

УДК 577.15

©Барашков, Зайцева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАКОНОВ МЕЖЭЛЕМЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ МЕХАНИЗМОВ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Г.К. Барашков, Л.И. Зайцева*

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119021 Москва,
ул. Россолимо, 11(5); тел.: 248-6157; эл.почта: barachbig@mtu-net.ru

Обсуждены основные закономерности взаимодействия элементов в реальных физиологических условиях метаболизма. Сформулированы закон замещения и два следствия из него, учитывающие главный принцип кибернетики – принцип обратных связей. Сформулированы также правило фракционного порога и на основе правил Мертца - закон токсичности. В качестве иллюстрации все перечисленные закономерности были использованы для понимания механизмов возникновения и развития апоптоза и причин побочных эффектов статинов.

Ключевые слова: закон замещения, следствия закона замещения, правило фракционного порога, апоптоз, статины, цепная реакция.

Влияние металлов на здоровье людей известно уже несколько столетий, в частности, в связи с действием ядовитых тяжелых металлов – Pb (“сатурнизм”), Hg (“меркуриализм”, или “болезнь Минамата”), Cd (“итаи-итаи”). За истекшее время выявились некоторые закономерности межэлементных взаимодействий

После оформления в 1950 г. нового интегрального научного направления – “бионеорганики” (бионеорганической химии), суть которой – “приложение координационной химии металлов к биологическим проблемам”, - публикация научных статей по этой специальности за рубежом устойчиво возрастала и сейчас превосходит несколько сотен в год. Обобщённые материалы публикуются в многочисленных монографиях и учебных пособиях [1-5].

Много литературы посвящено свойствам отдельных металлов [6-8]. В последние десятилетия появилось несколько классификаций, которые группируют элементы на “эссенциальные”, “условно-эссенциальные”, “токсичные” и “условно-токсичные”. Критерии этих классификаций зависят в основном от опыта авторов и их понимания проблемы, поэтому имеет место заметное расхождение в таких построениях даже относительно отнесения металлов в группы токсичных или эссенциальных элементов [9-11].

В 1995 г в г. Тулузе (Франции) силами специалистов из Национального Центра Научных Исследований (CNRS) и Национального Института Медицинских исследований (INSERM) подготовлено объёмное руководство по медицинской бионеорганике, изданное в Нью-Йорке [12]. Выяснилось, что на базе знаний свойств только отдельных элементов, невозможно понять их роль в метаболизме при разных внешних и внутренних воздействиях. Это можно сделать только на базе бионеорганики, которая включает в себя, кроме элементологии и

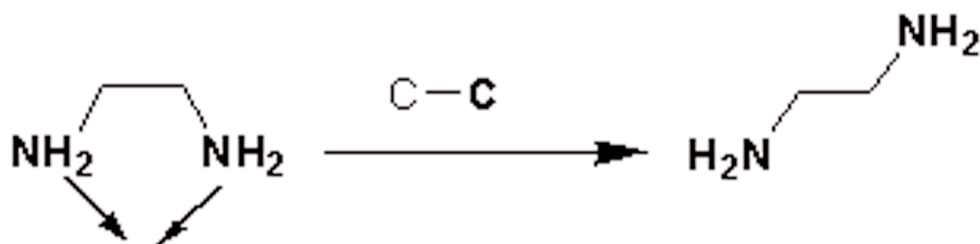
* - адресат для переписки

ЗАКОНЫ МЕЖЭЛЕМЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

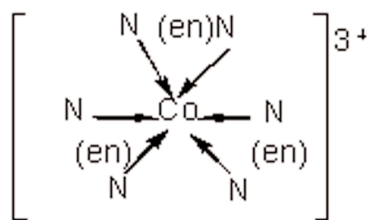
координационной химии металлов, также сведения о биолигандах, в частности, о константах устойчивости комплексных соединений, а также о деятельности мембран и биологических насосов клетки. Научное сообщество признаёт первостепенное значение работ в этой области: с 1998 г было присуждено 4 Нобелевские премии. В отличие от остального мира, в России такой специальности (“бионеорганическая химия”), официально даже не существует.

В результате работ по медицинской бионеорганике в ММА им. И.М. Сеченова на сегодняшний день сформулированы базовые законы поведения металлов в метаболизме. Очевидно, их следует принимать во внимание, оценивая роли элементов в возникновении и развитии патологических состояний. Знание законов межэлементных взаимодействий полезно также для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения заболеваний и при выборе стратегии лечения.

Главнейшим представляется *закон замещения*. Нормальное усвоение и обмен элементов происходят в соответствии с физико-химическими особенностями атомов и ионов, их размерами, зарядом, энергией ионизации, свойствами электронов внешних орбиталей и способности к образованию комплексов с биолигандами. При изучении констант устойчивости координационных соединений часто используют хелатообразующий бидентантный лиганд *этилендиамин* (*этан-1,2-диамин*, для краткости обозначается символом "en"). Он способен выступать в роли монодентантного лиганда из-за своеобразия своей структуры, а именно, вокруг одинарных связей C-C и C-N возможно свободное вращение, что приводит к изменению конформации комплексного соединения (КС), например, трисэтилендиаминкобальта (рис. 1) и его свойств.



