



Министерство здравоохранения Украины
Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра медицинской и биоорганической химии

Сыровая А.О., Макаров В.А., Петюнина В.Н.,
Шаповал Л.Г., Чеховской В.Д., Грабовецкая Е.Р., Ткачук Н.М., Андреева С.В.,
Новикова И.В., Наконечная С.А., Козуб С.Н., Лукьянова Л.В.

КИСЛОРОД – ОСНОВА ЖИЗНИ

Под общей редакцией А.О. Сыровой



Харьков
2013

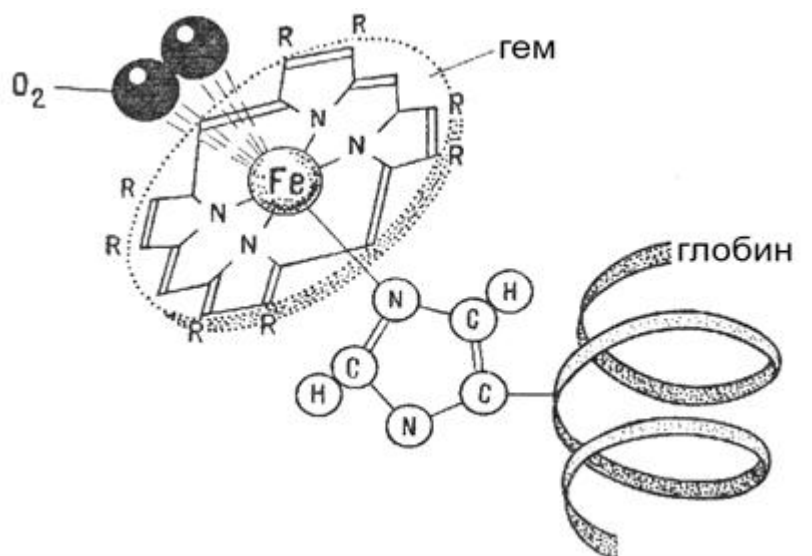
Сыровая А.О., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Шаповал Л.Г., Чеховской В.Д.,
Грабовецкая Е.Р., Ткачук Н.М., Андреева С.В., Новикова И.В., Наконечная
С.А., Козуб С.Н., Лукьянова Л.В.

Посвящается 70-й годовщине освобождения Харькова
от немецко-фашистских захватчиков

КИСЛОРОД – ОСНОВА ЖИЗНИ

Монография

Под общей редакцией А.О. Сыровой



Харьков

2013

2

УДК 546.21

ББК

Утверждено учёным советом ХНМУ

Протокол № 4 от 30.05.2013 г.

Рецензенты: И.С. Чекман – член-корреспондент НАН и НАНМ Украины, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

А.Л. Загайко – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии Национального фармацевтического университета.

Кислород – основа жизни: монография / под. ред. Сыровой А.О. / Х.:.....2013.
– 232 с.

В монографии обобщены данные литературы и исследования авторов, касающиеся свойств воздуха, химического состава атмосферного воздуха у поверхности земли, круговорота кислорода в биосфере. Авторы акцентируют внимание на проблемах экологии воздушного бассейна. Специальные разделы посвящены биологическому окислению, рассматриваются вопросы транспорта кислорода в организме, вопросы перекисного окисления липидов, циклотрикарбоновых кислот, β -окисление жирных кислот. Представляет особый интерес раздел о медицинском кислороде, системах доставки кислорода, кислородотерапии, синглетно-кислородной терапии, озонотерапии. применении гипербарической оксигенации. Монография рассчитана на широкий круг специалистов – химиков, биохимиков, биологов, медиков, провизоров.



*«Воздух – пастбище жизни и
самый большой властелин
всего и во всем»*

Гиппократ

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Кислород, воздух, атмосфера (Грабовецкая Е.Р., Шаповал Л.Г.).....	8
Глава 2. Проблемы экологии воздушного бассейна (Ткачук Н.М., Козуб С.Н.).....	28
2.1 Основные виды и источники загрязнений.....	30
2.2 Методы борьбы с загрязнениями воздушного бассейна.....	47
2.3 Законодательство Украины об охране атмосферного воздуха.....	50
Глава 3 Процессы биологического окисления (Чеховской В.Д., Петюнина В.Н.).....	56
3.1 Транспорт кислорода в организме.....	56
3.2 Цикл трикарбоновых кислот.....	63
3.3 Молекулярные механизмы дыхательной цепи.....	69
3.4 β -Окисление жирных кислот.....	74
Глава 4 Активные формы кислорода (Наконечная С.А.).....	83
4.1 Историческая справка.....	83
4.2 Физические свойства.....	83
4.3 Химические свойства.....	85
4.4 Кислород в природе.....	87
4.5 Кислород-органоген.....	88
4.6 Активные формы кислорода.....	89
4.6.1 Общие сведения.....	89
4.6.2 Участие АФК в регуляции жизненных функций.....	92
4.6.3 Токсичные АФК. Повреждающее действие АФК.....	95
4.6.4 Кислородный взрыв.....	95
Глава 5 Медицинский кислород (Сыровая А.О., Новикова И.В., Макаров В.А.).....	100
5.1. Обоснование применения кислорода в медицинских целях.....	101

5.2. Кислородотерапия.....	112
5.2.1. Ингаляционный метод кислородной терапии.....	113
5.2.2. Респираторная терапия.....	117
5.2.3. Патофизиологические механизмы тканевой гипоксии.....	120
5.2.4. Системы доставки кислорода.....	122
5.2.4.1. Кислородные маски.....	125
5.2.4.2. Другие системы доставки кислорода.....	129
5.2.5. Мониторинг, нормативные документы и меры предосторожности при кислородной терапии.....	130
5.2.6. Оборудование и расходные материалы для кислородотерапии.....	136
5.2.7. Области применения гипербарической оксигенации.....	142
5.2.8. Гипобарическая терапия.....	153
5.2.9. Метод энтеральной оксигенотерапии.....	155
5.2.10. Биофизические и биохимические особенности синглетно-кислородной терапии.....	158
5.2.11. Озонотерапия (кислородно-озоновая терапия).....	162
5.3. Медицинский кислород.....	164

Глава 6. Процессы перекисного окисления липидов, необходимость антирадикальной и антиоксидантной защиты

(Сыровая А.О., Новикова И.В., Андреева С.В.).....	184
6.1. Процессы свободнорадикального окисления.....	184
6.1.1. Образование активных форм кислорода	184
6.1.2. Супроксид радикалы.....	188
6.1.3. Перекись водорода.....	189
6.1.4. Гидроксильные радикалы.....	189
6.1.5. Оксид азота.....	190
6.1.6. Синглетный кислород.....	191
6.1.7. Озон.....	191
6.1.8. Тиоловые адикалы.....	192
6.1.9. Углерод в центре радикалов.....	192

6.2. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний.	194
6.2.1. Свободные радикалы – биологические и медицинские аспекты.....	194
6.2.2. Повреждения тканей, индуцированные свободными радикалами....	199
6.2.3. Свободные радикалы при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	201
6.2.4. Свободно-радикальная гипотеза атеросклероза.....	204
6.2.5. Окисление липопротеидов низкой плотности.....	205
6.2.6. Роль оксида азота в развитии атеросклероза	207
Глава 7 Кислородная косметика (Лукьянова Л.В.).....	212
7.1. Кожа – динамичный барьер между газообразной и водной средами...	213
7.1.1. Распределение кислорода в коже.....	214
7.1.2. Атмосферный кислород и регенерация кожи.....	218
7.2 Новый взгляд на кислородную косметику.....	219
7.3 Как поместить кислород в косметические средства?.....	221
7.4 История «развития» кислородной косметики.....	222
7.5 Показания к применению кислородной косметики.....	224
7.6 Польза и вред кислородной косметики.....	224
7.7 Косметика для «кислородной мезотерапии».....	225
Авторский коллектив.....	231

ГЛАВА 1

КИСЛОРОД, ВОЗДУХ, АТМОСФЕРА

Кислород – второй по количественному содержанию газ атмосферы, играющий важнейшую роль во многих процессах биосферы, критически необходимый для самого процесса жизни на Земле. Основной формой существования кислорода является двухатомная молекула O_2 . В верхних слоях атмосферы под влиянием ультрафиолетового излучения происходит диссоциация молекул кислорода на атомы, а на высоте примерно 200 км соотношение атомарного кислорода и молекулярного ($O:O_2$) становится равным 1:10. При взаимодействии этих форм кислорода в атмосфере (на высоте 20 – 30 км) возникает аллотропная модификация кислорода – озон, образующий необходимый для жизни озоновый слой. Озон задерживает губительную для живых организмов ультрафиолетовую радиацию Солнца. Источником кислорода, необходимого для нормального существования подавляющего числа живых организмов, является воздух.

Воздух: состав, свойства

Воздух представляет собой естественную смесь газов, составляющих земную атмосферу. Под действием воздуха и воды совершаются важнейшие геологические процессы на поверхности Земли, формируются погода и климат. Сухой воздух состоит, главным образом, из азота и кислорода. Также он содержит аргон, углекислый газ и небольшие количества остальных инертных газов, а также водород, озон, окислы азота, окись углерода, аммиак, метан, сернистый газ и другие газы в незначительных количествах (табл. 1).

Средняя молекулярная масса воздуха равна 28,966 (приблизительно 29). Содержание в воздухе азота, кислорода и инертных газов практически постоянно, причём концентрация O_2 (и отчасти N_2) поддерживается растительным миром Земли.

Химический состав атмосферного воздуха у поверхности земли [1]

Газ	Объёмная концентрация, %	Массовая концентрация, %	Молекулярная масса
Азот	78,084	75,50	28,0134
Кислород	20,9476	23,10	31,9988
Аргон	0,934	1,286	39,948
Углекислый газ	0,0314	0,046	44,00995
Неон	0,001818	0,0013	20,179
Гелий	0,000524	0,000072	4,0026
Метан	0,0002	-	16,04303
Криптон	0,000114	0,00029	83,80
Водород	0,00005	0,000076	2,01594
Закись азота	0,00005	0,000077	44,0128
Ксенон	0,0000087	-	131,30
Двуокись серы	От 0 до 0,0001	-	64,0628
Озон	От 0 до 0,000007 летом	-	47,9982
	От 0 до 0,000002 зимой	-	
Двуокись азота	От 0 до 0,000002	-	46,0055
Аммиак	Следы	-	17,03061
Окись углерода	Следы	-	28,01055 253,8088
Иод	Следы	-	126,945

Содержание в воздухе углекислого газа, окислов азота, сернистых соединений существенно колеблется (в частности, возрастает вблизи больших городов и промышленных предприятий). Содержание воды в воздухе непостоянно и может составлять от 0,00002 до 3 % (об.). В воздухе всегда находится большое число мелких твёрдых частичек – пылинок (от нескольких млн. в 1 м³ чистого комнатного воздуха до 100 – 300 млн. в 1 м³ воздуха больших городов). Такие частички зачастую служат центрами конденсации атмосферной влаги и являются причиной образования туманов. Воздух

проникает в почву, составляя от 10 до 23 – 28% её объёма. Почвенный воздух, благодаря биологическим процессам в почве, существенно отличается от обычного по составу: он содержит (об.): 78 – 80 % O₂, 0,1 – 20,0 % N₂ и 0,1 – 15,0 % CO₂.

Давление воздуха при 0 °С на уровне моря составляет 101325 Н/м² (101325 Па, 1 атм, 760 мм рт. ст.). В этих условиях масса 1 л воздуха равна 1,2928 г. Растворимость в воде составляет 29,18 см³/л (0°С) и 18,68 см³/л (20°С). Поскольку растворимость кислорода в воде несколько выше, чем азота, соотношение этих газов при растворении в воде изменяется и составляет соответственно 35 % и 65 %.

При охлаждении воздуха до температуры ниже критической (около -140 °С) под высоким давлением воздух превращается в жидкость. Жидкий воздух представляет собой голубоватую жидкость с плотностью 0,96 г/см³ (при -192 °С и нормальном давлении). Состав его непостоянен, так как азот и аргон улетучиваются быстрее кислорода. Фракционное испарение жидкого воздуха используют для получения чистого азота и кислорода, аргона и других инертных газов [1].

Колебания содержания азота и кислорода в атмосфере воздуха незначительны и не оказывают существенного влияния на организм человека. Для нормальной жизнедеятельности человека важен процентный состав воздуха, в частности парциальное давление кислорода. Парциальное давление кислорода воздуха над уровнем моря составляет 21331,5 Н/м² (160 мм рт. ст.), при уменьшении его до 18665,1 Н/м² (140 мм рт. ст.) появляются первые признаки кислородной недостаточности, которые легко компенсируются у здоровых людей учащением и углублением дыхания, ускорением кровотока, увеличением количества эритроцитов и т.д. При уменьшении парциального давления до 14665,4 Н/м² (110 мм рт. ст.) компенсация становится недостаточной и появляются признаки гипоксии, а уменьшение его до 6 666,1 – 7 999,3 Н/м² (50 – 60 мм рт. ст.) опасно для жизни [2].

Вследствие падения общего давления атмосферы по мере подъёма на высоту соответственно снижается и парциальное давление кислорода. Уже на высоте 5 км над уровнем моря у нетренированного человека появляется кислородное голодание и без адаптации работоспособность человека значительно снижается. Здесь кончается физиологическая зона атмосферы.

В лёгких человека постоянно содержится около 3 л альвеолярного воздуха. Парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе при нормальном атмосферном давлении составляет 110 мм рт. ст., давление углекислого газа – 40 мм рт. ст., а паров воды – 47 мм рт. ст. С увеличением высоты давление кислорода падает, а суммарное давление паров воды и углекислоты в лёгких остаётся почти постоянным – около 87 мм рт. ст. Поступление кислорода в лёгкие полностью прекратится, когда давление окружающего воздуха станет равным этой величине. На высоте около 19 – 20 км давление атмосферы снижается до 47 мм рт. ст. Поэтому на данной высоте начинается кипение воды и межтканевой жидкости в организме человека. Вне герметической кабины на этих высотах смерть наступает почти мгновенно. Дыхание человека становится невозможным на высоте 15 км, хотя примерно до 115 км атмосфера содержит кислород. Таким образом, с точки зрения физиологии человека «космос» начинается уже на высоте 15 – 19 км [2].

Как уже было отмечено, самочувствие людей определяется не концентрацией кислорода в воздухе (то есть относительной долей кислорода по отношению к общему газовому составу воздуха), а его весовым содержанием в единице объема (парциальной плотностью). В медицине разработана классификация типов погоды [3], среди критериев которой используется и весовое содержание кислорода, выраженное в г/м^3 . Выделяют три основных типа погоды:

1) благоприятную (колебание весового содержания кислорода не превышают 5 г/м^3);

2) умеренно неблагоприятную (снижение весового содержания кислорода на $5 - 10 \text{ г/м}^3$ при его содержании менее $275 - 280 \text{ г/м}^3$);

3) неблагоприятную (падение весового содержания кислорода до 270 г/м^3 и менее или его уменьшение более чем на 15 г/м^3) [3].

Главной причиной колебаний весового содержания кислорода в воздухе являются изменения атмосферного давления. При установлении зоны пониженного атмосферного давления или при прохождении теплого атмосферного фронта в полном соответствии с физическими законами весовое содержание кислорода в единице объема уменьшается, но при этом концентрация кислорода не меняется.

