетическая потребность взрослого человека в день около

Интересный факт

Рекомендуемая суточная норма потребления – это усредненное, расчетное количество потребления в пищу различных веществ живым существом в сутки, необходимое для поддержания нормального (здорового) состояния организма. Реже термин может быть употреблен для указания норм потребления непищевых веществ, например, воды и воздуха. Термин используется в медицине (диетологии), валеологии, ветеринарии.

В качестве периода используются сутки, так как большинство веществ рекомендуется употреблять регулярно и непрерывно. Суточное потребление – это гарантия непрерывного получения организмом необходимых веществ. Но некоторые вещества допускается употреблять с большей периодичностью, делая перерывы.

В пищевой промышленности для указания норм потребления пищевых продуктов, а не отдельных веществ, используется термин «*адекватная дневная норма потребления*» (АНП) или просто «*норма потребления*».

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

3000 ккал. Для получения этого количества калорий требуется 120 г белков (из них не менее половины – животных белков), 80 г жиров (не менее половины – животных) и 500 г углеводов (желательно, по большей части не крахмала и не сахара).

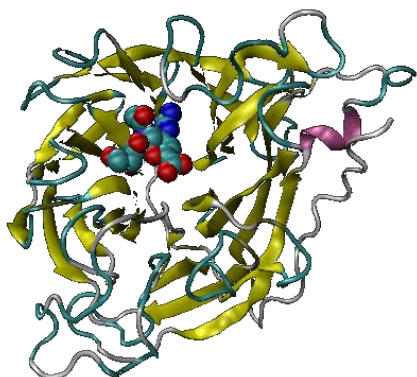
Источники энергии

Углеводы, жиры и белки являются макронутриентными веществами. Их потребление зависит от роста, возраста и пола человека и определяется в граммах.

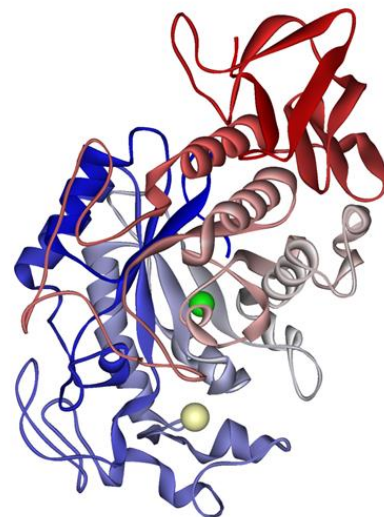
I. Углеводы:

Углеводы – это один из основных источников энергии для организма. Суточная норма углеводов – 250–550 г. В развитых странах около 40% потребления углеводов приходится на рафинированные сахара, а 60% составляет крахмал. В менее развитых странах доля крахмала возрастает. За счет углеводов образуется основная часть энергии в организме человека. Примерно 50–60% всей потребности организма в энергии удовлетворяется за счет углеводов: 1 г усвояемых организмом человека углеводов в результате биологического окисления дает ~16,9 кДж энергии.

Метаболизм углеводов: в пищеварительном тракте углеводы подвергаются гидролитическому расщеплению на моносахариды под действием специфических ферментов – *гликозидаз*. Гидролиз основных полисахаридов пищи – *крахмала* и *гликогена* – начинается в ротовой полости под действием гликозидаз слюны – *амилаз*. Поскольку время нахождения крахмала в ротовой полости и пищеводе недостаточно для полного переваривания, то его расщепления здесь происходит лишь частично: в слабощелочных условиях под действием α -амилазы слюны крахмал гидролизуются преимущественно до *декстринов* и лишь отчасти до *мальтозы*.



Модель молекулы
гликозидазы



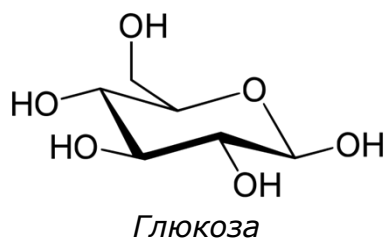
Амилаза слюны

Наиболее интенсивно процесс гидролиза углеводов протекает в двенадцатиперстной кишке, где при $\text{pH} = 7$ активно действуют гликозидазы разных типов. Здесь крахмал подвергается полному ферментативному гидролизу до мальтозы под действием кишечной амилазы, которая поступает в кишечник в составе сока поджелудочной железы. Далее образовавшиеся мальтоза, *изомальтоза*, а также поступающие с пищей *лактоза* и *сахароза* гидролизуются в кишечнике до соответствующих моносахаридов.

Углеводы можно разделить на «медленно усвояе-

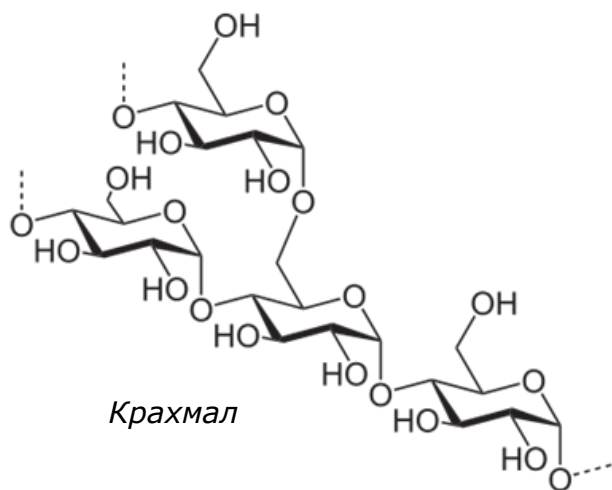
РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

мые» и «быстро усвояемые». Так, быстро усвояемые углеводы являются рафинированными (сахар), и содержатся в алкоголе, сладких мучных изделиях, газированных напитках, в конфетах и мороженом.



Повышенное количество сахара в итоге влияет на каждый орган в теле. Вначале он откладывается в печени в форме *гликогена*. Если сахар потребляется каждый день, то печень постепенно начнет увеличиваться. Когда она достигнет своего максимального объема, избыток гликогена из печени попадет в кровь в форме жирных кислот. Они разносятся по всем частям тела и

откладываются в наименее активных его участках: в области живота, бедра, груди, бедер.



Медленно усвояемые углеводы представляют собой нерафинированные соединения в виде крахмала, который содержится в овощах, разного рода макаронах и орехах, а также в цельных зернах.



Недавние эксперименты доказывают, что сложность строения молекул углеводов не влияет, ни на скорость преобразования их в глюкозу, ни на скорость усвоения организмом.

Установлено, что пик содержания сахара в крови (*гипергликемия*) наступает через полчаса после принятия натошак углеводов любого типа. Поэтому лучше говорить не о скорости усвоения углеводов, а об их влиянии на величину содержания глюкозы в крови, как это показано на рис. 14.1.

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Специалисты по питанию пришли к заключению, что углеводы надо подразделять по их так называемому *гипергликемическому потенциалу*, определяемому *гликемическим индексом*¹ (табл. 14.1). Гликемический индекс будет тем выше, чем выше гипергликемия, вызванная расщеплением углеводов. Необходимо отметить, что химическая обработка продуктов может привести к увеличению гликемического индекса.

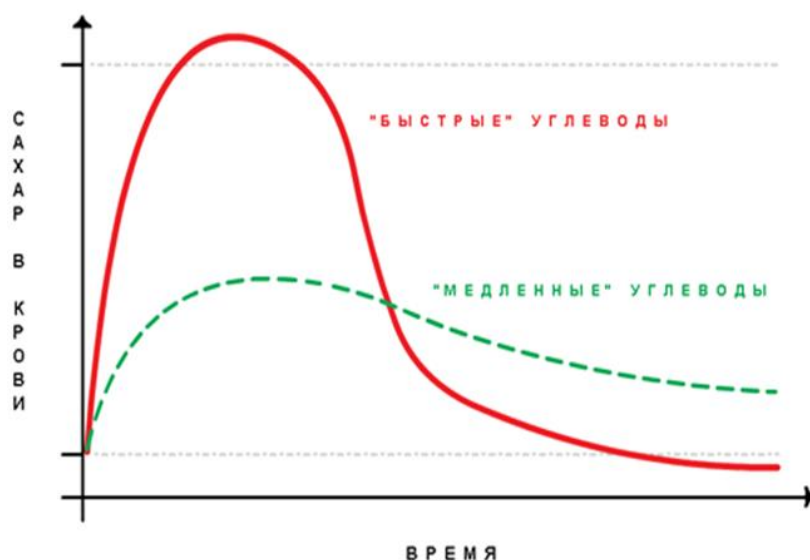


Рис. 14.1. Влияние углеводов на количество глюкозы в крови

Табл. 14.1. Некоторые углеводы с высоким и низким гликемическим индексом

Углеводы с высоким гликемическим индексом		Углеводы с низким гликемическим индексом	
Солод	110	Горох	50
Глюкоза	100	Овсяные хлопья	40
Печеная картошка	95	Цветная фасоль	40
Картофельное пюре быстрого приготовления	90	Молочные продукты	35
Мед	90	Сухие бобы	30
Морковь	85	Горох турецкий	30
Попкорн	85	Ржаной хлеб	30
Сахар	75	Чечевица	30
Белый хлеб	70	Свежие фрукты	30
Свекла	65	Шоколад черный	22
Бананы, дыня	60	Соя	15

Интересный факт



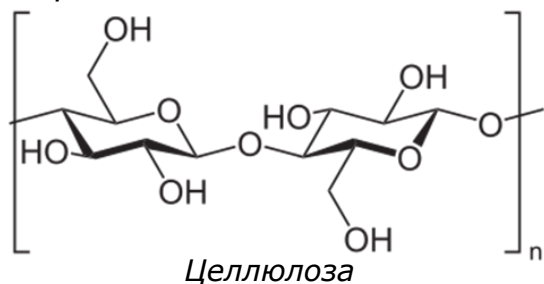
Как известно, уровень сахара в крови повышают только те продукты, которые содержат углеводы. То есть, если съесть бутерброд с маслом, через 30-40 минут уровень сахара в крови повышается, и это происходит от хлеба, а не от масла. Если этот же бутерброд намазать не маслом, а медом, то уровень сахара повысится еще раньше – через

10-15 минут, а через 30-40 минут будет вторая волна повышения сахара – уже от хлеба. Но если от хлеба уровень сахара в крови повышается плавно, то от меда (или сахара) он, что называется, подскакивает, что очень вредно для больного сахарным диабетом. И все это потому, что хлеб относится к медленноусвояемым углеводам, а мед и сахар – к быстроусвояемым.

К углеводной группе, кроме того, примыкают и плохо перевариваемые человеческим организмом *клетчатка* и *пектины*. *Клетчатка* – это компонент неусвояемых пищевых волокон.

Виды клетчатки:

1. Целлюлоза и гемицеллюлоза:



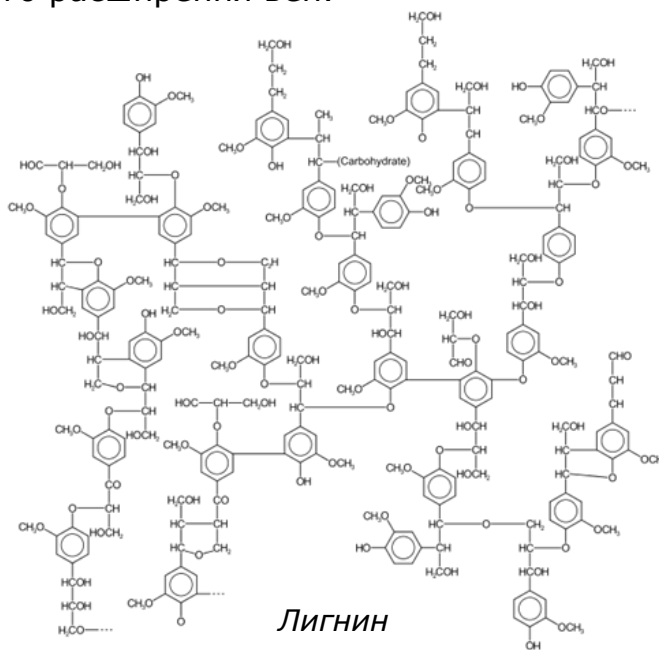
Содержатся в отрубях, злаковых, неочищенном зерне, свекле, брюссельской капусте, зеленых побегах горчицы.

Целлюлоза и гемицеллюлоза впитывают воду, облегчая деятельность толстой кишки. В сущности, они «придают объем» отходам и быстрее продвигают их по толстому кишечнику. Это не только предотвращает возникновение запоров, но и защищает от дивертикулеза, спазматического колита, геморроя, рака толстой кишки и варикозного расширения вен.

2. Лигнин:

Данный тип клетчатки встречается в злаковых, употребляемых на завтрак, в отрубях, лежалых овощах (при хранении овощей содержание лигнина в них увеличивается, и они хуже усваиваются), а также в баклажанах, зеленых бобах, клубнике, горохе, редисе.

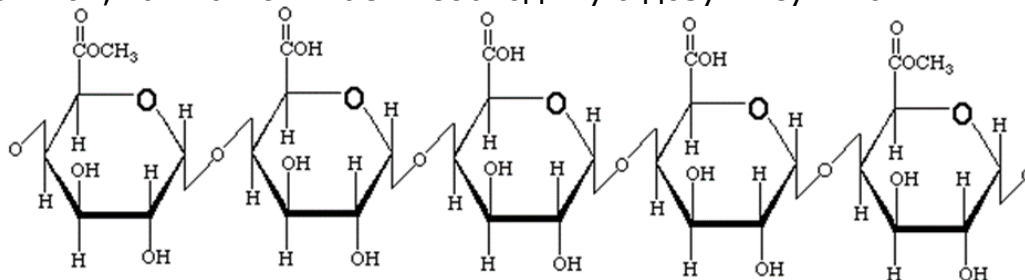
Лигнин уменьшает усвояемость других волокон. Кроме того, он связывается с желчными кислотами, способствуя снижению уровня холестерина, и ускоряет прохождение пищи через кишечник.



3. Камеди и пектин:

Содержатся в овсяной каше и других продуктах из овса, в сушеных бобах.

Камеди и пектин влияют на процессы всасывания в желудке и тонком кишечнике. Связываясь с желчными кислотами, они уменьшают всасывание жира и снижают уровень холестерина. Задерживают опорожнение желудка и, обволакивая кишечник, замедляют всасывание сахара после приема пищи, что полезно для диабетиков, так как снижает необходимую дозу инсулина.



Пектин

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ



Интересный факт

Западные диетологи рекомендуют потреблять от 5 до 25 г клетчатки в зависимости от того, насколько человек следит за своим здоровьем.

Наши предки, питавшиеся в основном кашами, ежедневно получали от 25 до 60 г клетчатки. Мы же большую часть получаем за счет потребления фруктов и овощей. Постарайтесь, чтобы ежедневная норма клетчатки составляла 35 г.

Пример стандартного меню:

Рекомендуемые продукты	Содержание клетчатки, г
1 порция каши из отрубей (40 г)	9,0
4 кусочка хлеба из непросеянной пшеничной муки	6,0
1 порция брокколи	3,0
1 порция (120 г) фасоли	8,0
1 порция (65 г) свежего зеленого горошка	3,0
1 овсяное печенье	1,5
1 банан	3,0
1 порция (100 г) отварного коричневого риса	2,0
Итого	35,5

Значение клетчатки для питания организма:

- 1) регулирует перистальтику кишечника;
- 2) участвует в формировании каловых масс;
- 3) способствует развитию чувства насыщения при приеме пищи;
- 4) создает необходимые условия для функционирования нормальной микрофлоры кишечника;
- 5) стимулирует выведение холестерина с желчью;
- 6) уменьшает и задерживает всасывание глюкозы (важно для больных сахарным диабетом);
- 7) является сорбентом для токсических веществ.

Интересный факт

Хлебная единица (ХЕ, углеводная единица) – это условная единица, разработанная немецкими диетологами, используется для приблизительной оценки количества углеводов в продуктах. За одну хлебную единицу приняли 10-12 г усвояемых углеводов. Почему хлебная? Потому что содержится в 1 куске хлеба весом 25 г. Это обычный кусок, который получается, если от буханки хлеба в виде кирпичика отрезать пластину толщиной 1 см и разделить ее пополам – так, как обычно нарезают хлеб дома и в столовой.

Система ХЕ является международной, что позволяет людям, живущим с диабетом, ориентироваться с оценкой углеводной ценности продуктов из любой страны

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Интересный факт

мира.

В сутки в организм человека должно поступить от 10 до 30 ХЕ в зависимости от типа физической нагрузки, возраста и массы тела:

Тип физической нагрузки	Необходимое количество ХЕ в сутки
Тяжелый физический труд	25-30
Среднетяжелый труд, нормальная масса тела	21
Физически активные, молодые больные с сидячей работой, без ожирения	17
Малоактивные больные, старше 50 лет, с нормальной массой тела или с ожирением I степени	14
Пациенты с ожирением II-III степени	10

Все углеводы, поступающие в организм, необходимо правильно распределить в течение суток по приемам пищи соответственно дозе инсулина и физической нагрузке. При этом большая часть углеводсодержащих продуктов должна приходиться на первую половину дня.

Необходимо помнить, что углеводы должны быть представлены в основном крахмалами, то есть 14–15 ХЕ должно поступать за счет хлеба, каши и овощей и не более 2 ХЕ – за счет фруктов. На простые сахара должно приходиться не более 1/3 общего количества углеводов, из них на рафинированные сахара – не более 50 г.

Интересный факт

Таблица пересчета:

Хлеб и хлебобулочные изделия		1 ХЕ = ... г
Белый хлеб	1 кусок	20
Ржаной хлеб	1 кусок	25
Бородинский хлеб	1 кусок	25
Булочка	1/2 маленькой	20
Крекеры (сухое печенье)	5 шт.	15
Сухари (не сладкие)	2 шт.	15
Панировочные сухари	1 ст. ложка	15
Макаронные изделия		1 ХЕ = ... г
Вермишель, лапша, рожки, макароны ^А	1-2 ст. ложки в зависимости от формы изделия	15
^А – сырые изделия; либо 2-4 ст. ложки отваренных макаронных изделий в зависимости от формы изделия		
Крупы, злаки, мука		1 ХЕ = ... г
Гречневая ^Б	1 ст. ложка	15
Кукуруза	1/2 початка	100
Кукурузные хлопья	1 ст. ложка	15
Манная ^Б	1 ст. ложка	15
Мука (любая)	1 ст. ложка	15

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Овсяная ^Б	1 ст. ложка	15
Овсяные хлопья ^Б	1 ст. ложка	15
Перловая ^Б	1 ст. ложка	15
Пшено ^Б	1 ст. ложка	15
Рис ^Б	1 ст. ложка	15

^Б – имеется в виду 1 ст. ложка сырой крупы; в вареном виде (каша) 1 ХЕ содержится в 2 ст. ложках продукта. Итак, 2 ст. ложки любой каши = 1 ХЕ!

Картофель		1 ХЕ = ... г
Картофель	1 клубень величиной с крупное куриное яйцо	65
Картофельное пюре	2 ст. ложки (с горкой)	75
Жареный картофель	2 ст. ложки (с горкой)	35
Сухой картофель		25

Фрукты и ягоды		1 ХЕ = ... г
Абрикосы ^Б	2-3 шт.	110
Айва ^Б	1 шт., крупная	140
Ананас ^Б	1 кусок (поперечный срез)	140
Арбуз ^Б	1 кусок	270
Апельсин ^Б	1 шт., средний	150
Банан ^Б	1/2 шт., средний	70
Брусника ^Б	7 ст. ложек	140
Виноград ^Б	12 штук, небольших	70
Вишня ^Б	15 шт.	90
Гранат ^Б	1 шт.	170
Грейпфрут ^Б	1/2 шт., крупный	170
Груша ^Б	1 шт., средняя	90
Дыня ^Б	1 кусок	100
Ежевика	8 ст. ложек	140
Инжир ^Б	1 шт.	80
Киви ^Б	1 шт.	110
Клубника	10 шт., средних	160
Крыжовник	6 ст. ложек	120
Малина	8 ст. ложек	150
Манго ^Б	1 шт., небольшое	110
Мандарины ^Б	2-3 шт., средних	150
Персик ^Б	1 шт., крупный	120
Сливы ^Б	4 шт., средние	90
Смородина	7 ст. ложек	140
Хурма ^Б	1 шт., средняя	70
Черника, черная смородина	7 ст. ложек	140
Яблоко ^Б	1 шт., среднее	90

^Б – с косточками и кожурой. Свежеприготовленные фруктовые соки подсчитываются как соответствующие сорта фруктов. Около 100 мл сока (без добавления сахара, 100% натуральный сок) содержит примерно 1 ХЕ. 6-8 ложек ягод (малина, смородина и так далее), в среднем, соответствуют 1 стаканчику (1 чайной чашке) этих ягод. Около 20 г сухофруктов (курага, чернослив, изюм, инжир) содержит примерно 1 ХЕ

Молоко и жидкие молочные продукты		1 ХЕ = ... мл
Молоко	1 стакан	200
Кефир	1 стакан	200
Сливки	1 стакан	200

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Другие продукты		1 ХЕ =
Квас	1 стакан	200 мл
Кока-кола	1/2 стакана	100 мл
Мороженое	1 порция (без стаканчика)	65 г
Сахар-песок	1 ст. ложка (без горки)	10 г
Сахар-рафинад	1 кусок	10 г
Зеленый горошек	7 ст. ложек	100 г

Примечания:

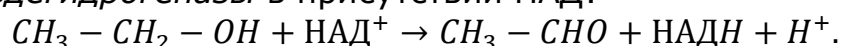
- Пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники, вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество ХЕ зависит от размера и способа приготовления.
- Некоторые овощи (морковь, свекла, сельдерей, лук) учитываются по ХЕ при употреблении более 200 г.
- При составлении диеты больному сахарным диабетом не стоит забывать о продуктах, не содержащих ХЕ.

Хлебные единицы в Макдональдсе:

Гамбургер, Чизбургер	2,5
Биг-Мак, Филе-о-фиш	3
Макчикен	3
Роял Чизбургер, двойной Роял Чизбургер	2
Роял де Люкс	2,2
Макнаггетс, бшт	1
Детская порция картофеля фри	3
Стандартная порция картофеля фри	5
Овощной салат	0,6
Шеф-салат	0,4
Мороженое с шоколадом, с клубникой	3
Мороженое с карамелью	3,2
Пирожок с яблоками, с вишней	1,5
Коктейль (стандартная порция)	5
«Спрайт» (стандартный)	3
«Фанта» (стандартная)	4
Апельсиновый сок (стандартный)	3
Горячий шоколад (стандартный)	2

Алкоголь – это одновременно питательное и наркотическое вещество, энергетическая ценность близка к жирам и составляет 7,1 ккал/г. В отличие от других пищевых веществ, начинает распадаться сразу после всасывания со скоростью 8–10 г/час независимо от потребности организма. Является нормальным метаболитом² в организме человека. Небольшое количество алкоголя синтезируется в кишечнике в процессе пищеварения и обязательно содержится в крови и в других тканях. Из излишнего алкоголя организм человека способен синтезировать жир, что в определенных условиях может привести к ожирению.

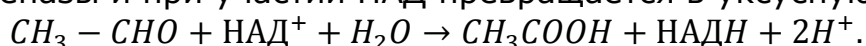
Этанол и обмен веществ: от 70–90% поступившего в организм человека этанола окисляется в печени. Роль других органов в этом процессе незначительна. Вначале этанол подвергается дегидрированию под действие цинкзависимой *алкогольдегидрогеназы* в присутствии НАД:



РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Таким путем протекает окисление не менее 2/3 алкоголя, поступившего в организм. Остальная часть этанола окисляется как с помощью микросомальных ферментов окисления, так и в каталазной реакции. У значительного числа людей европейской расы обнаруживаются аномальные формы алкогольдегидрогеназы, которые отличаются высокой степенью активности к этанолу. В результате после поступления этанола в организм таких людей наблюдается быстрый подъем уровня ацетальдегида. Вследствие высокой токсичности которого происходит интоксикация организма.

Образовавшийся при окислении этанола ацетальдегид под действием альдегиддегидрогеназы и при участии НАД превращается в уксусную кислоту:



Последствия избыточного образования уксусной кислоты при алкогольной интоксикации проявляются:

- в усилении процессов биосинтеза с участием ацетил-КоА, то приводит к нерациональному использованию энергии;
- в накоплении в тканях восстановленных и снижении содержания окисленных формы НАД, что имеет принципиальное значение для понимания биохимической сущности алкогольного отравления.

Для окисления 125 г этанола требуется столько же НАД, сколько потребляется при окислении 500 г глюкозы, то есть количества углеводов, которое расходуется организмом за сутки. В результате нарушаются жизненно важные обменные процессы, такие, как гликолиз, энергетический обмен, усиливается синтез жирных кислот и липидов, что, в частности, может приводить к жировому перерождению печени.

Можно выделить следующие главные пути и последствия включения в биохимические процессы этанола и продуктов его метаболизма:

1. Увеличение соотношения концентрации [НАДН]/[НАД] и, как следствие этого, – резкие сдвиги в окислительно-восстановительных биохимических процессах.
2. Образование высокотоксичного ацетальдегида.
3. Отвлечение алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы от нормального метаболизма эндогенных³ субстратов, содержащих спиртовые и альдегидные группы.
4. Накопление большого количества уксусной кислоты, что в условиях избытка восстановителей приводит к усилению синтеза липидов и существенным диспропорциям практически во всех метаболических путях.

Калорийность алкоголя: калорийность водки колеблется от 221 до 253 ккал/100 г. Определять калорийность алкоголя очень легко. Чем выше градус, тем выше калорийность. Водка и виски – очень калорийные напитки. В пиве калорий меньше, но и пьют его в больших количествах. Литровая бутылка пива – это примерно 450–500 ккал. Прибавьте к этому закуску – сухарики, картофель фри и т.п.



РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

II. Жиры:

Жиры – это органические соединения, как правило, нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях. Перевариваются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) гораздо медленнее, чем углеводы, поэтому лучше способствуют возникновению чувства сытости.

Липиды – это одни из основных источников энергии, которая необходима для совершения живыми организмами как внутренней, так и внешней работы. В результате биологического окисления 1 г жира выделяется 39 кДж энергии (это примерно больше, чем при окислении белков и углеводов).

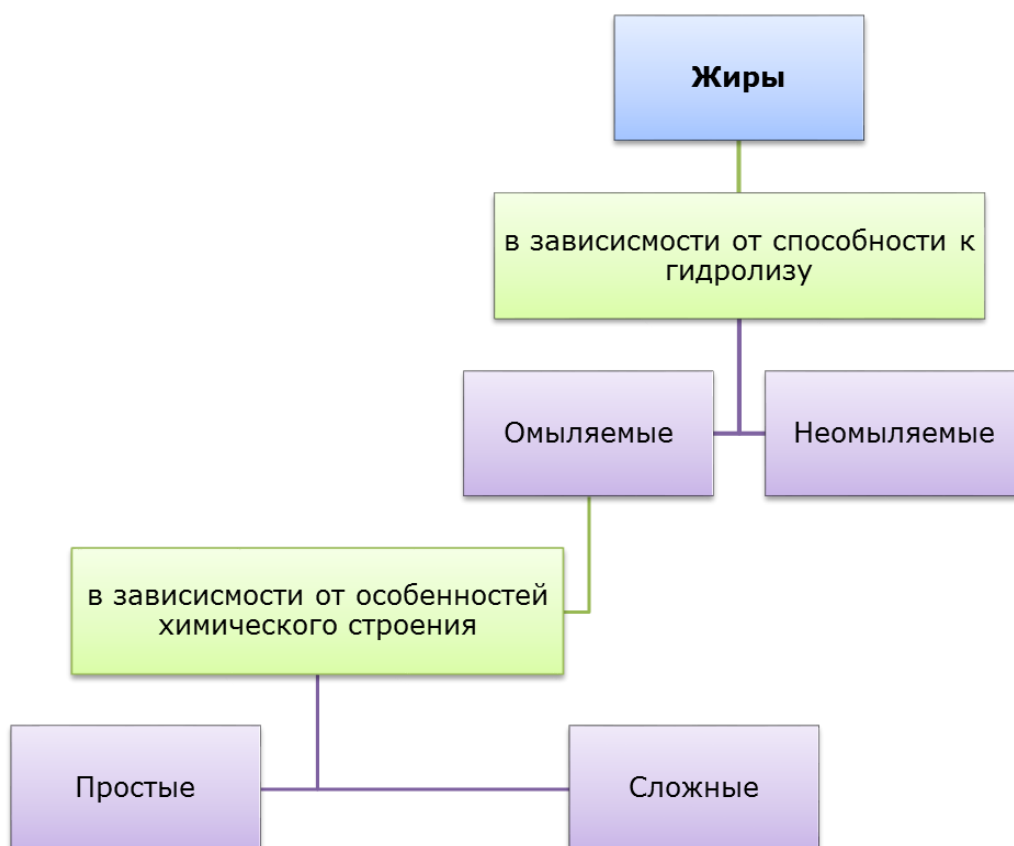


Рис. 14.2. Классификация жиров

Биологические функции жиров:

- главные компоненты биомембран;
- регуляторы транспорта воды и солей;
- передатчики биологических сигналов;
- являются запасным, изолирующим и защищающим органы и ткани материалом;
- участвуют в передаче нервных импульсов и в создании межклеточных контактов.

Метаболизм жиров: как отмечалось раньше, липиды представляют большую биологическую ценность для организма человека. Для переваривания липидов в желудочно-кишечном тракте необходимы следующие условия:

- наличие гидролизующих липидов (липолитических ферментов);

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

- оптимальное для проявления высокой каталитической активности липолитических ферментов значения pH среды;
- наличие эмульгаторов⁴.