Показано вращение вокруг связей C-C. Возможно также вращение вокруг связей C-N



Структура трисэтилендиаминкобальта(III)

Стрелки изображают координационные (донорно-акцепторные) связи

Рисунок 1.

Изменение конформации этилендиамина и структура комплекса с Co(III).

Устойчивость этилендиаминовых комплексов металлов 4 периода приведена в таблице [13].

Таблица. Логарифмы констант устойчивости ($K_{уст}$) октаэдрических комплексов с этилендиаминовым лигандом (en).

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

Константы устойчивости КС увеличиваются направо, причём эта закономерность характерна для металлов всех периодов.

Закон замещения формулируется так: “Металлы правой части каждого периода замещают элементы слева от них в соединениях с одинаковыми лигандами”. В конкретных случаях могут быть варианты, связанные с особенностями электронного строения внешних орбиталей центральных атомов металлов-комплексобразователей и со свойствами донорных атомов в координационных сферах у разных лигандов, то есть хелатных узлов, что проявляется в “**правиле циклов**” Л.А. Чугаева [14].

Не менее важными представляются **следствия закона замещения**. В случае разных лигандов, например, при избыточном поступлении в организм с пищей или в виде лекарственных препаратов, в соответствии с ключевым понятием кибернетики - *принципом обратной связи* - проявляется **первое следствие** закона замещения, а именно: *при избыточном поступлении в организм левые члены периода замещают правые*. **Второе следствие** закона замещения формулируется так: *бесконтрольный избыток какого-либо элемента вызывает дефицит взаимодействующих с ним элементов*.

Схема межэлементных взаимодействий между важнейшими элементами была показана на 1 Съезде РОСМЭМ в декабре 2004 г. в докладе о клиническом значении дисбаланса микроэлементов [15] (рис. 2).



Рисунок 2.

Схема взаимодействия основных эссенциальных элементов.

Из возможных комментариев выделим здесь только важнейшие роли в метаболизме *Ca* и *Zn*. Первый из них – “главный неорганический мессенджер”, а второй – “главный неорганический гормон”.

Перечисленные выше различные классификации элементов весьма условны, так как не учитывают форму соединения, в которой определенный элемент поступает в организм. В настоящее время известно, что в физиологических условиях среды ($pH > 5$) в организме не содержится ионов металлов. Все они связаны с простыми неорганическими лигандами типа воды, уголекислоты и т.п.

При наличии свободных биолигандов они образуют координационные соединения (КС), чаще всего в виде хелатов, поведение которых в метаболизме зависит от констант устойчивости ($K_{уст}$).

Сформулированы правила, связывающие физиологическое действие элементов со временем воздействия (экспозицией) и их концентрацией. Более 85 лет известны “правила Мертца”:

1) *Каждый элемент имеет присущий ему диапазон безопасной экспозиции, который поддерживает оптимальные тканевые концентрации и функции;*

2) *У каждого элемента имеется свой токсический диапазон, когда безопасная степень его экспозиции превышена [16].*

Правила Мертца важны для токсикологической химии. Металлы, имеющие разные значения токсического диапазона концентраций, условно отнесены в разные группы по “степени опасности”, то есть чем меньше диапазон, тем “опаснее”. В первую группу отнесены, помимо отмеченных выше свинца, ртути и кадмия, также таллий, бериллий и мышьяк.

Исходя из этих правил, можно сформулировать **закон токсичности**: *“атомы и ионы всех элементов, в первую очередь металлов и полуметаллов, в “свободном” виде токсичны”*. Термин “свободный” вид элемента понимается как неустойчивое соединение элемента с простыми неорганическими лигандами в своем окружении. Степень токсичности увеличивается по мере возрастания атомного номера и валентности, достигая максимума у элементов 12 – 14 групп длиннопериодной таблицы Менделеева.

Что касается элементов неметаллов, то они токсичны в зависимости от группы и от формы соединения. Например, галогены в “свободном” виде все токсичны. Элементы 16 группы (кислород, сера, селен) совершенно необходимы для многих процессов метаболизма, однако, в зависимости от формы соединения, могут быть очень ядовитыми. Активные формы кислорода (АФК, “свободные радикалы”) разрушают мембраны клеток, H_2S известен, как очень ядовитый газ, H_2Se на порядок токсичнее HCN и так далее.

Знание закономерностей межэлементных взаимодействий необходимо для описания механизмов возникновения и развития патологических состояний. Только так можно определить слабое звено в цепи последующих реакций, точки инициации патологических процессов и их ингибирования. От этого зависит выбор способов фармакологической коррекции и синтез необходимого препарата.

При построении схем бионеорганических механизмов различных патологий было выявлено **правило фракционного порога**: *“превышение фракции “свободного” Ca^{2+} выше определенного порога иницирует патологический процесс по механизму цепной реакции”* (например, при апоптозе, раке, системной красной волчанке СКВ, болезнях Вильсона и Альцгеймера). Физиологические проявления патологий видоизменяются в зависимости от природы иницирующего фактора. Для иллюстрации сказанного приведём несколько примеров.