Концентрация кислорода практически одинакова в различных районах земного шара, весовое содержание кислорода в северных широтах существенно больше по сравнению с умеренными за счет более высокого давления. Именно высокое весовое содержание кислорода в атмосферном воздухе и приводит к развитию в организме человека так называемой вторичной гипероксической гипоксии [4], то есть в данном случае имеет место обратный физиологический ответ человеческого организма. Этот пример приводит к парадоксальному выводу – с физиологической точки зрения человек более легко адаптируется к недостатку весового содержания кислорода, чем к его избытку.

Структура атмосферы

Атмосфера Земли (от греч. *atmos* – пар и *sphaira* – шар), газовая оболочка, окружающая Землю. Атмосферой принято считать ту область вокруг Земли, в которой газовая среда вращается вместе с Землёй как единое целое. Масса атмосферы составляет около $5,15 \cdot 10^{15}$ т. Атмосфера простирается вверх на 3000 км от земной поверхности, однако ее следы прослеживаются до 10 000 км. Атмосфера имеет неравномерную плотность – 50% ее массы сосредоточены до 5 км, 75 % – до 10 км, 90 % – до 16 км, 99,5% – до высоты 80 км.

Атмосфера образовалась из газов, выделенных твёрдой оболочкой Земли (литосферой) после формирования планеты. В течение геологической истории Земли атмосфера претерпела эволюцию под влиянием ряда факторов: рассеивания атмосферных газов в космическое пространство, выделения газов

из литосферы в результате вулканической деятельности, диссоциации молекул под влиянием солнечного ультрафиолетового излучения, химических реакций между компонентами атмосферы и породами, слагающими земную кору, захвата межпланетной среды (метеоритного вещества). Развитие атмосферы было тесно связано с геологическими и геохимическими процессами, а также с деятельностью живых организмов. Атмосферный кислород и поступающая из атмосферы вода явились важнейшими факторами, которые воздействовали на горные породы. Деятельность живых организмов, оказавшая сильное влияние на развитие атмосферы, сама в очень большой степени зависит от атмосферных условий. Атмосфера задерживает большую часть ультрафиолетового излучения Солнца, губительно действующего на многие организмы. Атмосферный кислород используется в процессе дыхания животными и растениями, атмосферный углекислый газ – в процессе питания растений [5].

Атмосфера имеет чётко выраженное слоистое строение. В зависимости от распределения температуры строение атмосферы рассматривается следующим образом. В самой нижней части атмосферы, тропосфере, температура убывает с увеличением высоты. Высота тропосферы изменяется от 8 – 10 км в полярных широтах до 16 – 18 км у экватора. В связи с тем, что плотность воздуха быстро убывает с высотой, в тропосфере сосредоточено около 80 % всей массы атмосферы. Над тропосферой расположен переходный слой – тропопауза с температурой 190 – 220 К, выше которой начинается стратосфера. В нижней части стратосферы уменьшение температуры с высотой прекращается, и температура остаётся приблизительно постоянной до высоты 25 км, это так называемая изотермическая область (нижняя стратосфера), выше температура начинает возрастать – это так называемая область инверсии (верхняя стратосфера). Температура достигает максимума ~ 270 К на уровне стратопаузы, расположенной на высоте около 55 км. Слой атмосферы, находящийся на высотах от 55 до 80 км, где вновь происходит понижение температуры с высотой, получил название мезосферы. Над ней находится переходный слой – мезопауза, выше которой располагается термосфера, где

температура, увеличиваясь с высотой, достигает очень больших значений (свыше 1000 К). Ещё выше (на высотах ~ 1000 км и более) находится экзосфера, откуда атмосферные газы рассеиваются в мировое пространство и где происходит постепенный переход от атмосферы к межпланетному пространству.

Неоднороден по высоте и химический состав атмосферы. По газовому составу воздуха атмосфера делится на гомосферу и гетеросферу. Если на высотах до 90 км, где существует интенсивное перемешивание атмосферы, относительный состав постоянных составляющих атмосферы остаётся практически неизменным (гомосфера), то выше 90 км – в гетеросфере – под влиянием диссоциации молекул атмосферных газов ультрафиолетовым излучением Солнца происходит сильное изменение химического состава атмосферы с высотой. Основные компоненты атмосферы в верхних слоях (100 – 210 км) – это молекулярный азот, молекулярный кислород и атомарный кислород. Концентрация последнего на уровне 210 км достигает $77 \pm 20\%$ от концентрации молекулярного азота. Верхняя часть термосферы состоит главным образом из атомарного кислорода и азота. На высоте 500 км молекулярный кислород практически отсутствует [6]. В стратосфере и более высоких слоях под воздействием солнечной радиации молекулы газов диссоциируют на атомы (выше 80 км диссоциируют CO_2 и H_2 , выше 150 км – O_2 , выше 300 км – N_2). На высоте 100 – 400 км в ионосфере происходит также ионизация газов, на высоте 320 км концентрация заряженных частиц (O^+_{2} , O^-_{2} , N^+_{2}) составляет ~ 1/300 от концентрации нейтральных частиц. В верхних слоях атмосферы присутствуют свободные радикалы — OH^{\bullet} , HO^{\bullet}_{2} и др. [7, 8].

Озон

Озон – это трехатомный кислород (O_3). Поглощая квант ультрафиолетовой радиации, часть двухатомных молекул кислорода разлагается на атомы, некоторые атомы присоединяются к сохранившимся молекулам кислорода и

образуют трехатомные молекулы озона. Одновременно происходит и обратный процесс – превращение озона в кислород.

В чистой атмосфере у земной поверхности озон содержится в ничтожных количествах. С высотой содержание его возрастает, причем не только в процентном отношении, но и по абсолютным значениям. Максимальное содержание озона в полярных областях наблюдается на высотах 15 – 20 км, в умеренных широтах – 20 – 25 км и в тропических и субтропических широтах – на высотах 25 – 30 км; выше содержание озона убывает и на высоте 70 км сходит на нет. Наблюдается увеличение содержания озона от экватора к полюсу и годовой ход с минимумом осенью и максимумом весной. Озоновый слой, располагаясь на высоте от 15–20 до 55–60 км, определяет верхний предел жизни в биосфере [1]. Возрастание содержания озона с высотой практически не сказывается на доле азота и кислорода, так как в сравнении с ними озона и в верхних слоях очень мало, но и в таком ничтожном количестве озон имеет большое значение по двум причинам. Во-первых, сильно поглощая солнечную радиацию, энергия которой составляет 3,0 % всей солнечной энергии, озон повышает температуру воздуха на высотах 30 – 55 км, поэтому воздух в стратосфере на этих высотах очень теплый. В связи с этим стратосферу иногда называют озоносферой. Во-вторых, целиком поглощая коротковолновую радиацию Солнца с длинами волн 0,15 – 0,29 мкм, озон защищает живые организмы на Земле от вредного и даже губительного действия ультрафиолетовой радиации. По современным воззрениям, сама жизнь могла появиться на суше только после того, как содержание кислорода достигло 1% от современного и на некоторой высоте в атмосфере смог образоваться слой озона [1]. Средние месячные значения общего содержания озона изменяются в зависимости от широты и времени года в пределах 0,23 – 0,52 см (такова толщина слоя озона при наземных давлении и температуре), но и такого тонкого слоя достаточно для поглощения губительного для жизни УФ излучения Солнца. Разрушение O_3 происходит при взаимодействии со свободными радикалами, NO, галогенсодержащими соединениями [7].

Образование атмосферы

Согласно наиболее распространённой теории, атмосфера Земли во времени пребывала в четырёх различных составах. Первоначально она состояла из лёгких газов – водорода и гелия, захваченных из межпланетного пространства. Это так называемая первичная атмосфера. На следующем этапе активная вулканическая деятельность привела к насыщению атмосферы и другими газами, кроме водорода – углеводородами, аммиаком, водяным паром. Так образовалась вторичная атмосфера, обладавшая восстановительными свойствами. Далее процесс образования атмосферы зависел от постоянной утечки водорода в межпланетное пространство, а также химических реакций, происходящих в атмосфере под влиянием ультрафиолетового излучения, грозных разрядов и т.д. Постепенно образовалась третичная атмосфера, характеризующаяся гораздо меньшим содержанием водорода и гораздо большим – азота и углекислого газа, которые образовались в результате химических реакций из аммиака и углеводородов. Таким образом, более 4 млрд. лет назад, когда на Земле зародилась жизнь, атмосфера состояла из углекислого газа, азота, аммиака, водорода, метана и паров воды, но свободный кислород в ней отсутствовал [9, 10]. Современная четвертичная атмосфера, характеризующаяся сбалансированными процессами продукции и потребления кислорода, сформировалась значительно позднее.

Появление жизни и кислорода

С появлением на Земле живых организмов в результате фотосинтеза, сопровождающегося выделением кислорода и поглощением углекислого газа, состав атмосферы начал меняться. Кислородный (то есть кислородопроодуцирующий) фотосинтез появился около 2,7 млрд. лет назад [11]. Первоначально он осуществлялся прокариотическими организмами, близкими к современным цианобактериям. Именно аэробный фотосинтез положил начало наиболее масштабным биогеохимическим преобразованиям, приведшим к формированию окислительной атмосферы Земли. В атмосфере

свободный кислород появился существенно позже, поскольку он в течение нескольких сотен миллионов лет расходовался на окисление различных восстановленных веществ, в первую очередь растворенных в морской воде ионов железа с выпадением в осадок окиси железа, углеводов, сульфидов и др. Около 2 млрд. лет назад, когда была окислена вся масса недоокисленных соединений, начался процесс быстрого роста массы атмосферного кислорода. Таким образом, свободный кислород появился в атмосфере 1,8 – 2 млрд. лет назад.

Количество свободного кислорода в атмосфере планеты постепенно увеличивалось. Под действием коротковолнового излучения молекулярный кислород превращается в озон. Спектр поглощения озона приходится на ультрафиолетовый диапазон, в результате озоновый слой атмосферы, как уже было отмечено, является барьером для ультрафиолетового излучения Солнца. Озон образовывался даже при минимальных концентрациях кислорода в атмосферном воздухе, но достаточную эффективность защиты от ультрафиолета озоновый экран приобрел при содержании кислорода, составлявшем 10 % от современного уровня (точка Веркнера-Маршалла). Жизнь получила возможность выйти на сушу, которую и реализовала около 500 млн. лет назад [10].

Процесс возрастания массы кислорода не был непрерывным. За последние 500 млн. лет общая тенденция к росту массы свободного кислорода маскировалась значительными колебаниями [12]. Эти колебания определялись соотношением продуктивности фотосинтеза и процессов разложения запасов органического вещества. Так, распространение влажного теплого климата на основной части поверхности суши в карбоновом периоде (270 – 330 млн. лет назад) привело, с одной стороны, к увеличению продуктивности фотосинтеза, с другой, к возрастанию массы захороненного органического вещества (поскольку в переувлажненных почвах процессы разложения лимитируются недостатком кислорода). В результате имел место рост массы кислорода. Резкое понижение массы свободного кислорода в позднем перми-триасе (180 – 250

млн. лет назад) было связано с уменьшением степени увлажненности суши, что снизило первичную продукцию и улучшило условия для разложения биомассы и органических веществ почвы.

Современная кислородная атмосфера планеты образовалась в результате двух процессов: 1) жизнедеятельности фотосинтезирующих организмов, от первичных кислородных бактерий до современных покрытосеменных растений; 2) вывода органического углерода из биосферного круговорота. В процессе фотосинтеза кислород выделяется в свободном виде из воды, в то время как углерод входит в состав органического вещества. Подавляющая часть органического вещества после ряда трансформаций (первичные продукты фотосинтеза, биомасса, детрит, гумус) окисляется живыми организмами с образованием углекислого газа. Однако в каждом из таких циклов небольшая часть органического вещества выводится из круговорота и накапливается в осадочных породах. Так как аэробная биосфера существует уже около 2 млрд. лет, подавляющая часть углерода, входившего в состав первичной атмосферы, уже выведена из биосферного круговорота, находится в пассивном виде в осадочных породах литосферы [13] и практически недоступна для возвращения в биосферный круговорот. Кислород же, прежде соединенный с углеродом этого органического вещества, находится в атмосфере. Именно недоступность углерода органического вещества осадочных пород и объясняет столь малую потенциальную возможность человечества влиять на содержание кислорода атмосферы.

Таким образом, состав атмосферы и содержание кислорода претерпевало весьма значительные изменения. Оно коррелировало с мировыми вымираниями, оледенениями и другими глобальными процессами. Снижение содержания кислорода в атмосфере и установление его равновесия стало результатом появления гетеротрофных организмов и вулканической деятельности. Так образовалась современная четвертичная атмосфера, обладающая окислительными свойствами, а количество свободного кислорода в атмосфере Земли достигло определенной массы и оказалось

сбалансированным таким образом, что количество производимого кислорода стало равно количеству поглощаемого. В атмосфере установилось относительное постоянство содержания свободного кислорода [14].



Рис. 1. Геохимический круговорот кислорода (В.А. Вронский, Г.В. Войткевич) [14]

Часто эксплуатируемое выражение «леса – легкие Земли», которое предполагает, что леса являются производителем кислорода в атмосфере, не является безусловно верным. Вопреки существующему мнению, содержание в атмосфере кислорода и азота практически не зависит от лесов. В зрелой лесной экосистеме при стабильном климате годовые потоки производства и потребления кислорода сбалансированы. Поэтому производителями кислорода являются лишь растущие леса, в которых углерод из атмосферного углекислого газа складывается в биомассу деревьев, или, например, зарастающие озера, в которых углерод попадает в пул торфа. Здоровый лес находится в равновесии с атмосферой и отдаёт ровно столько же сколько и берет. Причем тропические леса чаще поглощают, а тайга выделяет кислород. Однако в настоящее время климат не является стабильным, а имеет тенденцию к потеплению. Кроме того, увеличение концентрации углекислого газа в воздухе приводит к так называемой фертилизации, что несколько увеличивает продуктивность фотосинтеза. В результате спелые леса несколько увеличили запасы углерода в

последние десятилетия [15, 16] и, следовательно, являлись источником кислорода.

Круговорот кислорода в биосфере

Пересчет процентного содержания кислорода в атмосферном воздухе на массу составляет 1 184 000 Гт. Атмосферный кислород потребляется при дыхании наземных автотрофов (в основном представленных растениями) и гетеротрофов (животные, грибы, бактерии), а также растворяется в морской воде. Возвращение молекулярного кислорода в атмосферу происходит при фотосинтезе наземных растений и при выделении из морской воды. [17, 18]. Растения суши при создании органических веществ из углекислого газа и воды в процессе фотосинтеза ежегодно выделяют в атмосферу 336 Гт O_2 . Создаваемое при этом органическое вещество (или его энергетический эквивалент) называют валовой первичной продукцией. Ровно половина от валовой первичной продукции используется на дыхание самими растениями (дыхание автотрофов), при этом из атмосферы расходуется 168 Гт O_2 . Оставшаяся часть органического вещества называется чистой первичной продукцией, равной 168 Гт. Вещество чистой первичной продукции пополняет пулы биомассы, детрита (то есть мертвых остатков живых организмов) и органического вещества почвы. Окисление органического вещества этих пулов производится гетеротрофными организмами (животными, грибами, бактериями), в результате ежегодно потребляется 154 Гт O_2 . Кроме того, часть вещества окисляется в результате горения (лесные, степные и тундровые пожары, контролируемые палы на сельскохозяйственных землях, использование биомассы в качестве топлива и т. д.). Этот поток приводит к потреблению 11 Гт O_2 . Суммировав все потоки потребления и образования молекулярного кислорода, получим, что биота суши ежегодно выделяет около 3 Гт O_2 (тем самым частично компенсируя его потери, связанные со сжиганием ископаемого топлива) [19].