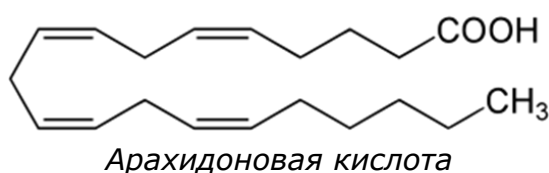
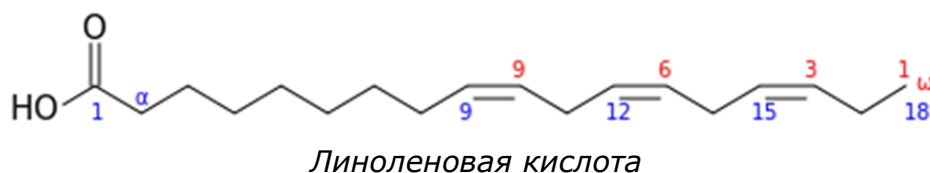
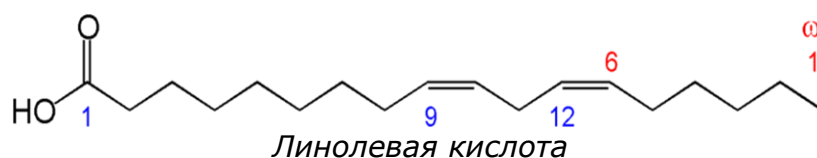
Все перечисленные условия создаются в кишечнике человека. Слюнные железы не способны продуцировать ферменты, гидролизующие жиры, вследствие чего в ротовой полости заметного переваривания жиров не происходит. В желудке переваривание жиров также не происходит, так как pH желудочного сока близок к 1,5, а оптимум pH среды для действия желудочного липолитического фермента липазы находится в пределах 5,5–7,5. В кишечнике происходит нейтрализация соляной кислоты желудочного сока бикарбонатами кишечного сока и эмульгирование жиров. Эмульгирование липидов осуществляется выделяющимися в процессе нейтрализации пузырьками CO_2 с участием натриевых и калиевых солей желчных кислот. Желчные кислоты поступают в кишечник из желчного пузыря в составе желчи. Эмульгированию способствует также соли жирных кислот (мыла), образующиеся при гидролизе липидов. Но основная роль поверхностно-активных веществ в эмульгировании жиров принадлежит желчным кислотам.

Анионы желчных кислот резко уменьшают поверхностное натяжение на границе раздела фаз жир–вода, стабилизируют образовавшуюся эмульсию и образуют с жирными кислотами транспортный комплекс, в составе которого осуществляется их всасывание в стенки кишечника.

Триацилглицерины, составляющие основную массу липидов пищи, гидролизуются под действием *панкреатической липазы*.

Продукты гидролитического расщепления всех пищевых липидов всасываются в кишечнике.

Триглицерины растительного происхождения являются не только источником энергии, но и незаменимых жирных кислот: *линолевой*, *линоленовой* и *арахидоновой*.



РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

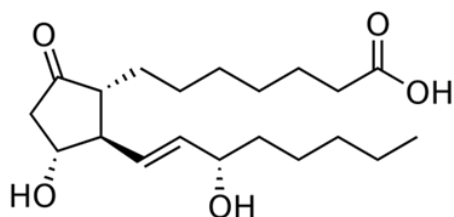
Они не синтезируются в организме человека и поэтому должны поступать с пищей. Обычно мы не испытываем в них недостатка, так как они содержатся в растительных продуктах (маслах), а также в рыбьем и курином жирах.



В организме незаменимые жирные кислоты входят в состав клеточных мембран, а также являются предшественниками для синтеза биологически активных веществ, таких, как *простагландины*.

Линолевая и линоленовая кислоты являются непосредственными предшественниками арахидоновой кислоты.

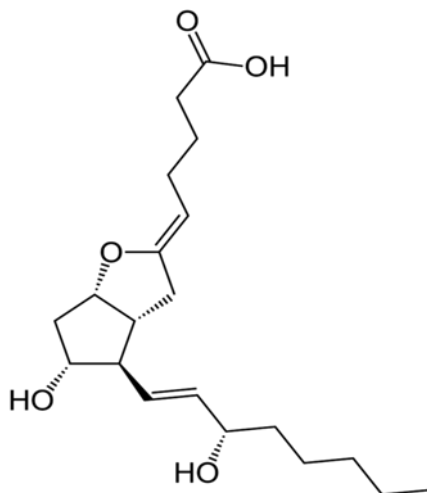
Именно из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины, тромбоксаны и лейкотриены.



Простагландины – это 20-углеродные жирные кислоты, содержащие пятичленное углеводородное кольцо. Они:

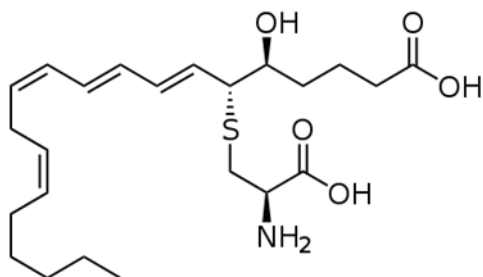
- 1) усиливают воспалительные процессы;
- 2) регулируют приток крови к определенному органу;
- 3) моделируют синаптическую передачу⁵.

Простациклины снижают агрегацию тромбоцитов и вызывают вазодилатацию⁶, усиливают антикоагулянтное⁷ действие гепарина. Их антиагрегационное⁸ действие связано с активацией аденилатциклазы и повышением уровня цАМФ в тромбоцитах.



Простациклины

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ



Лейкотриены – это производные арахидоновой кислоты. Участвуют в иммунных процессах, воспалительных и аллергических реакциях, обладают спазмолитическим действием, влияют на артериальное давление и проницаемость сосудов.

Суточная норма потребления жиров:

- 18–29 лет: женщины – 88–119 г, мужчины – 103–148 г;
- 30–39 лет: женщины – 84–112 г, мужчины – 99–140 г;
- после 40 лет (мужчины и женщины): около 70 г.

По содержанию жиров в 100 граммах, продукты можно разбить на *следующие группы*:

1. *Продукты с высоким содержанием жира* (более 80 г): к ним относятся масла (растительное, топленое, сливочное), маргарин, кулинарные жиры, сало, свиной шпик.
2. *Продукты с большим содержанием жира* (от 20 до 40 г): в эту группу входят сыр, сливки и сметана (20% жирности и более), свинина, гуси, утки, колбасы вареные и полукопченые, молочные сосиски, шпроты, пирожные, шоколад, халва.
3. *Продукты с умеренным содержанием жира* (от 10 до 19,9 г): в составе этой группы плавленые сыры, жирный творог, сливочное мороженое, яйца, говядина, баранина и куры I категории, говяжьи сардельки, чайная и диетическая колбасы, семга, осетр, сайра, сельдь жирная, икра.
4. *Продукты с малым содержанием жира* (от 3 до 9,9 г): среди этих продуктов молоко, жирный кефир, полужирный творог, молочное мороженое, говядина, баранина и куры II категории, ставрида, скумбрия, сельдь нежирная, горбуша, килька, сдоба, помадные конфеты.
5. *Продукты с низким содержанием жира* (менее 3 г): к таким продуктам относятся белковое молоко, обезжиренный творог, фасоль, крупы, хлеб, судак, треска, хек, щука.

Как определить состав жиров?

Разобраться в том, какие жиры в продуктах питания содержат тот или иной вид жирных кислот, достаточно легко (табл. 14.2). Ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты наиболее ценны для человека. Они преобладают в большинстве растительных масел, и при комнатной температуре находятся в жидком состоянии. Насыщенные жирные кислоты, наоборот, остаются твердыми, поэтому требуют более высокую температуру плавления, большее время на переваривание и усваиваются в меньшей мере. Чем более высокая температура плавления требуется для жира, тем более он насыщен и хуже усваивается организмом. К твердым жирам можно отнести в первую очередь бараний и говяжий жиры, сало, пальмовое масло, к жидким – жидкие растительные масла.

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Табл. 14.2. Характеристика животных и растительных жиров

Характеристики	Говяжий жир	Свиной жир	Сливочное масло	Подсолнечное масло
Содержание насыщенных жирных кислот, % (масс.):				
○ пальмитиновой	24–29	27–30	24–29	6–9
○ стеариновой	27–30	13–18	9–13	1,6–4,6
○ других	2–3	0,8–1	8–17	2
Содержание ненасыщенных жирных кислот, % (масс.):				
○ олеиновой	41–42	37–44	19–34	24–40
○ линолевой	37–44	8–9	2–5	46–72
○ других	3–3,5	1,5–2	4	1
Температура плавления, °С	42–52	22–48	28–36	–16 – –19

По содержанию жирных кислот продукты можно разбить на *три группы*:

1. *Продукты, содержащие насыщенные жиры*: к этим продуктам относятся сало и мясо, топленый жир, креветки и омары, ячный желток, сливки, молоко и молочные продукты, сыр, шоколад, пальмовое, кокосовое и сливочное масла.
2. *Продукты, содержащие ненасыщенные жиры*: к этой группе относятся птица, дичь, кешью, арахис, оливки, авокадо, оливковое и арахисовое масла.
3. *Продукты, содержащие полиненасыщенные жиры*: в эту группу продуктов входят грецкие орехи, миндаль, семечки, маргарин, рыба, подсолнечное, льняное, рапсовое, кукурузное, хлопковое и соевое масла.

Как вы, наверное, уже поняли – полностью отказываться от жиров в своей пище нельзя. Они содержатся в большинстве продуктов питания. Исключение составляют только овощи, зелень, фрукты и ягоды, сахар, мед, соки и алкоголь.





Жиры жизненно необходимы нашему организму, но в умеренном количестве! Средняя суточная потребность человека в жирах составляет 65–140 г, при этом треть от этого количества должна обеспечиваться растительными жирами.



Интересный факт

Созданным природой идеальным для человека сочетанием жиров является свиной жир. При достаточном потреблении свиного жира человеку не грозят туберкулез, бронхолегочные заболевания и многие другие нарушения здоровья.

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Продукт	Количество белка на 100 г
 <p>Сыры, творог нежирный, мясо животных и птиц, большинство рыб, соя, горох, фасоль, орехи</p>	более 15
 <p>Творог жирный, свинина, колбасы вареные, сосиски, яйца, крупа манная, гречневая, овсяная, пшено, мука пшеничная, макароны</p>	от 10 до 15
 <p>Хлеб ржаной и пшеничный, крупа перловая, рис, зеленый горошек, молоко, кефир, сметана, картофель</p>	от 5 до 9,9
 <p>Все остальные овощи, фрукты, ягоды и грибы</p>	от 0,4 до 1,9

III. Белки:

Белки – это источники незаменимых и заменимых аминокислот, а также предшественники биологически активных веществ в организме.

Продукты богатые белком:

- мясо;
- птица;
- рыба и морепродукты;
- молочные продукты;
- сыр;
- яйца.

Физиологические потребности взрослого населения:

- от 65 до 117 г/сутки, для мужчин;
- от 58 до 87 г/сутки, для женщин

Обмен белков и аминокислот: при нормальном питании (то есть при наличии оптимальных количеств углеводов и липидов в пище) энергетическая роль аминокислот невелика, однако она может возрасти при преимущественно белковом питании, а также голодании.

Все виды обмена веществ подчинены глобальной задаче живого – воспроизведению себя и себе подобных путем программированного синтеза специфических белков из строительного материала (продуктов обмена углеводов, липидов, аминокислот) с использованием энергии углеводов и жиров.

Кажущееся постоянство химического состава живого организма поддерживается за счет равновесия между процессами синтеза и разрушения составляющих его компонентов, то есть равновесия между катаболизмом⁹ и анаболизмом¹⁰. В растущем организме такого равновесия смещено в сторону синтеза белков, то есть анаболическая функция преобладает над катаболической. В организме взрослого человека в результате биосинтеза ежедневно обновляется до 400 г белка. Разные белки обновляются с различной скоростью – от нескольких минут до 10 и более суток. В целом период полураспада всех белков в организме человека составляет около 80 суток. При недостаточном поступлении белков с пищей организм использует белки одних тканей (печени, мышц, плазмы и др.) для направленного синтеза белков других жизненно важных органов и тканей. Длительное отсутствие и недостаточное поступление даже одной из 20 аминокислот приводит к необратимым последствиям в организме.

Белки и аминокислоты – это самые главные азотсодержащие соединения животных организмов – на их долю приходится более 95% биогенного азота. С обменом белков и аминокислот неразрывно связано понятие *азотистого баланса* (АБ), под которым понимают разность между количеством азота, введенного в организм с пищей ($N_{\text{введ.}}$), и количеством азота, выведенного из организма ($N_{\text{вывед.}}$) в виде конечных продуктов азотистого обмена, преимущественно мочевины:

$$\text{АБ} = N_{\text{введ.}} - N_{\text{вывед.}} \text{ (г/сут).}$$

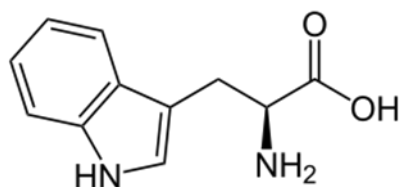
РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

При *положительном азотистом балансе* биосинтез белков преобладает над процессами их распада, то есть из организма выводится меньше азота, чем поступает. При *отрицательном азотистом балансе* распад белков преобладает над их синтезом, а азот из организма выводится больше, чем поступает.

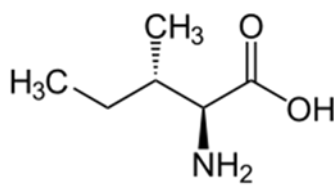
Пищевая ценность белков растительного и животного происхождения как критерий их физиологической значимости для организма определяется в первую очередь их аминокислотным составом. Если в белках пищи содержится все незаменимые аминокислоты. То такие белки в плане питания относят к *полноценным*, остальные *неполноценны*. Примерная минимальная суточная потребность человека в незаменимых аминокислотах приведена в табл. 14.3.

Табл. 14.3. Примерная минимальная суточная потребность организма человека в незаменимых аминокислотах

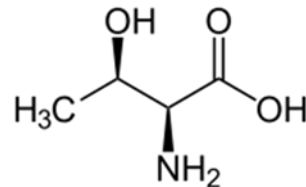
Аминокислота	Дети, мг на кг массы тела	Мужчины, г	Женщины, г
Гистидин	30	0	0
Триптофан	20	0,25	0,16
Фенилаланин	90	1,10	0,22
Лизин	100	1,80	0,50
Треонин	90	0,50	0,31
Метионин	45	1,10	0,35
Лейцин	150	1,10	0,62
Изолейцин	130	0,70	0,45
Валин	110	0,80	0,65



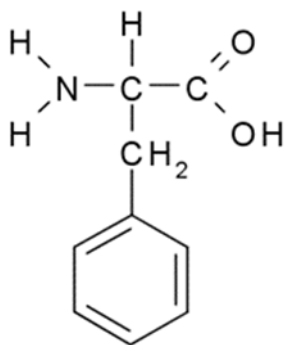
Триптофан



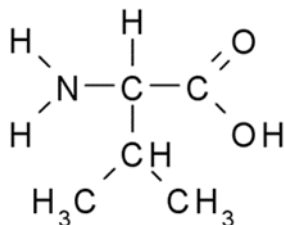
Изолейцин



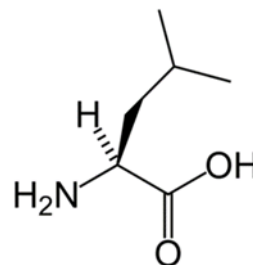
Треонин



Фенилаланин

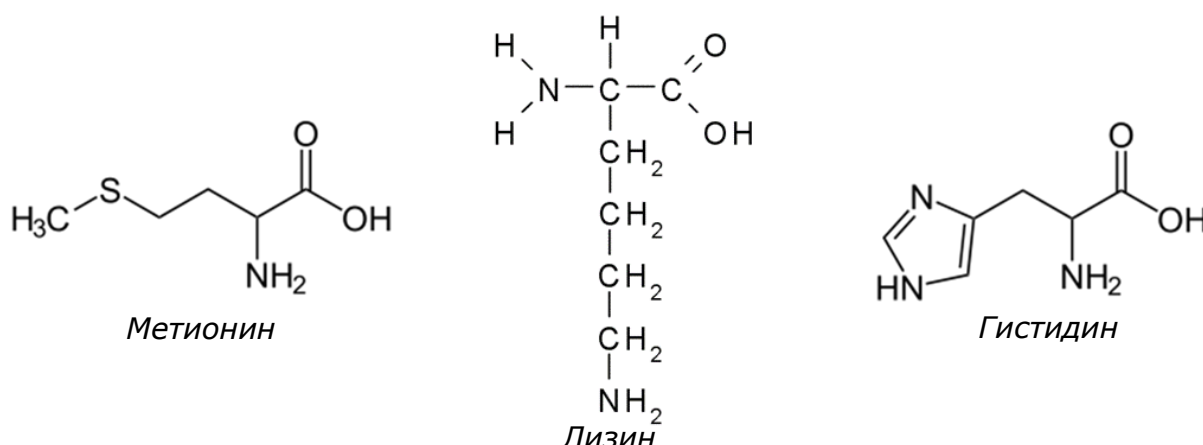


Валин



Лейцин

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ



Существует международный «условный стандарт» аминокислотного состава полноценного белка, отвечающего физиологическим потребностям организма. По этому стандарту в состав полноценного белка должно входить не менее 31, 4% незаменимых аминокислот, остальные аминокислоты могут быть заменимыми. Требованиям этого стандарта наиболее полно удовлетворяет белок куриного яйца. Белки растительного происхождения, как правило, менее полноценны по сравнению с белками животного происхождения. По-видимому, справедливым является следующее положение: чем ближе аминокислотный состав пищевого белка к аминокислотному составу белка организма, тем выше его биологическая ценность.



Интересный факт

Под *спортивными аминокислотами* обычно имеют в виду спортивное питание на основе аминокислотных комплексов и добавок, в которых как раз и нуждаются спортсмены для быстрого восстановления и сохранения мышц после тренировок и соревнований, а также поддержания их стабильного роста. Спортивные аминокислотные добавки выпускаются в форме гидролизатов, в ВСАА-комплексах, содержащие аминокислоты в свободной форме – изолейцин, лейцин и валин, а также в форме ди- и трипептидов.

В настоящее время ведется множество споров о вреде и пользе спортивного питания. Однозначного ответа на данный вопрос нет. Есть масса разнообразных точек зрения, а мифов еще больше. К распространенным мифам относится утвержде-

ние о том, что все спортивные добавки являются химией. Но это не совсем так, ведь есть протеиновые добавки, которые производят на основе натуральных продуктов, таких, как соя, яйца, молоко.

Однозначно заявить о том, что спортивные добавки вредны для здоровья, нельзя. В данном случае многое зависит от качества продукта и того насколько хорошо вы придерживаетесь рекомендаций по применению.

Витамины

Витамин А:		говяжья печень, яйца, творог, рыба, молоко, шпинат, морковь, петрушка
Витамин В1:		яйца, молоко, говяжья печень, горох, фасоль, дрожжи, ростки пшеницы
Витамин В2:		творог, яйца, овсяные хлопья, свинина, рыба, молоко, соевое масло
Витамин С:		цитрусовые, красные фрукты, цветная капуста, зеленый горошек, фасоль, редька.
Витамин Д:		растительное масло, говяжья печень, рыба, яичный желток, говядина
Витамин Е:		молоко, салат, ростки пшеницы, растительное масло
Витамин F:		рыбий жир, оливковое масло, сухофрукты
Витамин Н:		говяжья печень, грибы, овсяные хлопья, шоколад, яичный желток, орехи, молоко
Витамин К:		морская капуста, зеленый чай, шпинат, репчатый лук, чечевица

низмах человека, обезьян и морской свинки, так как в процессе эволюции была утеряна ферментная система синтеза этого витамина из глюкозы.

Авитаминоз – это заболевание, которое развивается при полном отсутствии того или иного витамина в организме. В настоящее время авитаминозы обычно не встречаются, а бывают **гиповитаминозы** при недостатке витамина в организме.

Причины развития гипо- и авитаминоза:

1. Внешние причины гиповитаминозов:

а) недостаточное содержание витамина в пище (при неправильной обработке пищи, при неправильном хранении пищевых продуктов);

б) состав рациона питания (например, отсутствие в рационе овощей и фруктов);

в) не учитывается потребность в том или ином витамине. Например, при белковой диете возрастает потребность в витамине РР (при обычном питании он может частично синтезироваться из триптофана). Если человек потребляет много белковой пищи, то может увеличиться потребность в витамине В₆ и снизиться потребность в витамине РР;

г) социальные причины: урбанизация населения, питание исключительно высокоочищенной и консервированной пищей; наличие антивитаминов в пище. Социальные причины развития авитаминозов существуют в мире. Например, в отдаленных районах Севера, в рационе людей мало овощей и фруктов. Урбани-

Витамины – это низкомолекулярные органические вещества разнообразного строения.

Объединены в одну группу по следующим признакам:

1. Витамины абсолютно необходимы организму и в очень небольших количествах.

2. Витамины не синтезируются в организме и должны поступать извне или синтезироваться микрофлорой кишечника.

Витамины играют одинаковую роль во всех формах жизни, но высшие животные утратили способность к их синтезу. Например, аскорбиновая кислота (витамин С) не синтезируется в организме.



РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

зация также имеет значение, так как в пищу потребляется много консервированных и рафинированных продуктов. В крупных городах люди недостаточно обеспечены солнечным светом, поэтому может быть гиповитаминоз D.

2. Внутренние причины гиповитаминозов:

а) физиологическая повышенная потребность в витаминах, например, в период беременности, при тяжелом физическом труде;

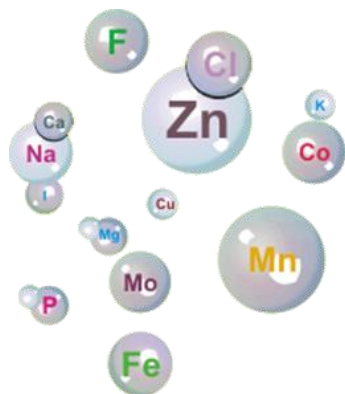
б) длительные тяжелые инфекционные заболевания, а также период выздоровления;

в) нарушение всасывания витаминов при некоторых заболеваниях ЖКТ, например, при желчнокаменной болезни нарушается всасывание жирорастворимых витаминов;

г) дисбактериоз кишечника. Имеет значение, так как некоторые витамины синтезируются полностью микрофлорой кишечника (это витамины B₃, B₆, H, B₁₂ и K);

д) генетические дефекты некоторых ферментативных систем. Например, витамин D-резистентный рахит развивается у детей при недостатке ферментов, участвующих в образовании активной формы витамина D (1,25-диоксихолекальциферола).

Неорганические минеральные вещества



Кроме основных элементов, из которых состоят белки, жиры, углеводы и нуклеиновые кислоты, человек должен получать с пищей другие химические элементы. Десять металлов, жизненно необходимых для организма, получили название «металлы жизни». К ним относятся: кальций, калий, натрий, магний, железо, цинк, медь, марганец, молибден и кобальт.

Недостаток в том или ином минеральном веществе встречается редко, поскольку минеральные вещества в достаточном количестве содержатся в пище и питьевой воде. Но для некоторых минеральных веществ имеются *эндемические зоны*, которые характеризуются недостатком какого-либо минерального элемента (например, йода или фтора).

В настоящее время в нашем организме найдено около 70 различных элементов, исключая элементы трансуранового ряда.

Элементы, встречающиеся в организме, делят на:

1. Макроэлементы:

Макроэлементы представляют собой группу неорганических химических веществ, присутствующих в организме от нескольких десятков граммов до более килограмма.

Рекомендуемая суточная доза потребления составляет более 200 мг.

К ним относятся *кальций, магний, фосфор, калий, натрий, хлор и сера*.

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Макроэлементы обеспечивают нормальное функционирование всех систем и органов, из них «построены» клетки тела. Без них невозможен обмен веществ в организме человека.

2. Микроэлементы:

К микроэлементам относятся минеральные вещества, содержание которых в организме составляет от нескольких граммов до десятых долей грамма.

Потребность в них исчисляются в миллиграммах, но они участвуют в биохимических процессах и необходимы организму.

К ним относятся: *железо, медь, марганец, цинк, кобальт, иод, фтор, хром, молибден, ванадий, никель, стронций, кремний и селен.*

3. Ультрамикроэлементы:

Ультрамикроэлементы содержатся в организме в ничтожно малых количествах, но обладают высокой биологической активностью.

Главными представителями являются *золото, свинец, ртуть, серебро, радий, рубидий, уран.*

Некоторые из них отличаются не только малым содержанием в обычных продуктах питания, но и токсичностью, если их потреблять в сравнительно больших дозах.

Интересный факт

Минеральные вещества в организме распределены очень неравномерно. Самая твердая ткань нашего организма – это ткань зуба, в ней 98% минеральных веществ, а во внеклеточной жидкости содержится всего 0,5-1% минеральных веществ. Фтора больше всего в зубной эмали, иода – в щитовидной железе, железа – в красном костном мозге. Большинство минеральных элементов концентрируются в отдельных тканях.

Формы существования минеральных веществ в организме:

1. *Ионизированная форма:* в виде растворенных диссоциированных минеральных солей. Ионы могут связываться с белковыми молекулами, образуя комплексы. Связь может быть специфическая и неспецифическая. Пример специфической связи: белок *трансферрин* переносит железо. Пример неспецифической связи: *альбумины* плазмы переносят многие металлы.
2. *В составе органических макромолекул:* здесь связь прочная и специфическая. Пример: железо в *гемоглобине*, иод в *тироксине*.
3. *В виде нерастворимых солей (кристаллические формы):* пример: кристаллы гидроксиапатита в составе костной ткани и тканей зуба (фосфаты кальция, соли фтора). Минеральные вещества проникают в организм с пищей и водой через желудочно-кишечный тракт, а так же через дыхательные пути и кожу. Обычно они плохо всасываются в желудке, а в кишечнике их всасывание происходит путем активного транспорта.

Роль минеральных веществ:

1. *Структурная роль:* эту роль выполняют не только нерастворимые соли в костной ткани и ткани зуба, но и, например, фосфор (рис. 14.3).

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

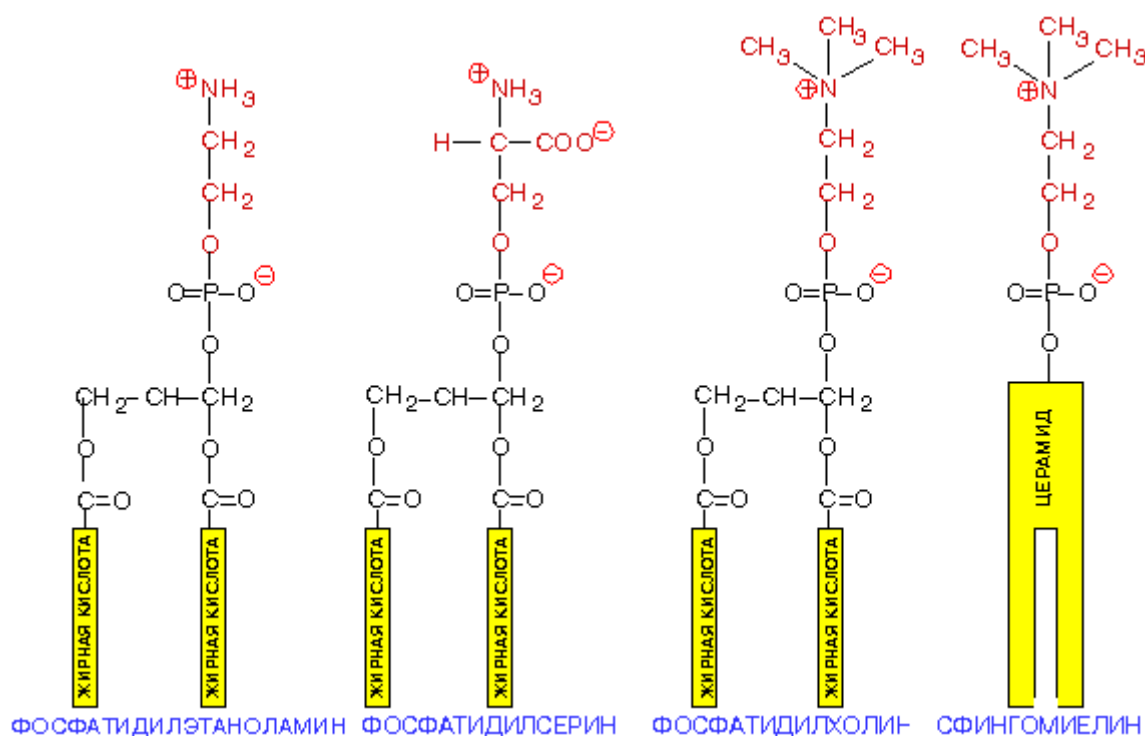


Рис. 14.3. Формулы главных фосфолипидов, содержащихся в мембранах эритроцитов человека

2. **Энергетическая роль:** сами минеральные вещества не являются для нас источниками энергии, так как выводятся из организма в той же форме, как и поступают. Но минеральные вещества являются необходимыми участниками процессов преобразования и превращения энергии в организме. Примеры: фосфор входит в состав *макроэргов*, железо – в состав *цитохромов*.

Высокоэнергетические соединения: при гидролизе фосфоангидридной связи в физиологических условиях наряду с освобождением энергии протекают дополнительные процессы, связанные с образованием новых соединений (например, неорганических фосфатов), сольватацией продуктов и т.д.

Различают *высокоэнергетические* и *низкоэнергетические фосфаты*; условной границей для их разделения принято считать значение свободной энергии гидролиза фосфоангидридной связи $\Delta G_0 = -20$ кДж/моль. В табл. 14.4 приведены энергетические характеристики гидролиза некоторых биофосфатов.