Термином апоптоз обозначают явление программируемой гибели клетки, сопровождаемой характерным каскадом процессов. Он включает: (а) конденсацию хроматина, (б) разрушение ядра, (в) “вспучивание” плазматической мембраны, (г) фрагментацию клетки с образованием дискретных апоптозных тел (АпТ) [17, 18]. Апоптоз может быть вызван как внешними воздействиями (например, ядами), так и внутриклеточными сигналами [19]. При этом срабатывающие механизмы апоптоза могут быть и спонтанными [20].

Проблема апоптоза в настоящее время вызывает повышенный интерес со стороны специалистов разных научных дисциплин. Апоптозом объясняют, с одной стороны, процесс старения, а с другой, - возникновение рака и ряда других тяжелых болезней, таких как СПИД и заболевания нервной системы, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Вероятно, по механизму апоптоза отмирают клетки при ишемии мозга и инсульте, а также при анемиях. Таким образом, управление процессами апоптоза, с одной стороны, может увеличить продолжительность

жизни, а с другой, - значительно снизить смертность от тяжелых болезней. Поэтому выяснение механизма апоптоза имеет первостепенное значение для современной медицины.

В настоящее время известно несколько теорий старения. В статье Longo et al. [21] перечислены, в частности, 1) *свободно-радикальная*, считающая свободные радикалы главным медиатором процессов старения;

2) *соматическая* А. Вейсмана, согласно которой старение есть результат химического и механического повреждения энергетических систем клеток и организма в целом;

3) *антагонистическая плейотропная*, объясняющая старение как генетическое проявление аллелей, отобранных ранее, не способствующих живучести организма;

4) *накопления мутаций*, согласно которой организм накапливает нежелательные мутации в геноме, что и приводит к старению;

5) *запрограммированной долговечности*, предполагающей наличие генетически обусловленной долговечности (*гена долговечности*), от функционирования которого зависит продолжительность жизни;

6) *программируемой и альтруистической*, предполагающей существование генетической программы старения, которую возможно отменить.

Из перечисленных теорий старения 4 связывают этот процесс с геномом, а 2 – с повреждением энергетических систем. Считается, что запуск генетической программы самоуничтожения на субклеточном (“митоптоз”), клеточном (“апоптоз”) и надклеточном (“органоптоз”) уровнях осуществляется поврежденными митохондриями, которые по каким-то причинам не могут нейтрализовать избыток свободных радикалов (активных форм кислорода АФК) внутри этих органелл [22].

Предполагается, что АФК эффективно открывают поры во внутренней мембране митохондрий. В результате из-за неспецифической проницаемости эти поры способствуют выравниванию градиентов всех низкомолекулярных веществ между матриксом митохондрий и цитозолем, одновременно приводя к снятию разности электрических потенциалов $\Delta\psi$ на этой мембране [23]. То есть предполагают, что апоптоз и старение вызываются свободными радикалами, которые, чтобы остановить эти процессы, нужно удалить.

Исходя из “антиокислительной” гипотезы, был проведен скрининг веществ с антиокислительной активностью в органеллах клеток. Выяснилось, что самыми активными оказались фенилфосфониевые катионы (ФФК). Для лучшей проницаемости через гидрофобные структуры оболочек клеток и мембран митохондрий к *тетрафенилфосфониевому* катиону был присоединен *деканильный* гидрофобный “хвост”. Это вещество получило название “ион Скулачева” (SkQ). Оно обладает делокализованным положительным зарядом и является “сверхсильным антиоксидантом” (рис. 3).

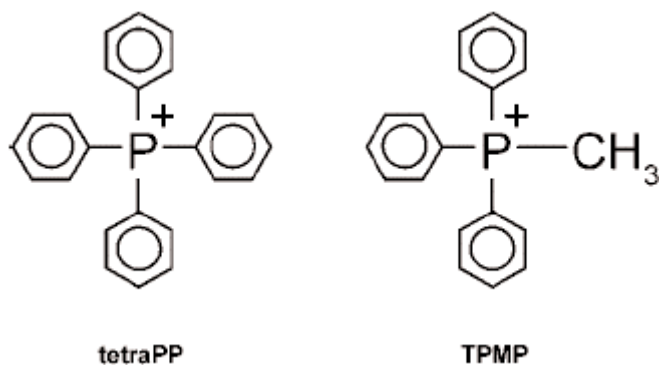


Рисунок 3.

Фенилфосфониевые катионы (“Ион Скулачева” SkQ, tetraPP, и метилтрифенилфосфониевый катион, TPMP).

ФФК проникают в клетки и накапливаются в отрицательно заряженном матриксе митохондрий [24], предположительно, по физическому закону притяжения разноименных зарядов. В.П. Скулачев в лекции на 1 Фестивале науки а МГУ им. М.В. Ломоносова (28. 10. 2006) сообщил, что предварительные опыты добавления SkQ в рацион мышей показали положительные результаты по увеличению средней продолжительности их жизни. Закапывание нанограммовых количеств (20 нМ раствор) SkQ в роговицу нескольких видов животных с болезнями глаз, показали поразительный эффект по улучшению зрения, в ряде случаев приведя к прозрению слепых животных (собак, кошек, лошади), после двух – трех недель лечения. Положительное фармакологическое действие SkQ объясняют активацией антиокислительной системы (АОС) и нейтрализацией свободных радикалов внутри митохондрий.