Мировой океан, как и атмосфера, является хранилищем молекулярного кислорода. Суммарное количество кислорода, растворенного в морской воде, равно 7200 Гт O_2 или около 0,6 % от его содержания в атмосфере. Процессы обмена кислорода между океаном и атмосферой регулируются температурными условиями, вертикальным и горизонтальным транспортом водных масс, а также градиентами концентраций, создающимися в результате деятельности поверхностной морской биоты. Наибольший вклад в регуляцию кислородного обмена вносят сезонные изменения температуры [20]. При весеннем прогревании воды кислород покидает поверхностные воды и переходит в атмосферу, в осенний период возвращается обратно. На кислородном обмене между атмосферой и поверхностью океана сказываются и суточные колебания температуры. В результате суммарный годичный обмен кислородом между океаном и атмосферой достигает 4480 Гт O_2 , причем потоки растворения и выделения практически равны друг другу. Однако современное потепление климата приводит к повышению температуры поверхностных вод океана и тем самым некоторому уменьшению растворимости кислорода [20, 21]. В поверхностных водах до глубин распространения солнечного света (так называемая фотическая зона) планктонные организмы осуществляют фотосинтез, при котором выделяется 288 Гт O_2 . Суммарное дыхание автотрофов и гетеротрофов фотической зоны приводит к поглощению 258 Гт O_2 . Часть органического вещества, образуемого в фотической зоне, осаждается в глубинные воды (детритный дождь) и там разлагается гетеротрофными организмами. На их дыхание ежегодно расходуется 30 Гт O_2 , который транспортируется из поверхностных слоев воды. Таким образом, годичные потоки кислорода в океане хорошо сбалансированы.

Следует обратить внимание на принципиальное различие роли океана и суши в регулировании атмосферных концентраций углекислого газа и кислорода. На суше круговороты кислорода и углекислого газа тесно связаны, при поглощении углекислого газа выделяется кислород. Совершенно иная ситуация имеет место в океане, который является наиболее мощным

поглотителем углекислого газа атмосферы, изымающим из неё около 7,3 Гт CO_2 ежегодно [22]. Однако этот процесс связан с физико-химическими процессами растворения углекислого газа в морской воде и не приводит к возвращению в атмосферу молекулярного кислорода.

Антропогенное потребление кислорода

В последнее время человек стал оказывать все большее влияние на эволюцию атмосферы. Результатом человеческой деятельности стал постоянный рост содержания в атмосфере углекислого газа из-за сжигания углеводородного топлива, накопленного в предыдущие геологические эпохи.

В современном мире основную часть энергии человечество получает за счет сжигания ископаемого топлива. Горение является типичной окислительно-восстановительной реакцией, в которой восстановителем выступает топливо (нефть, природный газ, каменный уголь), а окислителем – атмосферный кислород. Суммарная общемировая величина потребления кислорода от сжигания ископаемого топлива в 1990 г. составила, по имеющимся литературным оценкам, $0,58 \times 10^{15}$ моль год^{-1} [13] и $0,67 \pm 1,7 \times 10^{15}$ моль год^{-1} [23]. По общему антропогенному потреблению кислорода лидируют Соединенные Штаты Америки. В расчете на общую площадь страны (группы стран) первое место по потреблению кислорода занимает Япония, в которой при сжигании ископаемого топлива в год используется 32 т кислорода на 1 га площади. Далее следуют Великобритания, Германия, прочие страны Европы и лишь на 5 месте США. В среднем по всему миру потребление кислорода составляет около 2 т кислорода на 1 га площади.

В расчете на душу населения по антропогенному потреблению кислорода лидируют США и Канада, в которых эта величина составляет соответственно 20 и 18 т на 1 человека в год. Далее следует Российская Федерация (12 т O_2 на 1 человека в год), что связано с высокой энергоемкостью внутреннего валового продукта, а также холодными климатическими условиями. Для всех европейских стран и Японии потребление кислорода на одного человека в год

находится в пределах 9 – 11 т. Абсолютный минимум этой величины (0,5 т O₂ на 1 человека в год) приходится на африканские страны. В среднем по всему миру годовое потребление кислорода на душу населения составляет около 4 т [19].

Помимо сжигания ископаемого топлива, кислород потребляется при окислении биомассы, мертвых растительных остатков и органического вещества почвы. Эти процессы так же стимулируются под влиянием человека, например, при обезлесивании, сельскохозяйственной обработке почвы, осушении болот и так далее [13].

Как было показано выше, наземная биота ежегодно выделяет в атмосферу 3 Гт O₂ (с учетом сжигания биомассы), а океан – 1 Гт. Антропогенное потребление кислорода в результате сжигания ископаемого топлива составляет 21 – 23 Гт O₂, значит, ежегодные потери молекулярного кислорода атмосферой должны быть на уровне 17 – 19 Гт. Годичные потери кислорода атмосферой, находятся в пределах 14 – 20 Гт O₂ [19]. Наземная биота компенсирует в настоящее время лишь около 13 % от антропогенного потребления кислорода, связанного со сжиганием ископаемого топлива. В результате имеет место постоянное снижение запасов молекулярного атмосферного кислорода. Однако в относительном выражении это снижение крайне незначительно из-за очень больших запасов молекулярного кислорода атмосферы (1 184 000 Гт O₂). Годовое антропогенное потребление кислорода составляет лишь 0,0019% от его запаса в атмосфере, а снижение запаса кислорода – лишь 0,0016%. При нынешних темпах потребления кислорода человечеству нужно более 600 лет, чтобы уменьшить содержание кислорода на 1 % [22].

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на то, что потребление кислорода превышает его продукцию, а общее количество в воздухе уменьшается уже около 100 лет, в то же время резерв атмосферного кислорода настолько велик, что его уменьшение практически незаметно. Столь малое в относительном выражении изменение запаса кислорода не сказывается ни на здоровье людей, ни на функционировании природных экосистем, ни на

мощности озонового слоя. По своему количественному запасу в атмосфере кислород намного превосходит другие важные в экологическом отношении газы, такие как диоксид углерода, озон, метан, оксиды серы и азота и т. д. Так как запасы перечисленных газов невелики, антропогенное воздействие сказывается очень сильно на их изменении, что и приводит к возникновению таких экологических проблем, как истощение озонового слоя, усиление парникового эффекта, глобальное потепление, «кислотные дожди» и т. д. От решения этих проблем действительно зависит как существование человечества, так и функционирование биосферы [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Хромов С.П. Метеорология и климатология / С.П Хромов, М.А., Петросянц – М.: МГУ. – 2001. – 528с.
2. Парин В.В. Космическая биология и медицина / В.В.Парин, Ф.П. Космолинский, Б.А. Душков – М.: Просвещение. – 1975. – 223 с.
3. Никберг И.И. Гелиометеотропные реакции человека / И.И Никберг., Е.Л. Ревуцкий, Л.И. Сакали – Киев: Здоров'я. – 1986. – 144 с.
4. Овчарова В.Ф. Определение содержания кислорода в атмосферном воздухе на основе метеорологических параметров (давления, температуры, влажности) с целью прогнозирования гипоксического эффекта атмосферы / В.Ф. Овчарова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. –1981. – № 2. – С. 29 – 34.
5. Матвеев Л. Т. Основы общей метеорологии. Физика атмосферы / Л. Т. Матвеев – Л.: Гидрометеиздат. – 1965. – 876 с.
6. Хвостиков И.А. Высокие слои атмосферы / И.А. Хвостиков – Л.: Гидрометеиздат. – 1964. – 606 с.
7. МакИвен М. Химия атмосферы / М. МакИвен, Л. Филлипс – М.: Мир. – 1978. – 204 с.
8. Гусакова Н.В. Химия окружающей среды / Н.В. Гусакова – Ростов-на-Дону: Феникс. – 2004. – 192 с.

9. Одум Ю. Экология: В 2-х т. Пер. с англ. / Ю. Одум – Т. 1. М.: Мир.- 1986. – 328 с.; Т. 2. М.: Мир. – 1986. – 376 с.
10. Биогеография с основами экологии: Учебник. / А.Г.Воронов, Н.Н. Дроздов, Д.А. Криволуцкий и др. – М.: МГУ, Высшая школа. – 2002. –392 с.
11. Башкин В.Н. Биогеохимия / В.Н. Башкин – М.: Научный мир. – 2004. – 584 с.
12. Будыко М.И. История атмосферы / М.И. Будыко, А.Б. Ронов, А.Л. Яншин – Л.: Гидрометеоздат. – 1985. – 205 с.
13. What atmospheric oxygen measurements can tell us about global carbon cycle / R.F. Keeling, R.P. Najjar, M.L. Bender et al. // Global Biogeochemical Cycles. –1993. –Vol. 7. – No 1. – P. 37– 67.
14. Вронский В.А. Основы палеогеографии / В.А. Вронский, Г.В. Войткевич – Ростов н/Д: Феникс. – 1997. – 576 с.
15. White A. Climate change impacts on ecosystems and the terrestrial carbon sink: a new assessment / A. White, M.G.R. Cannel, A.D. Friend // Global Environmental Change. –1999. –Vol. 9. – P. S21– S30.
16. Nabuurs G.J. Validation of the European Forest Information Scenario Model (EFISCEN) and a projection of Finnish forests / G.J. Nabuurs, M.J. Schelhaas, A. Pussinen // Silva Fennica. – 2000. –Vol. 32. – P. 167– 179.
17. Najjar R.G. Mean annual cycle of the air-sea oxygen flux: A global view / R.G. Najjar, R.F. Keeling // Global biogeochemical cycles. –2000. – Vol. 14. – No 2. – P. 573 – 584.
18. Keeling R.F. The change in oceanic O₂ inventory under global warming / R.F. Keeling, H.E. Garcia // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. –2002. –Vol. 99. – No. 12. –P. 7848 – 7853.
19. Замолодчиков Д. Г. Недостаток кислорода: миф или реальность? / Д. Г. Замолодчиков // Использование и охрана природных ресурсов в России. – 2005. – N 3. – С. 122 – 132.
20. Andreev A.G. Interdecadal variability in dissolved oxygen in the intermediate water layer of the Western Subarctic Gyre and Kuril Basin (Okhotsk Sea) /

A.G. Andreev, M. Kusakabe // *Geophysical Research letters*. – 2001. Vol. 28. No. 12. P. 2453 – 2456.

21. Andreev A.G. Temporal changes in dissolved oxygen of the intermediate water in the subarctic North Pacific / A.G. Andreev, S. Watanabe // *Geophysical Research letters*. – 2002. Vol. 29. – No. 14. P. 25.1 – 25.4.

22. The carbon cycle and atmospheric carbon dioxide / I.C. Prentice, G.D. Farquhar, M.J.R. Fasham et al. // Houghton J. T., Ding Y., Griggs D. J., Noguera M., van der Linden P. J., Dai X., Maskell K., and Johnson C. A. (eds.) *Climate Change 2001: The Scientific Basis. Contribution of Working Group I to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA. – 2001. – P. 183 – 237.

23. Keeling R.F. Seasonal and interannual variations in atmospheric oxygen and implications for the global carbon cycle / R.F. Keeling, S.R. Shertz // *Nature*. – 1992. – Vol. 358. – P. 723 – 727.

24. Замолодчиков Д. Г. Кислород – основа жизни / Д. Г. Замолодчиков // *Вестник Российской академии наук*. – 2006. – Т. 76. – N 3. – С. 209 – 218.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

% (об.) – объёмные проценты

УФ – ультрафиолет

Гт – гигатонна

ГЛАВА 2

ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИИ ВОЗДУШНОГО БАССЕЙНА

Воздушная атмосфера Земли состоит из постоянных, переменных и случайных газовых составляющих. К первой группе относятся кислород – 21 об. %, азот – 78 об. % и инертные газы – 1 об. % [1].

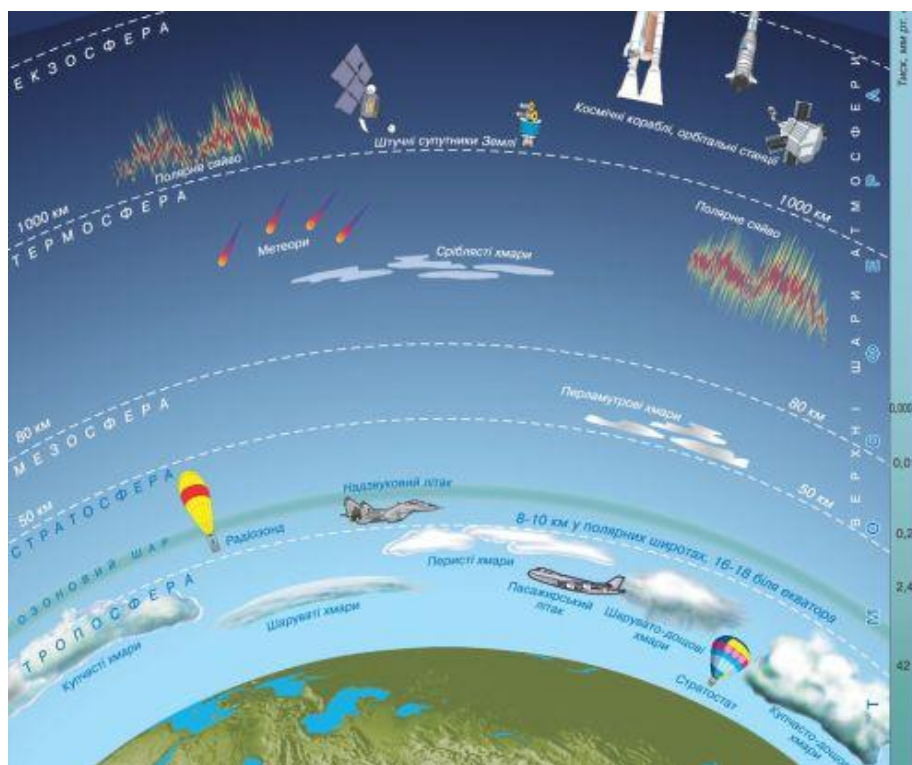


Рис.1 Стрoение атмосферы [1].

Содержание этих компонентов практически не зависит от того, в каком месте земного шара взята на анализ проба воздуха. К переменным составляющим относится углекислый газ (0,02 – 0,04 об. %) и водяной пар (около 4 об. %). Содержание случайных составляющих всецело зависит от характера местности (промышленная, лесная, степная, геологически специфическая и т.д.), в которой проводится анализ воздуха [2].

Наибольший интерес представляет воздух с определенными устоявшимися за многие миллионы лет параметрами (плотностью, давлением, циркуляцией, границами колебания температуры, пропорцией соотношения химических элементов, их соединений, паров воды и др.).

Известно, что население Земли составляет ныне более 7 млрд. человек, и каждый в сутки пропускает через себя примерно 20 м^3 нормального чистого

воздуха и без него не сможет прожить более пяти минут. К тому же, человеку нужен прежде всего чистый воздух не только для дыхания, но и практически во всех сферах деятельности. Так, в производственной, например, из него получают благородные газы, азот, кислород и др. Однако парадокс состоит в том, что, нуждаясь в чистом воздухе, с каждым столетием и даже десятилетием мы, к сожалению, все больше загрязняем и отравляем его [3].



Рис. 2. Загрязнение окружающей среды [2].

Человечество в разное время в той или иной мере подвергается воздействию различных химических веществ, которые проникают в организм с вдыхаемым воздухом, водой и продуктами питания. Последствием такого воздействия стало постоянное увеличение уровня заболеваемости, особенно связанной с нарушением иммунного статуса.

Стремление понять связь между свойствами химических веществ, их воздействием на человека и, в целом, окружающую среду привело к возникновению экологической химии – науки о распространении и влиянии химических веществ и продуктов их трансформации на экосистему.

