

## Глава 6

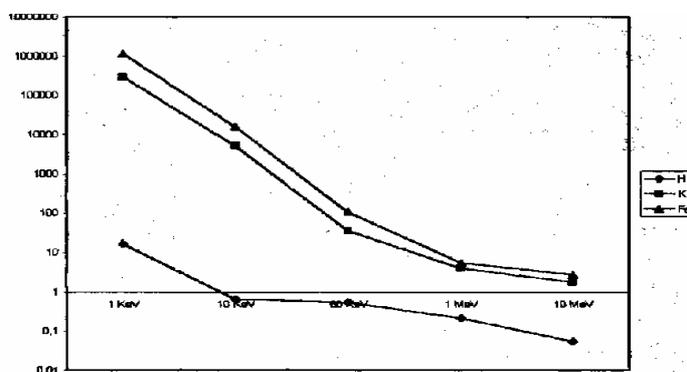
### Свободно-электронная теория старения

Старение – это "болезнь", в системе которой заложены онтогенетические и аккумуляционные механизмы. В пределах этого комплексного механизма находят свое место различные "теории старения", которые отражают в определенной мере глубину и многогранность этого сложного процесса (Walford R.L., 1969; Frolkis V.V., 1976; Войтенко В.П., 1999, 2000; Beckman., Kenneth B. and Bruce N. Ames., 1998).

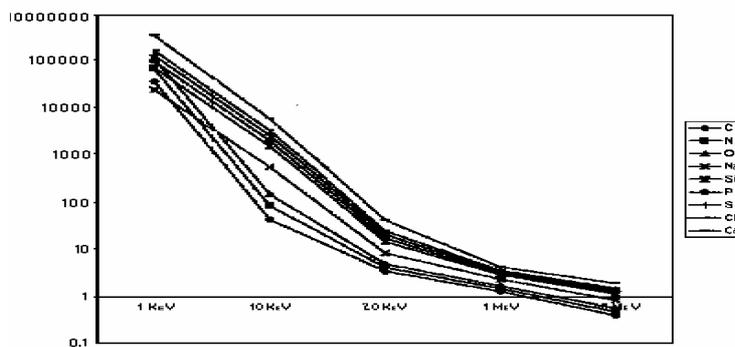
Большая часть демографических данных демонстрирует практически экспоненциальный рост смертности взрослых особей с возрастом. Обычно это явление объясняют снижением силы отбора, действующего на возрастспецифическую смертность. Однако есть немногочисленные данные, позволяющие предполагать существование плато смертности в поздних возрастах у человека и двукрылых насекомых. В рамках эволюционной теории старения разработана аналитическая модель, которая показывает, что при достаточном объеме данных по поздним возрастам следует ожидать такого плато. В качестве популяционно-генетических механизмов этого феномена рассматриваются, прежде всего, антагонистическая плейотропия и накопление мутаций (Mueller Laurence D., Rose Michael R., 1996). Как каждый процесс связан с временным фактором, так и старение связано с хронологическим, календарным (КБ) и биологическим возрастом (БВ). Получены результаты о различиях во вкладе астрономического и биологического времени на процесс старения на уровне цитогенетических эффектов на культуре лимфоцитов периферической крови человека (Илющенко В.Г, Илющенко В.В., 1998). Так, выявлены достоверные отличия в спонтанной частоте хромосомных aberrаций и в её распределении при высоком темпе старения (БВ-ДБВ $\leq$ 20), по сравнению с идеальным (БВ-ДБВ=0), по критериям биологического возраста. Изучению физико-химических основ генерации тока биологическими системами в оценке функционально-энергетического равновесия организма, путей его обеспечения, основанных на определении биоэлектрической активности отдельных функциональных систем, переноса свободных электронов, как переносчиков энергии, посвящено ряд работ (Подымов В.К. и соавт., 1982; Макац В.Г, Нагайчук В.И., 1990).

Анализ данных (Теличко Ф.Ф. 1992), представленный на диаграммах, по сечению взаимодействия гамма-квантов основных элементов от энергии излучения показал, что с увеличением энергии излучения сечения взаимодействия гамма-квантов как для металлов, так и для металлоидов основных элементов минерального состава организма человека достоверно уменьшается ( $P < 0,001$ ), при чем, для металлов кривая приближается к линейному распределению. Выявленные особенности по сечению взаимодействия фотонов от энергии излучения подобны и для микроэлементов.

Зависимость эффективных сечений (в барнах) взаимодействия гамма-квантов от энергии излучения (в электрон-вольтах):



металлы



металлоиды

Визуализация плотности стабильных электронов выявляется при рентгенографии, на чем, в принципе, и основаны методы рентгенодиагностики. По данным Ф.Ф.Теличко и ряда других авторов, с возрастом визуализируемая плотность стабильных электронов в организме неуклонно увеличивается.

С точки зрения водно-солевого обмена, соотношение металлов К, Mg к металлоидам Na, Ca, Cl в количественном выражении приблизительно одинаково 1:1,09 по трем пространствам, которые в среднем составляют треть часть массы человека. Из табл.11 видно, что в организме соотношение по потенциалу ионизации между металлами и металлоидами по средним величинам составляет 1,0:1,6. Это же соотношение сохраняется как для основных элементов, так и для микроэлементов. Так, необходимо напряжение электрического поля для отрыва электрона от атома порядком 7,0 вольт и порядком 11,2 вольта для присоединения. Как всякое изменение потенциалов (разности потенциалов) измеряемых в цепи, содержащей водные растворы электролитов, связано с изменениями в переносе свободных электронов, то в организме человека этот процесс проходит с участием основных элементов и микроэлементов.