Существует несколько вариантов освобождения энергии при гидролизе фосфоангидридных связей АТФ (выделенные жирным шрифтом соединения являются высокоэнергетическими, остальные – низкоэнергетическими):

- 1) **АТФ** + $H_2O \rightarrow$ **АДФ** + H_3PO_4 ;
- 2) **АТФ** + $H_2O \rightarrow$ АМФ + **$H_4P_2O_7$** ;
- 3) **$H_4P_2O_7$** + $H_2O \rightarrow$ 2 H_3PO_4 ;
- 4) **АДФ** + $H_2O \rightarrow$ АМФ + H_3PO_4 .

Наиболее часто встречается вариант 1 – отщепление от АТФ концевой фосфата, который затем гидратируется полярными молекулами воды или участвует в фосфорилировании другого соединения. Другой путь (вариант 2) – дифосфатное расщепление АТФ – используется в биохимических процессах реже.

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Также редко встречаются процессы, протекающие за счет гидролиза дифосфата (вариант 3), так как при этом освобождается только тепловая энергия. Пока еще не известны биохимические реакции, в которых используется энергия гидролиза АДФ (вариант 4), хотя данный процесс по количеству высвобождаемой энергии соизмерим с реакцией 1.

Таким образом, аккумуляторами и источниками энергии в биосистемах являются ангидриды фосфорной кислоты, в результате сопряжения реакций гидролиза которых с эндергоническими процессами обеспечивает протекание анаболических процессов в живой природе.

Табл. 14.4. Энергетические характеристики гидролиза некоторых биофосфатов

Соединение	Продукты гидролиза	$-\Delta G_0$, станд. усл., кДж/моль	$-\Delta G_0$, физиол. усл., кДж/моль
<i>Высокоэнергетические соединения</i>			
Фосфоенолпируват	Пируват + H_3PO_4	61,7	66,7
Креатинфосфат	Креатин + H_3PO_4	42,5	–
АТФ	АДФ + H_3PO_4	30,4	50
Глюкозо-1-фосфат	Глюкоза + H_3PO_4	20,8	–
<i>Низкоэнергетические соединения</i>			
Фруктозо-6-фосфат	Фруктоза + H_3PO_4	15,8	–
АМФ	Аденозин + H_3PO_4	14,1	–
Глюкозо-6-фосфат	Глюкоза + H_3PO_4	13,8	23,8
α -глицеролфосфат	Глицерин + H_3PO_4	9,2	–

3. Регуляторная роль: минеральные вещества участвуют:

- а) в поддержании постоянства осмотического давления в крови и в клетках;
- б) в поддержании постоянства pH крови и тканей:
 - бикарбонатная;
 - фосфатная буферные системы.

Минеральные вещества входят в состав биорегуляторов нашего организма: ферментов, гормонов, витаминов. Каждый из минеральных компонентов имеет свою роль и не может быть заменен другим.

Вода

Вода имеет особые физико-химические свойства:

- 1) универсальный растворитель организма для газов и других веществ;
- 2) средство транспорта различных веществ от места образования к месту потребления или выведения;
- 3) образует гидратные оболочки белков, обеспечивает коллоидность белковых растворов;
- 4) участвует во многих химических реакциях;
- 5) обеспечивает всасывание питательных веществ в кишечнике и экскрецию¹¹ продуктов метаболизма;

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

6) участвует в терморегуляции организма.

Интересный факт



Опыты на животных показали, что введение большого количества жидкости за относительно короткое время вызывает у них своеобразное состояние «водного отравления». Если собаке в течение часа ввести столько воды, чтобы на каждый килограмм веса пришлось около 100 мл, наступит потеря чувствительности, судороги, рвота, понос и другие расстройства; животное может погибнуть.

Такое состояние иногда возникало у рабочих горячих цехов. Теперь же, после того как стали известны нормы жидкости, необходимые людям разных профессий, им не угрожает «водное отравление». Но тем не менее следует знать и помнить о вреде избыточного питья.

При избыточном питье усиливается потоотделение, появляются головная боль, общая слабость, значительно усиливается распад столь ценных для организма продуктов, как белки, перегружается работа сердечно-сосудистой системы, почек и других органов.

Интересные факты

- Вода является основной средой нашего организма, составляя 50-65% от массы человека. Содержание воды зависит от возраста. В эмбрионе содержится 97% воды, а в организме пожилых людей воды меньше, чем молодых.
- 70% жидкости организма составляет внутриклеточная вода. 20% – внеклеточная, 10% приходится на долю циркулирующих жидкостей.
- Суточное потребление воды организмом составляет примерно 2250 мл.
- Выведение воды из организма: почки – 1500 мл, кожа – 650 мл, легкие – 350 мл, кишечник – 150 мл. Всего выводится из организма за сутки 2650 мл воды. Разница в 350-400 мл между потреблением и выведением приходится на эндогенную воду, которая в организме образуется в тканях при расщеплении пищевых веществ.

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Вопросы и задания

1. Перечислите заменимые и незаменимые компоненты пищи.
2. Что такое гиповитаминоз, авитаминоз. Назовите причины их возникновения.
3. Подготовьте сообщение о роли минеральных веществ и воды в организме человека. Расскажите про высокоэнергетические соединения.
4. Приведите формулы известных вам соединений клетчатки. Каково значение клетчатки для питания организма?
5. В чем различие животных и растительных жиров. Приведите возможные формулы природных жирных кислот.
6. Что может стать причиной гипергидратации? Перечислите симптомы и возможные способы ее устранения.
7. Закончите фразу: «С обменом белков и аминокислот неразрывно связано понятие...». Дайте полную характеристику данного понятия.
8. Заполните таблицу, используя дополнительную литературу:

Незаменимая аминокислота	Структурная формула	Суточная потребность организма человека	Функции	Компоненты пищи, в которых содержится данная аминокислота
1. ...				
2. ...				

9. Подготовьте сообщение о влиянии углеводов на уровень сахара в крови человека.
10. С использованием вышеизложенного материала составьте рацион полноценного питания для: а) мужчины; б) женщины; в) ребенка; г) спортсмена на день с учетом суточной нормы потребления каждого компонента пищи.

Глоссарий

- 1. Гликемический индекс** – показатель влияния продуктов питания после их употребления на уровень сахара в крови.
- 2. Метаболиты** – продукты метаболизма каких-либо соединений.
- 3. Эндогенный** – вызванный внутренними факторами, появившийся в силу внутренних причин.
- 4. Эмульгаторы** – вещества, обеспечивающие создание эмульсий из несмешивающихся жидкостей.
- 5. Синоптическая передача** – электрические движения в синапсах, вызванные распространением нервных импульсов.
- 6. Вазодилатация** – увеличение просвета кровеносных сосудов, обусловленное преходящим снижением тонуса мышц сосудистой стенки.
- 7. Антикоагулянты** – химические вещества и лекарственные средства, угнетающие активность свертывающей системы крови и препятствующие образованию тромбов.
- 8. Антиагреганты** – лекарственные средства, угнетающие агрегацию тромбоцитов.
Агрегация – процесс объединения элементов в одну систему.
- 9. Катаболизм** – процесс метаболического распада, разложение на более простые вещества или окисления какого-либо вещества, обычно протекающий с высвобождением

РАЗДЕЛ 14. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

нием энергии в виде тепла и АТФ.

10. Анаболизм – совокупность химических процессов, составляющих одну из сторон обмена веществ в организме, направленный на образование клеток и тканей.

11. Экскреция – процесс освобождения организма от конечных продуктов метаболизма.

Литература

1. Румянцев Е.В., Антина Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Бергер М., Старостина Е.Г. Практика инсулинотерапии. – 1990. – 365 с.
3. Михайлов С.С. Спортивная биохимия. – М.: Советский спорт, 2004. – 220 с.
4. Бойко Е.А. Питание и диета для спортсменов. – М.: Вече, 2006. – 176 с.
5. Волков Н.И. Биохимия мышечной деятельности. – М.: Олимпийская литература, 2000. – 503 с.

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ



Автор: Одинцова Екатерина Геннадьевна.

Область научных интересов: структурные свойства однокомпонентных и многокомпонентных систем в широком диапазоне параметров состояния по методам классической молекулярной динамики и неэмпирической молекулярной динамики Кара – Парринелло.

Научные достижения: опубликовано 2 статьи, 8 тезисов.

Введение

Здоровье человека во многом определяется степенью обеспеченности организма энергией и целым рядом пищевых веществ.

Здоровье может быть достигнуто и сохранено лишь при удовлетворении физиологических потребностей человека в энергии и всем комплексе пищевых и биологически активных веществ, и, наоборот, любое отклонение от сбалансированного питания ведет к нарушению функций организма, особенно если эти отклонения выражены и длительны.

Именно нарушением пищевого статуса следует объяснить рост, с одной стороны, таких заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, с другой – числа лиц с нарушенной иммунореактивностью¹ и резистентностью² к естественным и техногенным факторам окружающей среды.

Разумное питание является важнейшим фактором высокого уровня здоровья. С развитием науки о питании требования к разумному питанию систематически возрастают.

К середине XX века стало очевидно, что для нормального или оптимального функционирования организма человека необходимо обязательное поступление с пищей около 50 веществ, которые не синтезируются или синтезируются с недостаточной скоростью. Такие вещества называются **незаменимыми компонентами диеты**.

К ним относятся:

1. **Вода.**
2. **Минеральные элементы** как основные (P, S, Na, K, Ca, Mg, Cl), так и редкие (Fe, Cu, Mo, Zn, Mn, I, F, Se и др.).
3. **Незаменимые аминокислоты:** лейцин, изолейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, тирозин, валин.
4. **Незаменимые жирные кислоты:** линолевая, линоленовая.
5. **Спирты:** холин, инозит, карнитин.
6. **Витамины.**

Но, если полвека тому назад стало известно, что в рационе человека должно быть 50–60 обязательных нутриентов³, то сейчас необходимым считается

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

присутствие ~90 нутриентов. Для того чтобы соблюдать это условие, необходимо съедать довольно большой объем разнообразной, натуральной пищи, что современному человеку вследствие его занятости и пассивного образа жизни сделать практически невозможно. Результат – развитие полинутриентной недостаточности, на фоне которой расцветают и прогрессируют многие заболевания.

Вторая проблема, которая требует серьезной коррекционной работы в области питания человека – это широкое распространение среди населения хронических заболеваний. Сегодняшняя медицина с ее современной и мощной фармакологией хорошо излечивает острые случаи заболеваний и переводит их в хроническую форму. Профилактика рецидивов, нормализация метаболических циклов требует соблюдения диеты, действие которой усилено биологически активными добавками.

Поэтому в настоящее время среди специалистов в области питания и медицины все более широкое распространение имеет точка зрения, что наиболее быстрым, экономически обоснованным и приемлемым путем решения обсуждаемой проблемы является создание и широкое применение в повседневном питании не только больных, но и здоровых людей **биологически активных добавок к пище (БАДы)**.

Историческая справка

Фактически БАДы появились еще при первобытнообщинном строе, и началось все с открытий лекарственных свойств растений. Наши предки заметили, что некоторые травы и корешки, употребляемые в пищу, обладают любопытными свойствами. Женьшень и лимонник бодрят, белена снимает боль, дурман избавляет от кашля.

В пятом тысячелетии до н.э. китайцы уже знали о полезных свойствах эфедры, а древние инки спасались от малярии корой хинного дерева. Древние египтяне уже догадывались об оздоровительном эффекте продуктов животного происхождения. Можно предположить, что первые многокомпонентные БАДы изобрели египетские целители в V веке до н.э.



К. Ренборг

Однако теоретическую базу под достижения народной медицины ученые смогли подвести лишь в конце XIX – начале XX века.

Начав с поиска лекарства от цинги, они выяснили, что человеку для нормального существования необходимы витамины, особые аминокислоты, микроэлементы и многие другие соединения, содержащиеся в продуктах растительного и животного происхождения.

В 20-х годах XX века американец Карл Ренборг, работавший в то время в Китае, попал в тюрьму, где многие



Эфедрa

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

узники умирали от неизвестной болезни. Будучи изобретательным человеком, он предположил, что в скудной пище, которой их кормили, не хватает микроэлементов, прежде всего железа, что приводило к проблемам с кровью. Он стал добавлять в пищу стружку ржавых гвоздей. Как оказалось, этим Карл Ренборг умудрился спасти не только свою жизнь, но и жизни тех, кто последовал его примеру.

Интересный факт



К 1934 году Карл Ренборг был уже достаточно богат и основал собственную фирму «California Vitamins», которую пять лет спустя переименовал в «Nutrilite Products» по названию своего БАДа. Спустя еще 20 лет она превратилась в один из самых известных брендов сетевого маркетинга – «Amway».

На Западе уже к середине 90-х БАДы стали популярным трендом, составляя серьезную альтернативу химической фармацевтике, и благодаря своей результативности, являлись основным продуктом многочисленных компаний сетевого маркетинга. Это говорит о том, что в целом БАДы приносили реальную пользу.

Что такое БАД?

Понятие «биологически активные добавки к пище (БАД)» появилось сравнительно недавно – во второй половине XX века, прежде всего, благодаря развитию знаний о питании и о действии отдельных пищевых веществ (нутриентов) на организм человека. Появилось оно на стыке фармакологии, биохимии и науки о питании (нутрициологии).



Биологически активные добавки (БАДы) – это природные или идентичные природным биологически активные вещества, получаемые из растительного, животного или минерального сырья, а также, но гораздо реже, путем химического или микробиологического синтеза.

В Приказе и Приложении к Приказу Минздрава №117 от 15 апреля 1997 года «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище», а также в методических указаниях «Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» приводится такое

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

определение: «**БАДы** – это концентраты (композиции) натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека отдельными биологически активными веществами или их комплексами».

В Законе РФ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» дано следующее определение: «**Биологически активные добавки** – это природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов».

Табл. 15.1. Дефиниции⁴ термина БАД
в российском и зарубежном законодательстве

Нормативный документ	Определение
<i>Соединенные Штаты Америки</i>	
Федеральный акт «О пищевых продуктах, медицинских препаратах и косметических средствах» (1999 год)	Продукт (кроме табака), предназначенный для дополнения пищи путем увеличения потребления пищевых веществ, содержащий один или несколько из перечисленных ниже ингредиентов: витамин; минерал; лекарственная трава или другое растение; аминокислота; другая субстанция, предназначенная для дополнения пищи путем увеличения потребления пищевых веществ; концентрат ⁵ , метаболит ⁶ , экстракт или их комбинация
<i>Страны Евросоюза</i>	
Директива Европейского парламента 2002/46/ЕС от 10 июня 2002 года «О единых законах о биологически активных добавках в странах-участницах ЕС» (2002 год)	Пищевые продукты, назначение которых является дополнением нормального рациона питания, и которые представляют собой концентрированные источники питательных веществ и других субстанций с питательным или физиологическим действием, отдельно или в сочетаниях. Выпускаются в капсулах, пастилках, таблетках, пилюлях и других похожих формах, в пакетиках с порошком, ампулах с жидкостью, флаконах с дозатором и других сходных формах жидкостей и порошков, пригодных для приема в небольших отмеренных количествах
<i>Российская Федерация</i>	
Приказ Министерства здравоохранения РФ №117 от 15 апреля 1997 года «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище» (1997 год, отменен)	Концентраты натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема или внедрения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека отдельными биологически активными веществами или их комплексами
Методические указания МУК 2.3.2.721-98 «Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» (1998 год)	Композиции натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Федеральный закон №29–ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» (1999 год)	Природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов
СанПиН 2.3.2.1078–01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» (2001 год)	Источники пищевых, минорных, про– и пребиотических природных (идентичных природным) биологически активных веществ (компонентов) пищи, обеспечивающими поступление их в организм человека при употреблении с пищей или введении в состав пищевых продуктов
СанПиН 2.3.2.1290–03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)» (2003 год)	Дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ, для оптимизации углеводного, жирового, белкового, витаминного и других видов обмена веществ при различных функциональных состояниях, для нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем организма человека, в том числе продуктов, оказывающих общеукрепляющее, мягкое мочегонное, тонизирующее, успокаивающее и иные виды действия при различных функциональных состояниях, для снижения риска заболеваний, а также для нормализации микрофлоры желудочно–кишечного тракта, в качестве энтеросорбентов ⁷
<i>Таможенный союз Республики Беларусь, Республики Казахстан и Российской Федерации</i>	
«Единые санитарно–эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно–эпидемиологическому надзору (контролю)» (2010 год)	Продукты, содержащие пищевые и (или) биологически активные вещества (их концентраты) природного происхождения или идентичные им вещества искусственного происхождения, а также пребиотические компоненты ⁸ и пробиотические микроорганизмы ⁹ , предназначенные для употребления с пищей с целью оптимизации рациона человека и не являющиеся единственным источником пищи или диетического питания
<i>Республика Казахстан</i>	
Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года №193–IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»	Добавки к продуктам, предназначенные для улучшения состояния здоровья при регулярном их употреблении и содержащие в себе компоненты натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ с целью обогащения ими рациона питания человека

БАД получают из растительного, животного или минерального сырья, а также, гораздо реже, путем химического или биологического синтеза. БАДы вырабатываются в различных фармацевтических формах – в виде: экстрактов, настоев, бальзамов, порошков, сухих и жидких концентратов, сиропов, таблеток, капсул и других форм.



РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

БАД – это не лекарство!

БАДы – это не лекарства, они предназначены для обогащения рациона питания человека и не являются единственным источником пищи или диетического питания.

Сходства БАДов и лекарственных препаратов заключаются в следующем:

- способны вызывать определенные фармакологические эффекты;
- содержат природные компоненты;
- прием регламентирован;
- выпускаются в аналогичных фармацевтических формах.

Несмотря на схожесть составов БАДов и лекарственных препаратов, существуют и веские отличия между ними (табл. 15.2).

Табл. 15.2. Отличия лекарственных препаратов и БАДов

Лекарственные препараты	БАДы
Принимают люди, страдающие различными заболеваниями	Принимают относительно здоровые люди
Имеют определенный химический состав	Четкого химического состава нет
Предназначение – лечение заболеваний	Являются источником недостающих организму питательных веществ
Действуют на органы и системы–мишени	Воздействуют на весь организм
Риск побочных эффектов и осложнений может быть высок	Вероятность осложнений невысока
Точная дозировка	Передозировка маловероятна
Имеют определенный перечень противопоказаний	Могут вызывать индивидуальную непереносимость в редких случаях

БАДы выступают как вспомогательные вещества в комплексной терапии и специфически поддерживают организм в физиологических пределах.

БАДы используются (рекомендуются) как источник нутриентов, некоторых веществ и минералов. Лекарственные препараты назначаются при наличии показаний к применению и содержат терапевтическую дозу действующего вещества, а БАДы – физиологическую, причем их суточная доза не превышает 60% от разовой терапевтической дозы.

К основным преимуществам БАД можно добавить: минимум побочных действий и противопоказаний, чем у лекарственных средств, их свободно можно купить без рецепта врача.

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Интересный факт



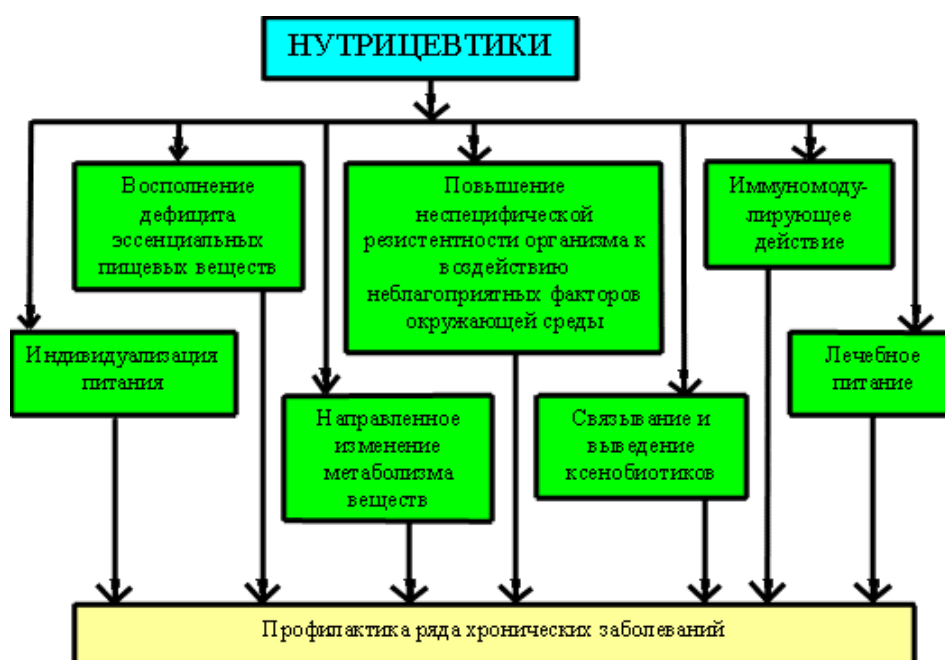
При покупке БАДов обратите внимание на:

- способ применения, состав (БАД принимается только перорально);
- место реализации – БАДы могут продаваться не только в аптеках, но и в некоторых отделах магазинов, супермаркетов (отдел диетических продуктов);
- потребление – употреблять БАД может любой человек, предварительно прочитавший инструкцию и ознакомившийся с противопоказаниями.

Классификация биологически активных добавок

По составу и физиологической значимости БАДы подразделяются на *несколько групп*:

1. Нутрицевтики: нужны для того, чтобы довести содержание основных пищевых веществ (макро- и микронутриентов) в пищевом рационе до необходимого оптимального уровня. К нутрицевтикам можно отнести препараты витаминов, микроэлементов, аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, углеводов и пищевых волокон.



Функции нутрицевтиков

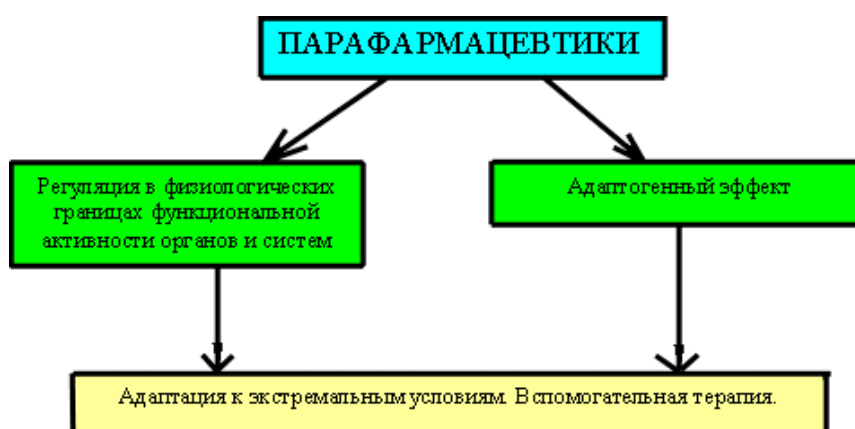
РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Они позволяют делать состав рациона сбалансированным по основным пищевым веществам и призваны ликвидировать их дефицит.

Кроме того, с их помощью можно достаточно легко оптимизировать питание как здорового, так и больного человека в соответствии с его возрастом, полом, уровнем его физической активности, состоянием здоровья. В свою очередь, оптимизация питания способствует нормальной работе всех органов и систем организма, повышению сопротивляемости (резистентности) организма по отношению к патогенным микроорганизмам¹⁰.

2. Эубиотики: биологически активные добавки к пище, в состав которых входят живые микроорганизмы и (или) их метаболиты, оказывающие нормализующее воздействие на состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта.

3. Парафармацевтики: это наиболее распространенная группа БАДов, созданная на основе препаратов растительного и животного происхождения или их синтетических аналогов. Они обладают определенным действием, направленным на профилактику заболеваний, вспомогательную терапию, поддержку в физиологических границах функциональной активности органов и систем.



Функции парафармацевтиков

К парафармацевтикам относятся органические кислоты, биофлавоноиды, биогенные амины, олигосахариды и другие вещества, способные повышать адаптационные возможности организма в экстремальных условиях.

По органам-мишеням действия различают БАД для:

- пищеварительной системы;
- сердечно-сосудистой системы;
- иммунной системы;
- головного мозга и нервной системы;
- дыхательной системы;
- мочевыводящей системы;
- опорно-двигательной системы;
- эндокринной системы;
- зрения;



РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

- кожи, волос и ногтей;
- кроветворения;
- снижения веса;
- защиты от внешних антиоксидантов;
- женского здоровья;
- мужского здоровья;
- восстановления сил пожилых и ослабленных людей.



Интересный факт

Более сотни биологических добавок запрещены к продаже в России. В том числе, фармацевтам запрещено распространять добавки, содержащие концентрат перца опьяняющего. Дело в том, что комитет по контролю наркотиков включил это растение в перечень ядовитых веществ.

Причины, определяющие целесообразность приема БАД

... связанные с питанием:

- продукты, готовые к употреблению и полуфабрикаты «перегружены» сахаром, «белой» мукой, высокоочищенными крупами. Это ведет к увеличению потребности в витаминах группы В, клетчатке;
- длительное хранение пищевых продуктов (до попадания их к потребителю) и транспортировка их на большие расстояния требует дополнительной обработки и применения значительного количества консервантов. Это ведет к увеличению потребности потребителя в витаминах, детоксикантах, в веществах, нормализующих функционирование печени;
- замораживание с последующим размораживанием, длительное приготовление блюд приводят к окислению и разрушению термически неустойчивых витаминов – А, В, С, Е;
- отсутствие должного количества витаминов и микроэлементов в растительных продуктах, производимых современной агроиндустрией, требует их восполнения;
- избыточное потребление чая, кофе снижают общую резистентность человека, постоянная стимуляция истощает механизмы регуляции, сердце, сосуды, нервную систему, что требует для коррекции применения ноотропных¹¹ БАДов;
- избыточное питание приводит к повышению массы тела и сопутствующему изменению практически всех жизненно важных функций организма. Рекомендуются БАДы, «сжигающие» углеводы и липиды, активирующие обмен веществ, что позволяет избыточную пищу превратить в энергию;
- недостаточное питание требует введения БАДов, восполняющих дефицит основных компонентов пищи – аминокислот, жирных кислот, витаминов и других

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

нутриентов;

- несбалансированное питание вследствие увлечения модными диетами, вегетарианство требует предварительного анализа пищевого рациона и восполнения его с помощью биодобавок сугубо индивидуально;
- «бутербродное» питание, в котором непропорционально мало овощей, фруктов, злаков вызывает необходимость в дополнительном приеме клетчатки, витаминных, микроэлементных добавок.

... связанные с состоянием окружающей среды:

- промышленные выбросы в атмосферу, загрязнение почвы, наземных и подпочвенных вод ксенобиотиками;
- избыточные дозы радиации, которые получают лица, живущие на «грязных» территориях;
- наличие озоновых дыр в атмосфере;
- изменение погодных и климатических условий на Земле;
- вследствие перечисленных выше факторов наблюдается угнетение защитных свойств организма, он нуждается в детоксикантах¹², антиоксидантах¹³, адаптогенах¹⁴.

... связанные с образом жизни:

- гиподинамия, то есть незначительная, ниже эволюционной нормы физическая активность людей ухудшает кровообращение, состояние опорно-двигательного аппарата, снижает физическую работоспособность индивидуума, устойчивость к повреждающим факторам внешней среды. Для коррекции необходимо принимать кардиопротекторы¹⁵, ангиопротекторы¹⁶, адаптогены, иммуномодуляторы¹⁷;
- острые и хронические негативные стрессы, синдром хронической усталости формируют повышенную потребность организма в антиоксидантах, адаптогенах;
- недостаточная продолжительность сна или отдыха формирует потребность в коррекции биоритмов преимущественно БАДами, которые повышают в организме уровень серотонина, мелатонина;
- постоянный контакт с источниками электромагнитного излучения (монитор и системный блок компьютера, мобильные телефоны, микроволновые печи) породил необходимость корректировать последствия применения различной аппаратуры антиоксидантами, ноотропными БАДами;
- производственные вредности – работа в горячих цехах, в сфере химической промышленности, в ночные смены и другие виды ведет к истощению адаптационных возможностей организма и нуждается в коррекции адаптогенами.

... связанные с вредными привычками и пристрастиями:

- табакокурение повреждает органы дыхания, миокард, сосуды, формирует дефицит практически всех витаминов. Коррекция может осуществляться ангиопротекторами, витаминными препаратами, антиоксидантами и ноотропными БАДами;
- сформировавшаяся зависимость от алкоголя отрицательно влияет на наличие и усвоение практически всех питательных веществ, вызывает патологичес-

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

кие изменения во всех органах и системах. В комплексном лечении целесообразно применение индивидуально подобранных биологически активных добавок;

- пристрастие к сладкому – избыточное потребление углеводов эффективно корректируется БАДами, в состав которых входит триптофан.

... связанные с возрастом:

- у людей пожилого и старческого возраста наблюдается потребность в гериопротекторах, то есть веществах, замедляющих процессы старения.

... связанные с наличием хронических заболеваний:

- при хронических заболеваниях наблюдается хроническая гипоксия, то есть кислородное голодание органов и тканей, ускоренный распад клеток органов и тканей. Организм испытывает потребность в витаминах, антиоксидантах и антигипоксантах;

- при всех хронических заболеваниях формируется вторичный, то есть приобретенный в результате этой болезни, иммунодефицит, коррекцию которого можно осуществить при помощи биологически активных добавок – иммуномодуляторов.

Интересные факты

- Витамина С, Е и селена курильщикам требуется в два раза больше, чем некурящим. Поклонники спиртных напитков теряют много витамина В₁, В₆ и магния.

- Длительный прием антибиотиков приводит к дефициту витамина С и В₂, транквилизаторов и снотворных – витаминов группы В, обезболивающих – витамина С и фолиевой кислоты, кальция и магния, а также селена.

- При стрессе, нервном перенапряжении требуются витамины группы В, а также С, Е, β-каротин, цинк и селен.

- Для усвоения высококалорийной пищи организму требуется больше биотина, витаминов В₁, В₂, С и хрома. При недостатке в пище белка нарушается усвоение витамина В₂, никотиновой кислоты, витамина С, нарушается преобразование β-каротина в витамин А.