2.1. Основные виды и источники загрязнений

Важнейшими видами химических загрязнений в окружающем человека воздухе, содержание которых должно подлежать обязательному контролю, являются: оксид углерода (II), оксид углерода (IV), оксид серы (IV), оксид азота (II), оксид азота (IV), озон, фреоны, углеводороды, бензопирен, тяжелые металлы, хлорорганические соединения [4].

Оксид углерода (II) (CO) бесцветный газ, не имеющий запаха, известен также под названием «угарный газ». Образуется в результате неполного сгорания ископаемого топлива (угля, газа, нефти) в условиях недостатка кислорода и при низкой температуре. При этом 65 % от всех выбросов приходится на транспорт, 21 % – на мелких потребителей и бытовой сектор, а 14 % – на промышленность [5]. При вдыхании угарный газ образует прочные комплексные соединения с гемоглобином крови человека и тем самым блокирует поступление кислорода в кровь. Концентрация CO в воздухе, вызывающая удушье, достигает величины лишь 0,07 %.

Оксид углерода (IV) (CO₂) или углекислый газ, – бесцветный газ с кисловатым запахом и вкусом, продукт полного окисления углерода. Содержание его в атмосфере составляет приблизительно 0,03 %. Часто его называют парниковым газом, т.е. ставят ему в вину негативное изменение климата на Земле. Однако необходимо помнить, что молекулы CO₂ активно поглощают инфракрасное излучение и препятствуют уходу тепла за пределы Земли. Это явление обеспечивает дополнительный прогрев земной поверхности приблизительно на 20 °С, что является мощным фактором поддержания жизни на Земле. Хозяйственная деятельность человека увеличивает содержание углекислого газа в воздухе, но в экологических прогнозах по поводу причин глобальных климатических изменений нужно быть осторожным. Концентрация растворенного в океанских водах Земли углекислого газа намного меньше равновесной. Поэтому вполне возможно растворение избыточного его количества в воде мирового океана.



Рис.3. Химическое загрязнение атмосферы Земли оксидом углерода [5].

Оксид серы (IV) (SO_2) (диоксид серы, сернистый ангидрид) – бесцветный газ с резким запахом. Образуется в процессе сгорания серосодержащих ископаемых видов топлива, в основном угля, а также при переработке сернистых руд, в результате вулканической деятельности. Это вызывает тяжелые экологические последствия.

При высокой влажности воздуха и низкой температуре в промышленных районах образуется туман, содержащий серную и сернистую кислоты, выпадают кислотные дожди. Общемировой выброс SO_2 оценивается в 190 млн. т. в год [6].

Длительное воздействие диоксида серы на человека приводит вначале к потере вкусовых ощущений, стесненному дыханию, а затем – к воспалению или отеку лёгких, перебоям в сердечной деятельности, нарушению кровообращения и остановке дыхания.



Рис.4. Извержение вулкана – преобладает оксид серы [6].

Оксиды азота – газообразные вещества: монооксид азота (NO) и диоксид азота (NO₂) объединяются одной общей формулой NO_x. При всех процессах горения образуются оксиды азота, причем, большей частью в виде оксида азота (II). Чем выше температура сгорания, тем интенсивнее идет процесс образования оксидов азота. Другим их источником являются предприятия, производящие азотные удобрения, азотную кислоту и нитраты, анилиновые красители, нитросоединения. Количество оксидов азота, поступающих в атмосферу, составляет 65 млн. т. в год. От общего количества выбрасываемых в атмосферу оксидов азота на транспорт приходится 55 %, на энергетику – 28 %, на промышленные предприятия – 14 %, на мелких потребителей и бытовой сектор – 3 % [7].

Оксиды азота токсичны, поскольку в атмосфере они вступают во взаимодействие с влагой и образуют агрессивные азотную и азотистую кислоты.

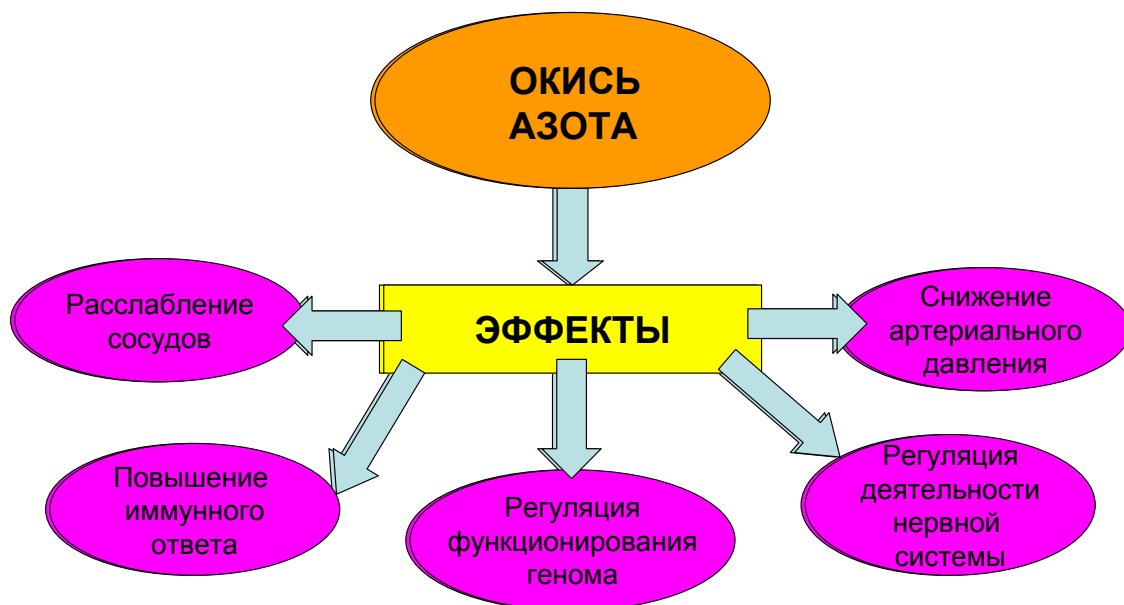


Рис. 5. Физиологическое действие окиси азота на организм человека [7].

Озон (O_3) – газ с характерным запахом, более сильный окислитель, чем кислород. Его относят к наиболее токсичным из всех обычных загрязняющих воздух примесей. В нижнем атмосферном слое озон с участием оксидов азота и летучих органических соединений образует фотохимический смог [7]. Фотохимический смог характерен для больших тропических и субтропических городов с интенсивным транспортным движением.

Земля окружена озоном, располагающегося на высоте 25 км от ее поверхности. Он образуется за счет поглощения кислородом ультрафиолетового излучения Солнца. Озоновый слой ограничивает поток ультрафиолетового излучения, падающего на Землю. Увеличение интенсивности ультрафиолетового излучения, достигающего Землю, могло бы привести к возрастанию заболеваний, например, раком кожи. Вызывает беспокойство возможное искусственное разрушение и понижение концентрации озона в озоновом слое выхлопными газами при полетах сверхзвуковых реактивных самолетов – при работе двигателей таких самолетов [8, 9].

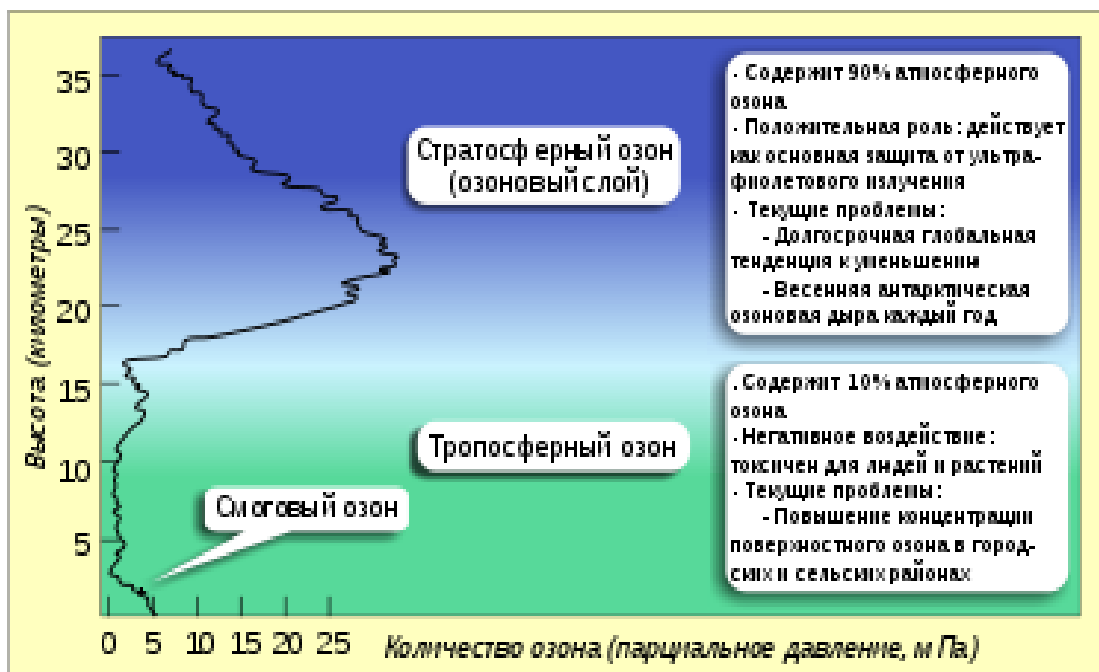


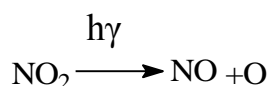
Рис. 6. Распределение озона в атмосфере [7].

В последние годы приобретает все больший интерес – вопрос о фотохимическом образовании смога. Этот процесс происходит в области от поверхности Земли до высоты в несколько километров. Слово смог возникло путем объединения двух английских слов: дым (smoke) и туман (fog) и обозначало состояние.

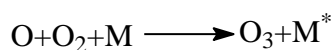
В настоящее время основной угрозой жизни горожан становится фотохимический смог. Если причиной образования лондонского смога являются топливные дымы, которые образовались, например, при наличии двуокиси серы в атмосфере при сжигании угля, высокая влажность. Благоприятным условием для возникновения фотохимического смога является солнечный свет и температурная инверсия, когда холодный нижний слой воздуха покрыт сверху теплым слоем. Подобные климатические условия часто возникают в городских районах, расположенных в долинах вблизи источников холодного воздуха.

Другой тип смога формируется путем фотохимических реакций при участии выхлопа газов у автомобилей на солнечном свете. Хотя фотохимический смог может появиться в любом городе с интенсивным

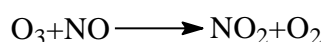
движением транспорта. Идеальным условием для образования фотохимического смога, например, существует в Лос-Анжелесе. В этом городе плотность движения автомобильного транспорта одна из самых высоких в мире. Одновременная работа нескольких миллионов автомобилей создает исходные вещества для цепи реакций, приводящих к образованию фотохимического смога, а интенсивность солнечного излучения очень велика в течение большей части города. Кроме того, город расположен в котловане, окруженный горами и морем, что приводит к застою воздуха и захвату веществ, загрязняющих атмосферу. В связи с этим большая часть исследований фотохимического смога проведена именно в районе Лос-Анжелеса. Ультрафиолетовое излучение в составе солнечного света приводит к расщеплению NO_2 и NO и атмосферного кислорода.



Затем атомарный кислород, взаимодействуя с молекулярным кислородом воздуха, а также с какой-либо газообразной молекулой «М», позволяющей рассеять выделяемую энергию путем перехода ее в возбужденное состояние «М^{*}», образуется озон:

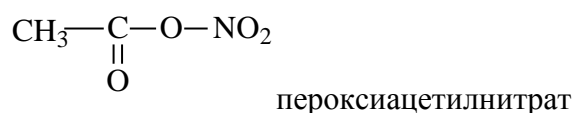


Дальше озон реагирует с NO , превращая его в NO_2 :



и на этом цикл мог бы завершиться. Однако загрязнение воздуха, образуемые автомобильными выхлопными газами, содержат углеводороды, и часть кислорода или озона реагирует с ними по свободно-радикальному механизму с образованием разнообразных органических соединений. Появление свободных радикалов возможно в условиях работы автомобильных двигателей, и кроме того, они могут возникать при реакциях с атмосферным кислородом, как бы то ни было, продуктами протекающих реакций оказываются альдегиды, кетоны и пероксиды. В то время концентрация озона возрастает из-за того, что имеющегося NO недостаточно для разложения всего озона, который

синтезируется в фотохимических реакциях. Озон и органические вещества, которые образуются из углеводов, накапливались в воздухе, оказывают раздражающее действие на организм человека. Одним из наиболее сильных раздражителей и окислителей является пероксиацетилнитрат, обнаруживаемый в больших количествах в фотохимическом смоге. Структура вещества:



Даже при концентрации $0,01^{-1}$ млн он оказывает вредное воздействие на растения и, по-видимому, способен со временем влиять и на здоровье людей. Наличие фотохимического смога очень легко обнаружить по нескольким признакам. Лондонский смог вызывает раздражение бронхов, то фотохимический смог оказывает раздражающее действие на глаза (приводит к слезотечению) и портит растения (на листьях появляется металлический блеск, а некоторые растения увядают и гибнут).

По-видимому, нам предстоит еще очень долгое время бороться с загрязнениями окружающей среды. По мере увеличения населения Земли и концентрации людей в городских районах, а также под влиянием дальнейшего развития техники одной из проблем загрязнения окружающей среды, несомненно, удастся решить.

Важнейшие хлорорганические инсектициды, как мощные экотоксиканты, гексахлоран, дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), гексахлорбензол начали производиться и широко использоваться с середины XX века. К ним также относятся хлорированные фенолы, используемые как консерванты древесины и дезинфицирующие средства. Значительные количества хлорорганических соединений образуются в газовой фазе и поступают в атмосферу при сжигании и пиролизе бытовых отходов и некоторых видов топлива при относительно низких температурах (порядка $500 - 700$ °C).

Хлорорганические соединения в силу их многообразия обладают очень широким спектром токсического воздействия [10].

В их числе:

- эмбриотоксические (повышение числа спонтанных аборт, рождение потомства с аномалиями развития);
- иммунотоксические, аналогичные действию вируса СПИД;
- гистопатологические, вызывающие язвенные болезни кожи;
- эндокринно-токсические, связанные с влиянием на метаболизм гормонов тироксина, эстрогенов, андрогенов;
- нейротоксические, проявляющиеся в повышенной нервозности и депрессивных состояниях;
- канцерогенные, вызывающие образование злокачественных опухолей.

Загрязнение атмосферы Земли тяжелыми металлами – достаточно острая проблема, особенно для локальных или региональных загрязнений, связанных либо с добычей, либо переработкой металлов.

Еще средневековый врач Парацельс заметил: эффект определяет только доза и все должно иметь свою меру. Организму вредна и малая и избыточная доза. Среди незаменимых есть элементы, которые в относительно больших количествах являются ядами, а в низких концентрациях полезны. Следовательно биологическую активность металлов необходимо рассматривать также и с точки зрения экологической химии.

В списке наиболее опасных загрязнений атмосферы и мирового океана – 20 металлов. Из них три – ртуть, свинец и кадмий – отнесены к загрязнениям глобального масштаба.

Металлы поступали в атмосферу Земли всегда, независимо от уровня технического прогресса. К природным источникам металлов относятся: эрозия почвы, испарение с поверхности мирового океана, вулканическая пыль, лесные пожары, эмиссия с растительного покрова. Однако, современная жизнь очень остро поставила вопрос о локальных загрязнениях, вызванных деятельностью человека. Например, выбросы металлургических предприятий содержат достаточно большие количества соединений металлов, загрязняющих

прилегающую территорию: свинца (Pb, PbS, PbSO₄, PbO), кадмия (Cd, CdO, Cd(OH)₂, CdS), цинка (Zn, ZnO, ZnS), меди (Cu, CuSO₄, CuO) [11, 12].