По данным (Robert Surtees, 2000) существует 5 основных типов ионных каналов, проводящих ионы кальция, натрия, хлора, калия и неспецифические. Нарушения, которых имеет место в различных тканях, но чаще поражается скелетная мускулатура или центральная нервная система. Эти нарушения включают патологию натриевых каналов скелетных мышц, вызывающий гиперкалемический периодический паралич, врожденную парамитонию и миотонию, усиливающуюся приемом калия. Патология хлорных каналов скелетных мышц может вызывать миотонию Томсена и Беккера. Патология натриевых нейрональных каналов вызывает генерализованные фибриллярные судороги. Патология нейрональных калиевых каналов может вызывать семейные неонатальные судороги и периодическую атаксию тип 1. Патология нейрональных кальциевых каналов может вызывать эпизодическую атаксию тип 2, семейную гемиплегическую мигрень и спиналомозжечковую атаксию тип 6. Известно, что система Т-трубочек, ответственная за электромеханическую связь (ЭМС), развивается у скелетных миоцитов уже в раннем миогенезе. Наследов Г.А., Катина И.Е., Терентьев Д.А., Томилин Н.В.(2000) изучали развитие структур этой системы и экспрессия локализованных на ее мембране ионных каналов, связанных с процессами ЭМС, на одиночных эмбриональных скелетных миоцитах лягушки в культуре с 1-го по 10-й день развития, путем ультраструктурной морфометрии и регистрации ионных токов методом патч-клампа на целой клетке. Получены следующие данные:

1. Первые 1-2 дня развития под внешней мембраной наблюдаются везикулы и короткие тубулы, имеющие связь с внешней средой. После 3-го дня появляются миофибриллы и поперечные Т-тубулы, а к 6-му дню - полностью развитый сократительный аппарат с регулярно встроенными триадами.

Таблица 11.

Потенциал ионизации (наименьшее напряжение электрического поля в вольтах, необходимое для отрыва электрона от атома) минерального состава организма человека

№ п/п	Атомный вес	Основные элементы	Потенциал ионизации (v)	Металл (-) металл-лоид(+)	Атомный вес	Микро-элементы	Потенциал ионизации (v)	Металл (-) металл-лоид(+)
1	15,999	O	13,6	+	107,868	Ag	7,6	-
2	12,011	C	11,2	+	26,981	Al	6,0	-
3	1,088	H	13,5	+; -	74,922	As	10,5	-
4	14,000	N	14,5	+	10,811	B	8,3	+
5	40,080	Ca	6,1	+	137,330	Ba	5,2	-
6	30,974	P	10,9	+	208,980	Bi	7,2	-
7	39,098	K	4,3	-	79,904	Br	11,8	+
8	22,990	Na	5,1	+	112,410	Cd	9,0	-
9	35,453	Cl	13,0	+	58,933	Co	7,8	-
10	32,064	S	10,3	+	51,996	Cr	6,7	-
11	55,847	Fe	7,8	-	63,546	Cu	7,7	-
12	24,305	Mg	7,6	-	18,998	F	18,6	+
13	28,085	Si	8,1	+	200,590	Hg	10,4	-
14					126,904	I	10,4	-
15					54,938	Mn	7,4	-
16					95,940	Mo	7,2	-
17					58,700	Ni	7,6	-
18					207,200	Pb	7,4	-
19					226,025	Ra	5,2	-
20					118,690	Sn	7,3	-
21					87,620	Sr	5,7	-
22					47,900	Ti	6,8	-

23		238,029	U	-	-
24		88,906	V	6,7	-
25		65,380	Zn	9,4	-
26		78,960	Se		+
Среднее по потенциалу ионизации: 6,58±0,92 (-); 10,63±0,98(+)		Среднее по потенциалу ионизации: 7,44±0,32(-); 11,76±1,61(+)			
Среднее по потенциалу ионизации: 7,00±0,48(-); 11,19±0,94(+)					

2. До 4-го дня культивирования емкостной метод определения суммарной площади мембран не обнаруживает наличия Т-тубул, хотя морфометрия мембран, окрашенных рутениевым красным (РК), демонстрирует увеличение их площади. Видно, что Т-тубулы частично заполнены электроноплотным веществом, которое, возможно, являясь электроизолятором, препятствует прохождению по ним электрического сигнала. На 3-й день обнаружен выброс электроноплотного вещества из тубул во внешнюю среду, и оба метода начинают показывать количественно совпадающий рост площади Т-мембран. Следовательно, функцию передачи сигнала (ЭМС) Т-система может выполнять начиная с 4-го дня, и этот срок совпадает с формированием миофибрилл и триад.

3. Амплитуда дигидропиридин(ДГП) - чувствительного медленного  $I_{Ca}$  увеличивается параллельно росту площади Т-мембран. В результате плотность  $I_{Ca}$  на единицу площади Т-мембраны уже с 4-го дня остается постоянной ( $\sim 17$  мкА/см<sup>2</sup>) до конца периода наблюдений, что говорит о постоянстве плотности ДГП-каналов, осуществляющих ЭМС, уже с начала их функционирования в миогенезе.

4. Изучены калиевые токи входящего выпрямления (I<sub>вв</sub>), с которыми связано формирование уровня МП в раннем миогенезе, когда мала проводимость для  $Ca^{2+}$ . Величина проводимости I<sub>вв</sub> возрастает с увеличением срока культивирования от 0,2-1 нС (1-3 сутки) до 10-15 нС (8-10 сутки), а удельная проводимость изменяется соответственно от 20 до 250 пС/пФ. Поскольку динамика повышения уровня МП за 10 дней от 22,4±1,2 мВ до 59,7±2,1 мВ коррелирует с увеличением площади Т-системы, есть основание считать, что K<sup>+</sup>-каналы входящего выпрямления локализованы на Т-мембране, и именно ее характеристики определяют повышение уровня МП в раннем миогенезе.

Вопросу кинетики биоэлементов в возрастно-половом аспекте посвящено ряд работ (Западнюк В.И., Оранская С.А. 1982). Так, содержание одних биоэлементов повышаются с возрастом, других - понижаются. Ряд биоэлементов повышаются в одних органах и тканях и понижаются в других. Происходит постоянная миграция, накопление, распределение и перераспределение биоэлементов в организме. Для наглядности сложности этих процессов представлена схема кинетики железа в организме.