- Беременным и кормящим матерям требуется удвоенное количество витаминов и минералов.

- При интенсивном росте детей и подростков необходимы сбалансированные витаминно-минеральные комплексы, специально разработанные для разных возрастных групп.

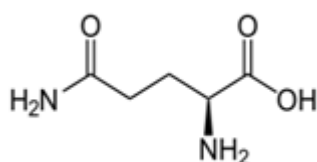
- При угревой сыпи подросткам рекомендуются дополнительные дозы витаминов А, В₂, С, биотина, цинка, кальция. Тем, у кого очень сухая кожа, выпадают волосы, а также слоятся и тускнеют ногти, требуется дополнительный прием витаминов С, Е, А, цинка и селена.

- Людям, имеющим контакт с радиационным воздействием, необходим постоянный прием утроенных доз витаминов Е, С, β-каротина и селена.

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Что в себе содержат БАДы?

I. L-глутамин:



Основное действие на организм:

- *Улучшает функции мозга, умственную деятельность:*
L-глутамин – это питательное вещество, необходимое для улучшения умственных способностей.

Он считается «горючим» для мозга, его часто называют «мозговой аминокислотой». В мозге глутамин преобразуется в глутаминовую кислоту, важную для функции мозга, и наоборот.

Глутамин повышает уровень γ -аминомасляной кислоты, которая необходима для нормальной мозговой деятельности.

Таким образом, L-глутамин активизирует умственную деятельность, помогает концентрировать внимание, улучшает память и настроение.

- *Способствует синтезу белков в организме, поддержанию мышечной массы:*

L-глутамин – это наиболее распространенная аминокислота, содержащаяся в белках организма. Необходимые для жизнедеятельности белки синтезируются с помощью L-глутамин, кроме того, L-глутамин участвует в выработке организмом глутатиона, глюкозамина, витамина B₃ (ниацина).

- *Нормализует работу пищеварительной системы:*

L-глутамин называют «фактором кишечной проницаемости», так как он оказывает положительное воздействие на слизистую оболочку тонкой и толстой кишки. Это свойство используется при лечении пептических язв, гастритов, диспепсии. L-глутамин препятствует жировому перерождению печени, его используют при лечении ранних стадий цирроза.

- *Оказывает детоксицирующее действие:*

L-глутамин – это уникальная аминокислота, каждая его молекула содержит не одну, а две аминогруппы. Поэтому при синтезе глутамин в организме происходит связывание аммиака, который особенно токсичен для тканей мозга.

- *Укрепляет иммунную систему.*

- *Является антистрессовым фактором:*

L-глутамин оказывает питательную поддержку иммунной системе. Исследования показали, что L-глутамин необходим при воспроизводстве клеток иммунной системы.

L-глутамин стимулирует синтез белка в мышцах, что особенно необходимо с возрастом, когда мышечные ткани теряют упругость.

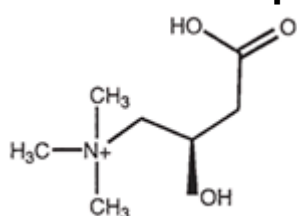
Кроме того, с возрастом организм перерабатывает пищу менее эффективно, и пища перестает быть надежным источником L-глутамин. Именно по-

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

этому пожилым людям особенно важно принимать биологически активные добавки, содержащие L-глутамин. Благодаря способности поддерживать и восстанавливать мышечные ткани L-глутамин полезен спортсменам для наращивания мышц. Потребность в L-глутамине возрастает при увеличении физических нагрузок. Организм также нуждается в повышенном количестве L-глутамина во время лечения и восстановления после болезни.

Таким образом, прием L-глутамина в виде диетической добавки полезен при интенсивной умственной и физической нагрузке, при заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунных заболеваниях, при длительном постельном режиме, а также в пожилом возрасте.

II. L-карнитин (витамин В_т, γ-триметил-β-гидроксибутиробетанин):



L-карнитин связывает свободные жирные кислоты и способствует их проникновению в митохондрии. Далее жирные кислоты подвергаются процессам β-окисления с высвобождением энергии.

Действие карнитина (рис. 15.1):

Подготовительным этапом к окислению является предварительная активация молекул жирных кислот, которая происходит в цитоплазме клеток. Активация жирной кислоты включает реакцию взаимодействия ее с КоА и АТФ, вследствие чего образуется активная форма жирной кислоты – ацил-КоА. Реакцию катализирует фермент тиокиназа.

Низшие жирные кислоты могут проникать в митохондрии независимо от карнитина, однако длинноцепочечные ацил-КоА (*Long-Chain Acyl-CoA*) не могут проникать в митохондрии и окисляться, если предварительно не образуют ацилкарнитин-производных (*Acyl-Carnitine*).



Рис. 15.1. Действие L-карнитина

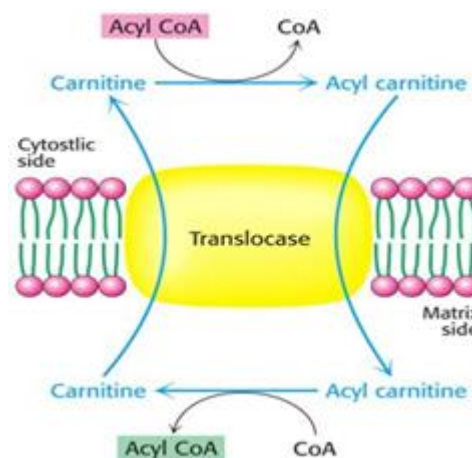
- На наружной стороне внутренней мембраны митохондрий имеется фермент карнитинпальмитоилтрансфераза I (CPT I), который переносит длинноцепочечные ацил-КоА на карнитин с образованием ацилкарнитина (*Acyl-Carnitine*).
- Последний с помощью фермента карнитин-ацилкарнитин-транслоказы

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

(СТ) способен проникать через внутреннюю мембрану митохондрии.

○ Затем при действии карнитин-пальмитоил-трансферазы II (CPT II), локализованной на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрии, ацилкарнитин взаимодействует с внутримитохондриальным КоА.

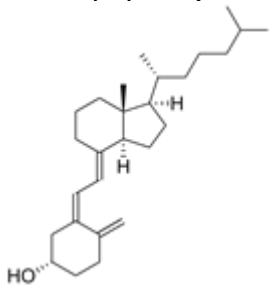
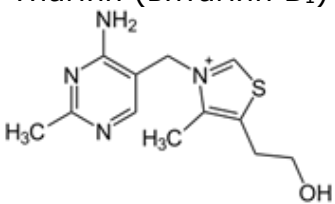
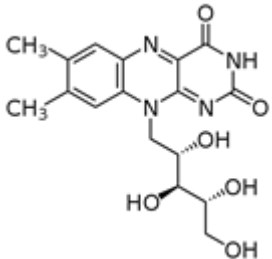
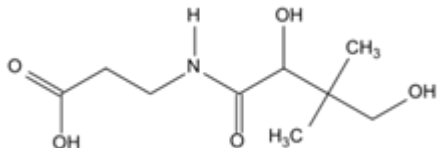
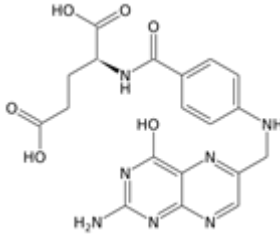
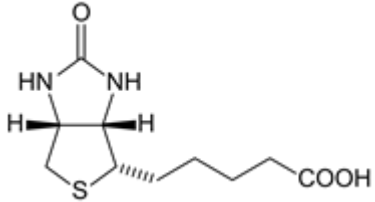
○ В результате он распадается, после чего свободный ацил-КоА включается в процесс β -окисления, а свободный карнитин выходит из митохондрии в цитоплазму клетки.



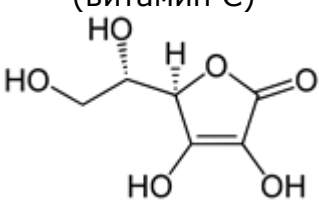
III. Витамины:

Витамин	Действие на организм
<p>β-каротин (витамин А)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ взаимодействуя с веществами сетчатки глаза (опсинами), формирует зрительные пигменты, необходимые для нормального сумеречного и цветового зрения; ○ обеспечивает восстановление целостности (регенерацию) слизистых оболочек и кожи; ○ регулирует рост костей; ○ способствует производству слизи, которая предохраняет оболочку слизистых от высыхания; ○ во время полового акта и родов, играет важную роль в синтезе прогестерона – промежуточного продукта половых гормонов
<p>Токоферол (витамин Е)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ обладает антиоксидантными свойствами (подавляет процессы патологического окисления клеточных мембран); ○ участвует в формировании межклеточного вещества – коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани, гладкой мускулатуры сосудов и пищеварительного тракта; ○ является регулятором функции половых гормонов; ○ уменьшает свертываемость крови и не дает образовываться тромбам; ○ предотвращает воспалительные процессы, спровоцированные неправильным питанием
<p>Никотинамид (витамин В₃)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена; ○ снижает уровень холестерина в крови; ○ улучшает кровообращение; ○ предотвращает диабет; ○ применяется при лечении артритов

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

<p>Холекальциферол (витамин D)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ регулирует обмен кальция и фосфора в организме; ○ способствует всасыванию кальция в кишечнике; ○ нормализует построение костной ткани; ○ участвует в формировании защиты против рака молочной железы
<p>Тиамин (витамин B₁)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ является коферментом («помощником» фермента) углеводного обмена; ○ обеспечивает функционирование нервной системы (необходимый фактор передачи нервного импульса); ○ обладает успокаивающим действием; ○ позволяет сохранить хорошую память до глубокой старости
<p>Рибофлавин (витамин B₂)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ важнейший катализатор (регулятор химических реакций) процессов клеточного дыхания; ○ стимулирует производство энергии, необходимой для нормальной работы мышц и зрительного восприятия
<p>Пантотеновая кислота (витамин B₅)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ в качестве кофермента принимает участие в обмене аминокислот и белков, в работе нейромедиаторов – веществ, необходимых для нормального функционирования центральной нервной системы (ЦНС), обеспечивая ее глюкозой; ○ обладает успокаивающим и антистрессовым действием
<p>Фолиевая кислота (витамин B₉)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ регулирует синтез аминокислот, нуклеиновых кислот и нуклеотидов для нормального формирования генов; ○ участвует в образования эритроцитов; ○ участвует в формировании нервной ткани в период внутриутробного развития; ○ стимулирует синтез белков, образование нервных клеток и эритроцитов, рост организма, особенно детского; ○ улучшает память
<p>Биотин (витамин H)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ играет важную роль в обменных процессах углеводов и жиров; ○ регулирует работу печени и поджелудочной железы, оберегая организм от диабета; ○ обеспечивает нормальную функцию сосудов и слизистой оболочки кишечника; ○ укрепляет ногти и волосы

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

<p style="text-align: center;">Аскорбиновая кислота (витамин С)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ обеспечивает образование и регенерацию соединительной ткани (кожа, слизистые, сосуды, кровь, связки, хрящи и др.); ○ замедляет процессы старения; ○ защищает организм от аллергических реакций; ○ укрепляет иммунитет; ○ способствует усвоению железа и фолиевой кислоты; ○ способствует выработке гормонов роста и стресса (адреналина); ○ регулирует функцию половых гормонов
---	---

IV. Микроэлементы:

Микроэлемент	Функция
Цинк	участвует в регуляции обмена белков, жиров и углеводов, гормонов, в том числе половых, а также в процессах, обеспечивающих иммунитет
Железо	регулирует образование гемоглобина, обеспечивая нормальный перенос кислорода в ткани в составе эритроцитов
Фосфор и кальций	обеспечивают формирование и функцию костной ткани
Натрий и магний	участвуют в регуляции функции ЦНС, в передаче нервного импульса, обеспечивают нормальный тонус сосудов, сердца и мускулатуры
Калий	участвует в передаче нервного импульса, регулирует работу сердца и сосудов, регулирует водно-солевой обмен
Хром	обеспечивает поддержание нормального уровня глюкозы в крови, снижает образование жировой ткани в организме
Селен	вместе с витаминами С и Е регулирует процессы обновления клеток и тканей, обладает антиоксидантным действием, подавляет процессы старения и возникновения злокачественных новообразований
Медь	повышает активность ферментов, иммунитет, ускоряет образование эритроцитов
Фтор	необходим для процессов костеобразования, формирования зубной эмали, он предотвращает развитие кариеса
Марганец	стимулирует процессы роста, необходим для образования хрящевой ткани, усиливает кроветворение и иммунитет

В состав БАД не входят:

- растения и компоненты, содержащие сильнодействующие, психотропные или ядовитые вещества;
- антибиотики;
- гормоны;
- любые синтетические аналоги биологически активных действующих начал лекарственных растений;
- ткани и органы человека;
- потенциально опасные ткани животных и продукты их переработки;

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

- многие виды микроорганизмов.

Существует список лекарственных растений, запрещенных для использования в однокомпонентных БАД, например женьшень, гинкго билоба, йохимбе и др.

Интересный факт

Необычный БАД – «Серебряный» Кислород:

Основное действие на организм:

- обогащает ткани кислородом;
- участвует в окислительно-восстановительных процессах организма;
- оказывает поддержку иммунной, дыхательной и сердечнососудистой системам;
- оказывает противовоспалительное и бактерицидное действие;
- повышает энергетические возможности организма;
- детоксицирует яды, попавшие в организм, способствует выведению из организма солей тяжелых металлов и токсинов.

Кислород сдерживает рост бактерий, инактивирует вирусы, обезвреживает ядовитые вещества, попадающие в кровь, улучшает метаболизм в тканях, усиливает иммунную защиту организма.

Недостаточность кислорода влечет за собой нехватку энергии и переход к анаэробной ферментации (бескислородному обмену). Это приводит к образованию в клетках молочной кислоты, повышению в них кислотности, к старению тканей. Установлено, что ухудшение снабжения клеток кислородом, в конечном счете, может явиться причиной злокачественных опухолей.

Биологически активная добавка к пище «Серебряный» Кислород разработана для успешного решения проблем, связанных с недостаточным поступлением в организм кислорода. Она содержит стабилизированный кислород, то есть кислород, связанный другой молекулой, которая осуществляет его транспорт. Под действием соляной кислоты в желудке происходит высвобождение связанного кислорода и быстрое поступление его в кровь.

В состав «Серебряного» Кислорода входят экстракт алоэ вера и коллоидное серебро, обладающие сильными бактерицидными свойствами.

Ни одна известная болезнетворная бактерия не выживает в присутствии даже минимального количества серебра. Коллоидное серебро по действию на микробы не уступает антибиотикам¹⁸, в отличие от которых оно не вызывает побочных эффектов.

Алоэ обладает репаративными свойствами (восстанавливает поврежденные ткани), стимулирует фагоцитоз, увеличивает образование интерферона, интерлейкина, Т-лимфоцитов, усиливая естественную защиту от инфекционных заболеваний.

Экстракт стевии используется в добавке как подсластитель. Листья стевии содержат гликозиды (стевиозид и ребаудиозид), превышающие по сладости сахарозу в 300 раз. Этот натуральный подсластитель является низкокалорийным и может применяться даже в случаях сахарного диабета. Кроме этого, стевия обладает бактерицидными, гипогликемическими, кардиотоническими и диуретическими свойствами.

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Виды воздействия на организм

- *Очищение*: выведение токсинов из внутренних органов, клеток и внеклеточного пространства. Организм очищается от солей тяжелых металлов, ксенобиотиков, радионуклидов, слизи, камней.

- *Восполнение*: для нормализации баланса питательных веществ, витаминов, жирных кислот, минералов, аминокислот в организме.

- *Восстановление* – включение самостоятельных резервных функций организма, стабилизация нарушений обмена веществ.

В идеале каждая пищевая добавка должна воздействовать на организм во всех трех направлениях, но чаще у добавок преобладает какое-либо одно свойство.

Необходимо сказать самое главное. Употребление БАДов не имеет побочных, отрицательных эффектов. Никогда еще их применение не наносило ущерба, не ухудшало состояния больных. Все это, как уже говорилось выше, многократно описано не только в специальных медицинских трудах, но и во множестве популярных изданий.

Во-первых, потому наилучшие результаты применения БАДов достигаются не разовым, случайным, а регулярным их потреблением.

Во-вторых, следует научиться отличать патентованные средства от массы подделок и низкокачественных препаратов, к сожалению, наводнивших рынок. Ситуация в аптеках еще хуже. По некоторым данным, в этом бизнесе, как и в алкогольном, доля некачественного и поддельного товара составляет 60–65%. Кроме того, надо помнить, что наряду с животными и растительными продуктами в организм поступают активные формы витаминов, то есть в составе соответствующего фермента, содержащего витамин как кофермент и белок. Витамины, синтезированные химическим путем – это коферменты без белка, то есть еще не активная форма. Для синтеза витаминсодержащего фермента в организме должен вырабатываться соответствующий белок, который, присоединяя витамин, образует активную форму. Зачастую синтез и содержание такого белка значительно ниже, чем вводимые в организм дозы химически синтезированного витамина. Не связанный с белком витамин начинает взаимодействовать с другими биоструктурами, растворяется и накапливается в липидных и прочих фрагментах органелл клеток, тем самым нарушая метаболизм и вызывая аллергические реакции. Поэтому передозировка синтетических витаминов, в отличие от натуральных, может привести к тяжелым отравлениям и аллергиям, особенно у детей.

Чтобы восстановить равновесие с изменившейся окружающей средой, мы всего лишь должны включить БАДы в свой ежедневный рацион, чтобы наш организм полностью получал те вещества, которые должен получать, и обеспечил себе защиту от того, что называется излишками цивилизации, – начиная с загрязнения атмосферы, воды, качества пищи и кончая неизбежными стрессами.

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Делаем выбор – БАД отечественного производителя или зарубежного

БАД в последнее время стали настолько популярны, что вопрос о выборе БАД стал очень актуален. Попробуем выяснить, какие же БАДы лучше приобретать – отечественного или зарубежного производства.

Выбор между продукцией отечественного и иностранного производства необходимо делать на основе качества товара. Красивая упаковка и ошеломляющая реклама, а также захватывающие рассказы рекламных агентов – далеко не те факторы, которые позволяют сделать правильный выбор.

Качество, а соответственно, и выбор, определяется тремя основными факторами:

- 1) биологически активными веществами, входящими в состав БАД;
- 2) количественным содержанием этих биологически активных веществ;
- 3) соответствием фактического состава БАД тому, который указан на упаковке.

А теперь рассмотрим каждый фактор отдельно (табл. 15.3).

Табл. 15.3. Сравнение БАД российского и зарубежного производства

	Российские производители	Зарубежные производители
1	Используют флору и фауну России, а также минеральные источники, расположенные на территории страны для получения биологически активных веществ для БАД	Наш организм более восприимчив к тем веществам, с которыми ему доводилось встречаться, и менее восприимчив к неизвестным ему ранее веществам (БАДы изготовленные из продуктов переработки кактусов Мексики или выделенные из утконосов Австралии, например)
2	Концентрация действующих веществ в БАД завышена*	Концентрация действующих веществ в БАД не высокая*
3	Вся продукция отечественного производства проходит обязательную сертификацию на соответствие качеству, после чего выдается сертификат качества, а БАДы попадают на полки аптек. Вот только в дальнейшем проведение контроля качества совершенно не обязательно (согласно законам РФ). В результате чего, высок риск покупки БАДов, которые и вовсе не содержат биологически активных веществ	Каждая партия товара, которая импортируется в РФ, подлежит обязательной проверке качества. В связи с этим, иностранные производители соблюдают технологии производства, а их продукция всегда соответствует стандартам
Цена	Цена приемлема для большинства потребителей	Цена на товары завышена (в цену входят затраты на транспортировку, уплату таможенной пошлины и прочих сборов). Но цена на товары иностранного производства – это еще и <i>гарантия качества</i>
* Чем меньше содержание действующих веществ в единице объема, тем лучше, поскольку такие БАДы можно более точно дозировать		

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

Интересный факт



Среди отечественных производителей наиболее известными являются следующие: компания «Эвалар», «Natur Product», «Диод», «Аквион», «ФармПро». Зарубежные производители БАДов: «Ferrosan», «PharmaMed», «Nycomed», «Vision».

Отечественные производители используют сырье, которое распространено на территории страны, а поэтому, лучшим образом приспособлено к усвоению организмом наших соотечественников. Известно, что на человека гораздо лучше действуют вещества, с которыми он сталкивался с раннего возраста, чем, например, неизвестные растения из Китая или Бразилии. С другой стороны, у нас отсутствует должный лабораторный контроль состава БАДов, которые поступают на полки аптек. Недобросовестные производители могут снижать концентрацию активных компонентов, входящих в состав препарата. В этом отношении зарубежные производители БАДов имеют преимущество, поскольку контроль качества продукции и соблюдение технологии процесса у них более развит.




Табл. 15.4. Примеры популярных БАД

Продукт	Состав	Показание к применению
<p>«Капилар»</p> 	<p>В 1 таблетке массой 0,5 г содержится: экстракт сушеницы, экстракт листа оливы «Venolea», дигидроквертицин; вспомогательные вещества: сорбит, маннит, лактоза, мальтипол, фибрегам, кальция стеарат</p>	<p>В качестве биологически активной добавки к пище для нормализации периферического (капиллярного) кровообращения (в том числе мозгового); для улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы; в качестве дополнения к основной терапии при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни</p>
<p>«Окулист»</p> 	<p>1 капсула массой 250 мг содержит: β-каротин не менее 160 мкг; антоцианы не менее 10 мг в составе 230 мг концентрата черники; дигидроквертицин – не менее 15 мг; селен – не менее 15 мкг</p>	<p>Для улучшения функционального состояния зрения: при прогрессирующей близорукости; при синдроме компьютерного зрения; возрастных изменениях остроты зрения; ухудшении сумеречного зрения водителей</p>



РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

<p>«Кальций-Актив»</p> 	<p>Амарант сушеный; кальция карбонат; комплексон кальция; витамин D₃; общее содержание кальция – 50 мг, витамина D₃ – 50 МЕ</p>	<p>Как дополнительная терапия при остеопорозе; для улучшения функций опорно-двигательного аппарата; как средство, нормализующее обмен витамина D₃ и кальция; для устранения недостатка витамина D₃ и кальция, который вызван нарушениями питания или неполноценной диетой</p>
<p>«Артро-Актив»</p> 	<p>Глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, гидролизат коллагена, сухой экстракт смолы ладанного дерева; вспомогательные компоненты: микrokристаллическая целлюлоза, ароматизатор, идентичный натуральному «Сливки», стеарат кальция</p>	<p>В процессе лечения нарушений опорно-двигательной системы; при болевых синдромах шеи, спины и суставов, вызванных болезнью или травмами; при остеоартрозе и остеохондрозе; после перенесенных оперативных вмешательств на суставах и переломов костей</p>
<p>«Коэнзим Q₁₀»</p> 	<p>В 1 капсула (500 мг) содержит коэнзим Q₁₀ 30 мг, порошок листьев гинкго билоба 370 мг</p>	<p>В качестве дополнительного источника коэнзима Q₁₀ и флавоногликозидов, при сердечно-сосудистых заболеваниях (сердечной недостаточности, ИБС, инфаркте миокарда, атеросклерозе, артериальной гипертензии, пороке сердца и др.), диабете, мышечной дистрофии, ожирении, синдроме хронической усталости, разных формах астмы и др. заболеваниях органов дыхания, хронических инфекциях; для профилактики старения организма (внутренних органов и внешних признаков старения); при кровоточивости десен и для купирования таких патологических процессов как пародонтоз, пародонтит, периодонтит, стоматит</p>
<p>«Фитолакс»</p> 	<p>Содержание в 1 таблетке: абрикосы 170 мг; экстракт сенны 100 мг; лист сенны 40 мг; плоды укропа 7,5 мг; лист подорожника 7,5 мг</p>	<p>Для улучшение функционального состояния кишечника при запорах</p>


РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

<p>«Гинкго билоба эвалар»</p> 	<p>Глицин, сухой экстракт гинкго билоба</p>	<p>Способствует нормализации мозгового кровообращения, повышению умственной работоспособности</p>
<p>«Атероклефит»</p> 	<p>1 капсула содержит: клевера красного экстракт (основное действующее вещество) 50 мг; боярышника цветки 50 мг; витамин С 50 мг; витамин РР (никотиновая кислота) 20 мг; вспомогательные компоненты: целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат, аэросил</p>	<p>Для улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы: эффективно снижает уровень холестерина в крови, укрепляет сосуды, уменьшает тромбообразование, обладает общеукрепляющим действием за счет стимуляции иммунной системы; может применяться как средство для профилактики атеросклероза и в составе комплексной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Регулярный прием способствует оздоровлению организма в целом</p>
<p>«Селен-Актив»</p> 	<p>1 таблетка содержит 50 мкг селена и 50 мг витамина С</p>	<p>Для улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы; в качестве средства для нормализации обмена холестерина; для повышения функциональной активности антиоксидантной системы организма</p>
<p>«Черника Форте»</p> 	<p>Экстракт черники, витамин С, цинк, рутин, витамины В₂, В₆, В₁, сахар (в составе таблеток №150 вместо сахара – фруктоза), МКЦ</p>	<p>Рекомендована в качестве общеукрепляющего средства для профилактики и при первых признаках заболеваний глаз, улучшения дневного и сумеречного зрения, а также как дополнительный источник витаминов В₁, В₂, В₆, С, Р и микроэлемента цинка, содержание которых в рекомендуемой дозировке соответствует суточной норме потребления</p>
<p>«Доппельгерц Нервотоник»</p> 	<p>100 мл препарата содержат: жидкий экстракт травы зверобоя – 2,084 г</p>	<p>Психовегетативные расстройства (сопровождающиеся снижением настроения, апатией, астенией и пр.), состояния тревоги и беспокойства, невротические реакции, депрессивные состояния легкой и средней степени тяжести</p>

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

<p>«Сана-Сол»</p> 	<p>Витамина Е (D-α-токоферола) 6,30 мг (в форме DL-α-токоферола ацетата – 9,39 мг); витамина А – 550мкг (в форме ретинола пальмитата концентрата синтетического (масляная форма) – 1,08 мг); витамина D₃ (холекальциферола) – 8,25 мкг (в форме холекальциферола концентрата (масляная форма) – 0,330 мг); никотиамида – 12,6 мг; витамина В₁ (тиамина) – 0,990 мг (в форме тиамина мононитрата – 1,22 мг); витамина В₂ (рибофлавина) – 1,10 мг; витамина В₆ (пиридоксина) – 1,26 мг (в форме пиридоксина гидрохлорида – 1,53 мг); фолиевой кислоты – 90 мкг; витамина С (аскорбиновой кислоты) – 56,3 мг; пантотеновой кислоты – 4,40 мг (в форме декспантенола – 4,12мг;) вспомогательные вещества: калия сорбат, сорбитол 70% (некристаллизующийся), агар, смесь галактоманнов (камедь гуаровая (E412) и камедь плодов рожкового дерева (E 410)), сорбитол, лецитин, триглицериды средней цепи, лимонной кислоты моногидрат, апельсиновое масло, вода очищенная</p>	<p>Профилактика гипо- и авитаминозов, повышенная потребность в витаминах, необходимость усиленного питания, недостаточное усвоение пищи, в случаях, когда применяемая диета не обеспечивает потребности организма в витаминах</p>
<p>«Сабельник эвалар»</p> 	<p>В 1 таблетке содержится: корневища сабельника болотного (основное действующее вещество) – 400 мг; вспомогательный компонент – целлюлоза микрокристаллическая</p>	<p>Рекомендовано в качестве: общеукрепляющего средства при повышенных нагрузках на опорно-двигательный аппарат. При заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артрит, артроз, подагра, остеохондроз и др.), в том числе ревматоидном полиартрите в качестве общеукрепляющего средства</p>

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

<p>«Овесол»</p> 	<p>Спиртово-водная (40% объема спирта) вытяжка из цветков бессмертника песчаного, травы овса посевного, листьев мяты перечной, корней куркумы длинной, травы володушки многожильной</p>	<p>Рекомендовано в качестве биологически активной добавки к пище – источника флавоноидов и эмодина. Рекомендуются при нарушении процессов желчеобразования и желчевыделения и связанных с ними хронических заболеваниях ЖКТ; разработаны специально для мягкого очищения печени</p>
---	---	---

Интересные факты



○ В США потребителями БАД к пище являются 80% населения (53% населения употребляют добавки постоянно). В Штатах на первом месте по потреблению находится кальций, затем следует глюкозамин и рыбий жир. Если гражданин Америки не знает наверняка, какие именно биологически активные вещества необходимы для его организма, то он отдает предпочтение мультивитамин-

ным комплексам, надеясь восполнить дефицит витаминов за один прием.

○ В Европе по потреблению БАД в пищу доминируют 4 рынка: Германия, Италия, Великобритания и Франция. В Германии наиболее популярны такие БАДы, как эхинацея, чеснок и кальций, а в Англии – рыбий жир и мультивитамины.

○ Доля населения России, употребляющего БАД, составляет (по отдельным данным) от 20 до 30%. Из них только около 5% населения потребляет БАД постоянно. Тем не менее, число жителей России, употребляющих БАД, ежегодно увеличивается на 3-5%. В России с высоким отрывом от остальных БАДов лидируют мультивитамины, что также свидетельствует о том, что население России стремится максимально восполнить витаминно-минеральную недостаточность. Далее следуют пребиотики и БАДы для поддержания здоровья органов глаз.

○ В странах Евросоюза биологически активные добавки называются «пищевыми добавками», в Австралии – «вспомогательными медицинскими препаратами», в Канаде – «натуральными лечебными средствами», а в Китае – «лечебным питанием».

Вопросы и задания

1. Дайте определение: что такое БАД?
2. Ответьте на вопрос: «Являются ли БАДы лекарством?». Объясните почему.
3. На какие части организма человека оказывают воздействие БАДы?
4. Существуют ли противопоказания по применению БАДов? Если да, то какие именно и чем они вызваны?
5. Ответьте на вопрос: «Вы за или против БАДов?». Ответ напишите в форме сочинения-рассуждения, в котором необходимо привести 5-10 фактов подтверждающих вашу точку зрения.