Если же исходить из законов межэлементных взаимодействий, объяснение вышеописанных эффектов другое. Участие генов, активация АОС и нейтрализация АФК являются вторичными, а первичная причина находится на фундаментальном бионеорганическом уровне.

Известно много деталей, которые гипотезой В.П. Скулачева не рассматриваются, в частности, молекулярные процессы, инициирующие апоптоз. Среди них выделяется антагонистическое действие присутствующих в матриксе органелл ионов Ca^{2+} и Zn^{2+} , а также изменение мембран апоптотических клеток и активирование разных путей передачи сигнала для апоптоза.

Двухвалентные катионы “работают” по-разному. В соответствие со следствием закона замещения, “свободный” Ca вытесняет ионы переходных металлов из комплексов с белками и нуклеопротеинами, нарушая их функционирование и вызывая полимикрозлементоз. Избыток Ca^{2+} вытесняет Mg^{2+} , инактивируя все обменные процессы, связанные с АТФ. В первую очередь это проявляется в снижении активности натриевого насоса и, следовательно, мембранного потенциала и зависящих от него процессов нейтрализации свободных радикалов.

Поскольку основные ферменты антиокислительной системы (каталаза, пероксидаза, цитохромоксидаза, глутатионпероксидаза) содержат в своём составе гемин с ионами-комплексобразователями железом и медью, а также селенопротеины с селеном и йодом, влияние избытка Ca^{2+} в цитоплазме автоматически приводит к резкому снижению антиокислительной активности.

Начинается *цепная реакция*, возникновение в каждом атоме с неспаренным электроном свободного радикала. Вызывается цепь превращений присутствующих веществ в продукты реакции, которые более реакционноспособны, чем валентнонасыщенные исходные молекулы. При этом процессы апоптоза проявляются в первую очередь с нарушениями деятельности мембран, в частности, процессов синтеза коллагена, и как следствие, НК и генома.

“Свободный” Ca^{2+} из-за цитотоксичности играет ключевую роль в начальных стадиях развития апоптоза. Его концентрация в клетках всегда увеличивается, он является *инициатором* цепной реакции. Нарушаются многие процессы метаболизма. В частности, активируются *эндонуклеаза*, которая расщепляет ДНК во внутренних участках нуклеосом, извращая функционирование генома, и тканевая *трансглутаминаза*, которая ковалентно связывает белки с мембраной изопептидными связями, извращая функционирование мембран.

Zn^{2+} , в соответствии с *законом замещения*, будучи ионом непереходного металла 4 периода, который образует комплексы с биолигандами с наибольшими $K_{уст}$, способен снижать концентрацию Ca^{2+} в клетках и, следовательно, отдалять начало апоптоза. Поэтому он является ингибитором этого процесса, подавляя, в частности, активность эндонуклеазы и трансглутаминазы. Отмеченное всеми исследователями апоптоза замедление процесса гибели клеток при поступлении в них Zn^{2+} объясняется тем, что содержание “свободного” Ca^{2+} в цитоплазме клеток уменьшается, что сопровождается возрастанием активности АОС.

Поэтому можно полагать, что любое воздействие, которое будет снижать фракцию “свободного” Ca^{2+} в клетке и её органеллах, будет замедлять процессы старения и оказывать положительный фармакологический эффект при заболеваниях, сопровождаемых накоплением этой фракции. Среди таких заболеваний можно назвать *болезни глаз, остеопороз, прогерия и болезнь Дауна*.

Механизм *цепной реакции*, как и его особенности, хорошо известны. Характерным свойством этой реакции является её *многостадийность*. Среди важнейших стадий – зарождение цепи (инициирование), продолжение цепи (*зарождение новых активных частиц* = радикалов) и обрыв цепи (“гибель” активных частиц). Сами цепи могут быть *неразветвлёнными*, когда на каждую израсходованную активную частицу приходится одна вновь образованная, или *разветвленными* (РЦР), когда на одну израсходованную активную частицу приходится две и больше вновь образованных.

РЦР могут происходить в *стационарном* режиме, когда скорость разветвления меньше скорости гибели активных частиц, и в *нестационарном*, когда их гибель происходит медленнее, чем разветвление. В этом случае скорость реакции возрастает по экспоненте и лимитируется только расходом исходных веществ. Причем переход от стационарного к нестационарному режиму происходит скачкообразно при изменении концентрации одного из исходных веществ (“взрыв”).

Особенностью цепных реакций является феномен очень эффективного изменения даже их направленности при ничтожных примесях веществ, способных выводить из системы активные частицы, то есть *ингибиторов*. Именно по такому механизму, многостадийно и медленно на первых стадиях, развивается процесс апоптоза. По существу, этот процесс является обычным микроэлементозом. Следовательно, при рассмотрении этой проблемы надо исходить из общих первичных закономерностей, а не вторичных, связанных с “генами смерти” или “борьбой” со свободными радикалами. Именно по этой причине известные антиоксиданты (например, витамины Е и С) не оказывают существенного влияния на процессы апоптоза, так как воздействуют не на причину цепной реакции, а на её следствие.