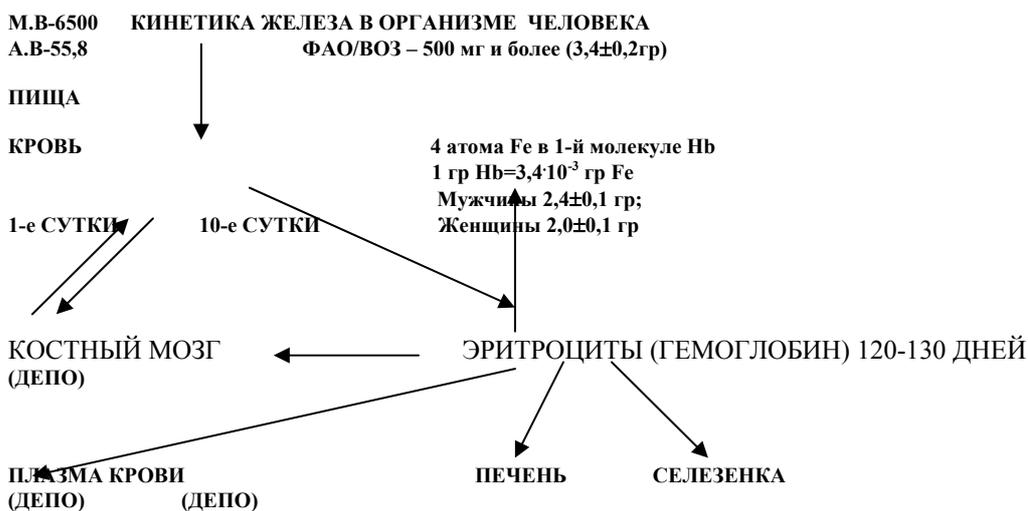


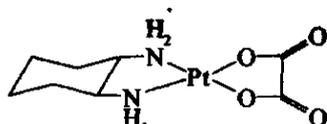
Рис.11. Схема кинетики железа в организме человека.

Какова же судьба металла в клетке? Можно предположить, что ион металла, попав в клетку, останется инертным по отношению к органическим молекулам, составляющим ее основу. Однако от этого предположения придется сразу отказаться, так как все основные типы биологических молекул, входящие в состав клетки, являются великолепными лигандами для ионов металлов. По сути дела, для любого металла в клетке обнаруживаются соответствующие ему лиганды. Не будем даже пытаться рассмотреть образующиеся соединения, однако отметим, что в зависимости от природы металла образуются комплексы существенно различной прочности. В целом на введение чуждого металла или избыточного количества металла, участвующего в процессах метаболизма, в клетке откликается хотя бы один класс биологических

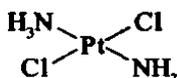
молекул. При этом свойства связанных с металлом и несвязанных с металлом биологических молекул различаются столь сильно, что говорить о металлах, к которым живая клетка оказалась бы безразличной, просто не приходится. Различия в структуре и составе клеток, встречающихся в организме, приводят к тому, что металлы распределяются между тканями неравномерно.

Каковы могут быть механизмы лечебного или разрушительного внутриклеточного действия соединений металлов? Анализ обширных литературных данных показывает, что конкретная геометрическая конфигурация соединений металлов играет огромную роль. Кратко рассмотрим лишь один класс металлокомплексных соединений - соединения платины и один класс биологических молекул — молекулы дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) в их взаимодействии с соединениями металлов.

Известны соединения платины, являющиеся эффективными противораковыми препаратами:



Все они относятся к плоскоквадратным цис-изомерам. Очень интересно, что аналогичные соединения с транс-конфигурацией терапевтическим действием не обладают:



Этот пример ярко демонстрирует существование жесткой геометрической комплементарности между структурой платинового препарата и структурой реагирующей с ним биологической молекулы.

А теперь перейдем к молекулам ДНК. Рассмотрим единственный пример влияния комплексообразования металла внутри клетки, а именно влияния присутствия комплекса металла на процесс репликации ДНК. На рис.12 показаны два пути, по которым металлические комплексы вмешиваются в процесс репликации ДНК.

На рис. 12,а представлен стандартный механизм репликации. На рис. 12,б показано, что прочное ковалентное связывание металла одновременно с двумя ветвями молекулы ДНК останавливает расплетание двойной спирали и делает репликацию невозможной. На рис.12,в видно, что образование прочного комплекса одной ветви спирали с металлом в виде обособленного аппендикса укорачивает молекулу ДНК. В результате два ранее удаленных друг от друга участка ДНК сильно сближаются в пространстве. Возможность репликации не исчезает, но происходит репликация новой ДНК с совершенно другой последовательностью нуклеотидов. Учитывая хорошо известную схему в передаче структурной информации



читателю становится очевидно, что влияние металла может привести к синтезу нового белка. Таким образом, данный пример упрощенно представляет один из механизмов влияния на молекулярном уровне металла на функционирование живого организма.

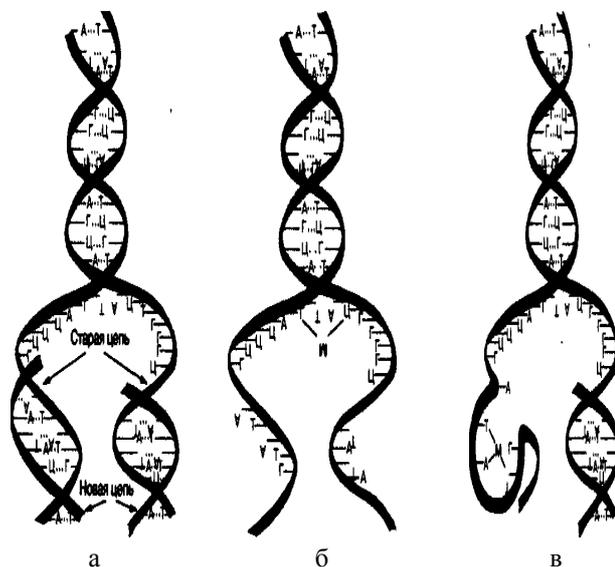


Рис.12. Механизм репликации ДНК и влияние на него металлов.