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

6. Проведите исследование на одну из предложенных тем:

- а) «Наиболее часто встречающиеся соединения химической природы в составе БАДов» (рассмотреть как натуральные так и синтезируемые);
- б) «Наиболее часто употребляемые БАДы в России» (рассмотреть их состав);
- в) «Популярные фирмы–производители БАДов в России и за рубежом» (отметить на каких соединениях химической природы они основываются при производстве);
- г) тема, которая интересна вам.

Глоссарий

1. Иммунореактивность – различия в способности давать сильный или слабый иммунный ответ.

2. Резистентность – сопротивляемость (устойчивость, невосприимчивость) организма к воздействию различных факторов.

3. Нутриенты – вещества, которые обязательно должны входить в состав потребляемой человеком пищи для обеспечения его необходимой энергией, составляющими, способствующими росту, и веществами, которые регулируют рост и обмен энергии в организме человека.

4. Дефиниция – краткое определение какого-либо научного или технического понятия, отражающее существенные признаки предмета или явления.

5. Концентрат – вид продукции, в которой содержание полезного компонента выше, чем в исходном сырье.

6. Метаболит – продукты метаболизма каких-либо соединений.

7. Энтеросорбенты – лекарственные средства различной структуры, осуществляющие связывание экзо- и эндогенных веществ в ЖКТ путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования.

8. Пребиотики – компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника человека и стимулируют ее рост и жизнедеятельность.

9. Пробиотики – класс микроорганизмов и веществ микробного и иного происхождения, использующихся в терапевтических целях, а также пищевые продукты и биологически активные добавки содержащие живые микрокультуры. Пробиотики – это в основном бифидобактерии и лактобактерии, но могут быть и другие микроорганизмы, например, дрожжевые грибки.

10. Патоген – любой микроорганизм (включая грибы, вирусы, бактерии, и пр.), а также особый белок – прион, способный вызывать патологическое состояние (болезнь) другого живого существа. В более общем случае под патогеном понимают любой фактор внешней среды, способный вызвать повреждение каких-либо систем организма или развитие каких-либо заболеваний.

Патогенными микроорганизмами называются паразитирующие микроорганизмы (особенно бактерии у животных, грибы у растений) по отношению к их хозяину.

РАЗДЕЛ 15. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ

11. Ноотропы – средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность.

12. Детоксиканты – вещества, обеспечивающие обезвреживание и удаление вредных, токсических и прочих продуктов распада, включая яды, соли тяжелых металлов, радионуклиды и нормализующие нарушенные ими структуры и функции.

13. Антиоксиданты – ингибиторы окисления, природные или синтетические вещества, способные замедлять окисление.

14. Адаптогены – вещества, улучшающие приспособляемость организма к меняющимся внешним условиям и вредным воздействиям среды, помогающие в защите от стрессов.

15. Кардиопротекторы – лекарственные средства (триметазидин, милдронат), повышающие устойчивость мышечных клеток сердца к ишемии, при этом общая гемодинамика (движение крови по сосудам, возникающее вследствие разности гидростатического давления в различных участках кровеносной системы (кровь движется из области высокого давления в область низкого)) не изменяется.

16. Ангиопротекторы – группа лекарственных средств, имеющих большое значение в комплексной терапии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

17. Иммуномодуляторы – средства для избирательной стимуляции или подавления иммунного ответа, стимуляции естественной резистентности к инфекциям.

18. Антибиотики – вещества природного или полусинтетического происхождения, подавляющие рост живых клеток, чаще всего прокариотических или простейших.

Литература

1. www.vse-o-zdorovye.ru/vsyo-o-badah-lechenie-badami
2. www.nspmalyshau.narod.ru/forbad1.html
3. Спиричев В.Б. БАДы как дополнительный источник витаминов в питании здорового и больного человека. – Журнал «Медицина и экономика сегодня». 2005 г. №2.
4. Тутельян В.А., Суханов Б.П. Биологически активные добавки к пище: современные подходы к обеспечению качества и безопасности. – Тихоокеанский медицинский журнал. 2009 г. №1. С. 12-19.
5. www.mednovosti.by/journal.aspx?article=615
6. www.blog.santegra-spb.com/09/what-this-bad
7. www.pro-zdorovie.ru/articles/biodobavki (видео №2)
8. www.medicinoy.ru/?p=355#more-355

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ



Автор: Серебрякова Мария Константиновна.

Область научных интересов: антиоксидантные свойства желчных пигментов, биохимия биологических процессов.

Научные достижения: 4 статьи в ведущих российских и зарубежных, более 17 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Введение в генную инженерию

В 1972 году появилась первая публикация, в которой сообщалось о получении *in vitro* рекомбинантной ДНК, состоящей из фрагментов разных молекул ДНК: вирусной, бактериальной и фаговой. Работа была выполнена американским ученым *Полом Бергом* с сотрудниками и ознаменовала рождение новой отрасли молекулярной биологии – *генетической*¹ (*генной*) *инженерии*. *Александр Александрович Баев* был первым в нашей стране ученым, который поверил в перспективность генной инженерии и возглавил исследования в этой области.



П. Берг в лаборатории



Интересный факт

Александр Александрович Баев (28 декабря 1903, Чита – 31 декабря 1994, Москва) – советский биохимик, врач, выдающийся ученый. В числе первых исследователей в мире установил полную структуру транспортной РНК, руководил исследованиями по созданию полезных микроорганизмов – продуцентов пищевого и кормового белка, ферментных и гормональных препаратов, вирусных антигенов.

Генная инженерия – это конструирование *in vitro* функционально активных генетических структур (рекомбинантных ДНК) или, иначе, – создание искусственных генетических программ.

Генная инженерия имеет целью изучение интимных механизмов функционирования генетического аппарата эукариот², включая человека, что другими приемами сделать невозможно. Вместе с тем, генная инженерия ставит перед

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

собой обширные практические задачи, немало из которых уже решено. Прежде всего, это получение путем бактериального синтеза ряда лекарственных средств, например инсулина, интерферонов. Важнейшим достижением является создание диагностических препаратов, в частности, для выявления такого опасного заболевания, как СПИД. Получение так называемых *трансгенных*³ растений открывает принципиально новые возможности для растениеводства в создании сельскохозяйственных культур, устойчивых к экстремальным воздействиям и инфекционным поражениям.

Это далеко не полный перечень практических свершений генной инженерии. После первых успешных экспериментов с *рекомбинацией* молекул ДНК в пробирке появились первые сомнения и опасения, не принесет ли генная инженерия вред природе и человечеству. В июле 1974 года несколько крупных ученых обратились к научной общественности с предложением наложить мораторий на работы с рекомбинантными ДНК *in vitro*.

В феврале 1975 года в Калифорнии на Асиломарской конференции собрались 140 ученых разных стран, работающих в области генной инженерии. Всесторонне изучив результаты и возможные последствия, ученые пришли к выводу, что потенциальные опасности невелики, так как рекомбинантные штаммы⁴ в природных условиях нежизнеспособны и их бесконтрольное распространение маловероятно. Было решено прервать мораторий и продолжить исследования с соблюдением специально разработанных правил. Сегодня мы можем отметить, что почти за четверть века своего существования генная инженерия не причинила никакого вреда самим исследователям, не принесла ущерба ни природе, ни человеку. Свершения генной инженерии как в познании механизмов функционирования организмов, так и в прикладном плане весьма внушительны, а перспективы поистине фантастичны.

Интересный факт

Возможности генной инженерии:

1. Можно скрещивать индивидуальные гены видов, стоящих на разных ступенях эволюции. В основе рекомбинации гетерологичных ДНК *in vitro* лежит прием, позволяющий с помощью рестриктаз подготовить молекулы для скрещивания, то есть разрезать разные ДНК с образованием одинаковых липких концов.
2. Можно управлять процессом рекомбинации, так как он происходит в пробирке и не защищен запрещающими механизмами организма.
3. Можно предсказать результат, так как отбирается потомство одной молекулы ДНК (молекулярное клонирование).

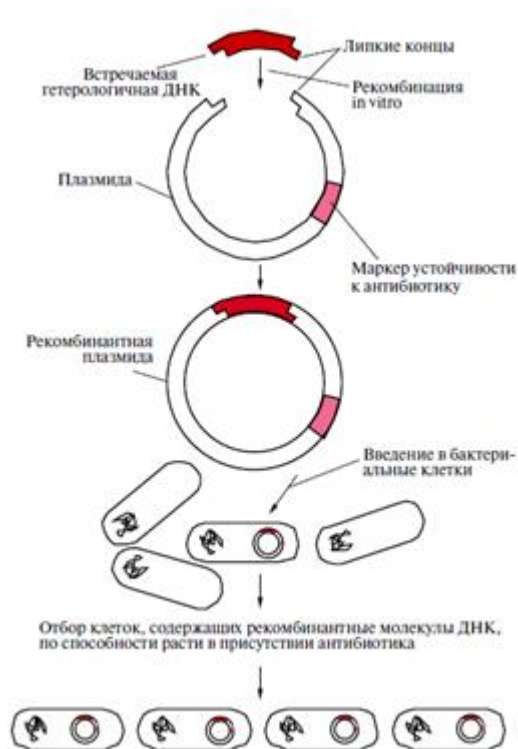
Методы генной инженерии

Как уже указывалось, процесс рекомбинации в организме (*in vivo*) возможен в большинстве случаев между гомологичными молекулами ДНК. Однако оказалось, что *in vitro* притягивание и взаимодействие (гибридизация) молекул ДНК возможно, если они будут иметь небольшие комплементарные односпиральные участки из четырех и более нуклеотидов на концах молекул (в настоящее время описаны двенадцатинуклеотидные липкие концы). Такие комплементарные односпиральные последовательности получили название *липких концов*, так как две молекулы ДНК могут соединиться (слипнуться) этими концами. Таким образом, если в пробирку поместить самые разные молекулы ДНК с одинаковыми липкими концами, то будет происходить рекомбинация, даже если вся их структура очень различается.

Как же получить гетерогенные молекулы ДНК с одинаковыми липкими концами? Для этого используются *ферменты-рестриктазы*, которые «умеют» разрезать молекулы ДНК так, что у них образуются комплементарные липкие концы. Происходит такое разрезание в участках, несущих особым образом повторяющиеся последовательности нуклеотидов. Рестриктазы узнают эти последовательности и разрезают ДНК в точках повтора: в результате односпиральный конец одной молекулы оказывается комплементарным (липким) концу другой молекулы.

Теперь, чтобы полученные в пробирке генные конструкции заработали, необходимо их ввести в подходящую бактериальную клетку. Вот тут-то и пригодятся *плазмиды*. В генной инженерии их называют *векторами* (повозки, которые доставляют в клетку клонируемый ген).

Вектор – это молекула нуклеиновой кислоты, чаще всего ДНК, используемая в генетической инженерии для передачи генетического материала другой клетке. В качестве вектора могут выступать *плазмиды* (кольцевые молекулы ДНК прокариотических клеток) (рис. 16.1) или ДНК вирусов (рис. 16.2).



Клонирование фрагмента ДНК в плазмиде

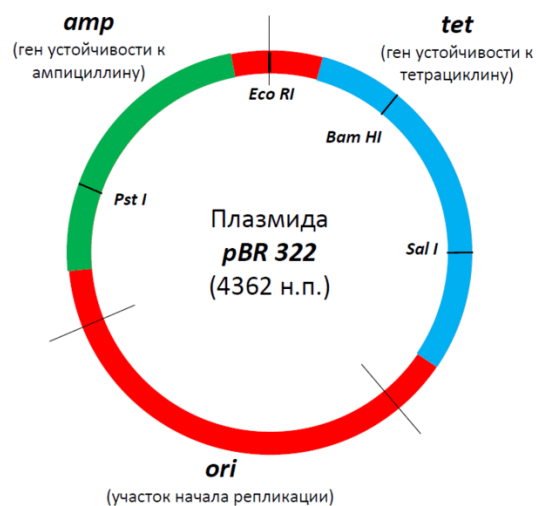


Рис. 16.1. Карта плазмиды pBR 322

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Вектор содержит:

- 1) гены, которые интересуют экспериментатора;
- 2) гены, отвечающие за репликацию вектора;
- 3) гены-маркеры, по деятельности которых можно судить об успешности трансформации.

Для этого плазмиды тоже режут рестриктазами, чтобы получить односпиральные концы, комплементарные концам генов, проводят гибридизацию гена и плазмиды в пробирке, а затем рекомбинантную плазмиду (ее называют еще химерной) вводят в клетку. Плазмиды, которые используются в генной инженерии, имеют очень важное свойство: они содержат так называемый *маркерный ген*, например ген, сообщающий клетке устойчивость к определенному антибиотику. Благодаря этому клетки, несущие рекомбинантную плазмиду, легко отделить от клеток, не имеющих такой плазмиды. Для этого бактерии высевают на среду с антибиотиком, на которой будут расти только клетки с плазмидой – так называемые *рекомбинантные клетки*, а процедура их отбора получила название *молекулярного клонирования*, так как рекомбинантные клетки представляют собой потомство одной молекулы ДНК.

В рекомбинантных клетках химерная плазмида, несущая чужеродный ген, начинает функционировать, то есть совершаются процессы репликации, транскрипции и трансляции нового введенного в клетку гена и синтезируется продукт этого гена, который в природных клетках никогда ранее не мог образоваться. Таким образом, *in vitro* проводится только рекомбинация, а все остальные превращения с химерной плазмидой происходят в клетке так же, как и со своими собственными генами. Иными словами, теперь можно ввести в бактериальную клетку ген, полученный из любого организма – слона, носорога, обезьяны и ... даже человека, и заставить чужеродный ген там функционировать.

Итак, основные процедуры в генной инженерии сводятся к следующему:

- 1) рекомбинация *in vitro* ДНК-вектора и ДНК-гена;
- 2) введение рекомбинантной плазмиды в клетку;
- 3) молекулярное клонирование.

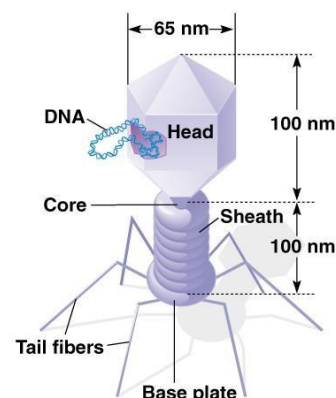


Рис. 16.2. Строение вируса

Генная инженерия в медицине

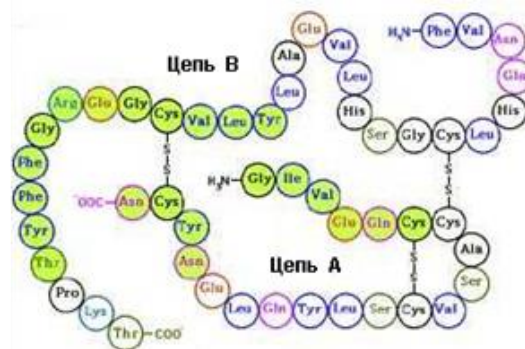
Среди многих достижений генной инженерии, получивших применение в медицине, наиболее значительное – *получение человеческого инсулина в промышленных масштабах*. Всем широко и печально известна такая болезнь, как сахарный диабет, когда организм человека не может вырабатывать физиологически важный гормон – инсулин. В результате в крови накапливается сахар и больной может погибнуть. Инсулин уже давно выделяют из органов животных и используют в медицинской практике. Однако многолетнее применение животно-

го инсулина ведет к необратимому поражению многих органов пациента из-за иммунологических реакций, вызываемых инъекцией чужеродного человеческого организму животного инсулина. К примеру, свиней – получают из поджелудочной железы свиней. Он отличается от человеческого всего одной аминокислотой. Свиной инсулин также часто вызывает аллергию. Но даже потребности в животном инсулине до недавнего времени удовлетворялись всего на 60–70%. Так, в 1979 году из 6 млн больных во всем мире только 4 млн получали инсулин. Без лечения инсулином больные умирали. А если учесть, что среди больных диабетом немало детей, становится понятным, что для многих стран это заболевание превращается в национальную трагедию.

Генные инженеры в качестве первой практической задачи решили клонировать ген инсулина. Клонированные гены человеческого инсулина были введены с плазмидой в бактериальную клетку, где начался синтез гормона, который природные микробные штаммы никогда не синтезировали. Начиная с 1982 года фирмы США, Японии, Великобритании и других стран производят генно-инженерный инсулин. Проблема решена. Из 1000 литров бактериальной культуры получают приблизительно 200 г инсулина, что равно количеству, получаемому из 1600 кг поджелудочной железы животных. Параллельно была решена проблема иммунологического поражения организмов диабетиков животным инсулином. Мировой рынок инсулина составляет в настоящее время более 400 млн долларов, ежегодное потребление около 2500 кг.

Более двадцати фирм Японии и несколько американских фирм разрабатывали другой очень важный медицинский препарат – *интерферон*, который эффективен при различных вирусных заболеваниях и злокачественных новообразованиях. Первым из этих соединений на рынок поступил α -интерферон, затем β -интерферон. Еще один эффективный противораковый препарат – *интерлейкин* – производится в Японии и США. Интересно отметить, что сегодня американский рынок медицинских препаратов, полученных методами генной инженерии, сравним с такими массовыми лекарствами, как антибиотики. К 2000 году стоимость продукции, выпускаемой в США на основе генно-инженерных методов, достигнет 50 млрд долларов в год.

Около 200 новых диагностических препаратов уже введены в медицинскую практику, и более 100 генно-инженерных лекарственных веществ находится на стадии клинического изучения. Среди них лекарства, излечивающие артриты, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые опухолевые процессы и, возможно, даже СПИД. Среди нескольких сотен генно-инженерных фирм 60% работают над производством лекарственных и диагностических препаратов.



Инсулин

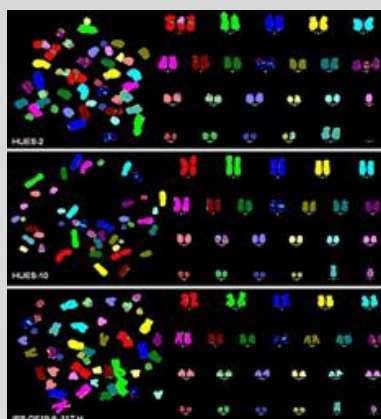
РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Генотерапия

Неблагоприятная экологическая обстановка и целый ряд других подобных причин приводят к тому, что все больше детей рождается с серьезными наследственными дефектами. В настоящее время известно 4000 наследственных заболеваний, для большинства из которых не найдено эффективных способов лечения. Генные инженеры уже внесли свой вклад в решение этой проблемы, разработав диагностические препараты, позволяющие обнаруживать генетические аномалии в период беременности, что дает возможность предотвратить рождение больного ребенка. Однако более 1% всех новорожденных имеют генетические заболевания, которые приводят к физическим и умственным нарушениям, а также к ранней смерти.



Буквально с первых шагов генной инженерии ученые задались целью разработать методы исправления генетических повреждений путем введения в организм «здоровых» генов. В 1989 году в Национальных Институтах Здоровья США впервые была предпринята попытка применить в клинической практике генотерапию для лечения опасного заболевания «тяжелый комбинированный иммунодефицит» (ТКИД). В настоящее время генотерапия ТКИД проходит завершающую стадию клинических испытаний.



Интересный факт

Fish-анализ позволяет визуализировать местоположения отдельных сегментов хромосом в интерфазных ядрах – на стадии митотического цикла, когда эти ядерные органеллы не распознаются микроскопически.

Наиболее обнадеживающие результаты ожидают в тех случаях, когда заболевание обусловлено дефектом одного гена. В этом случае полагают, что удастся вводить нормальный ген в соматические клетки прицельно в то место на хромосоме⁵, где находится дефектный ген. При гомологичной рекомбинации введенный ген заместит дефектный. Такой однократной процедуры в ряде случаев будет достаточно, чтобы излечить болезнь. Однако на практике очень трудно проконтролировать судьбу введенной в клетки ДНК, и на одно правильное встраивание в геном приходится более 1000 случайных. Разрабатывается и другой

подход, когда введенный ген не заменяет дефектный, а компенсирует его функцию, встраиваясь в хромосому в другом месте. Исследования ведутся очень интенсивно, хотя до реализации программы лечения для большинства наследственных заболеваний предстоит еще длинный и многотрудный путь. Возможность излечения таких заболеваний путем введения нормальных генов – это такая благородная задача, что в некоторых странах исследования в области генотерапии считаются наиболее приоритетными и финансируются в первую очередь.

Трансгенные растения

Веками селекционеры работают над выведением новых сортов культурных растений, придавая им свойства, необходимые для практического использования. Достаточно сравнить цветок розы с цветком шиповника, чтобы убедиться, сколь велики достижения трудов человеческих. Правда, при этом вспоминаешь, что путь от диких предков к культурным растениям простирается на десятки тысяч лет.

При этом чем лучше сорт растения или порода животного, тем они капризнее, больше подвержены различным вирусным и микробным заболеваниям, малоустойчивы к насекомым, засухе и т.д.

И вот генные инженеры решили помочь селекционерам сделать культурные растения такими же устойчивыми к болезням и различным экстремальным воздействиям, как и их дикие предки. С этой целью была разработана система переноса в растения различных чужих генов, которые могут сообщать растениям полезные свойства. Наиболее распространен перенос генов с помощью вируса, поражающего фитопатогенную бактерию *Agrobacterium tumefaciens*. Плазмида найденного в клетках *A. tumefaciens* способна переносить



часть своей ДНК в растительные клетки. Именно в эту ДНК встраивается необходимый «полезный» ген. Растения, в хромосому которых встраивается чужой ген, называются **трансгенными**. Впервые трансгенные растения были получены в 1982 году учеными из Института растениеводства в Кельне и компании «Monsanto».

Бактерии *Agrobacterium tumefaciens* помимо прочих содержат плазмиды, вызывающие опухоли (Ti-плазмиды⁶). На такой плазмиде среди прочих генов имеется так называемая область T-ДНК, содержащая гены, отвечающие за образование опухоли на растениях и синтез опинов. Именно этот кусочек плазмиды

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

агробактерии встраивают в ДНК растений. Выяснилось, что агробактерии в принципе способны переносить в растения любую ДНК, которая расположена в этом месте плазмиды. Поэтому в плаزمиды, используемых в генно-инженерных целях, природные гены заменяют любыми другими, представляющими интерес для человека. Как правило, это два-три гена: целевой, который придает, например, устойчивость к насекомым; селективный, который придает устойчивость к определенным веществам (чаще всего – антибиотикам), что позволяет трансформированной клетке расти в питательной среде с антибиотиками, в то время как нетрансформированные клетки в ней гибнут; и иногда – репортерный ген, который позволяет качественно определить трансформированную клетку, например, по окрашиванию или свечению в ультрафиолетовом свете.

В суспензию агробактерий, содержащих плазмиды с нужными генами, добавляют органы или ткани растений (*экспланты*), из которых проще всего регенерировать целые растения (чаще всего используются листья). Этот этап называется *кокультивацией*. Во время кокультивации агробактерии с помощью *vir*-белков переносят участок *Ti*-плазмиды и встраивают его в растительную ДНК.

Затем растительную ткань помещают на питательную среду, содержащую антибиотики. В этой среде выживают только те клетки, в которые агробактерии перенесли ген, придающий устойчивость к антибиотикам, то есть трансформированные. Условия и состав среды подобраны таким образом, что трансформированные клетки активно размножаются, образуя неорганизованную массу делящихся клеток (*каллус*), из которой регенерируют трансгенные растения. Полученные растения размножают и подвергают различным анализам сначала в пробирке, а потом – на полях и в теплицах.

Генные инженеры вывели трансгенные растения с удлинённым сроком созревания плодов. Такие помидоры, например, можно снимать с куста красными, не боясь, что они перезреют при транспортировке. Список растений, к которым успешно применены методы генной инженерии, составляет около пятидесяти видов, включая яблоню, сливу, виноград, капусту, баклажаны, огурец, пшеницу, сою, рис, рожь и много других сельскохозяйственных растений, возделывание которых в ближайшем будущем будет существенно облегчено благодаря генетическим модификациям.



Существует два метода создания трансгенных растений (рис. 16.3). При использовании *Agrobacterium* вводимая ДНК (чужеродный ген) включается в бактериальную плазмиду. Бактериями, несущими химерную плазмиду, заражают клетки растений и переносят в них нужную ДНК. Второй метод – так называемая *ДНК-пушка* – состоит в том, что растительные клетки бомбардируют металлическими частицами, покрытыми ДНК. В обоих случаях попавшая в клетку ДНК встраивается в ее хромосомы, затем клетка делится, и из нее регенерирует целое растение.

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

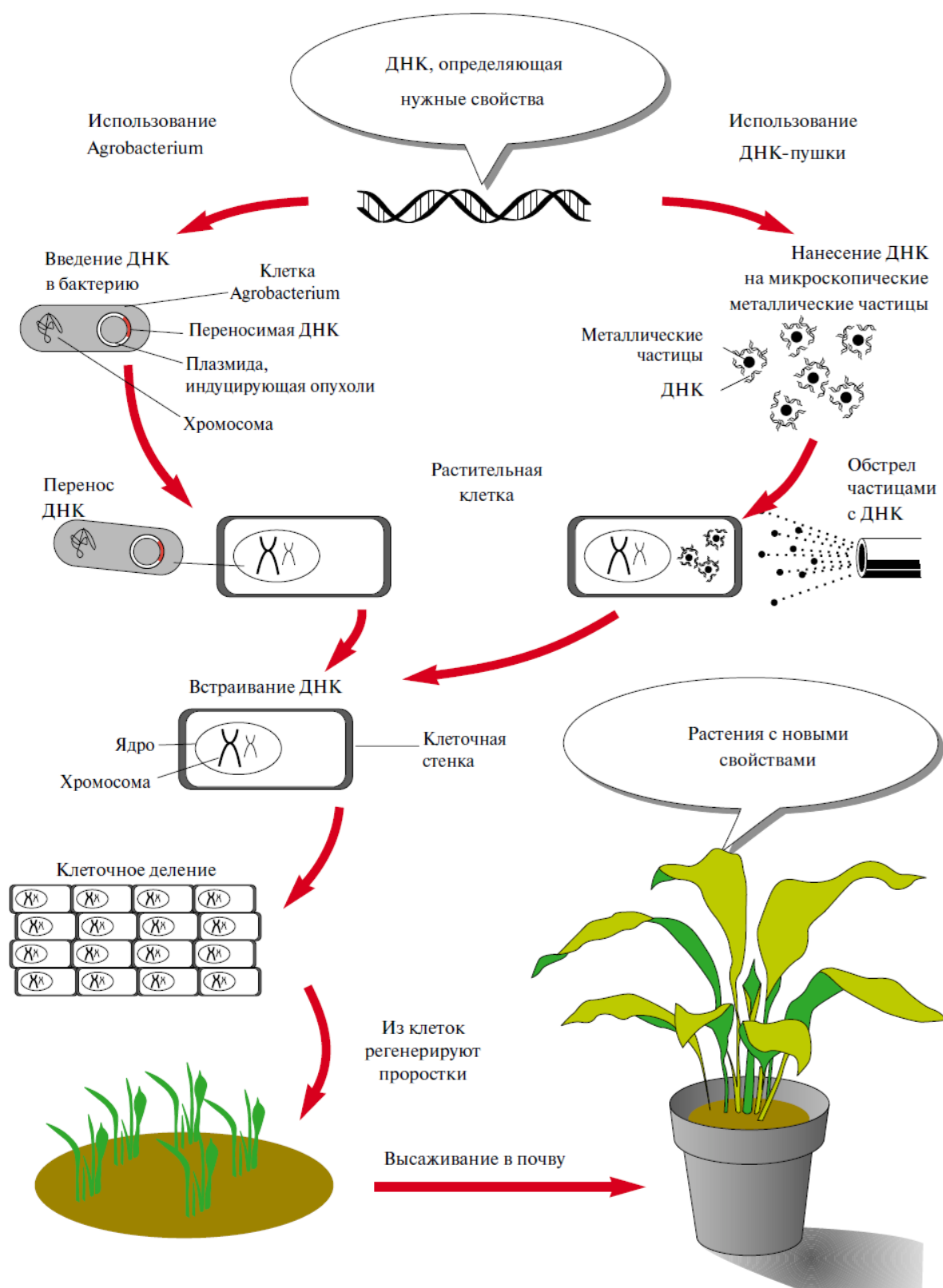


Рис. 16.3. Методы получения трансгенных растений

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Табл. 16.1. Проблемы и перспективы генной инженерии и биотехнологии

Категория риска	Примеры
Экологический риск	<ol style="list-style-type: none"> 1. Появление супервредителей вследствие роста мутаций с целью приспособления насекомых к новым условиям окружающей среды. 2. Нарушение природного баланса. Доказано, что многие генетически модифицированные растения смертельно опасны для грызунов и других животных. 3. Выход трансгенов из-под контроля. В целях предотвращения «естественного» размножения трансгенов посадки генетически измененных культур нуждаются в строгой изоляции от других природных ландшафтов
Медицинский риск	<ol style="list-style-type: none"> 1. Повышенная аллергеноопасность вследствие случайного занесения в геном модифицированных растений аллергенов. 2. Возможная токсичность и опасность для здоровья, связанные с появлением принципиально новых белков (так как они являются гибридами белков растительного и бактериального происхождения), содержащихся в генетически модифицированных продуктах. 3. Устойчивость к действию антибиотиков и, как следствие, появление антибиотикоустойчивых бактерий. 4. Возникновение новых опасных вирусов в результате соединения генов, встроенных в геном вирусов, с генами инфекционных вирусов. Кроме того, вирусы могут стать менее видоспецифическими
Социально-экономический риск	<ol style="list-style-type: none"> 1. Генетически модифицированные продукты – это реальная угроза мелкому фермерскому хозяйству. 2. Контроль над мировыми пищевыми ресурсами в руках небольшой группы людей. 3. Лишение населения свободы выбора в приобретении продуктов

Интересный факт

Большинство бактерий в результате взаимодействия со своими вирусами накапливают следы, молекулярные метки взаимодействия с вирусами. Это происходит потому, что небольшой кусок вирусной ДНК попадает в ДНК бактерии. У бактерии есть специальная «машинка», которая потом, зная о том, что существует этот небольшой участок, остаток от вируса, который раньше эту клетку уже заражал, использует этот кусочек вместе со специальными белками для того, чтобы найти вирус, узнать его и убить. Эта система очень специфическая, потому что бактериальной клетке тоже нужно решать важную проблему – убивать только вирусы, а не себя.