$P(III)$ в SkQ, являясь комплексообразователем, не способен многократно изменять свою валентность, что абсолютно необходимо для процесса переноса электронов, происходящего в АОС. В то же время известно, что $P(V)$, образуемый при окислении $P(III)$, является компонентом кислородных кислот, в частности фосфорной кислоты, которая легко связывается с Ca^{2+} , образуя трифосфат $Ca_3(P_3O_{10})_2$. Анион с пятивалентным фосфором в этом соединении является *секвестрирующим агентом*, образовавшаяся соль устойчива, что выводит Ca^{2+} из “свободной” фракции.

Таким образом, с точки зрения бионеорганики ион SkQ является эффективным поставщиком активного фосфора для нейтрализации избытка “свободного” Ca^{2+} . Ион SkQ, как и Zn^{2+} , является *ингибитором* цепной реакции апоптоза, но с иным механизмом действия. В соответствии с принципом “бритвы Оккама”, простейшее объяснение – самое верное.

Описанный механизм апоптоза объясняет факт продления жизни атлантического лосося при заражении жабр личинками двустворчатого моллюска жемчужницы *Margarititera margarititera*. Эти личинки усиленно поглощают “свободный” Ca^{2+} , то есть в данном случае они являются секвестрирующим агентом в цепной реакции начавшегося полимикроэлементоза, блокируя эту реакцию.

Альбатрос живет более 30 лет, его организм не стареет и функционирует все время без признаков старения, включая репродуктивные функции, а потом неожиданно птица умирает от спонтанного “взрывного” ускорения процессов апоптоза. Общепринятого объяснения причины этого нет. По нашему мнению, для объяснения причины не требуется “включения” генетически запрограммированной самоликвидации или накопления избытка свободных радикалов в митохондриях.

ЗАКОНЫ МЕЖЭЛЕМЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

В соответствии с *правилом фракционного порога*, когда концентрация “свободного” Ca^{2+} преодолевает его, наступает нестационарная стадия цепной реакции, приводящая к быстрому финалу, смерти организма.

При описании механизмов гомеостаза у животных все авторы обращают особое внимание на существование очень строгого гомеостаза кальция, особенно касающегося “свободной” фракции. Известны многие компоненты систем, которые поддерживают концентрацию металла на низком уровне (ниже 10^{-5} М), в частности, система из *кальцитриола*, *паратгормона* и *кальцитонина*. Известны механизмы трансформации химической энергии в электрическую в нейронах (комплекс Са с *кальмодулином*) и электрической в механическую в скелетной мускулатуре (комплекс Са с *тропонином*) [25-28].

Со старением, по-видимому, эти механизмы контроля и функционирования ослабевают по разным причинам, внутренним и внешним. При апоптозе активируются разные изоформы *фосфолипазы С*, затем образуются вторичные мессенджеры *диацилглицерин (DAG)* и *инозит-1,4,5-трифосфат (IP₃)*. DAG активирует семейство сериновых и треониновых киназ (*протеинкиназа с*), а IP₃ стимулирует освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо в цитозоль. Вызывать апоптоз могут также *тирозинкиназы* и некоторые *токсины*, нарушающие гомеостаз Са.

Таким образом, начавшийся процесс *микроэлементоза*, в зависимости от генетических и экологических факторов, превращается в *полимикроэлементоз* по механизмам цепной реакции (рис. 4).