Основная масса биологически активных металлов расположена в средней части первого большого периода таблицы Менделеева и относится к так называемым переходным элементам. Исключение составляют четыре металла (натрий, калий, магний, кальций), которые содержатся в организмах в довольно больших количествах. Какие же это элементы? Обычно к переходным относят те элементы, у которых в нейтральных свободных атомах d- и f-атомные орбитали заполнены электронами. Переходные металлы содержатся в организмах в очень малых количествах, и уже из этого можно сделать осторожный вывод, что их значение (доказанное прямым опытом) должно быть связано с катализом.

Металлы, играющие важную роль в организме человека: Натрий- перенос заряда, передача нервного импульса; исключен из клеток. Калий- перенос заряда, передача нервного импульса; важен внутри клеток. Магний-формирование структуры клеток, гидролиз, перенос фосфата. Важен для создания синтетической ДНК. Кальций-формирование структуры клеток, гидролиз, перенос фосфата. Препятствует активирующему действию магния в ферментных процессах. Ванадий-фиксация азота; окислительно- восстановительный катализ в превращениях эфиров; метаболизм железа. Хром-углеводородный обмен; в организмах кофактор инсулина (глюкозный фактор толерантности). Марганец-реагент в реакциях окисления- восстановления, фотосинтез, метаболизм жиров, кофактор дыхательных ферментов. Железо-Реагент в реакциях окисления-восстановления, транспорт кислорода. Кобальт- перенос H и  $\text{CH}_3$ -групп, реагент в реакциях окисления-восстановления, в составе витамина  $\text{B}_{12}$ . Никель-содержится в уреазе, стабилизирует структуру РНК и ДНК и структуру рибосом. Медь-окислительно- восстановительные реакции, метаболизм фенольных соединений, переносчик  $\text{O}_2$  в реакциях сшивания коллагена. Молибден- реакции окисления- восстановления, в ферментах, антагонист меди. Цинк- входит в состав 70 ферментов, участвует в гидролизе фосфатов и синтезе РНК.

Ведь именно активные катализаторы могут способствовать быстрым изменениям состава вещества действуя в малых концентрациях. Но переходные металлы могут еще выполнять (вместе с органическими соединениями) и другую функцию — переносить с места на место группу атомов или целые молекулы, закреплять молекулы в определенном положении, поворачивать их, поляризовать их и т.п. Понятие "жизненно важный" включает только те катионы металлов, которые присутствуют во всех здоровых тканях человека и диапазон концентраций которых практически постоянен в каждой из тканей; исключение таких катионов из организма приводит к физиологическим аномалиям.

Для живых организмов очень важны комплексные соединения металлов, в которых четыре координационных места занимает одна частица, называемая порфином, содержащим четыре пирролоподобных цикла, соединенных  $=\text{CH}$ -группами.

Производными порфина являются порфирины. К ним в настоящее время относятся представители многочисленного класса циклических ароматических соединений, содержащих многоконтурную сопряженную систему, в основе которой лежит шестнадцатичленный макроцикл, включающий от 4 до 8 атомов азота. В организмах встречаются комплексы, в которых некоторые атомы водорода в порфине замещены на метильные и винильные остатки пропионовой кислоты (протопорфины). Известны 15 возможных изомерных структур. Однако основной каркас этой сложной молекулы сохраняется во многих важнейших веществах: гемоглобине, цитохромах, витамине  $\text{B}_{12}$ . Ион металла замещает атомы водорода двух пиррольных колец и одновременно связывается координационными связями с третичными атомами азота двух других пиррольных колец. Благодаря эффекту резонанса связи металла с четырьмя атомами азота пиррольных колец, которые лежат в одной плоскости, рассматриваются как одинаковые.

Важнейшим свойством порфиринов является наличие в молекуле координационной полости, ограниченной атомами азота,  $\text{N}_4$ , имеющей радиус около 2 Å и способной координировать ионы металлов  $\text{M}^{2+}$ ,  $\text{M}^{3+}$ ,  $\text{M}^{4+}$  и даже с большей степенью окисления. В результате комплексообразования образуются комплексные соединения порфиринов, так называемые металлопорфирины, обладающие многообразными структурными и химическими особенностями, высокой биологической и каталитической активностью. При этом металл либо занимает центр полости  $\text{N}_4$  и оказывается в экваториальной плоскости ху, образуя плоский координационный узел из атомов  $\text{MN}_4$ , либо оказывается приподнятым над плоскостью, в которой лежат атомы  $\text{N}_4$ , и образует координационные узлы различной геометрической структуры — от тетрагональной пирамиды  $(\text{L})\text{MN}_4$  и октаэдра  $(\text{L}_1)(\text{L}_2)\text{MN}_4$  до более сложных геометрических фигур.

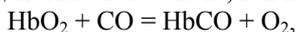
Возможности молекул металлопорфиринов выступать в биологических процессах в качестве биокатализаторов (ферментов) значительно расширяются в связи с необычным строением порфиринов и их комплексов, своеобразием их свойств и чрезвычайно большим структурным многообразием. Структурное многообразие связано с многочисленными путями химической модификации молекул порфина за счет замещения атомов водорода. Известно большое число биологических систем, в структуре которых металлопорфирины выполняют функции инициатора того или иного биологического процесса. Наибольшее число исследований посвящено гемоглобину, гему крови, и процессам обратимой фиксации атмосферного кислорода на биологических и модельных системах. Большой практический интерес представляет функционирование металлопорфиринов (железопорфиринов) в ферментных системах цитохромов. Кратко рассмотрим эти явления.

Потребление атмосферного кислорода живыми организмами — важнейший биохимический процесс. Кислород транспортируется гемоглобином эритроцитов от легких к мышцам и удерживается в

мышцах миоглобином. Как гемоглобин, так и миоглобин представляют собой комплексы железа, в которых группа ферропротопорфирина (гема) содержит Fe(II). Пятое координационное место занимает азот имидазола (Im) гистидинового остатка, через который осуществляется единственная связь группы гема с полипептидной цепью белка. В настоящее время известны аминокислотный состав и последовательность аминокислот в гемоглобинах, выделенных из разных животных, места присоединения частиц гема, пространственная структура гемоглобина (работы Перутца и др.). Гем локализован в расщелине между спиралью белка. Одна молекула гемоглобина, состоящая из четырех белковых субъединиц ("глобул"), содержит четыре гема и, следовательно, четыре атома железа. Поскольку кислород в гемоглобине непосредственно фиксируется железом, то такая молекула может, постепенно насыщаясь, присоединить четыре молекулы кислорода. В молекуле миоглобина полипептидная цепь координирована железом гем-группы так же как в гемоглобине. Однако в отличие от гемоглобина молекула миоглобина состоит из одной белковой субъединицы и содержит одну гемовую единицу. Структуры окси- и дезоксиформ различны, и это различие не только в том, что одна из них содержит молекулы кислорода, а другая нет.