Эта система носит название «*crisp*». Она была неизвестна до 2007 года. Выяснилось, что эти своеобразные, интересные, но никак не связанные с настоящей генной инженерией и генной терапией, исследования бактерий, по-видимому, и будут тем прорывом, который позволит начать медикам исправлять опечатки в человеческих генах.

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Вопросы и задания

1. Что такое генная инженерия?
2. Что означают понятия «*in vivo*» и «*in vitro*»?
3. Что такое вектор?
4. В чем опасность генной инженерии?
5. Как трансгенные растения могут навредить здоровью человека?
6. Расскажите суть генотерапии.

Глоссарий

- 1. Ген** – структурная и функциональная единица наследственности живых организмов.
- 2. Эукариоты** – надцарство живых организмов, клетки которых содержат ядра.
- 3. Трансгенный организм** – живой организм, в геном которого искусственно введен ген другого организма.
- 4. Штамм** – чистая культура вирусов, бактерий, других микроорганизмов или культура клеток, изолированная в определенное время и в определенном месте.
- 5. Хромосомы** – нуклеопротейные структуры в ядре эукариотической клетки, в которых сосредоточена большая часть наследственной информации и которые предназначены для ее хранения, реализации и передачи.
- 6. Ti-плазмиды** (*tumor inducing plasmid*) – плазмиды почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens*, специфический T-участок, которой способен включаться в клетки двудольных растений и внедряться в их ядерную ДНК, что ведет к образованию специфических опухолей; содержит гены, контролирующие синтез редких аминокислот – опинов – октопина, нопалина, агропина.

Литература

1. Лещинская И.Б. Генетическая инженерия. – Соросовский образовательный журнал. 1996.
2. Баев А.А. Биотехнология. – М.: Наука, 1984.
3. Егоров Н.С. и др. Биотехнология: проблемы и перспективы. – М.: Высшая школа, 1987.
4. Сассон А. Биотехнология. – М.: Мир, 1987.
5. Уотсон Дж. и др. Рекомбинантные ДНК. – М.: Мир, 1986.
6. Льюин Б. Гены. – М.: Мир, 1987.
7. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. – М.: Наука, 1984.

РАЗДЕЛ 16. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

8. Верма А.М. Генотерапия. – В мире науки. 1991. №1. С. 26–34.
9. Гассер И.С., Фрейли Р.Т. Трансгенные культурные растения. – В мире науки. 1992. №8. С. 24–30.
10. Glazer A. N., Nikaido M. Microbial Biotechnology. – New York: W. M. Freeman and Company, 1995.
11. Докинз Р. Эгоистичный ген. – АСТ, Corpus, 2013.

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС



Автор: Латыпова Адель Ришатовна.

Область научных интересов: кинетические и адсорбционные закономерности жидкофазных гетерогенно-каталитических процессов.

Научные достижения: публикации в ведущих российских журналах, в том числе 2 статьи; выступления на конференциях международного и российского уровней.

Введение

В конце 60-х гг. XX века было установлено, что в клетках аэробных организмов образуются различные *анион-радикалы кислорода* и выявлена специальная ферментная система, обеспечивающая его детоксикацию. В результате этого открытия и последовавших за ним исследований стало ясно, что образование свободных радикалов в организме не является каким-то исключительным событием, имеющим место только при редких патологических состояниях, а, напротив, биорадикалы и продукты их взаимодействия с органическими молекулами – пероксиды, образуются как побочные, а иногда и как основные продукты метаболизма. В нормально функционирующих клетках аэробных организмов уровень биорадикалов поддерживается на оптимальном уровне благодаря наличию сложной, многоуровневой системы антирадикальной защиты.

Появление более двух миллиардов лет тому назад в атмосфере Земли молекулярного кислорода явилось важнейшим фактором ускорения эволюции. Благодаря более эффективным механизмам получения энергии, организмы, использующие кислород в качестве конечного акцептора электронов, оказались преимущественной формой живой материи и повсеместно распространились в биосфере. Решающую роль в возникновении и распространении аэробных организмов сыграло то обстоятельство, что, несмотря на высокий энергетический выход реакций окисления, молекулярный кислород практически инертен по отношению к органическим молекулам. Это уникальное свойство кислорода обусловлено тем, что его молекула в основном состоянии имеет триплетную электронную конфигурацию, для которой характерно наличие на разрыхляющей молекулярной орбитали π^* двух неспаренных электронов с параллельными спинами (рис. 17.1). В отличие от кислорода, большинство органических молекул в основном состоянии являются синглетными, то есть спины электронов на внешней орбитали ориентированы антипараллельно.

Согласно *принципу Паули*, чтобы произошла химическая реакция с такой молекулой, у одного из электронов в молекуле кислорода должно произойти обращение спина. Ввиду того, что такое обращение спина относительно медленный процесс, кислород гораздо менее реакционноспособен, чем можно было предпо-

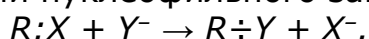
РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

лагать на основании термодинамических расчетов. Спинные запреты, ограничивающие реакции молекулярного кислорода, могут быть преодолены в результате перехода молекулы кислорода в возбужденное состояние или в случае последовательного добавления одиночных электронов с образованием радикальных промежуточных продуктов. Ключевую роль в свободнорадикальных процессах, протекающих с участием молекулярного кислорода, играет *анион-радикал кислорода* или *супероксид*. Анион-радикал кислорода характеризуется наличием на π^* разрыхляющей орбитали дополнительного электрона (см. рис. 17.1) и обладает ионными и радикальными свойствами. Несмотря на то, что для получения устойчивой электронной оболочки ему необходимо присоединение единственного электрона, анион-радикал кислорода является мягким, многофункциональным реагентом. Его химическая активность сильно зависит от окружающей среды и наиболее выражена в апротонных, неполярных растворителях, тогда как в водных растворах она минимальна.

Орбиталь	Основное состояние $^3\Sigma_g^- \text{O}_2$	Синглетный кислород		Супероксид $\text{O}_2^{\cdot -}$	Пероксид O_2^{2-}
		$^1\Delta_g \text{O}_2$	$^1\Sigma_g^+ \text{O}_2$		
$\sigma^* 2p$	○	○	○	○	○
$\pi^* 2p$	↑↑	↑↓ ○	↑↓ ↓↓	↑↓ ↓↓	↑↓ ↑↓
$\pi 2p$	↑↓ ↑↓	↑↓ ↑↓	↑↓ ↑↓	↑↓ ↑↓	↑↓ ↑↓
$\sigma 2p$	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
$\sigma^* 2s$	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
$\sigma 2s$	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
$\sigma^* 1s$	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
$\sigma 1s$	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓

Рис. 17.1. Электронная структура молекулы кислорода в основном, возбужденном и частично восстановленном состоянии

В апротонной среде супероксид является сильным нуклеофильным агентом и способен вступать в реакции нуклеофильного замещения:

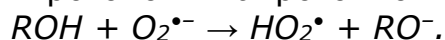


Такого типа реакции протекают при взаимодействии анион-радикала кислорода с диацилпероксидами и фосфолипидами. В последнем случае супероксид-анион атакует эфирную связь, отщепляя жирную кислоту. Стадия нуклеофильной атаки является начальным этапом окисления анион-радикалом кислорода дисульфидных соединений.

Анион-радикал кислорода является также сильным *бренстедовским осно-*

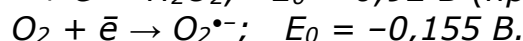
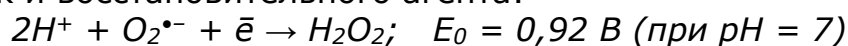
РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

ванием, то есть акцептором протонов. В апротонной среде он депротонирует:



Характер действия супероксида в конкретных системах зависит от используемого растворителя. Например, в бензоле $O_2^{\bullet-}$ реагирует с хлороформом как основание, а в диметилформамиде он действует, как нуклеофил.

Участие анион-радикала кислорода в окислительно-восстановительных процессах обусловлено его способностью функционировать в качестве как окислительного, так и восстановительного агента:



В настоящее время ключевая роль анион-радикала кислорода в развитии различных патологических процессов не вызывает сомнения, однако вопрос о конкретных механизмах этого феномена является предметом интенсивных исследований и активно дискутируется. Неоднозначность существующих в этой области представлений в значительной степени обусловлена тем, что анион-радикал кислорода способен вовлекаться, в зависимости от конкретных условий его микроокружения, в широкий круг химических реакций.

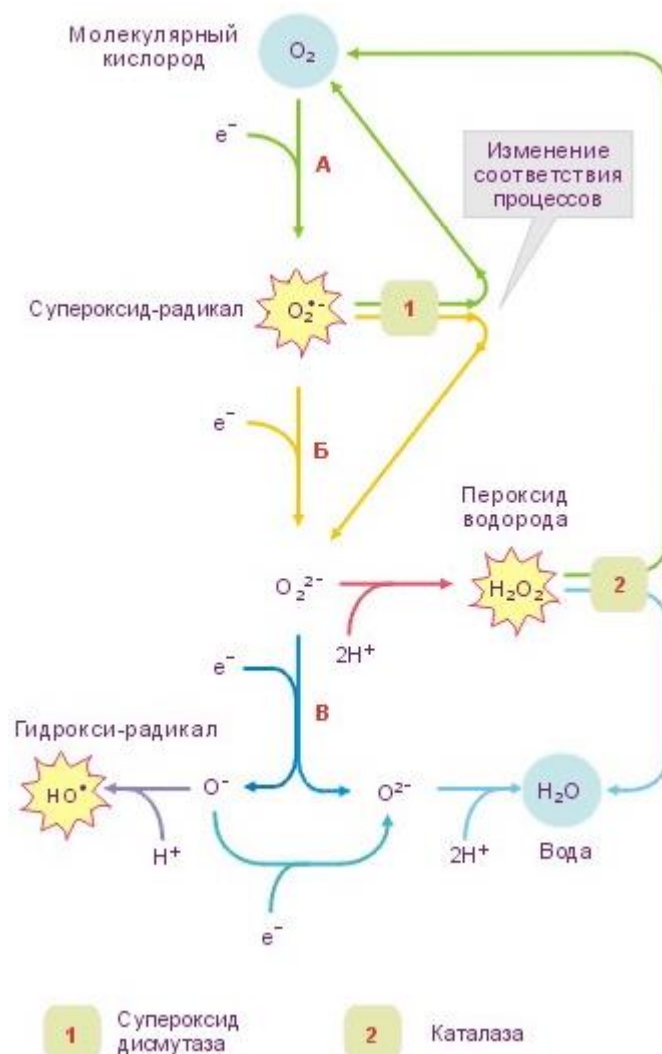
Существуют две возможности участия $O_2^{\bullet-}$ в деструктивных процессах в клетке:

- первая связана с прямым повреждающим действием анион-радикала кислорода;
- во втором случае имеет место опосредованное действие, при котором анион-радикал кислорода вовлекается в процессы, приводящие к появлению более активных химических агентов.

Что касается прямого повреждающего действия, то, несмотря на ряд косвенных данных, свидетельствующих о потенциальной способности $O_2^{\bullet-}$ модифицировать молекулы нуклеиновых кислот, экспериментальные результаты свидетельствуют, что такая возможность в условиях *in vivo*¹ не реализуется.

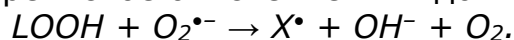
Более вероятной представляется возможность модификации анион-радикалом кислорода белковых молекул. Тем не менее, инактивация ферментов супероксидом достаточно медленный процесс и не может рассматриваться в качестве основного механизма повреждающего действия $O_2^{\bullet-}$.

Анион-радикал кислорода практически инертен по отношению к неокислен-



РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

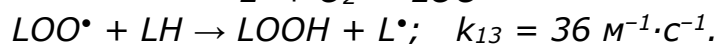
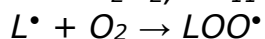
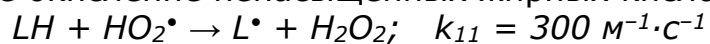
ным липидам и не способен отрывать атом водорода даже в полиненасыщенных жирных кислотах, однако реагирует с гидропероксидами липидов ($k_9 = 7,4 \cdot 10^3 \text{ м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ при $\text{pH} = 8,1$), образуя высокоактивный радикальный продукт (X^\bullet), способный инициировать перекисное окисление липидов:



Таким образом, обобщая имеющиеся в настоящее время данные о химической активности анион-радикала кислорода, можно заключить, что повреждение и гибель клеток в присутствии систем, генерирующих $O_2^{\bullet-}$, не может быть следствием его прямого взаимодействия с липидами, белками и нуклеиновыми кислотами.

Значительно большее экспериментальное обоснование имеет точка зрения, в соответствии с которой цитотоксическое действие $O_2^{\bullet-}$ опосредовано через образование других форм активированного кислорода: протонированного анион-радикала кислорода (HO_2^\bullet), синглетного кислорода (1O_2), феррил ($FeOH^{3+}$ или FeO^{2+}) и перферрил ($Fe^{3+}O_2^{\bullet-}$ или $Fe^{2+}O_2$) ионов, гидроксильного радикала (OH^\bullet), пероксинитрита ($ONOO^-$).

Известно, что HO_2^\bullet значительно более активный химический агент, чем $O_2^{\bullet-}$. Кроме того, он не несет электрического заряда, что дает возможность ему легко внедряться в липидный слой клеточных мембран. Показано, что в водно-спиртовой среде (70% этанола) при $\text{pH} = 2$, HO_2^\bullet способен отрывать протон и инициировать перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот:



Историческая справка

Датой открытия кислорода считают 23 марта 1775 года, когда на заседании Лондонского Королевского Общества было зачитано письмо об открытии нового газа – «дефлогистонизированного воздуха». Автором письма был королевский министр *Джозеф Пристли* (1733–1804 гг.). Фактически же кислород был открыт несколько раньше шведским фармацевтом *Карлом Вильгельмом Шееле* (1742–1786 гг.), который он назвал «прозрачным воздухом», затем «огненным воздухом». Публикация Шееле об этом открытии появилась только в августе 1777 года. В том же году *Антуан Лорен Лавуазье* (1743–1794 гг.) показал, что воздух, из которого удален кислород, не пригоден для жизни. Он же раскрыл механизм окисления, доказав, что оксиды имеют больший вес, чем соответствующие металлы, что явилось ударом по теории флогистона. Именно Лавуазье принадлежит современное название кислорода, произведенное от греческих корней «*охус*» и «*гинотмае*», что значит «рождающий кислоту». Удивителен тот факт, что элемент воздуха, наиболее необходимый для жизни, был открыт позднее, чем другие составляющие воздух газы.

Классификация и номенклатура биорадикалов

Биорадикалы – это возникающие в биологических системах частицы, имеющие на внешней электронной оболочке один или несколько неспаренных электронов.

Холливелл [18] предложил разделить все биорадикалы на *три основные группы*: активные формы кислорода (АФК), азота (АФА) и хлора (АФХ). Каждая такая группа, как показано на рис. 17.2, включает первичные радикалы, образующиеся в организме в результате ферментативных и неферментативных реакций, а также при воздействии на живые системы различных внешних факторов, и образующиеся при участии первичных радикалов активные молекулы и вторичные радикалы. Кроме того, предлагается выделить в отдельную группу и активные формы липидов.



Рис. 17.2. Классификация биорадикалов

В соответствии с решением Международной Комиссии по Номенклатуре Неорганической Химии (ИЮПАК) рекомендовано два способа образования систематического названия неорганических и органических радикалов – так называемая *координационная (радикально-функциональная)* и *заместительная номенклатура*.

При образовании систематического названия органических радикалов более удобно использовать заместительную номенклатуру, а координационная номенклатура более удобна в отношении названия неорганических радикалов.

В соответствии с новыми номенклатурными требованиями больше нет необходимости писать «свободный» перед словом «радикал». О радикальной природе рассматриваемой частицы в соответствии с *заместительной номенклатурой* говорит окончание «ил». Так радикалы RO• и HO• имеют наименование, соответ-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

ственно, «алкоксил» и «гидроксил».

В соответствии с *координационной номенклатурой* о радикальной природе химической частицы говорит точка в скобках, которая идет после названия радикала. В случае наличия заряда после точки ставится арабская цифра, указывающая на величину заряда, и за тем его знак. Кроме того, несущие заряд гомоатомные радикальные частицы и радикалы, состоящие из атома водорода и любого другого атома, имеют в названии окончание «ид», например, $O_2^{\bullet-}$ следует обозначать «диоксид ($\bullet 1-$)» и называть «диоксид-радикал-анион», хотя также используется уже широко устоявшийся русскоязычный термин «анион-радикал кислорода».

Образование биорадикалов в аэробных организмах

У аэробных организмов от простейших до млекопитающих монооксид азота, анион-радикал кислорода, пероксид водорода и другие биорадикалы являются обычными метаболитами, образующимися в нормально функционирующих клетках.

Существующие пути образования биорадикалов можно разделить на *две группы: физиологически значимые пути и нефизиологические пути*.

В первом случае биорадикалы являются рабочим элементом той или иной функциональной системы организма, например неспецифического иммунитета или гуморальной сигнализации, и выполняют конкретную физиологическую функцию. Процесс их образования, как правило, ферментативный, тонко регулируется, а продукция осуществляется в количествах, необходимых для реализации соответствующей функции.

Нефизиологическое образование биорадикалов часто представляет собой неферментативный процесс, однако может полностью или частично катализироваться рядом оксидоредуктаз как интактных, так и патологически модифицированных. Образующиеся в этих процессах биорадикалы, в лучшем случае являются малотоксичными побочными продуктами метаболических и биоэнергетических процессов, в худшем, чрезвычайно опасными агентами, требующими немедленной детоксикации.

Физиологически значимые пути образования биорадикалов:

В организме человека радикал NO^{\bullet} образуется из аминокислоты L-аргинина в результате ферментативной реакции, катализируемой NO-синтетазой. Кофакторами NO-синтетазы служат: гем, ФАД², ФМН³, тетрагидробиоптерин⁴ (ТГБ), кальмодулин и ионы кальция. Предполагают, что эти агенты также играют важную роль в регуляции активности фермента. В настоящее время известно три типа синтетаз оксида азота, или три изофермента, кодируемых разными генами, но имеющих значительную гомологию аминокислотных последовательностей.

NO-синтетаза I типа присутствует в нейронах мозга, и ее нередко называют нейрональной конститутивной синтетазой NO. Активность конститутивной NO-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

–синтетазы наиболее высока в нейронах мозжечка и в астроглии. Этот фермент представляет собой гомодимер (состоит из двух одинаковых субъединиц) с молекулярной массой субъединицы 160 кДа и характеризуется обратимым связыванием с кальмодулином. Регуляция этого фермента осуществляется при участии ионов Ca^{2+} .

NO-синтетаза II типа впервые была выделена из макрофагов. Она представляет собой гомодимер с молекулярной массой 130 кДа. Этот фермент преимущественно находится в растворимой форме и относится к индуцибельной *изо-форме* NO-синтетазы, в противоположность конститутивным ферментам он менее зависим от ионов Ca^{2+} или кальмодулина.

NO-синтетаза III типа характерна для эндотелиальных клеток. Молекуляр-

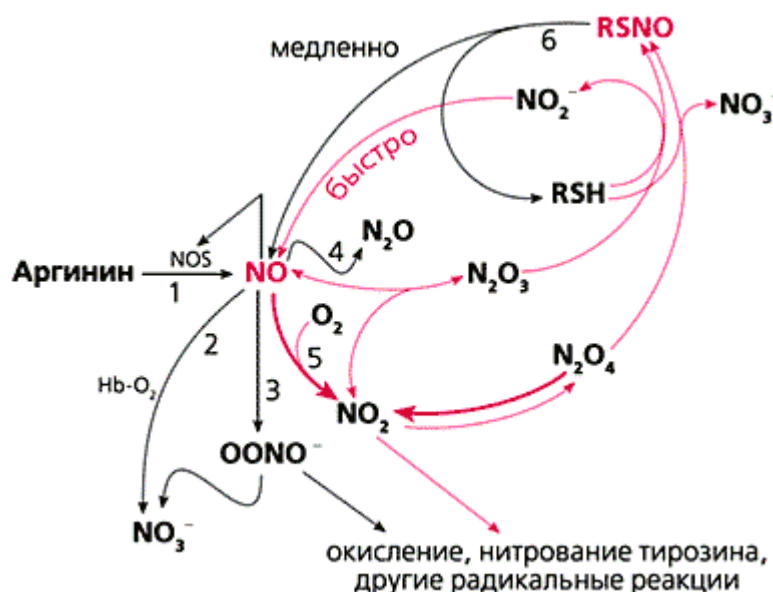
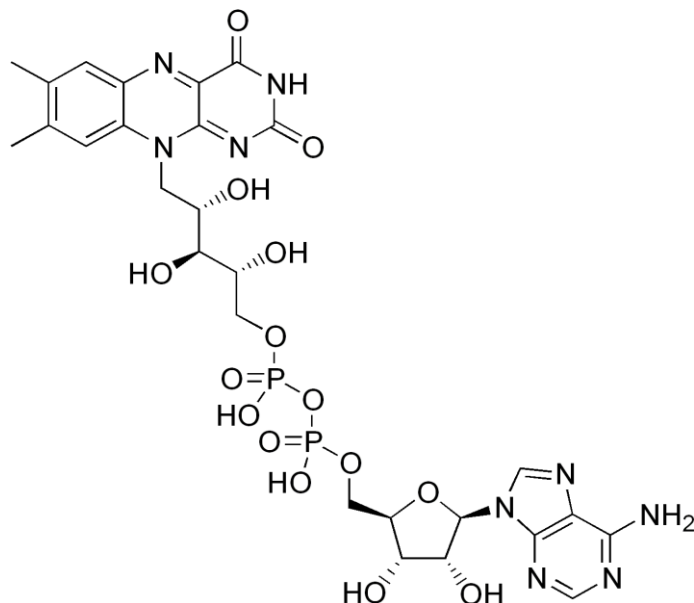


Рис. 17.3. Схема биосинтеза NO и основные метаболические пути оксидов азота

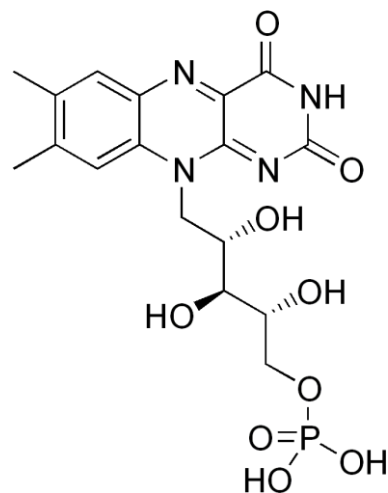
в механизмах передачи соответствующих сигналов (трансдукции), от регуляторных центров к эффекторам.

Основным физиологическим процессом, ведущим к образованию анион-радикала кислорода и пероксида водорода, является так называемый «дыхательный взрыв» в различных типах гранулярных и агранулярных лейкоцитов и, в первую очередь, нейтрофилах и макрофагах. Дыхательный взрыв характеризуется возрастанием потребления клетками



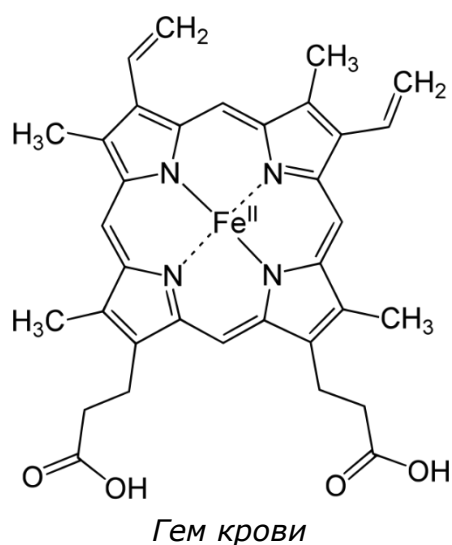
Флавинадениндинуклеотид

ная масса этого фермента составляет 133 кДа. Этот изофермент, так же как и NO-синтетаза I типа, характеризуется обратимым связыванием с кальмодулином, и активность его зависит от внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . NO-синтетаза III типа также обнаружена в нейронах мозга. Данный изофермент может находиться как в растворимой, так и мембранно-связанной форме. Фермент, связанный с плазматической мембраной, по-видимому, играет существенную роль в регуляции кровотока, участвуя



Флавиномононуклеотид

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС



кислорода, усилением в них катаболизма глюкозы и образования НАДФН⁵ через гексозомонофосфатный шунт. При этом практически весь потребляемый кислород расходуется на образование анион-радикала кислорода НАДФН-оксидазным комплексом, локализованным на внешней стороне плазматической мембраны фагоцитирующих клеток.

Анион-радикал кислорода и образующийся в результате его ферментативной дисмутации пероксид водорода играют чрезвычайно важную роль в реакциях неспецифического и специфического иммунитета, направленных против различных бактерий, грибковых и гельминтных инфекций, а также собственных инфицированных вирусами или трансформированных клеток.

Нефизиологическая продукция биорадикалов:

Существует *несколько механизмов*, обуславливающих возможность нефизиологической продукции биорадикалов:

- окисление органических соединений, в первую очередь фенолов и полифенолов;
- утечка электронов с компонентов электронтранспортных цепей на кислород;
- биотрансформация и токсификация некоторых ксенобиотиков монооксигеназами и некоторыми другими оксидоредуктазами.

В конце 60-х – начале 70-х гг. прошлого века было показано, что окисление ряда биологически важных флавинов, как свободных, так и входящих в состав белков, а также адреналина, норадреналина и ряда других биогенных аминов молекулярным кислородом представляет собой цепной свободнорадикальный процесс, интермедиатами которого являются радикальные метаболиты соответствующих фенолов (семихиноны) и анион-радикал кислорода.

В норме продукция биорадикалов в результате автоокисления эндогенных фенолов, по-видимому, не существенна, однако в некоторых условиях, например эмоциональном стрессе, способствующем выбросу катехоламинов, продукция биорадикалов может существенно усиливаться и быть одной из причин развития патологических изменений в органах и тканях.

Утечка электронов в дыхательной цепи митохондрий и коротких электронтранспортных цепях эндоплазматического ретикулума и некоторых других клеточных мембран, по-видимому, является основным механизмом нефизиологического образования биорадикалов. Хотя в нормально работающих митохондриях цитохромы и другие белки, входящие в состав дыхательных комплексов с диоксигеном, не взаимодействуют, его одноэлектронное восстановление и образование анион-радикала кислорода возможно на уровне убихинона.

Классическим примером развития структурно-функциональных нарушений в митохондриях, ведущих к росту продукции биорадикалов, является синдром ишемии-реперфузии. В этом случае первичные нарушения в системе окисли-

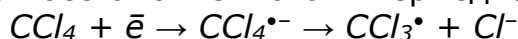
РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

тельного фосфорилирования митохондрий, вызванные дефицитом кислорода в условиях ишемии, способствуют значительному увеличению утечки электронов с различных компонентов электрон-транспортной цепи и усиленной продукции анион-радикала кислорода и других АФК после восстановления кровообращения и уровня кислорода в ишемизированной ткани. В результате развивается окислительный стресс и интенсифицируются процессы перекисного окисления, существенно усугубляющие последствия ишемии как в самих митохондриях, так и в клетках и ткани в целом.

Наблюдающееся в последние десятилетия бурное развитие промышленности и, в первую очередь, химического производства, повсеместно привели к резкому ухудшению экологической обстановки и накоплению в воздухе, воде и продуктах питания химических соединений, представляющих потенциальную опасность для человека и животных. Токсическое действие многих из этих соединений обусловлено способностью инициировать в организме свободнорадикальные процессы, приводящие к окислительному повреждению клеток и тканей, локализация и характер которых определяется природой воздействующего агента. Примером таких соединений являются: *галогеналканы* (тетрахлорметан, трихлорбромметан, 1,2-дибромэтан, галотан), *хинонсодержащие соединения* (менадион, адриамицин), *некоторые спирты*.

Впервые идея о свободнорадикальном механизме токсического действия тетрахлорметана была высказана около сорока лет назад. В середине 60-х гг. прошлого века Гошал и Рекнагель экспериментально подтвердили инициирование свободнорадикальных реакций и образование продуктов перекисного окисления липидов при интоксикации CCl_4 .

Благодаря тому, что связь углерод-хлор в молекуле тетрахлорметана сильно поляризована, углерод, имеющий положительный заряд, легко принимает электрон с активного центра цитохрома P-450. В результате последующего гомолитического распада восстановленного интермедиата образуется CCl_3^\bullet :



В аэробных условиях CCl_3^\bullet легко реагирует с кислородом, и в результате этой реакции образуется перекисный радикал – $\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$.

Образующиеся в процессе метаболизма тетрахлорметана радикалы CCl_3^\bullet и $\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$ вовлекаются в последующие метаболические процессы через реакции отрыва водорода и галоалкилирование. В результате первой реакции образуется хлороформ и радикал молекулы донора водорода. В случае, если донором водорода являются полиненасыщенные ацилы мембранных фосфолипидов, образующиеся радикалы инициируют процесс перекисного окисления липидов.