Принято считать, что действие тяжелых металлов на организм, вызывающее тяжелые последствия происходит по следующим механизмам [13]:

– ионы свинца, ртути, кобальта, кадмия образуют прочные комплексы с аминокислотами и другими биомолекулами, содержащими меркапто (HS–) или алкилтиогруппировки (RS–). Наблюдается, так называемый, эффект мимикрии, когда ложный комплекс становится похожим на обычный субстрат. Например, комплекс, образуемый ртутью с аминокислотой цистеином, имитирует аминокислоту метионин, необходимую для синтеза адреналина и холина;

– ионы свинца, ртути заменяют биометалл в металлосодержащих биоконплексах, что вызывает потерю последними биологической активности. Так, в результате замены цинка на свинец или ртуть, происходит дезактивация ферментов, отвечающих за синтез гема, что приводит к развитию анемии;

– токсический эффект тяжелых металлов также связан с нарушением синтеза цитохрома P – 450, ответственного за биodeградацию ксенобиотиков и эндогенных биологически активных веществ, что может вызвать глубокие нарушения метаболизма;

– в присутствии ионов свинца, ртути, хрома, кадмия и других тяжелых металлов отмечается активация пероксидного и свободно-радикального окисления. В результате этого повреждаются некоторые белки, липиды и биомембраны. Повреждающий эффект обусловлен дезактивацией ферментов, защищающих организм от накопления в нем пероксида водорода, являющегося источником свободного радикала гидроксида в организме.

Остановимся кратко на индивидуальной характеристике основных металлов – загрязнителей воздуха.

Бериллий – легкий двухвалентный металл, применяется в атомной и электронной промышленности. В организме человека содержится около 40 мкг бериллия. Отравление обычно происходит при ингаляции промышленной

пыли, вызывая бериллоз – аллергическое заболевание с системным поражением органов дыхания и в конечном счете может вызвать рак легких, так как является канцерогеном.

В организме бериллий накапливается в скелете, заменяя кальций, ингибирует щелочную и другие фосфатазы, заменяя цинк, магний, кобальт, тем самым влияя на синтез ДНК [14].

Алюминий – широко распространен в природе и используется в технике. В организме человека его содержится около 60 мг. По своему действию похож на бериллий. Он влияет на метаболизм фосфатов. В желудочно–кишечном тракте алюминий, как и бериллий, дает нерастворимые фосфаты, вследствие чего падает поступление фосфора в организм. Это приводит к мышечной дистрофии и рахиту.

Трехзарядный катион алюминия способен конкурировать с ионом Fe^{3+} в транспортирующей железо белке трансферрине, что приводит к развитию анемии [14].

Хром – используется в гальванике, в производстве красителей и как легирующая добавка к стали. Относится к группе умеренно опасных веществ. Ежегодно в окружающую среду попадает около 6000 т хрома, особенно много его в дорожной пыли – 33,8 мг/кг. В организме человека содержится около 6 мг хрома. Он входит в состав ферментов трипсина и фосфатглицитамазы. Хром способствует усвоению глюкозы, активируя инсулин, участвует в метаболизме углеводов.

Токсичность соединений хрома зависит от степени его окисления. Так, соединения хрома (VI) – хроматы и бихроматы – сильные окислители, способны проникать через кожу и любые клеточные мембраны (в отличие от соединений хрома (III)). Внутри клетки хроматы восстанавливаются, окисляя при этом клеточные субстраты, канцерогенны [14].

Марганец – один из незаменимых биогенных элементов. В организме содержится 12 мг марганца, ежедневно человек должен получать с пищей от 2

до 9 мг марганца. Он необходим для роста, образования костей, метаболизма глюкозы и липидов, активации ряда ферментов.

В то же время, если содержание марганца в пище значительно превосходит норму, то он может конкурировать с железом в железосодержащих ферментах. Избыток марганца нарушает метаболизм глюкозы и цикл Кребса, т.е. нормальное функционирование дыхательной цепи.

Токсичность производных марганца (VII) значительно выше, чем марганца (II), что связано с их хорошей растворимостью и высокими окислительными свойствами. Присутствие в воздухе металлической пыли марганца вызывает постепенное разрушение ЦНС [14].

Кобальт – незаменимый биогенный микроэлемент, содержащийся в организме в количестве 1,2 мг, из них около 100 мкг – в составе витамина В₁₂. Отравления кобальтом могут возникать при вдыхании металлургической пыли, при передозировке лекарств против анемии и при лечении радиоактивным кобальтом при лечении онкологических заболеваний.

Кобальт в норме стимулирует костный мозг, а при избытке накапливается в нем. Токсичность кобальта вызвана следующими факторами: он способен блокировать транспортные системы железа, ингибирует некоторые окислительные ферменты (например, пируватдегидрогеназу), способен связываться с меркаптогруппами в тканях, т.е. является тиоловым ядом [14].

Никель – металл, который в большой степени находится в воздухе городов (до 0,15 мкг/м³) и в пыли дорог (до 0,20 мг/кг). В состав человеческого организма входит около 10 мг никеля (в составе фермента уреазы). При избыточном содержании никеля он может подобно кадмию, ртути, меди, свинцу дезактивировать ацетилхолинэстеразу, некоторые окислительные ферменты, заменять цинк в цинк-содержащих ферментах; катионы никеля могут изменять структуру РНК [14].

Медь – незаменимый металл, ежедневное поступление которого в организм должно составлять 4-5 мг. В организме человека содержится около 100 мг меди. Дефицит этого металла вызывает анемию, замедление роста,

патологические изменения костей и сердечно-сосудистую недостаточность. Однако, превышение суточной дозы в 300-500 раз приводит к накоплению меди в организме и вызывает болезнь Вильсона – гепатоцеребральную дистрофию – болезнь, характеризующую сочетанием поражения печени и головного мозга.

Отравления медью могут происходить при заглатывании пыли, при случайных попаданиях растворов солей, поэтому не рекомендуется употреблять кислые напитки, которые долго хранились в медной таре. Токсичность катиона меди обусловлена ингибированием глутатион-редуктазы, понижением концентрации глутатиона и слипанием (агглютинацией) белка, увеличением клеточной проницаемости эритроцитов из-за взаимодействия с тиольными группами мембран [14].

Цинк – металл, содержание которого в организме составляет 1,4 – 2,3 г. Ионы цинка являются кофакторами многих ферментов – карбоангидразы, различных пептидаз и эстераз. В медицине используют фосфат цинка как зубной цемент, хлорид – как антисептик.

Цинк не относят к промышленно опасным элементам [12], но поскольку в воздухе цинковых производств всегда присутствуют кадмий, мышьяк, свинец, то необходим жесткий контроль выбросов в окружающую атмосферу [14].

Кадмий – чуждый организму элемент. В организме новорожденных он отсутствует. Но уже на первом году жизни он начинает поступать с пищей и во взрослом состоянии человек содержит около 50 мг кадмия [15].

Отравления обычно происходят из-за промышленного загрязнения воздуха и воды [16], т.к. кадмий используется в гальванике, электротехнике – мировое производство составляет 20 тыс. т/год. Достаточно высокое содержание кадмия в сигаретном дыме, устрицах и других морских продуктах [17].

Поступление кадмия через желудочно-кишечный тракт не так опасно, поскольку его соли плохо всасываются из-за гидролиза, но он очень хорошо проникает в организм через легкие. В организме практически не существует

механизма выведения кадмия. Механизм его детоксикации заключается в связывании его тиольными группами специальных белков – тионеинов.

Отравление кадмием вызывает бронхит, эмфизему, анемию, онкологические заболевания. Токсичность его обусловлена достаточно легким взаимодействием с HS– группами ферментов, нарушением метаболизма РНК и ДНК, окислительных процессов в митохондриях, замедлением трансформации ксенобиотиков [14].

Ртуть – токсичный металл. В организме человека содержится около 13 мг ртути. Основными источниками поступления ртути в организм являются: воздух – 1, продукты питания – 5, рыба – 100-700 мкг/сутки. В атмосферу в результате естественного испарения с поверхности земли поступает до 100 тыс. т/год [14].

Свинец – токсичный металл. В организме человека его содержится около 120 мг. Ежегодно в атмосферу поступает до 180 тыс. т свинца при техническом потреблении около 3 млн. т. Основные потребители: производство аккумуляторных батарей, производство тетраэтилсвинца для получения этилированного бензина.

В организме свинец прежде всего связывается с меркаптогруппами различных ферментов. Может также реагировать с карбоксильными группами и фосфат-ионами, чем снижает устойчивость клеточных мембран к осмотическому давлению. Кроме того, интоксикация свинцом повреждает нейроны, что может вызвать энцефалопатию [14].

Транспорт – автомобильный, железнодорожный, водный и воздушный – является одним из источников загрязнения воздушной атмосферы Земли [18].

Выбросы загрязняющих веществ автомобильным транспортом в среднем за год составляют около 5,5 млн. т (39 % всего объема выбросов в атмосферу Украины) [19]. В крупных городах загрязнение воздуха выхлопными газами порой достигает 70-90 % общего уровня загрязнения. Кроме того, более 20 % транспортных средств эксплуатируется с превышением установленных нормативов содержания вредных веществ в отработанных газах.

Транспортная сеть в Украине довольно густая, количество и активность автотранспорта в городах велики, поэтому и вред окружающей среде наносится значительный. Основные причины этого – устаревшие конструкции двигателей, используемое топливо (бензин, а не газ или другие, менее токсичные вещества), плохая организация движения, особенно в городах, на перекрестках.

В отработанных газах, которые выбрасывают наши автомобили, обнаружено около 280 различных вредных веществ, среди которых особую опасность представляют канцерогенные бензпирен, оксиды азота, свинец, ртуть, альдегиды, оксиды углерода и серы, сажа, углеводороды [20].

На перевозку одного и того же груза автотранспортом нужно в 6,5 раза больше топлива, чем железнодорожным, и в 5 раз – чем водным путем. В Украине эксплуатируется свыше 1 млн. грузовых автомобилей и порядка 3 млн. легковых. Каждый из них ежегодно сжигает от 12 до 30 т высокооктанового бензина, в котором как антидетонатор применяется свинец (концентрация свинца в этом бензине составляет до 0,36 г/л, тогда как в бензинах Великобритании – 0,15, США – 0,013 г/л).

Железнодорожный транспорт экологически чище, особенно электрический. Проблемой стало сильное загрязнение железнодорожных путей нечистотами, выбрасываемых из вагонных туалетов. Загрязняется полоса шириной в несколько метров вдоль путей. Во всех цивилизованных странах туалеты поездов оборудованы специальными емкостями, и нечистоты не выбрасываются наружу. В результате экологических и медицинских исследований выяснилось, что загрязнение железнодорожных путей нечистотами и продуктами их разложения, особенно в теплые сезоны года, вызывает заболевание желудка и легких у многих пассажиров и железнодорожников.

Вторым по мощности, после автотранспорта, источником загрязнения атмосферного воздуха является теплоэнергетика [21].



Рис. 7. Загрязнение воздуха – теплоэнергетика [21].

Оксиды азота и серосодержащие соединения в основном продуцируются теплоэлектростанциями и ТЭЦ. Это приводит к образованию агрессивных кислотных дождей и фотохимического смога. Контролировать выбросы оксидов азота крайне трудно из-за высоких температур сжигания топлива. Но еще большим злом является наличие в отходящих газах ТЭЦ значительного количества летучих углеводородов, особенно полиароматических. Газы, выделяющиеся на предприятиях электроэнергетики, содержат ароматические углеводороды (бензол, толуол, этилбензол и др.) и алканы нормального строения. Наибольшее их количество образуется при сжигании нефти, а наименьшее – природного газа [21].



Рис. 8. Сжигание нефти: на Земле в течение суток сжигается более 3,5 млн.т нефти и более 4 млрд. м³ только учтённого природного газа [21].

Источником загрязнений окружающего воздуха служит также промышленное производство, особенно предприятия химической и нефтехимической промышленности. В их выбросах присутствует широкий ассортимент загрязнителей. Так, заводы синтетических моющих средств выбрасывают алканы, карбонильные соединения, эфиры, карбоновые кислоты. Заводы синтетического каучука загрязняют воздух исходными мономерами и растворителями. Предприятия лесотехнической промышленности выбрасывают альдегиды, кетоны, спирты, множество терпенов, а также формальдегид и фенолы [21].

Современная цивилизация очень широко использует различные аэрозоли, где в качестве летучего компонента до недавнего времени использовались исключительно фторхлоруглеводороды (фреоны). Считается, что все произведенное количество фтортрихлор- и дифтордихлорметана рано или поздно в полном объеме попадает в атмосферу и включается в каталитический цикл разрушения озона [21].

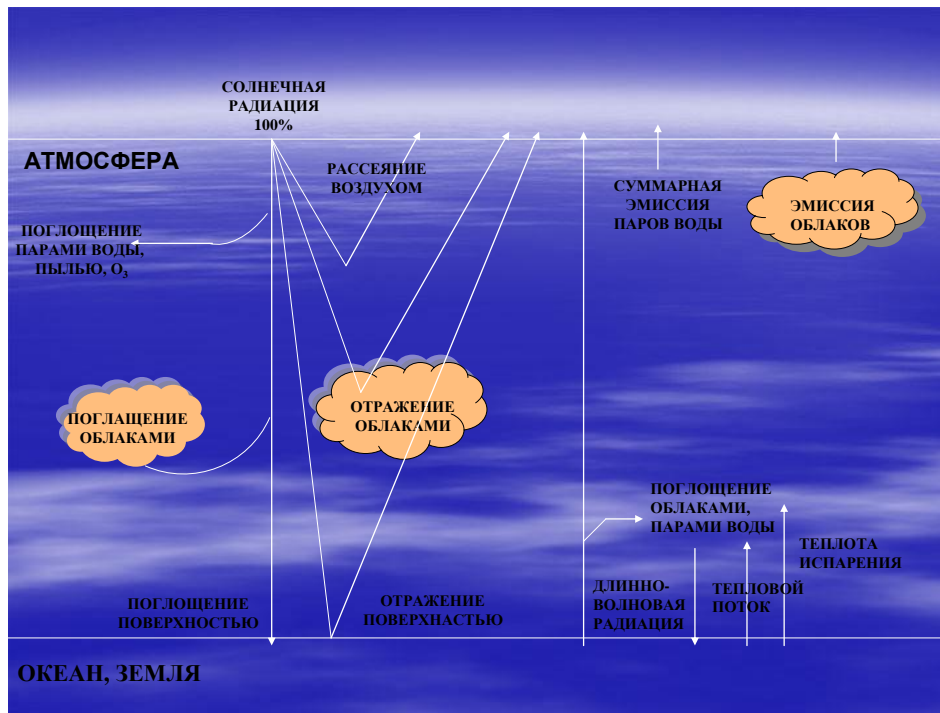


Рис. 9. Фреоны и климат Земли [21].

Коммунальные хозяйства городов также становятся заметными загрязнителями атмосферы. Захороненные бытовые отходы выделяют серосодержащие соединения (метилмеркаптан, диметилсульфид, сероуглерод), ароматические и непредельные углеводороды, терпены, спирты и пр. Вентиляционные системы жилых домов выбрасывают меркаптаны, сульфиды, амины и некоторые гетероциклические соединения [22].