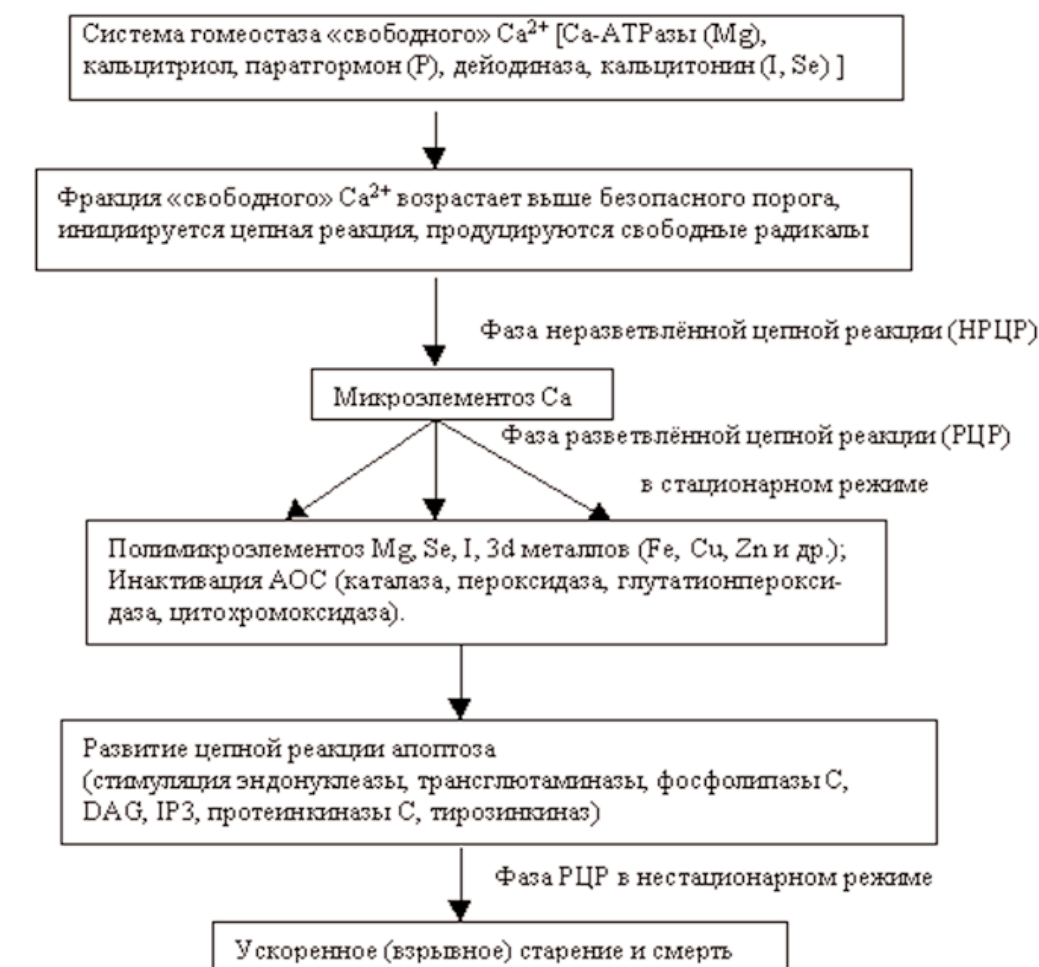


Рисунок 4.
Цепная реакция апоптоза.

По-видимому, развитие многих болезней происходит по сходному механизму цепной реакции, объясняемому *правилом фракционного порога*. В разных случаях могут наблюдаться специфичные проявления, свойственные природе участвующего металла. Например, избыток *Си* из-за генетического дефекта синтеза *церулоплазмينا* приводит к болезни Вильсона-Коновалова, избыток *Al* в *височных долях мозга* (нижние рога латеральных желудочков) и замена им необходимого *Mg* в условиях избыточного артериального давления – к болезни Альцгеймера [29], избыток *Fe* по разным причинам, в том числе из-за нарушения синтеза гемосидерина – к гемохроматозу, избыток *Be* – к саркоидозу и так далее.

Ещё одним примером использования базовых закономерностей межэлементных взаимодействий приведём объяснение **побочных эффектов статинов**.

Для лечения гиперхолестеринемии и связанных с нею болезней (атеросклероза, коронарной болезни сердца и болезни Альцгеймера) очень часто пациентам назначаются статины [30] (рис. 5).

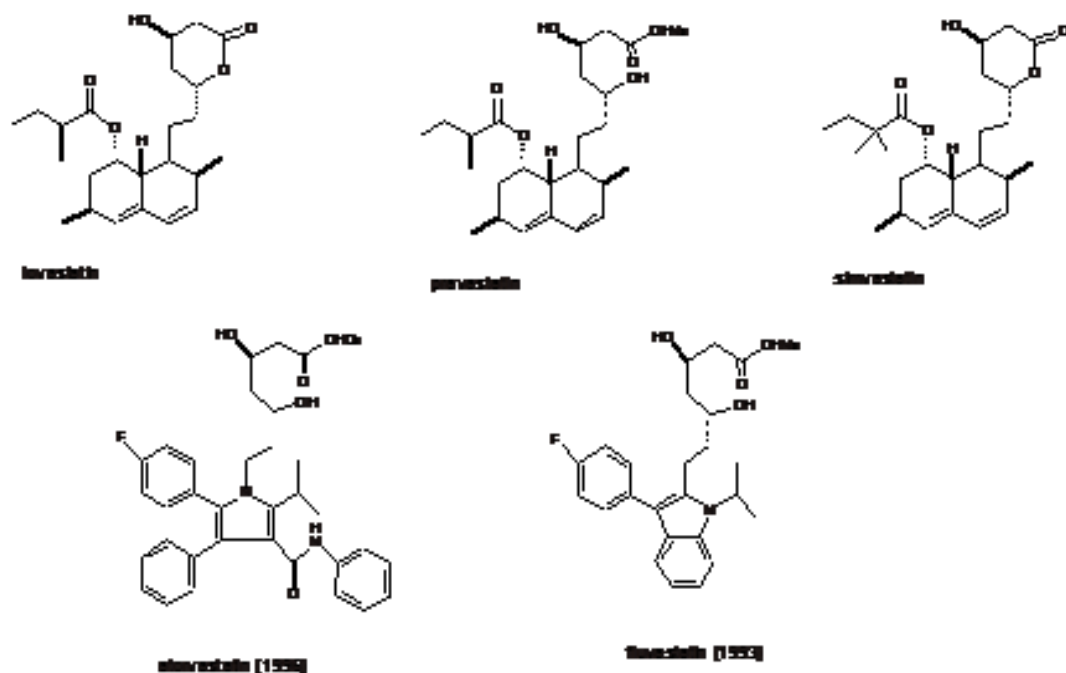


Рисунок 5.

Некоторые статины: природные, из метаболитов грибов - ловастатин, правастатин, симвастатин (1980-е годы), синтетические - флувастатин (1993), аторвастатин (1996).

Всего статинами всех видов пользуется около 25 млн. человек. Однако при этом у некоторых больных развивается миопатия (рабдомиолиз) и полинейропатия. В целом побочные эффекты от применения статинов наблюдаются у нескольких тысяч больных.