В результате реакций галоалкилирования трихлорметильная группа ковалентно связывается с различными молекулами: липидами, белками, нуклеиновыми кислотами, пиримидиновыми и пуриновыми основаниями. Так как α -токоферол и промезазан ингибируют перекисное окисление липидов, инициируемое тетрахлорметаном в микросомах печени и изолированных гепатоцитах, не оказывая существенного влияния на процессы ковалентного связывания, был сделан вывод о том, что в реакции отрыва водорода участвует, главным образом, активный радикал $\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$, а галоалкилирование обусловлено ковалентным связыванием с различными субстратами радикала CCl_3^\bullet .

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Антиоксиданты

Сильный окислительный стресс ведет к повреждению цитоскелета и хромосомного аппарата и, в итоге, к гибели клеток и некрозу ткани. СПИД, рак, сердечно-сосудистые патологии, диабет, ревматоидный артрит, а также эпилепсия, катаракты и многие другие заболевания сопровождаются развитием окислительного стресса. Поэтому в настоящее время не вызывает сомнений целесообразность использования в качестве средств профилактики и терапии соединений-антиоксидантов.

В химическом смысле **антиоксидантами** являются вещества, способные взаимодействовать с пероксильными радикалами (алкилпероксилами) и обрывать процесс цепного свободнорадикального окисления, а также способные ингибировать окисление органических соединений, акцептируя алкильные радикалы. Такими соединениями являются различные фенолы, как правило, пространственно затрудненные, ароматические амины, нитроксильные радикалы и хиноны.

В живых организмах ингибирующим действием в отношении процессов свободнорадикального окисления обладает значительно более широкая группа веществ, многие из которых не обладают способностью тормозить такие реакции в простых химических системах или обладают ею в незначительной степени, то есть не являются классическими антиоксидантами.

В качестве примера могут быть приведены глутатион, соединения селена (селенит и селенометионин) и различные хелаторы ионов металлов. Поэтому для обозначения всех потенциальных ингибиторов свободнорадикальных процессов в биологических системах часто используют термин – «**биоантиоксиданты**».

В качестве возможных фармакологических средств среди биоантиоксидантов наибольшего внимания, несомненно, заслуживают витамины и другие природные малотоксичные соединения. Известно, что витамины природного происхождения на 50% более активны, чем синтетические препараты, поскольку последние представляют рацемические смеси стереоизомеров.

Значительно меньший риск отрицательных побочных эффектов при длительном использовании также является несомненным преимуществом природных соединений. В последние годы научные и коммерческие интересы многочисленных фармацевтических фирм связаны с полифенольными соединениями растительного происхождения – *флавоноидами*. Флавоноиды входят в состав ряда лекарственных препаратов, многочисленных биологически активных добавок⁶ (БАД) и пищевых добавок. Существует достаточно широкая клиническая практика использования флавоноидов как средств профилактической и даже заместительной и патогенетической терапии.

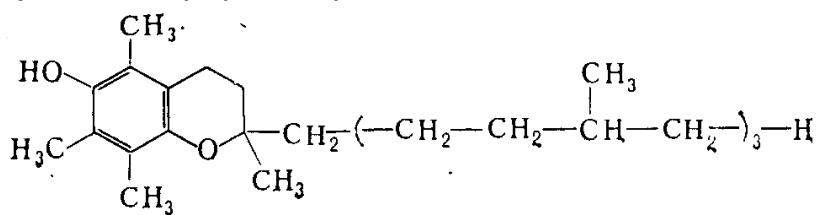
Природные антиоксиданты:

К числу природных антиоксидантов относят *токоферолы, каротиноиды, витамины А, К, убихиноны (УХ) (коэнзим Q), убихроменолы (QC), флавоноиды.*

Карнозин называют суперантиоксидантом из-за его способности нейтра-

лизовать любые формы АФК: и свободные радикалы кислорода (супероксидный анион и др.), и нерадикальные АФК (перекись водорода и др.), и продукты перекисного окисления липидов (пероксил-радикал, малоновый диальдегид). Вещество защищает от тяжелых металлов (свинец, ртуть, мышьяк, кадмий), которые являются ферментными ядами, и от прооксидантных металлов (железо, медь, цинк), которые способствуют окислению клеток. Карнозин связывается с этими опасными элементами (хелатирует их) и выводит с мочой и желчью из организма.

α -токоферол (витамин Е) – это жирорастворимый витамин, обладающий выраженными антиоксидантными свойствами, расположенный в клеточной мембране. Защищает полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран от окисления – липопероксидации.



α -токоферол

Содержится во всех злаках, в пророщенных зернах пшеницы и в растительных маслах (особенно в амарантовом), получаемых холодной выжимкой, орехах, оливках и печени. По подсчетам ученых, только 20–40% алиментарного витамина Е усваивается организмом, поэтому рекомендуется принимать витамин Е дополнительно в качестве пищевой добавки.

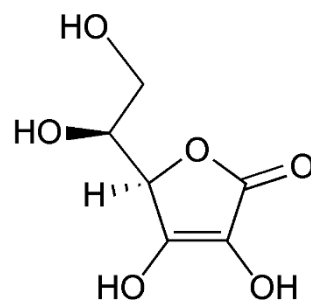
α -токоферол содержит фенольное кольцо с системой сопряженных двойных связей, поэтому он легко отдает электрон свободным радикалам, восстанавливая их до стабильных продуктов.

Обнаружен синергический эффект уровней сывороточных витамина Е и селена в обеспечении защиты от риска онкозаболеваний. Обнаружены протекторные свойства витамина Е при атеросклерозе и злокачественных новообразованиях, заболеваниях крови и дыхательных нарушениях.

Действие витамина Е усиливает витамин С: витамин Е является «ловушкой» для свободных радикалов, образующихся в клеточных мембранах, а витамин С действует на свободные радикалы в биологических жидкостях. Оба витамина взаимно повышают и расширяют спектр антиоксидантной активности.

Аскорбиновая кислота (витамин С) – это водорастворимый витамин, мощный восстановитель, предохраняющий от окисления целый ряд биологически активных веществ.

Известна роль аскорбиновой кислоты в метаболизме железа в организме. Организм человека усваивает только двухвалентное железо, в то время как трехвалентное не только не усваивается, но и приносит много вреда, инициируя реакции перекисного окисления липидов. Восстановление Fe^{3+} в Fe^{2+} осуществляется аскорбиновой кислотой.



Витамин С

Витамин С защищает от токсического действия таких тяжелых металлов, как кадмий, ванадий и ртуть.

Вместе с пантотеновой кислотой (витамин В₅) предупреждает резкое повышение уровня липидов и холестерина в крови при стрессах.

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Витамин С усиливает действие витамина Е: витамин Е является «ловушкой» для свободных радикалов, образующихся в клеточных мембранах, а витамин С действует на свободные радикалы в биологических жидкостях. Оба витамина взаимно повышают и расширяют спектр антиоксидантной активности.

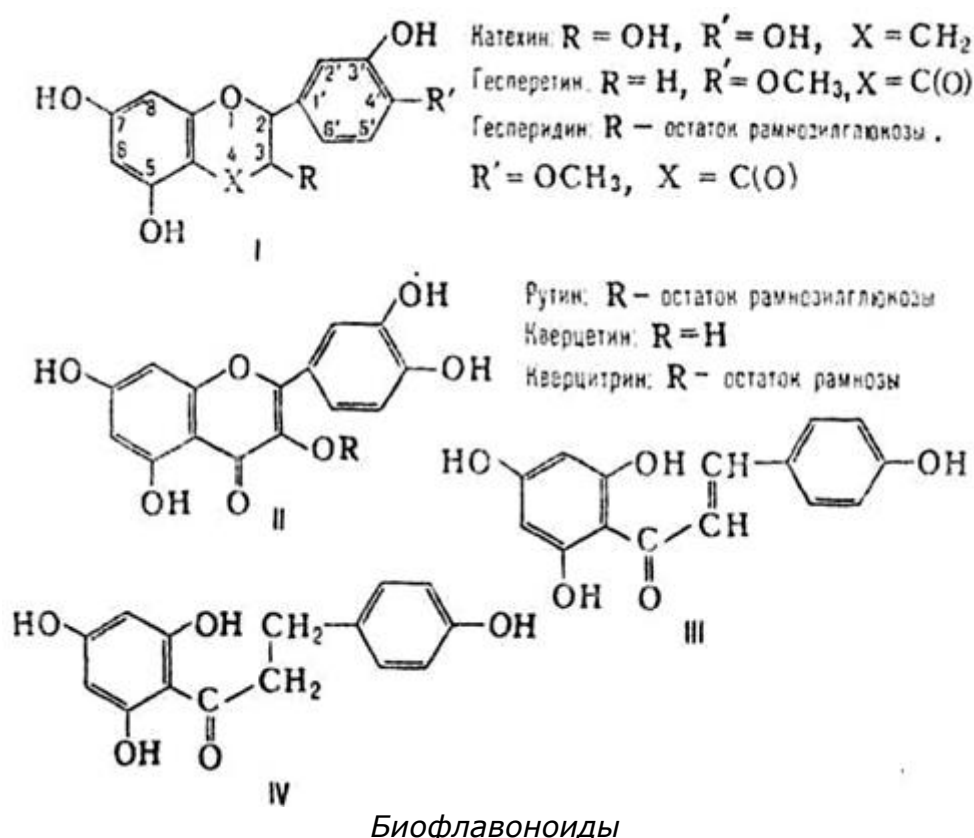
Действие витамина С эффективно усиливает рутин (витамин Р).

Витамин С – это цитрусовые (апельсины, лимоны и т.п.), зеленый перец, брокколи, зелень (петрушка, укроп, салат), клубника, томаты.

Биофлавоноиды – это большая группа полифенолов, которые содержатся в водных экстрактах различных растений. Некоторые биофлавоноиды действуют как ловушка гидроксил-радикала (катехин, эпикатехин, рутин).

Другие (кверцетин) не снижают содержание гидроксила, зато ингибируют продукцию супероксиданион-радикала (СОД-подобная активность). Третьи (морин) не влияют ни на гидроксил-, ни на супероксиданион-радикал, но, тем не менее, проявляют высокую антиоксидантную активность. Мощный антиоксидант дигидрокверцетин участвует в блокировке свободных радикалов.

Содержатся биофлавоноиды в сое, красном вине красном винограде, гранате, клюкве, зеленом чае.



Синтетические антиоксиданты:

Фенозаны (K^+ - или Li^+ -соли 4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенилпропионовой кислоты) синтезированы в ИХФ РАН, являются водорастворимыми производными ионола.

Оксопиридины – это группа азотсодержащих гетероциклических фенолов, синтетических аналогов витамина В₆. Существенным удобством препаратов

является их растворимость в воде. К группе синтетических антиоксидантов относятся так же селеннеорганические и селенорганические соединения, механизм антирадикального действия которых связан, в основном, с активацией селензависимой глутатионпероксидазы, являющейся первой линией защиты клеток организма от накопления токсических гидропероксидов и свободных радикалов.

3-оксипиридины (3-ОП) относятся к одному из наиболее перспективных классов синтетических антиоксидантов. С химической точки зрения производные 3-ОП входят в группу азотосодержащих гетероциклических фенолов и, поэтому, проявляют присущие фенольным антиоксидантам выраженные антирадикальные свойства.

Наибольшее применение в качестве синтетического антиоксиданта в производстве пищевых продуктов (пищевая добавка Е321), смазочных масел, каучуков, пластмасс нашел **ионол** (2,6-дитретбутил-4-метилфенол, бутилгидрокситолуол, дибунол).

Ионол также является исходным соединением для синтеза различных производных пространственно затрудненных фенолов, многие из которых обладают биологической активностью или находят применение в промышленности.

Благодаря возможности нейтрализовывать свободные радикалы и прерывать цепные реакции с участием свободных радикалов, 5%-ный линимент ионола широко применялся в качестве наружного противоожогового и противовоспалительного средства. Ионол также успешно применялся для лечения некоторых видов рака, лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек и т.д.

Однако недостатками данного соединения является то, что при применении его в высоких дозах увеличивается образование активных метаболитов кислорода. Кроме того, продукты окислительной деструкции этого соединения подавляют ферментативную антиоксидантную систему.

Механизмы детоксикации биорадикалов в организме

Характерным свойством антиоксидантов является способность в малых количествах различными путями нейтрализовать свободные радикалы, регулировать субстратный состав окислительных реакций, взаимодействовать с вторичными продуктами или обрывать цепные реакции пероксидации. В широком смысле «**антиоксидант**» – это молекула, которая защищает биологическую мишень от окислительного разрушения. Поэтому, прежде чем начать вести целенаправленный поиск антиоксидантов с конкретными мишенями действия и определенными особенностями проявления антиоксидантных свойств, желательно представлять себе, среди каких классов веществ следует проводить скрининг⁷.

Антиоксиданты по локализации подразделяют на *внутриклеточные* и *внеклеточные*, а по механизму действия – на антиоксиданты *прямого* и *косвенного* действия.

Антиоксидантами косвенного действия являются вещества, снижающие ин-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

тенсивность свободнорадикальных реакций только в биологических объектах путем активации (реактивации) антиоксидантных ферментов. Механизм их действия также связывают с селективной индукцией генов, кодирующих белки систем антиоксидантной защиты⁸, нормализацией обмена веществ и т.д.

Антиоксидантами прямого действия являются вещества, способные в концентрации, сравнимой с концентрацией окисляемого субстрата, снижать или предотвращать окисление этого субстрата в тестах *in vitro*⁹.

Большинство лекарственных препаратов антиоксидантного действия, широко применяемых в настоящее время, являются антиоксидантами прямого действия.

Проявление антиоксидантных свойств определяется, в первую очередь, химическим строением вещества.

Антиоксиданты прямого действия делят на:

- гидрофильные (аскорбиновая кислота, мочевая кислота, цистеин);
- липофильные (токоферолы, ретинол, билирубин),

что позволяет оценить, в каких компартментах организма преимущественно будут концентрироваться и эффективно действовать антиоксиданты в соответствии с рис. 17.4.

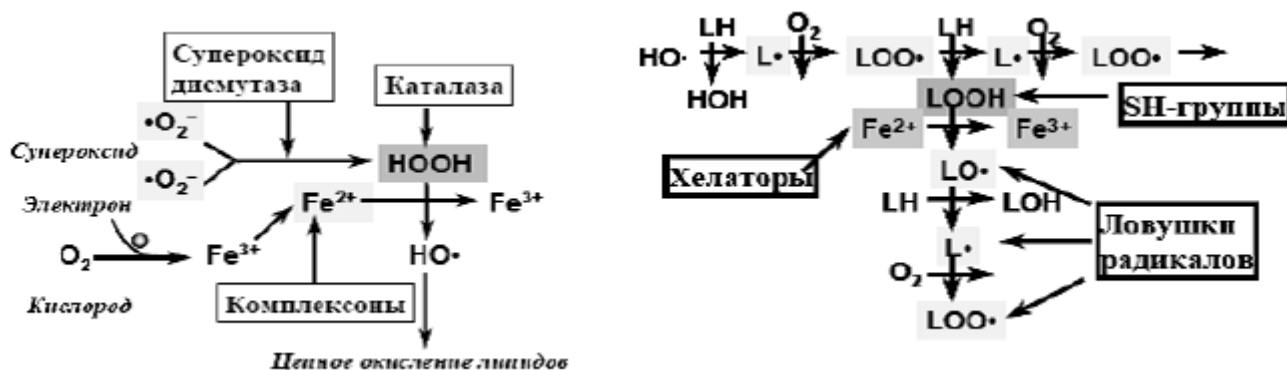


Рис. 17.4. Антиоксиданты водной (слева) и липидной (справа) фазы

Антиоксиданты делят также по мишеням их действия:

- активные формы кислорода (АФК);
- нерадикальные инициаторы и радикалы – промежуточные продукты свободнорадикального окисления и т.д.

В данном случае не учитывается химическая структура вещества и, следовательно, не возможно достаточно уверенно предсказывать проявления антиоксидантных свойств и эффективность действия вещества определенного химического строения.

Деление антиоксидантов по наличию в структуре молекулы функциональных групп, связанных с проявлением антиоксидантных свойств позволяет проследить взаимосвязь «структура–свойство», то есть зависимость между наличием определенных функциональных групп и механизмом антиоксидантного действия. Данная классификация очень удобна при проведении работ по поиску и первичному скринингу новых антиоксидантов. На данный момент сгруппировано пять основных категорий антиоксидантов прямого действия: **полиены, ка-**

тализаторы и имитаторы ферментов, тиолы, доноры протона, ловушки радикалов, комплексообразователи.

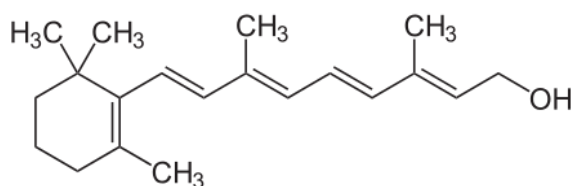
Полиены:

Полиены обладают невысокой антиоксидантной активностью, но в сочетании с антиоксидантами–донорами протона, особенно при более высокой молярной концентрации последних, происходит синергичное усиление антиоксидантного эффекта смеси.

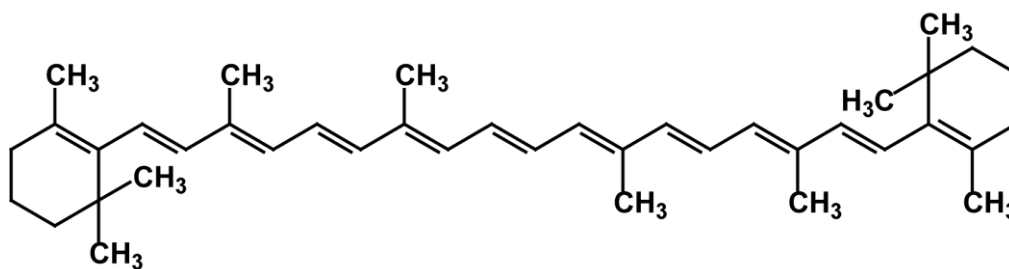
Полиены взаимодействуют с различными свободными радикалами, ковалентно присоединяя их по двойной связи, способны окисляться, конкурируя за АФК и радикалы, тем самым защищая биомолекулы от окисления.

Недостатками полиенов является способность проявлять прооксидантное действие, за счет продуктов окисления полиенов, которые легко вовлекаются в дальнейшее развитие реакций свободнорадикального окисления.

Основными представителями являются *ретиноиды* (ретиаль, ретиновая кислота, ретинол и его эфиры) и *каротиноиды* (каротины, ликопин, спириллоксантин, астацин, астаксантин и др.).



Ретинол

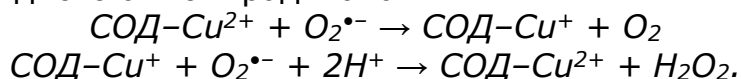


β -каротин

Ферменты антиоксидантной защиты:

Помимо эндогенного синтеза, ферменты, участвующие в поддержании функции активности системы антиоксидантной защиты, могут поступать в организм в составе пищевых веществ, фармпрепаратов и БАД. Основными их представителями являются *ферменты первой и второй линии антиоксидантной системы* – *супероксиддисмутаза* и *каталаза*, соответственно, обеспечивающие утилизацию наиболее распространенных АФК в организме $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 .

Важнейшим ферментом первой линии антиоксидантной защиты является *супероксиддисмутаза* (СОД, КФ 1.15.1.11), которая катализирует реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала:



Этот фермент имеет молекулярную массу 32 кД и состоит из двух субъеди-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

ниц, каждая из которых содержит по одному атому меди и цинка. Существует три изоформы СОД, различающиеся металлами, находящимися в активном центре.

В результате работы СОД образуется пероксид водорода. Основным ферментом, удаляющим пероксид водорода в клетке является каталаза и класс ферментов пероксидазы (КФ 1.11.1,7), работающие в составе второй линии защиты.

Каталаза (КФ 1.11.1.6) представляет собой гемовый фермент, состоящий из четырех субъединиц с общей молекулярной массой около 240 кД. Это металлопротеин с гемовым железом в активном центре. Обнаружено пять изоформ каталаз. Каталаза может разложить 44 000 молекул H_2O_2 в секунду до молекулярного кислорода и воды.

Искусственные имитаторы ферментов:

Нативные высокомолекулярные биоантиоксиданты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза) малоэффективны в виду нестабильности фермента во внеклеточных жидкостях, поэтому интенсивно ведется разработка искусственных имитаторов ферментов.

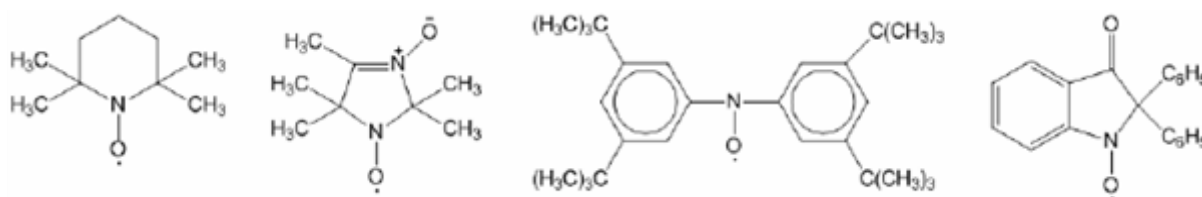
Данные соединения катализируют элиминацию¹⁰ активных форм кислорода и промежуточных продуктов свободно радикального окисления без образования новых свободных радикалов, при этом они эффективны даже при низких концентрациях и не расходуются в ходе реакций.

На сегодняшний момент нет данных о способности проявлять прооксидантное действие соединениями данной группы в условиях, близких к физиологическим. Наибольшее применение имеют имитаторы супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и предпринимаются попытки создания имитаторов каталазы.

По сравнению с остальными антиоксидантами действие имитаторов супероксиддисмутазы наиболее универсально, поскольку их мишенью является супероксид-анион-радикал – один из видов первичных АФК, в больших количествах образующихся в клетках.

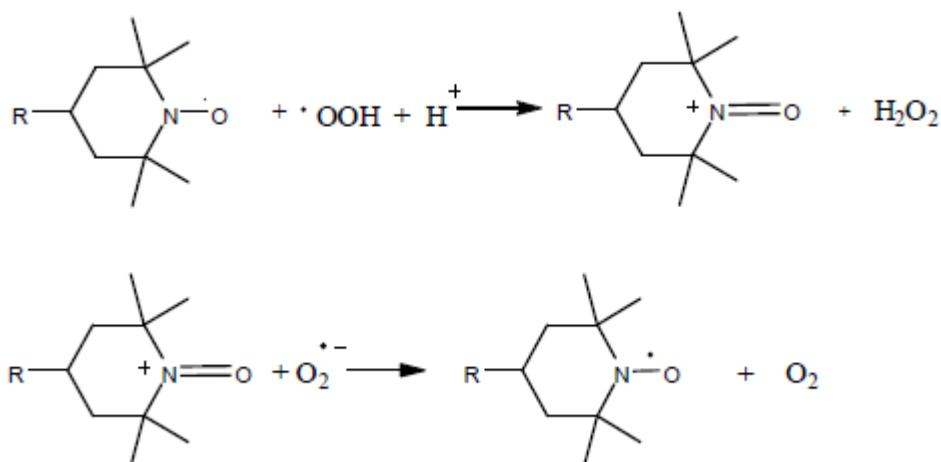
Имитаторами супероксиддисмутазы, способными катализировать дисмутацию $\text{O}_2^{\cdot-}$ по различным механизмам являются *нитроксилы*, *аминоксилы* и комплексы некоторых азотсодержащих органических соединений с катионами Mn, Fe, Zn, Cu, в первую очередь *металлопорфирины*, наиболее интенсивно изучаемые с точки зрения перспектив фармакологического применения.

Нитроксилы ингибируют разрушающее действие алкильных, алкоксильных, тиольных и пероксильных радикалов, при этом их антирадикальное действие проявляется как в водной, так и в липидной фазах.



Это объясняется тем, что нитроксилы вначале взаимодействуют не с $\text{O}_2^{\cdot-}$, а с его протонированной формой HO_2^{\cdot} , образуя аминоксильные катионы, которые обратно восстанавливаются молекулой $\text{O}_2^{\cdot-}$ во второй реакции.

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС



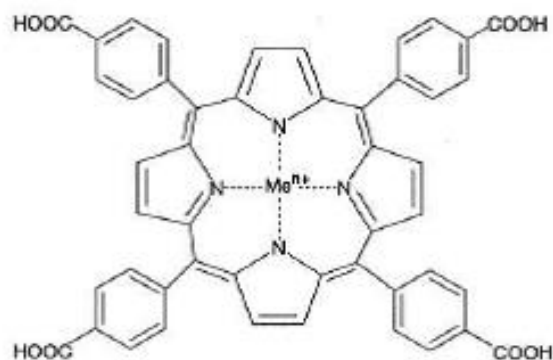
Металлопорфирины в зависимости от природы металла в порфириновом макроцикле могут действовать в качестве катализаторов и/или ингибиторов.

Например, порфирины марганца, содержащие карбокси-, сульфо- и N-алкилпиридильные группы, являются высоко эффективными системами, имитирующими действие супероксиддисмутазы.

Высокая эффективность порфириновых комплексов марганца объясняется обратимостью редокс-превращений $\text{Mn(II)}/\text{Mn(III)}$ в молекуле металлопорфина, то есть они выступают как мультиэлектронные акцепторы по отношению к $\text{O}_2^{\cdot-}$.

Металлопорфирины способны ингибировать железо-аскорбатзависимое пероксидное окисление липидов. В тоже время показано, что мезо-тетракарбоксипорфирины Fe(III) , Mn(III) , Co(III) , Zn(II) промотируют окислительный стресс в клетках кардиомиоцитов у крыс в присутствии O_2 под действием противоракового препарата, образующего $\text{O}_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 .

Установлено, что $\text{O}_2^{\cdot-}$ эффективнее связывается металлопорфинами Fe и Mn, чем порфинами Co и Zn. Точный механизм действия металлопорфиринов при ингибировании пероксидного окисления липидов не известен.



$\text{FeTBAP (Me}^{n+}=\text{Fe}^{3+})$
 $\text{MnTBAP (Me}^{n+}=\text{Mn}^{3+})$
 $\text{ZnTBAP (Me}^{n+}=\text{Zn}^{2+})$
 $\text{CoTBAP (Me}^{n+}=\text{Co}^{3+})$

Тиолы:

Тиолы – это кофакторы и низкомолекулярные компоненты защитных антиокислительных ферментов и их предшественники. Это «мусорщики» или скавенжеры (*scavenger of free radicals*), которые очищают организм от всех свободных радикалов, чаще всего восстанавливая их до стабильных неактивных продуктов.

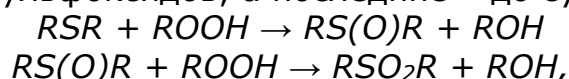
Механизм действия тиолов двойственный, они способны выступать как в роли доноров протона, так и в роли хелаторов катионов переходных металлов.

Тиолы более эффективно защищают белки от окислительного повреждения, чем фенольные антиоксиданты. Так же, как и фенольные антиоксиданты

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

способны проявлять прооксидантный эффект за счет образования тиольных радикалов. Механизм их тормозящего действия интенсивно изучался в 70-х гг. XX века и оказался достаточно сложным. Центральное место в этом механизме занимает реакция таких соединений с гидропероксидами.

Денисон в 1945 году первый показал, что диалкилсульфиды окисляются гидропероксидами до сульфоксидов, а последние – до сульфонов:

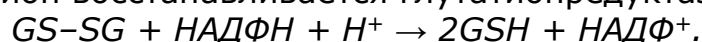


а гидропероксид восстанавливается до спирта. В присутствии спиртов и кислот реакция протекает бимолекулярно, предполагается каталитическое участие кислоты.

Глутатионпероксидаза – это важнейший фермент, обеспечивающий инактивацию активных форм кислорода, так как он разрушает и пероксид водорода, и гидропероксиды липидов. Он катализирует восстановление пероксидов с помощью трипептида глутатиона (γ -глутамилцистеинилглицин). Сульфгидрильная группа глутатиона (GSH) служит донором электронов и, окисляясь, образует дисульфидную форму глутатиона, в которой две молекулы глутатиона связаны через дисульфидную группу:

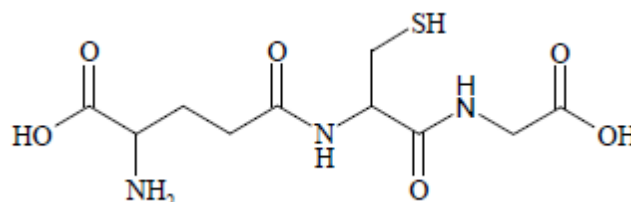


Окисленный глутатион восстанавливается глутатионредуктазой:



Глутатионпероксидаза, которая восстанавливает гидропероксиды липидов в составе мембран, в качестве кофермента использует селен (необходимый микроэлемент пищи). При его недостатке активность антиоксидантной защиты снижается.

Глутатион – это трипептид γ -глутамилцистеинилглицин. Важность глутатиона в клетке определяется его антиоксидантными свойствами. Фактически глутатион не только защищает клетку от таких токсичных агентов, как свободные радикалы, но и в целом определяет редокс-статус внутриклеточной среды. Глутатион оказывает защитное действие на клетки печени и головного мозга от повреждения алкоголем, некоторыми лекарственными препаратами и токсическими веществами, содержащимися в сигаретном дыме. Он ускоряет процессы выздоровления при заболеваниях органов дыхания и играет важную роль в активизации лейкоцитов и лимфоцитов.