При отсутствии кислорода атом Fe(II) в гемоглобине имеет координационное число 5, связан донорно-акцепторной связью с четырьмя координирующими атомами азота протопорфирина и одной менее прочной связью с третичным атомом азота проксимального имидазольного фрагмента гистидина. Координационный узел Fe(N)<sub>4</sub>N<sub>im</sub> представляет собой квадратную пирамиду с атомом железа, удаленным от основания пирамиды на 0,8 Å. Шестое координационное место не в состоянии занять ни один имеющийся поблизости лиганд (в том числе и H<sub>2</sub>O), кроме молекулярного кислорода. Молекула O<sub>2</sub> вызывает оксигенирование гемоглобина, а точнее, иона Fe(II). При этом комплекс Fe(N)<sub>4</sub>N<sub>im</sub> из высокоспинового пирамидального состояния переходит в низкоспиновое октаэдрическое искаженное состояние с координационным узлом Fe(N)<sub>4</sub>N<sub>im</sub>(O<sub>2</sub>).

Под влиянием кристаллического поля N-донорных атомов порфирина, а также аксиальных лигандов (Im и O<sub>2</sub>) t<sup>6</sup><sub>2g</sub>e<sup>2</sup><sub>g</sub>-конфигурация Fe(II) превращается в t<sup>6</sup><sub>2g</sub>e<sup>0</sup><sub>g</sub>. На вакантные e<sub>g</sub>-орбитали переходят сигма-электронные пары имидазола и кислорода. Считают, что молекула O<sub>2</sub> связывается в шестом координационном месте с Fe(II) также за счет дативной π-связи. Координированный ион железа поставляет пару электронов, находящуюся на его d<sub>yz</sub> (или d<sub>zx</sub>-)орбитали, на вакантную (разрыхляющую) p<sub>z</sub>-орбиталь молекулы O<sub>2</sub>. Образованию π-связи Fe(II) → O<sub>2</sub> благоприятствует высокая электроно-донорная способность порфириновой π-системы и проксимального имидазола. Атом железа после оксигенации входит в координационную полость порфирина N<sub>4</sub> и располагается центросимметрично. Структура белка в гемоглобине такова, что она экранирует подход к атому Fe(II) всех других молекул, имеющихся в крови, и своевременно регулирует его донорно-акцепторные свойства. Исключения составляют токсикутанты — яды крови, к которым относятся монооксид углерода, оксиды азота, метиленовый синий. Проникая с атмосферным воздухом в легкие, монооксид углерода быстро преодолевает альвеолярно-капиллярную мембрану, растворяется в плазме крови, диффундирует в эритроциты и вступает в обратимое химическое взаимодействие как с окси-, так и с дезоксигемоглобином:



Hb + CO = HbCO, где Hb — гемоглобин.

Образующийся комплекс карбоксигемоглобин (HbCO) не способен присоединять к себе кислород. В молекуле гемоглобина CO координируется атомом Fe(II), вытесняя O<sub>2</sub>. Одна молекула гемоглобина (точнее, четыре ее гема) может присоединить до четырех молекул CO. Важным производным гемоглобина является метгемоглобин, в молекуле которого атом железа находится в степени окисления 3+. Метгемоглобин не связывает молекулярный кислород. Он образуется при воздействии на гемоглобин окислителей (оксидов азота, метиленового синего, хлоратов). Образование метгемоглобина в крови уменьшает в ней количество функционально важного оксигемоглобина и нарушает доставку кислорода к тканям. Комплексы железа с порфиринами участвуют не только в транспорте кислорода, но и выполняют множество других функций. Среди них процесс переноса электронов.

Железопорфирины разных типов, соединяясь с белками, дают начало группе хромопротеидов, объединенных под общим названием цитохромы ("цитохром" значит "клеточная окраска"). Важным этапом обмена вещества (метаболизма) является отщепление от пищевых веществ водорода. Атомы водорода при этом переходят в ионное состояние, а освободившиеся электроны поступают в дыхательную цепь. В этой цепи, переходя от одного соединения к другому, они отдают свою энергию на образование богатых энергией молекул аденозинтрифосфорной кислоты, а сами присоединяются к молекуле кислорода. Получившийся ион кислорода O<sup>2-</sup> образует с ионами водорода H<sup>+</sup> молекулы воды. Перенос электронов осуществляют железопорфириновые комплексы, очень похожие на те, которые входят в состав гемоглобина и миоглобина. Перенос электронов осуществляется за счет изменения степени окисления железа. Переходы Fe<sup>3+</sup> + e = Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> - e = Fe<sup>3+</sup> создают возможность перебрасывать электроны от одного цитохрома к другому. Цитохромы обычно делят на три класса: а, b и с. Лучше других изучен цитохром с, так как только его можно легко выделить из клеток водными солевыми растворами. В этом соединении порфириновое кольцо, содержащее Fe(II) в центре, связано с белком за счет ковалентных связей атомов кольца с остатком цистеина в молекуле белка. С кислородом цитохром с не реагирует, так как у него шестое координационное место занято аминокислотным остатком метионина. В цепи переноса электронов цитохром с передает электроны цитохромам а и а<sub>3</sub>. Из всех цитохромов только они окисляются молекулярным кислородом. Эта

система завершает цепь цитохромов и носит название цитохромоксидазы, которая представляет собой сложный белковый комплекс, содержащий два атома меди и две молекулы уникального гема. Молекула цитохромоксидазы должна обладать внутренней симметрией, имея реакционный центр, к которому ферроцитохром может доставлять электроны и к которому может присоединяться  $O_2$ . Этот центр включает как гемы, так и атомы меди. Итак, перенос электронов осуществляется при помощи ряда соединений (цитохромов), в которых железо связано в комплекс с порфириновым циклом.