Механизм действия статинов известен. Холестерин синтезируется из ацетилКоА через мевалонатный путь обмена изопреноидов в цепи превращений через ацетоацетил-КоА (ААСоА). ААСоА с помощью соответствующей *синтазы* превращается в 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА (*HMG-CoA*), затем с помощью *HMG-CoA-редуктазы* образуется мевалоновая кислота, далее \rightarrow мевалонат-5-фосфат \rightarrow мевалонат-5-пирофосфат \rightarrow Δ^3 изопентенилпирофосфат \rightarrow Δ^2 изопентенилпирофосфат (Δ^2 IPP). Последний с помощью *фарнезилпирофосфатсинтазы* через геранилпирофосфат, фарнезилпирофосфат и сквален превращается в холестерин. Статины ингибируют *HMG-CoA-редуктазу*, прерывая путь синтеза холестерина, и тем самым приостанавливают исходную болезнь.

Для объяснения феномена побочных эффектов от длительного лечения статинами В. Моосман и С. Behl [31] предположили, что они нарушают цепь биосинтеза селенопротеинов (СП). Дело в том, что СП синтезируются в результате ферментативной изопентилиации селеноцистеин-тРНК (*sec-tRNA*) с помощью *tPHK* изопентенил-трансферазы. Этот фермент использует $\Delta^2\text{IPP}$ в качестве субстрата, а его синтез, как видно из предыдущего абзаца, статины прекращают. Нормальный путь биосинтеза СП нарушается. В итоге, из-за повреждения биомембран клеток свободными радикалами и связанного с этим нарушением металл-лигандного гомеостаза появляются симптомы миопатии и полинейропатии.

Однако причины побочного действия статинов не исчерпываются этой гипотезой. Дефицит СП, в том числе глутатионпероксидазы, может быть спровоцирован просто длительным приемом лекарственных препаратов.

Представленные на рисунке 5 формулы статинов свидетельствуют о наличии у них реакционных групп, то есть они являются активными биолигандами. Если у природных статинов в молекуле имеются группы $=\text{O}$ и $-\text{OH}$, то у синтезированных препаратов, кроме них, появились более активные группы $=\text{NH}$ и $\equiv\text{N}$. Все они способны отдавать свои электроны присутствующим металлам с образованием координационных соединений. Результатом длительного действия этих лигандов становится индуцированный дефицит *Se*, *Mn* и *Mg*, а возможно, и других металлов (*Zn*, *Cu*, *Fe*), что приводит к подавлению активности координируемых ими ферментов, в частности, лизилоксидазы (синтез коллагена), полимераз (синтез НК), а также негеминовых *Fe*- и *Cu*-содержащих компонентов дыхательной цепи.

Кроме того, дефицит селенопротеинов, в соответствии с принципом обратной связи, приводит к дефициту йода *I*, и, следовательно, к нарушению гомеостаза *Ca* со всеми вытекающими из этого последствиями. Причиной отмечаемых патологических симптомов у пациентов является статининдуцированный патоморфоз полимикроэлементоза. Назначение статинов для профилактики и лечения атеросклероза, коронарной болезни сердца и болезни Альцгеймера не может быть бесконтрольным по содержанию и соотношению микроэлементов в крови и длительным по времени.

На основании имеющихся данных теоретически можно представить механизмы возникновения и развития патологических состояний следующим образом. С точки зрения бионеорганики подавляющее большинство этих механизмов сходны. Первичной стадией заболевания всегда является изменение свойств соединительной ткани, например, в виде нарушения синтеза коллагена, других веществ оболочек и рецепторов клеток. Инициатором этих изменений могут выступать воздействия разной природы, как внутренние (генетические), так и внешние (вирусы, микробы, грибки, яды, радиация, инсоляция, экология, избыток тяжелых металлов, лекарственные препараты).

Вторичной стадией являются микроэлементозы, нарушения деятельности генетического аппарата, появление активных биолигандов в виде синтеза необычных веществ разной природы (белков, фрагментов НК, полисахаридов и жирных кислот), а также фрагментов оболочек клеток и органелл, аутоиммунные реакции, появление избытка свободных радикалов. На этой стадии существенное влияние оказывают свойства присутствующих металлов, в частности, степень окисления и размер иона металла (например, Fe^{2+} или Fe^{3+} , Cr^{6+} или Cr^{3+}), спин изотопа (^{25}Mg или ^{24}Mg), а также степень нарушения функций иммунной и сердечно-сосудистой систем (АГ), почек и печени.

Своеобразие физиологического действия элементов проявляется по-разному. Например, болезни Вильсона-Коновалова, Альцгеймера и Паркинсона, гемохроматозы, саркоидоз и так далее объясняются нарушением метаболизма, соответственно, *Cu*, *Al*, *Fe*, *Be*. Эта стадия заболевания представляет собой начальную фазу неразветвленной цепной реакции, ход которой зависит как от состояния организма, так и от лечения. Течение заболевания на этой стадии очень чувствительно к наличию ингибиторов реакции в виде лекарственных препаратов, но и к их возможным побочным эффектам.

В дальнейшем болезнь может перейти в фазу разветвленной цепной реакции в виде полимикрозлементоза и при преодолении фракционного порога – в нестационарную фазу, к смерти.