Значительные изменения экологических параметров окружающей среды произошли в результате аварии на ЧАЭС, что вызвало выделение широкого спектра радионуклидов, в том числе долгоживущих – цезия 137,134, стронция-90, плутония-239 и др. Спецификой долговременного радиологического влияния последствий аварии на ЧАЭС является устойчивое загрязнение верхней зоны, прежде всего почв, лесной растительности, поступления радионуклеидов в донные отложения, прежде всего в бассейн реки Днепр, с водными ресурсами которого связано водоснабжение 35 млн. человек (70 % всего населения Украины) [23].

Все вышеперечисленные загрязнители атмосферного воздуха относятся к так называемым антропогенным загрязнениям и сконцентрированы в основном в больших городах. Рассматривая же вопрос чистоты используемого живыми системами кислорода, следует обратить внимание и на природные источники загрязнений, особенно органического происхождения. Выделение органических соединений в окружающую среду – явление универсальное, характерное для всех видов организмов от одноклеточных до высших (дыхание, продукты метаболизма и деятельности органов внутренней секреции).

Доказано, что природная эмиссия экотоксикантов, во-первых, сильнее антропогенной, во-вторых, насчитывает тысячи наименований. Так, в выделениях хвойных деревьев присутствуют терпеновые углеводороды, метан попадает в атмосферу благодаря деятельности анаэробных бактерий, этилен называют гормоном созревания [24], поскольку он продуцируется всеми наземными листовыми растениями. Следовательно, масштабы эмиссии метана, этилена, изопрена, этилового спирта, ацетона растительностью и животными Земли особенно велики [25].

Кроме того, постоянно происходит дегазация недр нашей планеты по всей ее поверхности, но наиболее интенсивно по разломам коры. В пробах газов из вулканов и месторождений полезных ископаемых найдены как неорганические так и органические соединения. Последние представлены легколетучими карбонильными соединениями, спиртами, галоген-углеводородами, присутствуют фтороводород и фреоны [26].

Таким образом, воздушная атмосфера, в которой находится кислород как необходимый источник существования живого, представляет собой сложнейшую систему, требующую постоянного изучения и мониторинга множественных связей, существующих между ее составляющими.

2.2. Методы борьбы с загрязнениями воздушного бассейна

На сегодняшний день человечество понимает значимость мониторинга окружающей среды – комплекса мероприятий, предусматривающих

наблюдение за нарушениями экологических равновесий. Такое наблюдение может иметь глобальный, национальный, региональный и локальный характер. Соответствующая служба имеет в своем арсенале самые современные методы аналитической химии. Так, для определения компонентов в газовых выбросах, в основном, используются хроматографические методы анализа. На основе их данных делается вывод о соблюдении или несоблюдении установленных норм предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязнений.

Нормативы ПДК для атмосферного воздуха являются единичными для территории отдельно взятой страны. Установленные в других странах ПДК могут отличаться. Например, в США установлена ПДК для SO_2 – $0,75 \text{ мг/м}^3$, а в Украине – $0,5 \text{ мг/м}^3$. Установленные нормы в каждой стране регулируются международными организациями по охране здоровья, окружающей среды и различными международными организациями. Для зон санитарной охраны, курортов и зон отдыха ПДК установлены на 20% меньше, чем для жилых регионов.

Нарушение установленных норм преследуется законом, предусматривающим определенное наказание. Такие законы существуют в каждой стране, поскольку установлено, что постоянное превышение допустимой концентрации хотя бы одного из нормируемых веществ приводит к повышению заболеваемости в 1,7 раз, а в некоторых возрастных группах – до трех раз. Загрязнение атмосферы оказывает также непосредственное влияние на сооружения и декоративные украшения, памятники, и т.д. В соответствии с нормативно-технической документацией нормирование качества окружающей среды совершается с целью установления предельно допустимых норм влияния на окружающую среду, которое гарантирует экологическую безопасность и сохранение генетического фонда, обеспечивает рациональное использование и восстановление природных ресурсов при условии стойкого развития хозяйственной деятельности.

Соблюдение норм ПДК определяет тот комплекс мероприятий, которые необходимо осуществить для очистки газовых выбросов [27].

Наиболее эффективными способами предотвращения загрязнения воздуха выбросами антропогенного характера является создание безотходных производств и замкнутых циклов, т.е. разработка и создание территориально-производственных комплексов с замкнутой структурой материальных потоков сырья и отходов [28]. Однако, внедрение их возможно главным образом на базе новых строящихся производств. На действующих же предприятиях крайне необходима эффективная очистка выбросов в атмосферу [29].

Существуют два основных метода очистки газовых выбросов – механический и химический [30]. Механический применяется для удаления из газовых потоков взвешенных частиц (пыли) при помощи циклонов, электро- и тканевых фильтров и абсорберов [30]. Химический – включает хемосорбцию, термическое и термокаталитическое сжигание [30].

Вместе с тем необходимо отметить, что постоянно ужесточающиеся экологические требования неизбежно будут заставлять человека производить так называемую чистую энергию, не оказывающую влияния на качественное состояние окружающей среды [31]. В этом отношении использование водорода, как основного источника энергии, имеет перспективы. Если учесть, что практически единственным продуктом его сгорания является вода, а калорийность его превосходит калорийность классических видов топлива, то можно надеяться, что за водородом будущее.

Пока же единственным путем существенного уменьшения загрязнения окружающей среды являются малоотходные технологии, в которых выбросы вредных веществ не превышают ПДК, а отходы не приводят к необратимым изменениям природы [33]. В них используется комплексная переработка сырья, совмещение нескольких производств, применение твердых отходов для изготовления строительных материалов. Создаются новые технологии и материалы, экологически чистые виды топлива, новые источники энергии, снижающие загрязнение окружающей среды [34].



Рис.10. Мы – за чистый мир! [32].

2.3. Законодательство Украины об охране атмосферного воздуха

Правовая охрана атмосферного воздуха — важный элемент правовой системы Украины. Уменьшение загрязнения атмосферного воздуха является приоритетом на национальном уровне и опирается на отдельные государства, силы которых должны быть сконцентрированы на стабилизации и улучшении экологических условий, главным образом, в городах и промышленных центрах [35].

Закон Украины "Об охране атмосферного воздуха", принятый 16 октября 1992 г. [36] (с изменениями, внесенными согласно Закону от 16.10.2012 г. [37]) направлен на сохранение и восстановление природного состояния атмосферного воздуха, создание благоприятных условий для жизнедеятельности, обеспечения экологической безопасности и предотвращения вредного влияния атмосферного воздуха на здоровье людей и окружающую среду, определяет правовые и организационные основы и экологические требования в области охраны атмосферного воздуха.

В законодательстве Украины определено, что атмосферный воздух является одним из важнейших элементов в природной среде, сохранение благоприятного состояния которого, восстановление и улучшение для обеспечения экологической безопасности жизнедеятельности человека и предотвращения вредного влияния на окружающую природную среду является целью правового регулирования в этой области. Законодательный акт определяет правовые, организационные основы и экологические требования в области охраны и использования атмосферного воздуха [38].

Законодательство об охране атмосферного воздуха регулирует отношения в этой области с целью сохранения, улучшения и возобновления состояния атмосферного воздуха, предотвращения снижения вредного химического, физического, биологического и другого влияния на атмосферный воздух, обеспечения рационального использования атмосферного воздуха для производственных нужд, а также укрепления правопорядка и законности в этой сфере.

Атмосферный воздух как природный ресурс объективно содержит рациональную смесь газов, которая создает благоприятные условия для жизнедеятельности людей, животных, растений и т.п. Вместе с тем на состояние атмосферного воздуха влияют два главных фактора: внесение в атмосферу загрязняющих веществ через разнообразные источники и вредное физическое влияние на него. Эти и другие факторы нарушают оптимальное состояние воздуха, которое отрицательно влияет на здоровье людей, на состояние и развитие животных и растений. Вот почему Закон Украины "Об охране атмосферного воздуха" предусматривает государственный учет вредных воздействий на атмосферный воздух и таким образом законодательно закрепляет принцип правового регулирования влияния человека на атмосферу.

Итак, воздухоохранные отношения составляются на основе охранительных норм, с помощью которых осуществляются государственно-принудительные меры воздействия, включая и мероприятия юридической ответственности [39]. Анализ Закона Украины "Об охране атмосферного

воздуха" позволяет сделать вывод, что в нем преобладают именно охранительные нормы. Это предопределяет также использование преимущественно императивных и запретных норм, направленных на обеспечение благоприятного состояния атмосферного воздуха.

Атмосферный воздух занимает своеобразное положение как объект охраны окружающей естественной среды [40]. Собственно говоря, в нем воплощается вся естественная среда, которая окружает человека и общество. Атмосферный воздух в значительной мере и есть та окружающая естественная среда, которая подлежит охране в интересах настоящих и будущих поколений людей. С другой стороны, окружающая среда – это, прежде всего, атмосферный воздух, который является непосредственно соединительным элементом между природой и обществом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зилов Е.А. Химия окружающей среды / Е.А. Зилов // Учеб. пособие. – Иркутск: Иркутский государственный университет. – 2006. – 176 с.
2. Фелленберг Г. Загрязнение природной среды / Г. Фелленберг. – М.: Мир. – 1997. – 232 с.
3. Артамонов В.И. Растения и чистота природной среды / В.И. Артамонов. – М: Наука, 1986. – 320 с.
4. Беспамятных Г.П. Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде / Г.П. Беспамятных, Ю.А. Кротов. – Ленинград: Химия, 1985. – 528 с.
5. Хлыстов А.И. Результаты 35-летних исследований содержания оксидов углерода в атмосфере астрофизическим методом / А.И. Хлыстов, Б.В. Сомов // Солнечно-земная физика, т.2., вып.12. – М.: МГУ, 2008. – С. 332-333.
6. Заиков Г.Е. Кислотные дожди и окружающая среда / Г.Е. Заиков, С.А. Маслов, В.Л. Рубайло. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 452 с.

7. Безуглая Э.Ю. Воздух городов и его изменения / Э.Ю. Безуглая, И.В. Смирнова. СПб.: Астерион, 2006. – 235с.
8. Рэмсден Э.Н. Начала современной химии / Э.Н. Рэмсден. – Ленинград: «Химия», 1989 г, С. 443-444.
9. Слейбо У. Общая химия / У. Слейбо, Т. Персонс., М.: Химия. – 1979 г. – С. 515-516.
10. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия / Т.В. Плетенева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 512 с.
11. Рышка Э. Защита воздушного бассейна от выбросов предприятий металлургии / Э. Рышка. – М.: Металлургия, 1979. – 240 с.
12. Крылова Н.А. Определение цинка в воздухе / Н.А. Крылова // Гигиена и санитария. – 1969. – № 10. – С.65-67.
13. Зеленин К.Н. Химия / К.Н.Зеленин, В.В.Алексеев. – Санкт-Петербург, Элби-СПб, 2003. – 711с.
14. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков И.А. – М., Оникс, 2004. – 272 с.
15. Козуб С. Н. Современное состояние аналитической химии кадмия / С. Н. Козуб, А. А. Лавренко, Г. И. Гринь, П. А. Козуб, [и др.] // Вісник НТУ «ХП». – 2008. – № 10. – С. 28 – 35.
16. Козуб С. Н. Токсичность кадмия и методы воздействия его на окружающую среду / С. Н. Козуб, А. А. Лавренко, П. А. Козуб, Г. И. Гринь, [и др.] // Вісник НТУ «ХП». – 2008. – № 41. – С. 65 – 71.
17. Щербов Д. П. Аналитическая химия кадмия / Д. П. Щербов, М. А. Матвеец. – М. : Наука, 1973. – 256 с.
18. Аксенов И.Я. Транспорт и охрана окружающей среды / И.Я. Аксенов, В.И. Аксенов. – М.: Транспорт, 1986. – 176 с.
19. Бокрис Дж. О.М. Химия окружающей среды: Пер. с англ./Под ред. О.Г.Скотниковой, Э.Г.Тетерина. М.: Химия, 1982. – 672 с.
20. Экология города: учебное пособие / В.В. Денисов, А.С. Курбатова, И.А. Денисова и др. – Ростов-на-Дону: МарТ, 2008. – 832с.

21. Промышленная экология / под ред. В.В. Денисова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2009. – 720 с.
22. Протасов В.Ф. Экология, здоровье и охрана окружающей среды / В.Ф. Протасов. – М.: Финансы и статистика, 2000. – 688 с.
23. Гольдберг В.М. Взаимосвязь загрязнения подземных вод и природной среды / В.М. Гольдберг. – Ленинград, Гидрометеиздат, 1987. – 248 с.
24. Зеленин К.Н. Органические вещества атмосферы / К.Н. Зеленин // Соросовский образовательный журнал. Химия. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия. – 1998. – № 4 – С. 39-44.
25. Исидоров В.А. Органическая химия атмосферы / В.А. Исидоров. СПб.: Химия, 1992. – 287с.
26. Яницкий И.Н. Состав и свойства вещества в недрах земли / И.Н. Яницкий. – М.: РИЦ ВИМС, 2005. – 36 с.
27. Климатические характеристики условий распространения примесей в атмосфере. Справочное пособие. Л.: Гидрометеиздат, 1983. – 328 с.
28. Безуглая Э.Ю. Мониторинг состояния загрязнения атмосферы в городах / Э.Ю. Безуглая – Л.: Гидрометеиздат, 1986. – 200 с.
29. Берлянд М.Е. Современные проблемы атмосферной диффузии и загрязнение атмосферы / М. Е. Берлянд – Л.: Гидрометеиздат, 1975. – 448с.
30. Ужов В.Н. Очистка промышленных газов от пыли / В.Н. Ужов, А.Ю. Вальдберг, Б.И. Мягков, И.К. Решидов. – М.: Химия, 1981. – 392 с.
31. Муравьева К.А. Человек и атмосфера / К.А. Муравьева. – Л.: Знание, 1974. – 48 с.
32. Десслер Х.Г. Влияние загрязнений воздуха на растительность. Причины. Воздействие. Ответные меры.: Пер. с нем. М.: Лесная промышленность, 1982. – 182 с.
33. Одум Е. Экология: Пер. с англ. М.: Просвещение, 1968. – 168 с.
34. Жолондковский О.И. Внимание, воздух! / О.И. Жолондковский. – М.: Моск. раб., 1985. – 159с.

35. Малышко М.И. Экологическое право Украины / М.И. Малышко // Учебное пособие – К.: Изд. дом «Юридическая книга», 2001. – С. 249.
36. Ведомости Верховной Рады Украины (ВВР), 1992, N 50, ст.678. Введен в действие Постановлением ВР N 2708-ХІІ (2708-12) от 16.10.92.
37. Ведомости Верховной Рады Украины (ВВР), 1992, N 50, ст. 679, с изменениями, внесенными согласно Закону № 5456–VI от 16.10.12 г.
38. Коваленко М.И. Характеристика экологического законодательства Украины / М.И. Коваленко. – М.: Юстиниан. – 1999. – № 4. – С. 28.
39. Бринчук М.М. Правовая охрана атмосферного воздуха / М.М. Бринчук. – М.: 1985. – С. 49-52.
40. Габиллов Р.Х. Правовая охрана атмосферы / Р.Х. Габиллов. – Уфа. 1996. – С. 13-15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДДТ – дихлордифенилтрихлорэтан;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ПДК – предельно допустимая концентрация;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита;

ТЭЦ – теплоэлектроцентраль;

ЦНС – центральная нервная система;

ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция.