Среди аналогов  $V_{12}$  наибольший интерес представляет метилкобаламин - метаболически активное соединение. У большинства организмов витамин  $V_{12}$  (до 90% общего содержания) находится в виде кофермента, то есть участвует в ферментативных реакциях. В природном коферменте вместо CN-группы содержится остаток дезоксиаденозина. Витамин  $V_{12}$  необходим для образования эритроцитов. Кроме того, он осуществляет перенос метильных групп на важных стадиях обмена веществ. Процессы трансметилирования интересны тем, что в одном из образующихся промежуточных продуктов имеется связь между кобальтом и атомом углерода переносимой группы, например  $-CH_3$ . Подобные соединения синтезированы и хорошо известны, но в природе, как правило, не встречаются. Кобаламиновые комплексы представляют практически единственный пример такого рода.

Металлопорфирины являются макроциклическими комплексами, и это накладывает отпечаток на их строение и свойства. Однако они отличаются от бесчисленного множества других групп макроциклических комплексов тем, что являются ароматическими макроциклами с уникальной сопряженной  $\pi$ -системой. Ароматичность порфиринов определяет их электронодонорные свойства, то есть способность к снижению локальных положительных и отрицательных зарядов путем их распределения по ароматическим орбиталям. Вследствие этого стабилизируются катион- и анионрадикальные формы, а также различные степени окисления металлов, возникающие в процессе функционирования биологически активных соединений на основе металлопорфиринов.

Нами было проведено изучение биоэлектрической обеспеченности организма, основанное на переносе свободных электронов в возрастно-половом аспекте с использованием универсального биоэлектростимулятора, работающего без использования внешнего источника тока Вита - 01 "MG", путем определения биоэлектрической активности (БЭАК) репрезентативных акупунктурных зон (РАЗ) по модифицированному методу Риодораку (Макац В. Г., 1994). Представленные в настоящей монографии материалы (Табл.11-13) были ранее опубликованы мною в сборнике Гігієна праці, Вип.31, (2000) "К вопросу о свободно-электронной теории старения на примере работающих в деревообрабатывающей промышленности".

В процессе исследований были решены следующие задачи:

1. Проведена оценка величины силы генерации тока в сверхпроводящих (акупунктурных) биосистемах организма в зависимости от КВ и БВ индивидуума;

2. Изучены показатели летальности у лиц, в зависимости от БВ и биоэлектрической обеспеченности организма;

Обследовано 1159 человек в возрасте от 20 - 80 лет, работающих или работавших в деревообрабатывающей промышленности. Выделены 3 возрастные группы: 20-39 лет, 40-59 лет, 60 и старше. Мужчин и женщин в группах приблизительно одинаково. По БВ распределение было следующее: БВ-ДБВ=0, БВ-ДБВ $\leq$ 10, БВ-ДБВ $\leq$ 20. Количество лиц, как в возрастных группах, так и в группах по БВ приблизительно одинаково. Исследования проводились 2 раза в год на протяжении последних 6 лет. Изучались показатели смертности в изучаемых группах в зависимости от их БВ и величины силы генерации тока организма по данным последних обследований.

Результаты исследования показали (Табл.12), что БЭАК РАЗ при темпах старения БВ-ДБВ $\leq$ 20 лет находятся в пределах 0,84-2,54 мкА, в среднем составляя  $1,93\pm 0,23$  мкА — для мужчин и  $1,22-3,09$  мкА. в среднем  $2,35\pm 0,16$  мкА для женщин. При темпах старения БВ-ДБВ $\leq$ 10 лет эти цифры составляют  $2,73-3,30$  мкА в среднем  $2,97\pm 0,26$  ( $P<0,01$ ) — для мужчин и  $3,54-4,53$  мкА в среднем  $4,01\pm 0,17$  ( $P<0,001$ ) - для женщин соответственно.

Показатели популяционного стандарта, когда БВ равен его должной величине (БВ-ДБВ=0), БЭАК РАЗ находится в пределах 4,16- 4,44 мкА, составляя в среднем  $4,27\pm 0,255$  ( $P<0,001$ ) и  $5,13-5,56$  мкА в среднем  $5,29\pm 0,22$  ( $P<0,001$ ) для мужчин и женщин соответственно. Выявлена отрицательная статистически значимая корреляция между показателями БЭАК РАЗ и темпами старения по критериям БВ в изучаемых возрастных группах. Коэффициент корреляции составляет для мужчин -  $-0,957$  ( $P<0,01$ ) женщин -  $-0,952$  ( $P<0,01$ ), для обоих полов -  $-0,954$  ( $P<0,01$ ). Сравнивая полученные результаты с данными Макац В.Г., Нагайчук В.И. (1990), выявлены достоверные отличия на уровне ( $P<0,001$  и  $P<0,01$ ) следующих показателей БЭАК РАЗ: для мужчин -  $P_9, MC_7, C_7, IG_4, F_3, V_{65}, VB_{40}, E_{42}$ , для женщин -  $P_9, MC_7, C_7, IG_4, GI_5, RP_3, F_3, V_{65}, E_{42}$ , что связано с отсутствием ранжировки по возрасту и малой выборкой в исследованиях Макац В.Г., Нагайчук В.И.