Исследование бионеорганических механизмов разных болезней является перспективным путем для поиска комплексных соединений металлов и лигандов, способных к взаимодействию с инициаторами цепных реакций, и для нахождения веществ – ингибиторов этих реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зигель Х., ред.* (1993) Некоторые вопросы токсичности металлов (пер. с англ.), Мир, М.
2. *Уильямс Д.* (1975) Металлы жизни (пер. с англ.), Мир, М.
3. *Cowan J.A.* (1997) Inorganic biochemistry. An introduction. 2nd Ed., Wiley-VCH, Chichester, N-Y., Weinheim etc.
4. *Kessissoglou D.P., Ed.* (1995) Bioinorganic chemistry. An inorganic perspective of life. Kluwer Acad.Publ., Dordrecht, Boston, London.
5. *Frausto da Silva J.J.R., Williams Robert J.P.* (2001) The biological chemistry of the elements. The inorganic chemistry of life. 2nd Ed., Oxford Univ. Press, Oxford.
6. *Скальный А.В., Рудаков И.А.* (2004) Биоэлементы в медицине. Мир, М.
7. *Kaim W., Schwederski B.* (1994) Bioinorganic chemistry: inorganic elements in the chemistry of life. J.Wiley & Sons, Chichester, N-Y. etc.
8. *Trautwein A.X., Ed.* (1997) Bioinorganic chemistry: transition metals in biology and their coordination chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, N-Y., Chichester etc.
9. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.* (1991) Микрозлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. Медицина, М.
10. *Смоляр В.И.* (1989) Гипо- и гипермикрозлементозы. Здоровья, Киев.
11. *Lobinski R.* (1997) Appl.Spectr., **51**(7), 260A-278A.
12. *Berthon G., Ed.* (1995) Handbook of metal-ligands interactions in biological fluids. Bioinorganic medicine. M.Dekker, N.-Y.
13. *Фримантл М.* (1991) Химия в действии (пер.с англ.), Мир, М.
14. *Чугаев Л.А.* (1979) Химия комплексных соединений. Наука, Л-д
15. *Мухин Н.А., Козловская Л.В., Барашков Г.К., Зайцева Л.И., Фомин В.В.* (2005) Микроэл. в мед., **6**(1), 42-45.
16. *Mertz W.* (1982) Clinical and public health significance of chromium. Current topics in nutrition and disease. N.-Y.
17. *Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R.* (1972) Br.J.Cancer, **26**(4), 239-257.
18. *Harmon B.V., Winterford C.M., O'Brien B.A., Allan D.J.* (1998) Cell biology: a laboratory handbook, 2nd Ed., Ed. J. E. Celis, CA Academic Press, San Diego.
19. *Белушкина Н.Н., Белецкий И.П.* (2004) В Введение в молекулярную медицину. Медицина, М., 414-445.
20. *Фильченков А.А., Стойка Р.С.* (1999) Апоптоз и рак. Морион, Киев.
21. *Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P.* (2005) Nature genetics, **6**, Nov., 866-872.
22. *Скулачев В.П.* (2001) Рос.био-мед. журн., № 5, 116-126.
23. *Скулачев В.П.* (2005) Вестник РАН, **75**(9), 831-843.
24. *Hekimi S., Guarente L.* (2003) Science, **299**, 1351-1354.
25. *Маршалл В.Дж.* (2000) Клиническая биохимия (пер. с англ.), Бином, М., Невский диалект, С.-П.
26. *Кольман Я., Рём К.-Г.* (2000) Наглядная биохимия (пер. с нем.), Мир, М.
27. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* (2004) Биохимия человека (пер. с англ.), Мир, М.

28. *Rizzuto R., Pinton P., Ferrari D., Chami M., Szabadkai G., Magalhães P.J., Di Virgilio F., Pozzan T.* (2003) *Oncogene*, **22**, 8619-8627.
29. *Гладких С.П., Сернов Л.Н.* (2002) Металло-лигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции. Тип. "Наука", М.
30. *Betteridge D.J., Khan M.* (2001) *Statins and Coronary Artery Disease*, Sci. Press Ltd., London.
31. *Moosman B., Behl C.* (2004) *Lancet*, **363**, 892-894.

Поступила: 10. 04. 2007.

USE OF LAWS OF INTERELEMENT INTERACTIONS FOR UNDERSTANDING
OF MECHANISMS OF SOME HARPER'S DISEASES

G.K. Barashkov, L.I. Zaitseva

I.M. Sechenov's Moscow Medical Academy, 119021 Moscow, ul. Rossolimo, 11(5);
tel.: +7 (495) 248-6157; e-mail: barachbig@mtu-net.ru

The review, consider the basic laws of interaction of elements in real physiological conditions of metabolism. The law of replacement and two it consequences have ben formulated taking into account a major principle of cybernetics - the feedback principle. A rule of a fractional threshold and the law of toxicity based on the Mertz's rules have been formulated. These laws have been used here for understanding of mechanisms of occurrence and development of apoptosis and also side-effects of statins.

Study of bioinorganic mechanisms of different diseases is perspective way for search of complex connections of metals and ligands, capable to interaction with initiators of chain reactions, and for a finding of substances - inhibitors these reactions.

Key words: the law of replacement, consequence of the law of replacement, rule of fractional threshold, apoptosis, statins, chain reaction.