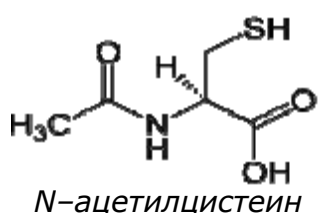
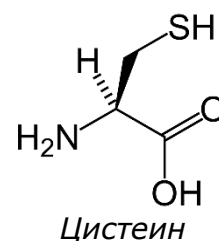
Глутатион

В клетке тиоловые группы находятся в восстановленном состоянии ($-SH$) в концентрации около 5 ммоль. Фактически, такая высокая концентрация глутатиона в клетке приводит к тому, что он восстанавливает любую дисульфидную связь ($S-S$), образующуюся между цистеинами цитозольных белков. При этом восстановленная форма глутатиона GSH превращается в окисленную GSSG. Восстанавливается окисленный глутатион под действием фермента глутатионредуктазы, которая постоянно находится в клетке в активном состоянии и индуцируется при оксидативном стрессе. Отношение восстановленный/окисленный глутатион внутри клетки является одним из важнейших параметров, который показы-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

вает уровень внутриклеточной токсичности (уровень оксидативного стресса).

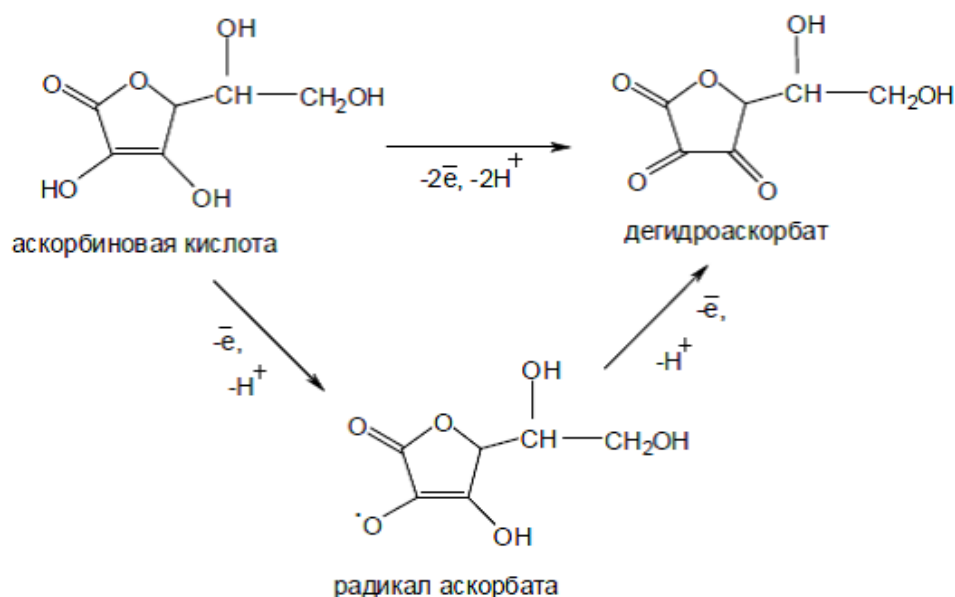
Цистеин – это протеиногенная аминокислота, являющаяся предшественником глутатиона, способствует обезвреживанию некоторых токсических веществ и защищает организм от повреждающего действия радиации. Это один из самых мощных антиоксидантов, при этом его антиоксидантное действие усиливается при одновременном приеме витамина С и селена.



N-ацетилцистеин защищает печень от воздействия некоторых токсических веществ. Является мощным средством подавления рака и замедления старения, снижает давление у гипертоников, вызывая расслабление кровеносных сосудов и улучшение кровотока.

α,β -диенолы:

Механизм действия основного представителя α,β -диенолов – аскорбиновой кислоты заключается в том, что она легко обратимо отдает протоны, превращаясь в дегидроаскорбиновую кислоту в соответствии с рис. 17.5.



В биологических средах аскорбиновая кислота обладает широким спектром антиоксидантных свойств за счет способности обезвреживать различные активные кислородные метаболиты (OH^\bullet , RO^\bullet , ROO^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HOO}^\bullet$, $\text{N}_2\text{O}_3/\text{N}_2\text{O}_4$, α -токофероксильный радикал, радикал мочевой кислоты, тиильный/сульфенильный радикал, а также HClO).

Очень важным является тот факт, что аскорбиновая кислота может восстанавливать α -токоферильный радикал, тем самым возвращая α -токоферолу антиоксидантные свойства. Таким образом, учет связи между химической структу-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

рой и мишенями действия антиоксидантов является, на наш взгляд, необходимой предпосылкой для целенаправленного поиска новых антиоксидантов с определенными мишенями действия и заранее заданными свойствами для наиболее эффективного лечения конкретных заболеваний, ключевую роль в развитии которых играют те или иные звенья свободнорадикального окисления.

Ловушки инициаторов свободнорадикальных реакций:

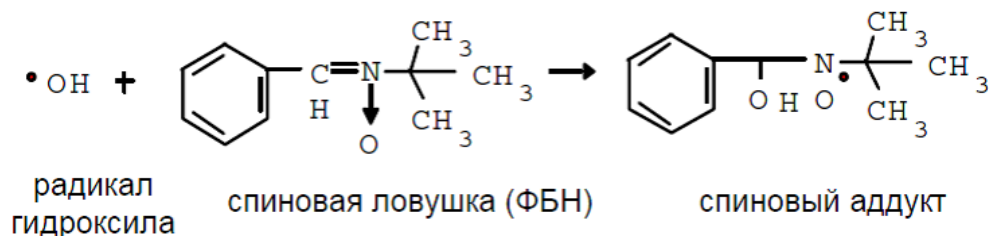
«Ловушки» (*trap of free radicals*) – это антиоксиданты, которые имеют сродство к какому-то определенному свободнорадикальному продукту (ловушки синглетного кислорода, гидроксил-радикала и т.д.). Ловушки часто используют для уточнения механизма свободнорадикальной реакции.

К ловушкам радикалов относятся: витамин Е – токоферол, который функционирует в комплексе с витамином С, восстанавливающим его при окислительных реакциях, а также коэнзим Q10 (убихинон) (см. рис. 17.6 и 17.7).



Рис. 17.6. Реакции последовательного восстановления убихинона в дыхательной цепи

Например, для «улавливания» гидроксил-радикалов OH• используют фенолбутилнитрон (ФБН).



При взаимодействии ловушки с радикалом происходит присоединение радикала к ловушке с образованием нового, стабильного радикала, получившего название «спинового аддукта» (от англ. *add* – добавлять, складывать).

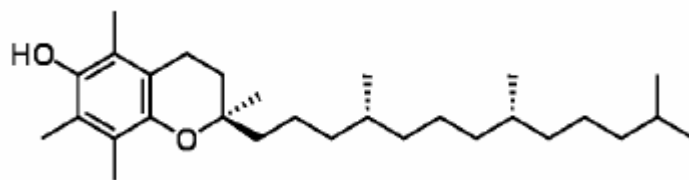
Целый ряд полифенольных соединений из группы биофлавоноидов сочетает свойства антиоксидантов обеих групп, как ловушек радикалов, так и ска-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

венжеров, и их назначение целесообразно при проведении длительных курсов профилактической и поддерживающей антиоксидантной терапии. Основные представители этой группы – это препарат кверцетин, экстракт из дикого каштана и препарат «Гинкго Билоба».

Токоферол – это главный антиоксидант в пище. Кроме витамина Е, из антиоксидантов наиболее известны аскорбиновая кислота и β -каротин.

Согласно классической теории антиоксидантного действия токоферолов, основанной на большом количестве экспериментальных работ, происходит передача атома водорода с токоферола на пероксильный радикал по схеме, представленной на рис. 17.7.



α -токоферол

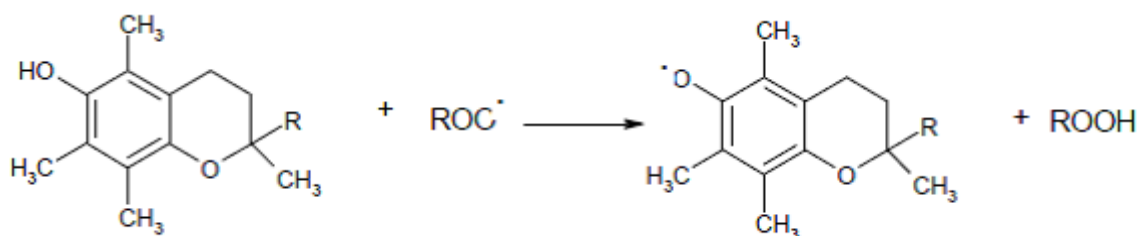


Рис. 17.7. Механизм антиоксидантного действия витамина Е

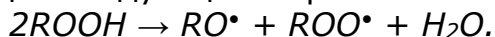
Образовавшийся хроманоксильный радикал может под действием восстановителей в клетках переходить в α -токоферол или реагировать с другим пероксильным радикалом и в конечном итоге окисляться до хинона. Высокая антирадикальная активность α -токоферола объясняется его уникальной химической формулой.

Хелаторы ионов металлов переменной валентности:

Известно, что разложение гидропероксидов значительно ускоряется под действием ионов металлов переменной валентности (Fe^{2+} , Cu^{2+}), обязательно присутствующих в клетках и внеклеточных средах:



Суммарно реакция выглядит следующим образом:

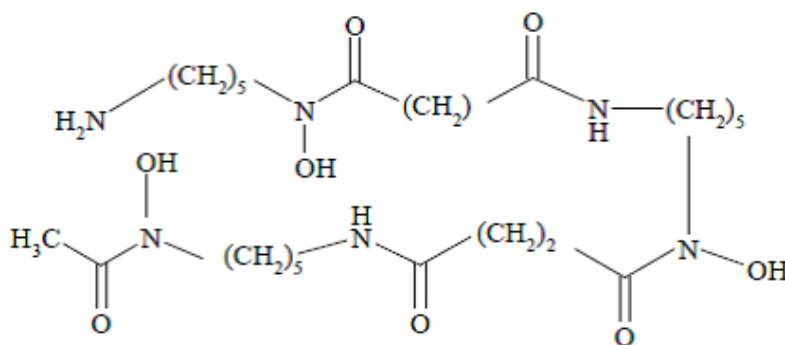


Образующиеся в процессе окисления свободные радикалы могут рекомбинировать с образованием неактивных продуктов, но в реальных условиях в живых объектах в силу низкой концентрации свободных радикалов вероятность рекомбинации невелика и свободные радикалы со значительно большей скоростью взаимодействуют с молекулами субстрата или с ингибиторами, присутствующими в биологических системах.

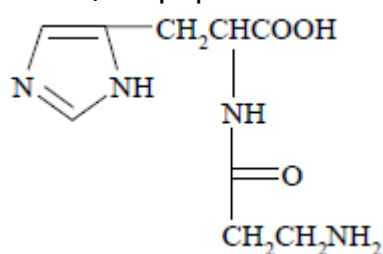
Заметную роль в антиокислительной защите организма играют **хелаторы ионов металлов (комплексообразователи)**, препятствующие развитию свободно-радикального окисления. Данные соединения ингибируют только металлозави-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

симые реакции свободнорадикального окисления за счет связывания катионов металлов переходной валентности, катализирующих реакции образования АФК. Например, **дефероксамин** образует комплексное соединение с железом. При введении в организм данные комплексы способствует удалению железа из железосодержащих белков (ферритина и гемосидерина), но не из гемоглобина и железосодержащих ферментов.



Дефероксамин

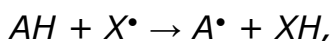


Карнозин

Карнозин более 100 лет назад был выведен из мышечной ткани и затем идентифицирован как β-аланин-L-гистидин. В 1984 году было показано, что карнозин имеет способность препятствовать окислительному повреждению клеточных мембран, то есть выполнять функцию тканевого антиоксиданта.

Доноры протона:

Наиболее обширной группой антиоксидантов, нашедших медицинское применение, являются *соединения, способные к отрыву протона*. Основной механизм антиоксидантного действия веществ этой группы – взаимодействие с образующимися в ходе пероксидации ROO^\bullet и RO^\bullet радикалами за счет легко подвижного атома водорода одной или нескольких фенольных групп в составе молекулы:



где AH – соединение с подвижным атомом водорода, а X^\bullet – радикальный инициатор или промежуточный радикальный продукт реакции.

В зависимости от соотношений концентраций реагирующих веществ и условий протекания реакции, радикалы A^\bullet , могут элиминироваться при взаимодействии с радикалами X^\bullet или A^\bullet , либо вступают в побочные реакции продолжения цепи свободнорадикального окисления.

К этой группе антиоксидантов относят: *фенолы, азотсодержащие гетероциклические вещества, тиолы, α,β-диенолы и порфирины*.

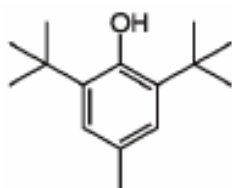
Пространственно-затрудненные фенолы:

Наибольшей эффективностью антиоксидантного действия обладают *стерически-затрудненные фенолы*. Фенольные антиоксиданты эффективно ингибируют процесс пероксидного окисления липидов, но практически не защищают белки и нуклеиновые кислоты от окислительного повреждения.

Кроме того, фенольные антиоксиданты очень слабо взаимодействуют с радикальными активными формами кислорода. Еще одним недостатком фенольных антиоксидантов является то, что в определенных условиях они способны прояв-

лять прооксидантные свойства¹¹.

В настоящее время установлена зависимость прооксидантного действия фенольных антиоксидантов от концентрации, интенсивности и длительности протекания свободнорадикального окисления, а также от наличия в среде катионов металлов переходной валентности (железо, медь, марганец и др.). Стоит отметить, что некоторые фенольные антиоксиданты (например, часть флавоноидов) могут выступать в роли антиоксидантов-комплексобразователей за счет способности хелатировать катионы металлов.



Ионол

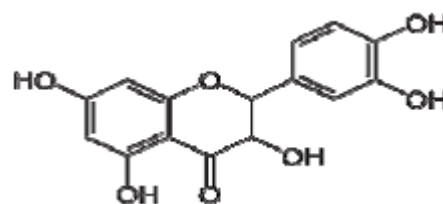
Наибольшее применение в качестве синтетического антиоксиданта в производстве пищевых продуктов (пищевая добавка E321), смазочных масел, каучуков, пластмасс нашел *ионол* (бутилгидрокситолуол, дибунол, агидол-1, ВНТ – 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенол).

Ионол также является исходным соединением для синтеза различных производных пространственно-затрудненных фенолов, многие из которых обладают биологической активностью или находят применение в промышленности.

Благодаря возможности нейтрализовывать свободные радикалы и прерывать цепные реакции с участием свободных радикалов, 5%-ный линимент ионола широко применялся в качестве наружного противоожогового и противовоспалительного средства. Ионол также успешно применялся для лечения некоторых видов рака, лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек и т.д.

Однако недостатками данного соединения является то, что при применении его в высоких дозах увеличивается образование активных метаболитов кислорода. Кроме того, продукты окислительной деструкции этого соединения подавляют ферментативную антиоксидантную систему.

Дигидрокверцетин, известный в Европе также как «Таксифолин», относится к антиоксидантам натурального происхождения, или биофлавоноидам. По молекулярному строению и функциям дигидрокверцетин близок кверцетину и рутину, но превосходит их по фармакобиологической активности.

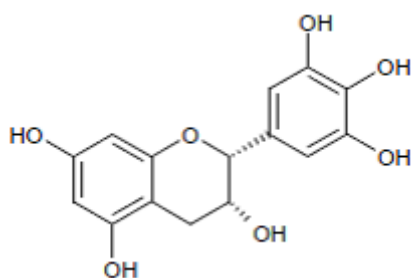


Дигидрокверцетин

Дигидрокверцетин является эталонным антиоксидантом. Он обладает мощным противовоспалительным и противоаллергенным свойствами, укрепляет и восстанавливает соединительную ткань, способствует снижению уровня холестерина, усиливает действие многих полезных веществ (витамина С и витамина Е); укрепляет сосуды и капилляры, улучшает микроциркуляцию крови, препятствует образованию тромбов, снижает воспалительные явления в простате, укрепляет иммунитет. Оказывает выраженную профилактику основных заболеваний старения: рак, сердечно-сосудистые заболевания, болезни мозга и др.

Антиоксидантные свойства многих растительных продуктов в значительной мере обусловлены именно содержанием катехинов. *Катехины* – это органические вещества из группы флавоноидов. Они представляют собой полифенольные соединения и являются сильными антиоксидантами.

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС



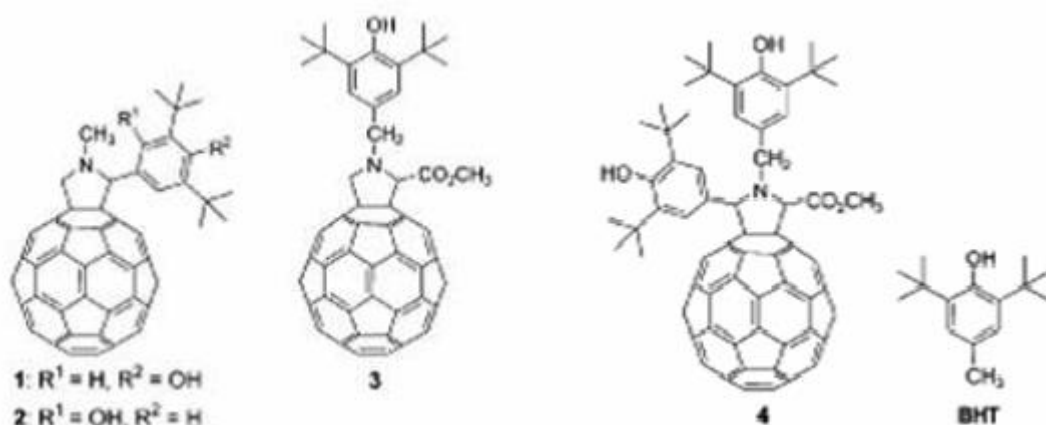
Эпигаллокатехин

Эпигаллокатехин – это самый сильный антиоксидант из четырех основных чайных катехинов, в 25–100 раз сильнее, чем витамины С и Е.

Являясь сильным антиоксидантом, зеленый чай уменьшает количество свободных радикалов в организме человека, в определенной мере предотвращая возникновение рака, но может и способствовать развитию рака. При недостатке антиоксидантов в организме процессы старения происходят быстрее и но-

вообразования маловероятны, при больших количествах вероятность возникновения раковых новообразований резко возрастает.

Постоянно ведутся работы по совершенствованию фенольных антиоксидантов со специальными возможностями, такими как ограниченная диффузия в полимерной матрице и биомембранах или высокая реакционная способность по отношению к алкильным радикалам. В работе [29] рассматривается получение производных фуллеренов, содержащих фрагмент ионола, и исследована их антиоксидантная активность.



Роль антиоксидантов в профилактике различных заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания: антиоксиданты являются высокоэффективным средством, препятствующим возникновению и прогрессированию атеросклероза, так как препятствует формированию тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Антиоксиданты являются лучшим «чистильщиком» кровеносных сосудов, их использование позволяет в несколько раз снизить риск заболеваний гипертонией, стенокардией, инфарктом миокарда и инсультом, а также варикозным расширением вен и тромбофлебитами.

Диабет: антиоксиданты эффективно уменьшают хрупкость сосудов (в том числе и глазных капилляров), это позволяет использовать их для успешной профилактики и лечения диабетической ретинопатии.

Онкологические заболевания: антиоксиданты обладают способностью рез-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

ко замедлять рост опухолей и препятствуют их развитию, что позволяет использовать их с целью лечения и профилактики рака и других онкологических заболеваний. Противовоспалительное действие антиоксидантов обусловлено связыванием гистамина и гистаминоподобных веществ, что позволяет успешно применять данный препарат при артритах, ревматизме, красной волчанке, язвенном коллите, сенной лихорадке, а также для профилактики спортивных травм.

Тонизирующее и восстанавливающее действие на центральную нервную систему: антиоксиданты улучшают кровоснабжение и обмен веществ в центральной нервной системе, что ускоряет процессы восстановления функций после повреждения центральной нервной системы, улучшает память, зрение, слух.

Стрессопротективное действие антиоксидантов обусловлено тем, что они препятствует образованию язв и кровоизлияний на стенках желудка и кишечника, вызываемых внешними раздражителями; нормализует функцию нервной, иммунной и эндокринной систем.

Радиопротективное действие антиоксидантов обусловлено их высокой способностью связывать и нейтрализовать повреждающее действие свободных радикалов, образующихся при воздействии ионизирующего облучения. Могут использоваться для профилактики и лечения лучевой болезни.

Косметическое действие: антиоксиданты обеспечивают эффективную защиту эластина и коллагена (белка соединительной ткани кожного покрова) от разрушительного воздействия свободных радикалов, усиливают переплетение волокон коллагена с цепью эластина. Этим достигается значительное замедление возрастных процессов потери упругости и эластичности кожи, появления морщин и старческих пятен.

Интересный факт



Масло амаранта является ценным продуктом, обладающим медицинским действием благодаря наличию физиологически активных компонентов. Наличие сквалена и витамина Е в особой активной форме делает его уникальным.

Токотриенольная форма витамина Е обуславливает в 50–60 раз более высокие антиоксидантные свойства по сравнению с обычным витамином Е. Благодаря витамину Е амарантовое масло обладает противоопухолевым эффектом, снижает риск тромбообразования и уровень холестерина в крови, значительно повышает эластичность стенок сосудов.

Амарантовое масло является ценным профилактическим средством, способным снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, избыточного веса, оказывает общеукрепляющее действие на организм.

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Вопросы и задания

1. Что такое антиоксидант? Перечислите особенности веществ, которые могут быть отнесены к антиоксидантам.

2. Заполните таблицу:

Природные антиоксиданты	Свойства
1. ...	1. ...
2. ...	2. ...

3. Какие синтетические антиоксиданты вам известны, в чем их превосходство и недостаток по сравнению с природными?

4. Каким образом можно классифицировать механизмы детоксикации биорадикалов в организме?

5. Что такое «огненный воздух»? Кто автор этого понятия?

6. Какой из антиоксидантов обладает липопероксидацией? В чем заключается липопероксидационный эффект?

7. Представьте схемы образования биорадикалов в аэробных организмах. Укажите особенности образующихся продуктов.

8. Расскажите об известных вам растительных и животных источниках природных антиоксидантов.

9. Какие существуют особенности в классификации и номенклатуре биорадикалов?

10. Составьте синквейн под названием «Роль антиоксидантов».

Глоссарий

1. *In vivo* – буквально «в (на) живом», то есть «внутри живого организма» или «внутри клетки». В науке *in vivo* обозначает проведение экспериментов на (или внутри) живой ткани при живом организме.

2. Флавинадениндинуклеотид (ФАД) – кофермент, принимающий участие во многих окислительно-восстановительных биохимических процессах. ФАД существует в двух формах – окисленной и восстановленной.

3. Флавиномононуклеотид (ФМН) – образуется из рибофлавина (витамина В₂) ферментом рибофлавинкиназой и является простетической группой различных оксидоредуктаз, включая НАДН-дегидрогеназы.

4. Тетрагидробиоптерин (ТГБ) – кофермент, участвующий в ряде важных биохимических реакций, в частности в процессах гидроксилирования на этапе промежуточного обмена ароматических аминокислот.

5. Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) – широко распространенный в природе кофермент некоторых дегидрогеназ – ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в живых клетках.

6. Биологически активная добавка (БАД) к пище – концентрат природных натуральных пищевых и биологически активных веществ, выделенных из сырья животного, морского, минерального происхождения.

7. Скрининг (от англ. *screening* – отбор, сортировка) – стратегия в организации здравоохранения, направленная на выявление заболеваний у клинически бессимп-

томных лиц в популяции. Цель скрининга – возможно раннее выявление заболеваний.

8. Система антиоксидантной защиты – ферменты первой и второй линии, где ферменты первой катализируют превращение оксидантных радикалов в неактивные радикалы, а ферменты второй линии катализируют процесс превращения неактивных радикалов в неактивные устойчивые соединения, выводящиеся из организма.

9. *In vitro* – технология выполнения экспериментов, когда опыты проводятся «в пробирке» – вне живого организма.

10. Элиминирование – отщепление от молекулы органического соединения атомов или атомных групп без замены их другими.

11. Прооксидантное свойство – в избытке соединение ведет себя, как оксидант.

Литература

1. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. – Минск: изд-во БГУ, 2004.
2. Alvi N. K., Rizvi R. Y., Hadi S. M. Interaction of Quercetin with DNA. – Bioscience Reports. 1986. Vol. 6. Pp. 861–868.
3. Benthath A., Rusznyak S., Szent-Gyurgy A. Vitamin Nature of Flavones. – Nature. 1936. P. 798.
4. Benthath A., Rusznyak S., Szent-Gyurgy A. Vitamin P. // Nature. 1937. P. 326.
5. Korkina L. G., Afanas'ev I. B. Antioxidant and Chelating Properties of Flavonoids. – Advances in Pharmacology. 1997. Vol. 38. Pp. 151–163.
6. Harborne J. B. The Flavonoids: Recent Advances. – London: Academic Press, 1988.
7. Waterman P. G., Mole S. Analysis of Phenolic Plant Metabolites. – London: Blackwell Scientific Publication, 1994.
8. Santos-Buelga C., Scalbert A. Proanthocyanidins and Tannin-like Compounds in Human Nutrition. – Journal of the Science of Food and Agriculture. 2000. Vol. 80. Pp. 1094–1117.
9. Brown J. E., Khodr H., Hider R., etc. Structural Dependence of Flavonoid Interactions with Cu^{2+} Ions: Implications for their Antioxidant Properties. – Biochemical Journal. 1998. Vol. 330. P. 1173–1178.
10. Jovanovic S. V., Steenken S., Simic M.G., etc. Antioxidant Properties of Flavonoids: Reduction Potentials and Electron Transfer Reactions of Flavonoid Radicals. // New York: Marcel Dekker Inc., 1998.
11. Bors W., Michel C., Schicora S. Interaction of Flavonoids with Ascorbate and Determination of their Univalent Redox Potentials: A Pulse Radiolysis Study. – Free Radical Biology & Medicine. 1995. Vol. 19. Pp. 45–52.
12. Костюк В.А., Потапович А.И., Терещенко С.М., и др. Антиокислительная активность флавоноидов в различных системах перекисного окисления липидов. – Биохимия. 1988. Т. 53, №8. С. 1365–1370.
13. Костюк В.А. Влияние производных о-бензохинона на свободнорадикальные про-

РАЗДЕЛ 17. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

процессы, инициируемые в микросомах печени крыс четыреххлористым углеродом. – Биохимия. 1991. Т. 56. №1. С. 109–114.

14. *Eiserich J. P., Baldus S., Brennan M. L., etc.* Myeloperoxidase, a Leukocyte-derived Vascular NO Oxidase. – Science. 2002. Vol. 296. Iss. 5577. Pp. 2391–2394.

15. *Wu C. T., Eiserich J. P., Ansari A. A., etc.* Myeloperoxidase-positive Inflammatory Cells Participate in Bile Duct Damage in Primary Biliary Cirrhosis Through Nitric Oxide-mediated Reactions. – Hepatology. 2003. Vol. 38. Pp. 1018–1025.

16. *Cyrus T., Witztum J. L., Rader D. J., etc.* Disruption of the 12/15-Lipoxygenase Gene Diminishes Atherosclerosis in Apo E-deficient Mice. – The Journal of Clinical Investigation. 1999. Vol. 103. Pp. 1597–1604.

17. Костюк В.А. Устойчивость продуктов окисления липидов в печени крыс и пути их утилизации. – Биохимия. 1986. Т. 51. №8. С. 1392–1397.

18. *Little C., O'Brien P. J.* An Intracellular GSH-peroxidase Interaction with a Lipid Peroxide Substrate. – Biochemical and Biophysical Research Communications. 1968. Vol. 31. Pp. 145–150.

19. *Uchida S., Ozaki M., Suzuki K., etc.* Radioprotective Effects of (–)-Epigallocatechin 3-O-Gallate (Green-tea Tannin) in Mice. – Life Sciences. 1992. Vol. 50. Pp. 147–152.

20. *Noreen Y., Serrano G., Perera P., etc.* Flavan-3-ols Isolated from Some Medicinal Plants Inhibiting COX-1 and COX-2 Catalysed Prostaglandin Biosynthesis. – Planta Medica. 1998. Vol. 64. Pp. 520–524.

21. *Molnar J., Beladi I., Domonkos K., etc.* Antitumor Activity of Flavonoids on NK/Ly Ascites Tumor Cells. – Neoplasma. 1981. Vol. 28. Pp. 11–18.

22. *Scambia G., Ranelletti F.O., Panici P.B., etc.* Quercetin Potentiates the Effect of Adriamycin in a Multidrug-resistant MCF-7 Human Breast Cancer Cell Line: P-glycoprotein as a Possible Target. – Cancer Chemother Pharmacology. 1994. Vol. 34. Pp. 459–464.

23. *Scambia G., Benedetti-Panici P., Ranelletti F.O., etc.* Quercetin Enhances Transforming Growth Factor 1 Secretion by Human Ovarian Cancer Cells. – International Journal of Cancer. 1994. Vol. 57. Pp. 211–215.

24. Круглякова К.Е., Шишкина Л.Н. Общие представления о механизме действия антиоксидантов. – Сборник научных статей «Исследования синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*», 1992.

25. *Gilgunsherk Y., Rosenbaum Z., Melamed E., etc.* Antioxidant Therapy in Acute Central Nervous System Injury: Current State. – Pharmacological Reviews. 2002. V. 54. Pp. 271–284.

26. *Morel Y., Barouki R.* Repression of Gene Expression by Oxidative Stress. – Biochemical Journal. 1999. Vol. 342. Pp. 481–496.

27. *Valentine J. S., Wertz D. L., Lyons T. J., etc.* The Dark Side of Dioxygen Biochemistry. – Current Opinion in Chemical Biology. 1998. Vol. 2. Pp. 253–262.

28. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М.: фирма «Слово», 2006.

29. *Enes R. F., Tome A. C., Cavaleiro J. A. S., etc.* Synthesis and Antioxidant Activity of Fullerene-BHT Conjugates. – Chemistry: A European Journal. 2006. Vol. 12. Pp. 4646–4653.