Таблица 12

Биологический возраст (БВ) и биоэлектрическая активность репрезентативных акупунктурных зон (БЭАК РАЗ) в зависимости от календарного возраста

БЭАК РАЗ в мкА	БВ-ДБВ=0			БВ-ДБВ≤10			БВ-ДБВ≤20			Среднее n=1159	<sup>1</sup> Среднее n=95
	20-39 n=125	40-59 n=130	60 и старше n=131	20-39 n=127	40-59 n=129	60 и старше n=130	20-39 n=128	40-59 n=132	60 и старше n=127		
P <sub>9</sub>	$\frac{5,0}{5,8}$	$\frac{5,1}{5,7}$	$\frac{4,9}{5,6}$	$\frac{4,0}{5,1}$	$\frac{4,0}{4,9}$	$\frac{3,9}{4,0}$	$\frac{3,1}{3,5}$	$\frac{3,0}{3,0}$	$\frac{0,6}{0,6}$	$\frac{3,73\pm 0,45}{4,24\pm 0,53}$	$\frac{6,74\pm 0,77^{***}}{7,36\pm 0,81^{**}}$
MC <sub>7</sub>	$\frac{5,3}{5,2}$	$\frac{5,4}{5,0}$	$\frac{5,0}{5,1}$	$\frac{4,3}{4,5}$	$\frac{4,1}{4,0}$	$\frac{3,7}{3,9}$	$\frac{3,5}{3,4}$	$\frac{3,0}{3,0}$	$\frac{0,5}{0,5}$	$\frac{3,87\pm 0,47}{3,85\pm 0,46}$	$\frac{7,46\pm 0,91^{***}}{7,86\pm 1,24^{**}}$
C <sub>7</sub>	$\frac{4,3}{5,7}$	$\frac{4,4}{5,3}$	$\frac{4,1}{5,5}$	$\frac{3,1}{3,2}$	$\frac{3,0}{3,1}$	$\frac{2,8}{3,0}$	$\frac{2,5}{2,6}$	$\frac{2,5}{2,5}$	$\frac{1,0}{0,9}$	$\frac{3,08\pm 0,32}{3,53\pm 0,52}$	$\frac{6,67\pm 1,04^{**}}{6,98\pm 0,48^{***}}$
IG <sub>4</sub>	$\frac{5,0}{6,8}$	$\frac{5,1}{6,7}$	$\frac{4,9}{6,0}$	$\frac{2,1}{4,2}$	$\frac{2,0}{3,2}$	$\frac{1,9}{2,9}$	$\frac{1,5}{2,0}$	$\frac{1,5}{1,7}$	$\frac{2,0}{0,9}$	$\frac{2,78\pm 0,53}{3,82\pm 0,70}$	$\frac{6,74\pm 0,77^{***}}{9,30\pm 1,01^{***}}$
TR <sub>4</sub>	$\frac{3,2}{4,3}$	$\frac{2,7}{4,0}$	$\frac{3,0}{4,0}$	$\frac{1,7}{3,5}$	$\frac{1,9}{3,3}$	$\frac{1,8}{2,8}$	$\frac{1,5}{2,0}$	$\frac{1,5}{1,7}$	$\frac{0,3}{0,5}$	$\frac{1,95\pm 0,28}{2,90\pm 0,40}$	$\frac{3,92\pm 0,81^{****}}{5,16\pm 1,24^*}$
GI <sub>5</sub>	$\frac{2,2}{6,0}$	$\frac{1,7}{5,7}$	$\frac{1,8}{5,6}$	$\frac{2,3}{5,8}$	$\frac{2,4}{4,8}$	$\frac{2,0}{3,7}$	$\frac{2,0}{3,5}$	$\frac{2,0}{3,0}$	$\frac{2,0}{3,0}$	$\frac{2,04\pm 0,07}{4,56\pm 0,39}$	$\frac{2,71\pm 0,49^{****}}{7,28\pm 0,67^{***}}$
RP <sub>3</sub>	$\frac{5,3}{8,1}$	$\frac{4,9}{7,7}$	$\frac{4,8}{8,0}$	$\frac{5,0}{6,4}$	$\frac{5,3}{5,8}$	$\frac{5,0}{5,1}$	$\frac{4,9}{4,0}$	$\frac{5,0}{4,1}$	$\frac{0,5}{0,9}$	$\frac{4,52\pm 0,48}{5,56\pm 0,74}$	$\frac{6,19\pm 0,68^{****}}{8,86\pm 0,52^{***}}$
F <sub>3</sub>	$\frac{4,0}{5,1}$	$\frac{4,0}{4,9}$	$\frac{3,7}{4,7}$	$\frac{1,3}{4,4}$	$\frac{1,0}{4,3}$	$\frac{0,9}{4,0}$	$\frac{0,5}{4,0}$	$\frac{0,4}{3,5}$	$\frac{0,5}{2,0}$	$\frac{1,81\pm 0,50}{4,10\pm 0,29}$	$\frac{5,14\pm 0,46^{***}}{6,17\pm 0,46^{***}}$
R <sub>3</sub>	$\frac{8,1}{6,7}$	$\frac{6,9}{5,7}$	$\frac{7,7}{6,0}$	$\frac{7,0}{6,3}$	$\frac{6,5}{5,6}$	$\frac{5,3}{5,3}$	$\frac{6,1}{5,1}$	$\frac{6,0}{5,0}$	$\frac{2,1}{3,0}$	$\frac{6,19\pm 0,55}{5,41\pm 0,33}$	$\frac{9,04\pm 1,11^{**}}{6,30\pm 0,92^{****}}$
V <sub>65</sub>	$\frac{5,5}{6,3}$	$\frac{5,0}{5,0}$	$\frac{5,1}{5,8}$	$\frac{4,7}{5,7}$	$\frac{3,4}{3,6}$	$\frac{3,0}{3,3}$	$\frac{3,2}{3,5}$	$\frac{3,0}{3,0}$	$\frac{0,7}{1,0}$	$\frac{3,74\pm 0,47}{4,13\pm 0,53}$	$\frac{5,67\pm 0,51^{**}}{7,25\pm 0,56^{***}}$
VB <sub>40</sub>	$\frac{2,3}{3,7}$	$\frac{2,4}{3,4}$	$\frac{2,1}{3,5}$	$\frac{1,0}{3,0}$	$\frac{1,0}{2,9}$	$\frac{1,0}{2,5}$	$\frac{0,7}{2,0}$	$\frac{0,5}{1,5}$	$\frac{0,5}{0,7}$	$\frac{1,28\pm 0,24}{2,58\pm 0,32}$	$\frac{4,19\pm 0,84^{**}}{3,71\pm 0,68^{****}}$
E <sub>42</sub>	$\frac{3,1}{3,0}$	$\frac{3,0}{2,5}$	$\frac{2,8}{2,4}$	$\frac{1,7}{2,3}$	$\frac{1,5}{2,1}$	$\frac{1,5}{1,9}$	$\frac{1,0}{1,5}$	$\frac{0,5}{1,0}$	$\frac{0,5}{0,7}$	$\frac{1,74\pm 0,32}{1,92\pm 0,23}$	$\frac{4,19\pm 0,48^{***}}{4,44\pm 0,38^{***}}$
СРЕДНЕЕ	$\frac{4,44\pm 0,45}{5,56\pm 0,39}$	$\frac{4,22\pm 0,41}{5,16\pm 0,38}$	$\frac{4,16\pm 0,44}{5,18\pm 0,39}$	$\frac{3,18\pm 0,50}{4,54\pm 0,37}$	$\frac{3,00\pm 0,47}{3,96\pm 0,23}$	$\frac{2,73\pm 0,41}{3,54\pm 0,28}$	$\frac{2,54\pm 0,47}{3,09\pm 0,29}$	$\frac{2,14\pm 0,48}{2,74\pm 0,31}$	$\frac{0,84\pm 0,16}{1,22\pm 0,25}$	$\frac{3,06\pm 0,17}{3,88\pm 0,16}$	$\frac{5,57\pm 0,22^{***}}{6,72\pm 0,24^{***}}$
	$\frac{4,27\pm 0,25^{***}}{5,29\pm 0,22^{***}}$			$\frac{2,97\pm 0,26^{**}}{4,01\pm 0,17^{***}}$			$\frac{1,93\pm 0,23}{2,35\pm 0,16}$				