ГЛАВА 3

ПРОЦЕССЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ

3.1 Транспорт кислорода в организме

Окислительно-восстановительные реакции (ОВР) имеют большое значение для процессов жизнедеятельности т.к. в ходе этих процессов организм удовлетворяет свои энергетические потребности и происходит биосинтез новых физиологически активных веществ, являющихся субстратом для новых биохимических превращений.

Согласно Губскому Ю.И. [1] биологическое окисление может протекать двумя путями:

а) субстрат отщепляет водород с образованием кратной связи или новой связи между атомом углерода и другим более электроотрицательным атомом (азот, сера, кислород и др.)

б) атомарный кислород внедряется по связи С-Н; окисление осуществляется молекулярным кислородом. При этом один атом кислорода внедряется в субстрат, а второй восстанавливается с образованием молекулы воды.

Хотя некоторые бактерии (анаэробы) живут в отсутствие кислорода, жизнь животных и человека полностью зависит от снабжения кислородом. Как показал Рябов Г.А. [2] адекватное обеспечение клетки кислородом является основным условием сохранения ее жизнедеятельности.

Кислород, необходимый для биологического окисления, поступает в клетки органов и тканей организма с помощью двух родственных белков – гемоглобина и миоглобина. По данным Северина Е.С. [3] оба белка имеют общее эволюционное происхождение, сходную конформацию отдельных полипептидных цепей и сходную функцию (участвуют в транспорте кислорода), но миоглобин мономерный белок, а гемоглобин – тетрамер. Наличие четвертичной структуры у гемоглобина придает ему свойства, отсутствующие у миоглобина.

Гемоглобин – сложный белок, состоящий из небелковой части – гема, в основе которой лежит протопорфирин, и белка глобина. Протопорфирин

представляет собой конденсированную сопряженную гетероциклическую систему, состоящую из четырех пиррольных ядер, в качестве заместителей содержащих 4 метильные, 2 винильные и 2 β -карбокسيэтильные группы (рис. 1).

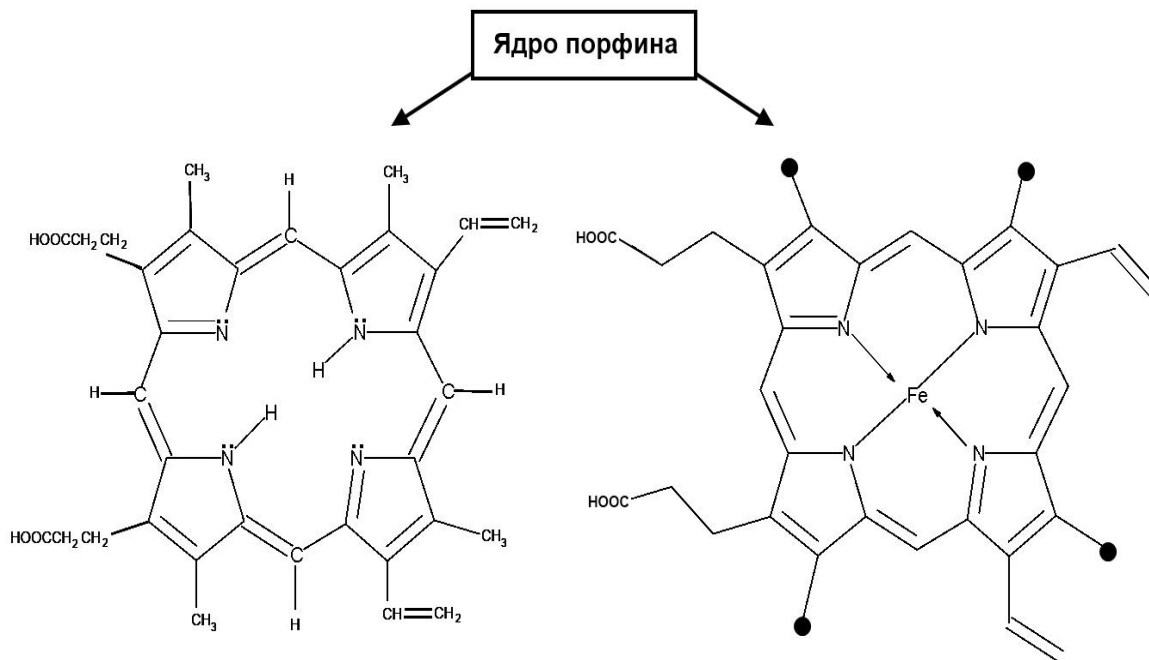


Рис. 1. Структура протопорфина и гема, входящего в состав гемоглобина и миоглобина [4].

Комплексообразователем в геме выступает Fe^{2+} .

Четыре атома азота пиррольных колец в геме образуют плоский квадрат, в центре которого находится железо. Fe^{2+} в геме имеет октаэдрическую конфигурацию, т.к. железо здесь шестикоординационное.

Гемоглобин относится к белкам, которые обладают не только первичной (порядок соединения аминокислот в полипептиде), вторичной (α -спираль), третичной (глобула), но и четвертичной структурой.

Эта структура – образование из четырех полипептидных цепей (субединиц), каждая из которых содержит гем. Две одинаковые субединицы – α_1 и α_2 -цепи состоит каждая из 141 остатка аминокислот; две другие – β_1 и β_2 -субединицы – из 146 аминокислотных остатков (рис. 2).

Гем расположен в специальном углублении – гемовом кармане. Своими гидрофобными заместителями гем погружен в карман, а гидрофильные остатки пропионовой кислоты направлены к поверхности.

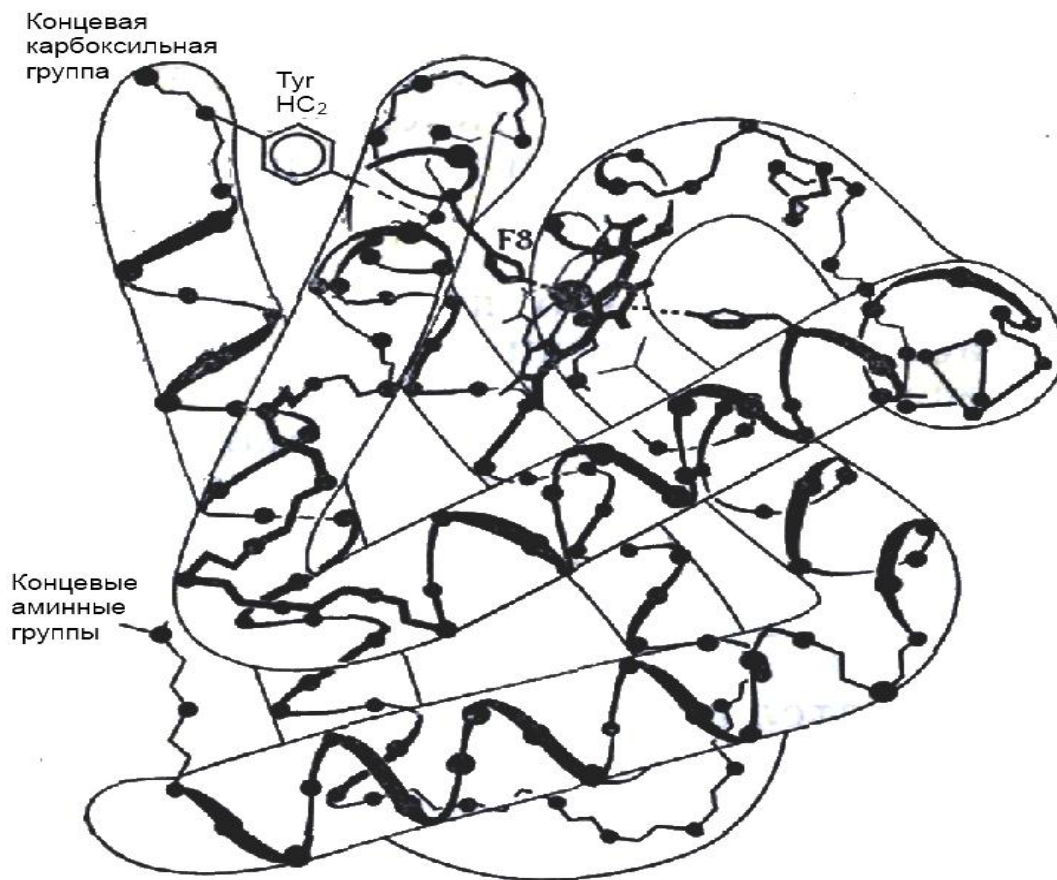


Рис. 2. Схематическое представление одной из четырех субъединиц гемоглобина [5].

Примечание:

Сплошная линия – полипептидная цепь. Ясно видны отдельные спиральные участки. Точками на этой линии показаны атомы α -С. Гем группу можно видеть вверху справа от центра. Железо обозначено большим черным кружком. Координированный гистидин боковой цепи помечен F8. Это значит, что он является восьмым остатком в F-спирали.

[This figure was adapted from one kindly supplied by M. Perutz.]

Пятым лигандом является остаток His-87 α -цепи или His-92 β -цепи белка-глобина. Координационная связь между Fe^{2+} и белком глобином возникает за счет неподеленной пары «пиридинового» азота гистидина. Шестое координационное место в гемоглобине (ННв) занимает молекула воды. При

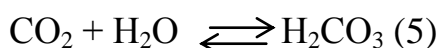
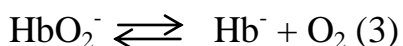
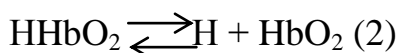
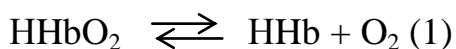
попадании гемоглобина с током крови в легкие происходит замена воды на молекулярный кислород с образованием оксигемоглобина (HbO₂). Необычным является то, что при этом не происходит окисления Fe²⁺ в Fe³⁺, т.к. в гемовом кармане молекула кислорода находится в гидрофобном окружении [4].

Основные функции гемоглобина [6]:

- а) перенос O₂ из легких к периферическим тканям;
- б) участие в переносе CO₂ и протонов из периферических тканей в легкие для последующего выведения из организма. Важнейшей характеристикой гемоглобина является также его способность регулировать сродство O₂ в зависимости от тканевых условий.

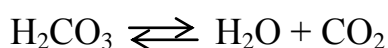
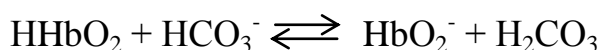
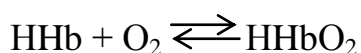
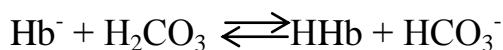
Важнейшая физиологическая функция Hb – транспорта кислорода – осуществляется в организме благодаря его способности присоединять молекулу кислорода при его высоком парциальном давлении и отдавать при низком. Процесс присоединения кислорода происходит в капиллярах альвеол легких (pO₂ равно 90-100 мм.рт.ст.), а процесс отдачи кислорода – в венозных капиллярах (pO₂ равно 25-40 мм.рт.ст.) [1].

Hb и HbO₂ функционируют как единая система [7]. HbO₂, образующийся в легких при взаимодействии гемоглобина с кислородом, переносится артериальной кровью в капиллярные сосуды, а оттуда – в ткани. При этом в тканях происходят следующие сопряженные реакции:



На освобождение кислорода из HbO₂ влияет присутствие угольной кислоты (H₂CO₃). Угольная кислота сдвигает равновесие реакции 2 влево и тем самым стимулирует реакцию 1. Сопряженное основание Hb⁻ (уравнение 4) реагирует с более сильной кислотой H₂CO₃, образуя гидрокарбонат-ион,

который проходит через мембрану и уносится венозной кровью в легкие. HнвO_2 в легких, как более сильная, чем H_2CO_3 кислота, реагирует с гидрокарбонат-ионом, образуемая угольная кислота под действием фермента карбоангидразы дегидратируется и оксид углерода (IV) удаляется легкими [8].



Таким образом осуществляется еще одна функция Hнв – участие в транспорте CO_2 .

В мышцах кислород передается молекулам миоглобина. Установлено, что миоглобин содержится в красных мышцах и участвует в запасании кислорода. В условиях интенсивной мышечной работы, когда парциальное давление кислорода в ткани падает, кислород высвобождается из комплекса с миоглобином и используется в митохондриях клеток для получения необходимой для работы мышц энергии [3]. Миоглобин состоит из гема (см. рис. 1) и белка апомиоглобина. Первичная структура апомиоглобина представлена последовательностью из 153 аминокислот, которые по вторичной структуре уложены в 8 α -спиралей. Третичная структура имеет вид компактной глобулы, образованной за счет петель и поворотов в области неспирализованных участков белка. Внутренняя часть молекулы почти целиком состоит из гидрофобных радикалов, за исключением двух остатков Гис (гистидина), располагающихся в активном центре. Передача кислорода от гемоглобина к миоглобину основана на том, что при низких давлениях гемоглобин связывается с кислородом значительно хуже миоглобина. Кроме того на этот процесс оказывает влияние то обстоятельство, что потребность в кислороде будет наибольшей в тех тканях, которые уже использовали кислород и выработали CO_2 . Оксид углерода (IV) снижает pH, а это в еще большей

степени способствует передаче кислорода от гемоглобина к миоглобину (эффект Бора) [5].

Известно [9], что в ходе присоединения кислорода к гемоглобину происходит изменение конформаций протомеров олигомерного белка (кооперативные изменения). Аналогичным образом диссоциация каждой молекулы O_2 в тканях также изменяет конформацию всех протомеров и облегчает отщепление последующих молекул кислорода. На рис. 3 [3] представлены кривые диссоциации кислорода для миоглобина и гемоглобина в зависимости от парциального давления кислорода.

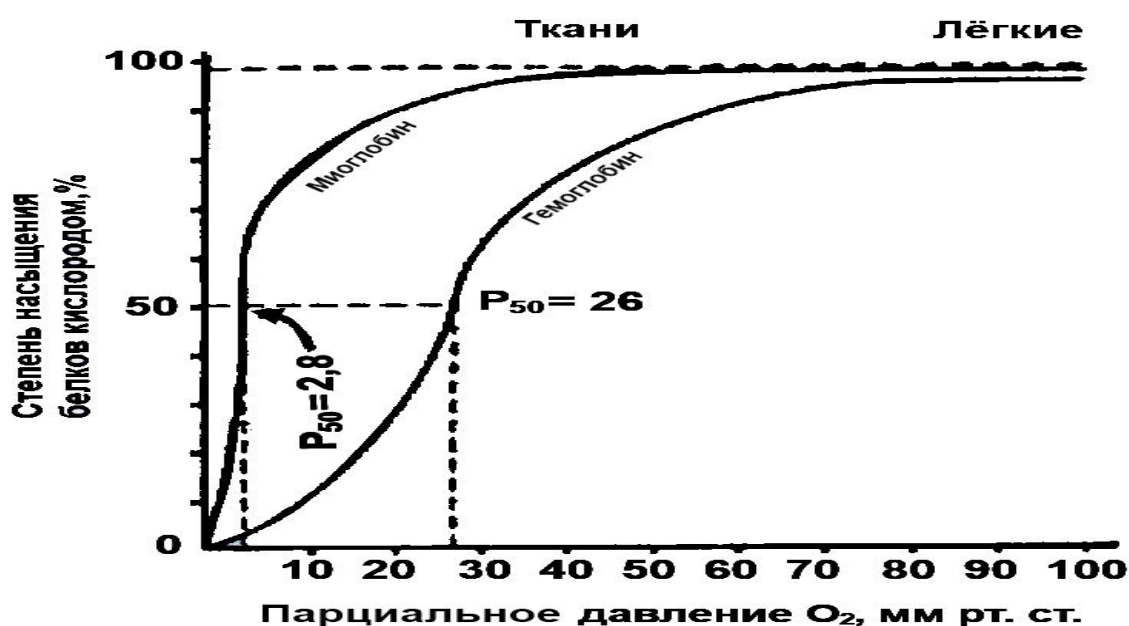


Рис. 3. Кривые диссоциации кислорода для миоглобина и гемоглобина в зависимости от парциального давления кислорода [3].