Примечание: в числителе показатели для мужчин, в знаменателе для женщин;

\*- P < 0,05; \*\*- P < 0,01; \*\*\*- P < 0,001; \*\*\*\*- P > 0,05;

<sup>1</sup> – Данные Макац В.Г., Нагайчук В.И. (1990).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что с возрастом наблюдается достоверное падение биоэлектрической обеспеченности организма. При физиологическом старении, когда БВ=ДБВ по критериям БВ, биоэнергетика организма остается на достаточно высоком уровне, что соответствует показателям БЭАК РАЗ 4,16±0,44 мкА для мужчин и 5,18±0,39 мкА для женщин соответственно.

При ускоренном старении организма, когда темпы падения жизнеспособности организма достигают максимальных величин (БВ-ДБВ≤20 лет), по критериям БВ, показатели БЭАК РАЗ находятся на уровне 0,84±0,16 мкА для женщин и 1,22±0,25 мкА для мужчин соответственно.

Таблица 13

Показатели летальности в изучаемых группах в зависимости от биоэлектрической активности репрезентативных акупунктурных зон и интегрального биологического возраста

БВ	Кол-во лиц в группе	БЭАК РАЗ (мкА)	Показатели смертности		Среднее	
			Абс.	%	Абс.	%
БВ-ДБВ=0	60	4,44±0,45	0	0	0	0
	65	5,56±0,39	0	0		
	70	4,22±0,41	0	0		
БВ-ДБВ≤10	60	3,18±0,50	0	0	9	4,61
	67	4,53±0,37	0	0		
	63	3,00±0,47	1	1,59		
БВ-ДБВ≤20	64	2,54±0,47	12	18,75	93	51,90
	64	3,09±0,29	9	14,06		
	60	2,14±0,48	32	53,33		
БВ-ДБВ≤20	72	2,75±0,31	26	36,11	87	42,43
	58	0,84±0,16	49	84,84		
	68	1,22±0,25	52	75,36		

Примечание: в числителе показатели для мужчин, в знаменателе - для женщин.

Как видно из Таблицы 13, наиболее высокий процент летальности выявлен при темпах старения БВ-ДБВ≤20 лет, который составляет 51,9% для мужчин и 42,43% - для женщин соответственно, в среднем по группе - 46,51%.

В группе лиц, темпы старения в которых соответствуют БВ-ДБВ≤10 лет, процент летальности составляет 4,61% и 3,66% для мужчин и женщин соответственно, в среднем - 4,14% ( $P < 0,001$ ). Самый высокий процент смертности приходится на возрастную группу 61-80 лет. При БВ-ДБВ≤10 лет он составляет 12,3% для мужчин и 7,69% для женщин. При БВ-ДБВ≤20 лет - 84,5% и 75,3% - для мужчин и женщин соответственно ( $P < 0,001$ ). Так выявлено, при показателях БЭАК РАЗ на уровне 1,22 - 0,84 мкА процент летальности составляет 75-84%, когда при БЭАК РАЗ на уровне 3, 0 - 4,0 мкА регистрируется единичные случаи смерти.

По мере снижения БЭАК РАЗ возрастает процент летальности в изучаемых возрастных группах. Так выявлена отрицательная статистически значимая корреляция на уровне ( $P < 0,001$ ) между показателями БЭАК РАЗ и показателями смертности.

Выявленные особенности в биоэнергетике организма по оценке величины силы генерации тока (обеспеченность организма свободными электронами достоверно снижается) и падением жизнеспособности организма по критериям БВ позволяют предположить о наличии критического уровня обеспеченности организма свободными электронами. По нашим данным, он может находиться в пределах 0,84-1,22 мкА БЭАК РАЗ при БВ-ДБВ≤20. Дальнейшее снижение показателей БЭАК РАЗ и увеличение БВ характеризуют отсутствие грани между ускоренным старением и наступлением летального состояния организма, что указывает о наличии предела адаптационных возможностей организма на уровне радиобиологических эффектов. Полученные результаты позволяют предположить о ведущей роли биоэлементов, как донаторов свободных электронов, в процессах адаптации организма.

Таким образом, организм человека представляет собой композиционную систему на основе биоэлементов, состоящий из стабильных и свободных электронов, перераспределение которых строго подчинено возрастному цензу. На фоне возрастания плотности стабильных электронов, выявляемых методом визуализации, идет падение насыщенности организма свободными электронами.