Как видно из графика кривая диссоциации O_2 для миоглобина имеет вид простой гиперболы. Это указывает на то, что миоглобин обратимо связывается с кислородом, и на это не оказывают влияние никакие посторонние факторы. Процессы образования и распада HbO_2 находятся в равновесии, и это равновесие смещается влево или вправо в зависимости от того, добавляется или удаляется кислород. Миоглобин связывает кислород, который в капиллярах тканей высвобождает гемоглобин, и сам миоглобин может высвободить O_2 в ответ на возрастание потребностей в нем мышечной ткани и при интенсивном использовании O_2 в результате физической нагрузки. Миоглобин имеет очень

высокое сродство к кислороду. Даже при низких парциальных давлениях (1-2 мм. рт. ст.) миоглобин остается связанным с кислородом на 50%.

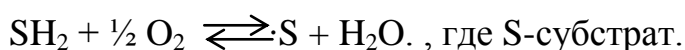
Гемоглобин имеет значительно меньшее сродство к кислороду. Полунасыщение гемоглобина кислородом наступает при значительно больших значениях парциального давления (26 мм. рт. ст.) (см. рис. 3).

Кривая диссоциации для ННв имеет S-образную форму. Это указывает на то, что молекулы ННв работают кооперативно: чем больше кислорода отдают протомеры, тем легче идет отщепление последующих молекул.

В капиллярах покоящихся мышц, где давление кислорода составляет 40 мм рт. ст., большая часть кислорода возвращается в составе оксигемоглобина обратно в легкие. При физической работе давление кислорода падает до 10-20 мм рт. ст. Именно в этой области (от 10 до 40 мм рт.ст.) располагается «крутая часть» S-образной кривой, где в наибольшей степени проявляется свойство кооперативной работы протомеров.

Итак, благодаря уникальной структуре каждый из рассмотренных белков приспособлен выполнять свою функцию: миоглобин – присоединять кислород, высвобождаемый ННв, накапливать в клетке и отдавать в случае крайней необходимости; ННв – присоединять кислород в легких, где его насыщение достигает 100%, и отдавать его в капиллярах тканей в зависимости от изменения в них давления O_2 .

Отщепляемый в тканях от миоглобина кислород используется на процессы катаболизма органических соединений, именуемые тканевым дыханием. При этом кислород используется как акцептор водорода от дегидрируемых (окисляемых) субстратов. Вследствие этого синтезируется вода. Этот процесс можно представить следующим уравнением:



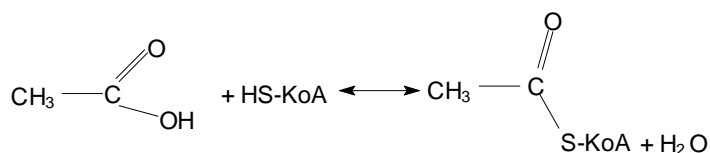
Процесс окисления является экзэргоническим (сопровождается выделением энергии). 40% этой энергии организм превращает в энергию макроэргических связей аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Таким путем клетка превращает химическую энергию питательных веществ, поступивших

извне, в утилизируемую метаболическую энергию. Реакция дегидрирования и синтез АТФ энергетически сопряженные реакции.

3.2 Цикл трикарбоновых кислот

Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) является общим конечным путем окисления углеводов, белков и жиров. В этом цикле образуются конечные продукты биологического окисления – углекислый газ и вода, а также выделяется большая часть энергии этих процессов, т.е. рассматриваемый цикл является основой энергообеспеченности организма.

Впервые предположение о существовании такого цикла было высказано в 1937 году Хансом Кребсом [10]. Изучая влияние анионов различных органических кислот на скорость поглощения кислорода суспензиями измельченных грудных мышц голубей, Кребс установил, что обнаруженные ранее в животных тканях органические кислоты – щавелевоуксусная, лимонная, цис-аконитовая, изолимонная, янтарная, яблочная, фумаровая – стимулируют окислительные процессы. Постепенно была изучена природа всех промежуточных продуктов и ферментных систем, участвующих в цикле. Для многих ферментов предложены возможные механизмы их функционирования. Цикл начинается со взаимодействия молекулы ацетил-КоА со щавелевоуксусной кислотой (ЩУК). Ацетил-КоА – это тиоэфир уксусной кислоты с коферментом А, в состав которого входят три компонента – пантотеновая кислота, 2-аминоэтанол и аденозиндифосфорная кислота (АДФ):

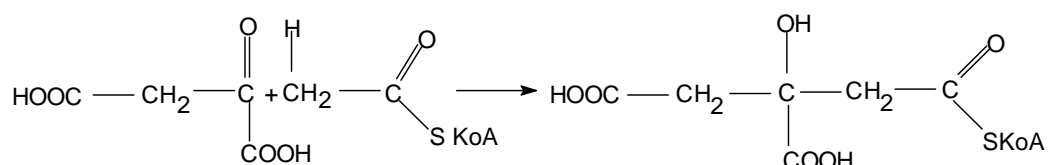


Ацетил-КоА является общим продуктом обмена углеводов, жиров и белков.

По сравнению с обычными сложными эфирами тиоэфиры карбоновых кислот, к которым относится ацетил-КоА, обладают большей способностью к нуклеофильному замещению и альдольному присоединению [11]. Это

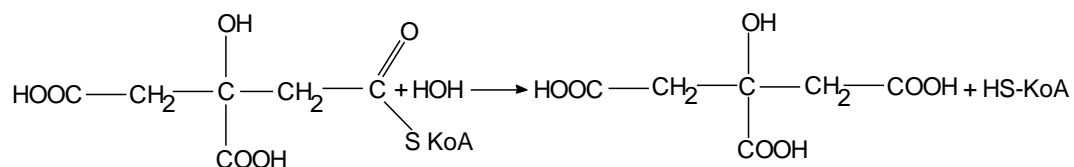
обусловлено меньшим положительным мезомерным эффектом RS-группы (по сравнению с группой RO⁻). Взаимодействие между вакантной 2p-орбиталью углерода и 3p-электронами серы менее эффективно, чем соответствующее взаимодействие с 2p-электронами кислорода, находящимися на том же электронном уровне и, таким образом, более близкими по энергии. В результате эффективный частичный положительный заряд на карбонильном углероде в тиоэфирах выше, чем в сложных эфирах.

Взаимодействие щавелевоуксусной кислоты (ЩУК) с ацетил-КоА происходит по типу альдольного присоединения:



Реакция катализируется конденсирующим ферментом – цитратсинтетазой и приводит к образованию эфира лимонной кислоты с коферментом А-цитрил-КоА. Эта реакция является обратимой, причем равновесие сдвинуто сильно в сторону синтеза цитрил-КоА [12]. Что касается механизма этой реакции, то Штерн и др. [13] по аналогии с катализируемой щелочами альдольной конденсацией предположили, что функция цитратсинтетазы заключается в отделении протона от метильной группы ацетил-КоА. В результате образуется карбанион, который присоединяется к карбонильной группе ЩУК.

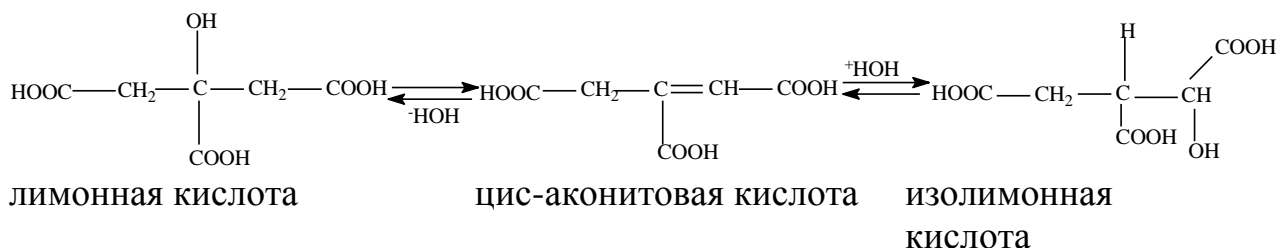
Далее происходит гидролиз тиоэфирной связи, сопровождающийся выделением энергии:



лимонная кислота

Образовавшаяся лимонная кислота под влиянием фермента аконитатгидратазы дегидратируется по типу β-гидроксикислот и превращается

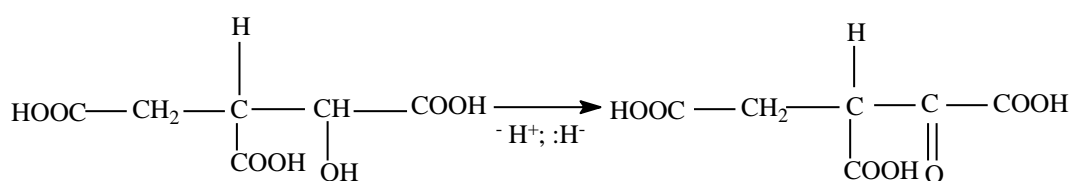
в цис-аконитовую кислоту, которая, присоединяя воду, образует изолимонную кислоту:



Из приведенных формул видно, что различие между лимонной и изолимонной кислотой состоит в том, что в лимонной кислоте гидроксил содержится в β-положении, а в изолимонной в α-положении относительно карбоксила главной цепи.

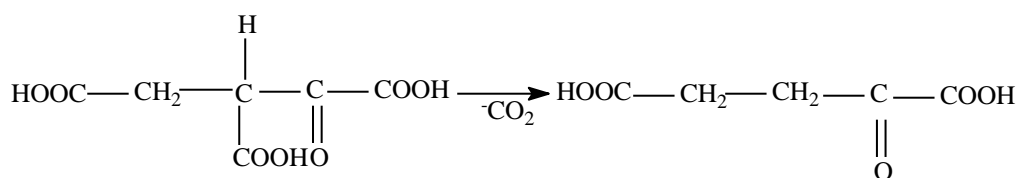
Вейнхауз и Фридман установили, что между тремя трикарбоновыми кислотами устанавливается динамическое равновесие при содержании лимонной кислоты 90%, изолимонной – 8%, цис-аконитовой – 2% [14]. В дальнейших превращениях участвует изолимонная кислота, а ее количество восполняется за счет изомеризации лимонной.

В изолимонной кислоте гидроксильная группа связана с углеродным атомом, ранее входившим в ацетил-КоА. Далее эта гидроксильная группа окисляется в карбонильную и образуется щавелевоянтарная кислота:

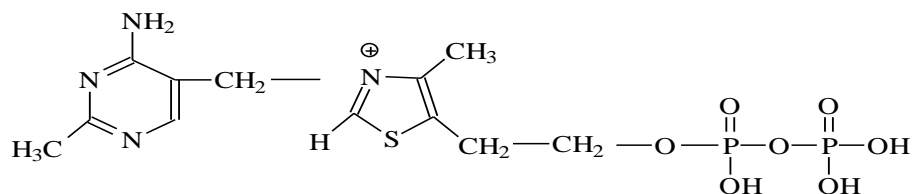


В данном случае окисление происходит в процессе дегидрирования с потерей протона и гидрид-иона. Реакция происходит с участием кофермента никотинамиддинуклеотида (НАД⁺), который служит акцентором гидрид-ионов, что будет рассмотрено далее в разделе «Молекулярные механизмы дыхательной цепи».

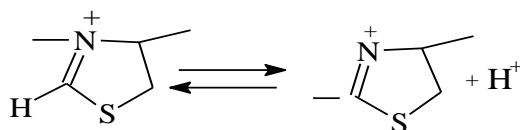
Далее следует декарбоксилирование с образованием α-кетоглутаровой кислоты:



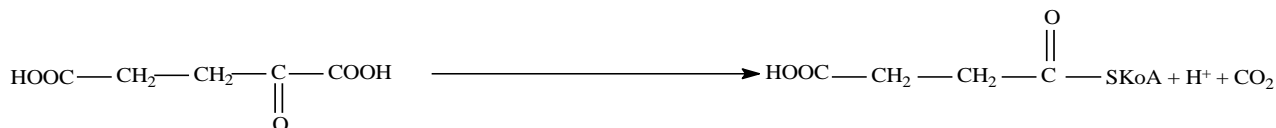
Две последние реакции (окисление и декарбоксилирование) катализируются одним ферментом – изоцитратдегидрогеназой. Важным компонентом реакции декарбоксилирования являются катионы магния (Mg^{2+}). Простетической группой ферментов, расщепляющих углерод – углеродные связи между карбонильными и карбоксильными группами α -кетоникислот (в частности в реакциях декарбоксилирования) является дифосфотиамин (ДТР) [15].



В настоящее время общепринятой является разработанная в 1957-1958 г. Р. Бреслоу теория каталитического действия при участии тиазольного цикла ДТР. Эта теория исходит из предположения об отщеплении протона от α -углеродного атома тиазольного цикла (С-Н кислотность) с образованием цвиттериона, реакции которого используют для объяснения каталитических превращений кетоникислот [16-18].

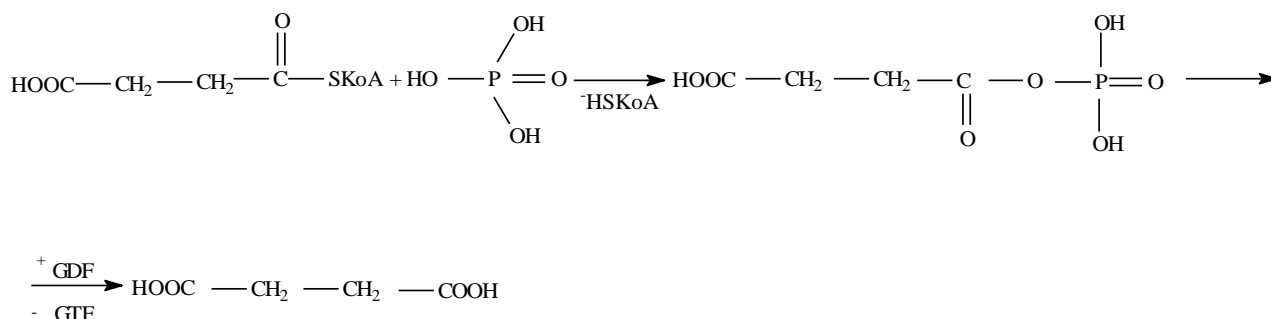


α -Кетоглутаровая кислота подвергается окислительному декарбоксилированию под влиянием сложной ферментной системы – α -кетоглутаратдегидрогеназы, в состав которой входят несколько коферментов, в том числе кофермент А, НАД⁺ и др. [19].



Образующийся тиоэфир янтарной кислоты (сукцинил-КоА) содержит макроэргическую карбонил-тиоловую связь, в которой регенерируется энергия окислительного декарбоксилирования. При этом выделяется вторая молекула CO_2 и вторая пара ионов водорода, из которой гидрид-ион связывается с НАД^+ с образованием восстановленной формы НАД^+ (НАДН).

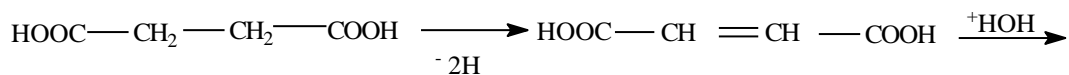
Продолжением цикла является превращение сукцинил-КоА в янтарную кислоту. Вначале сукцинил-КоА реагирует с неорганическим фосфатом и превращается в сукцинилфосфат, а HS-CoA высвобождается и может снова включаться в различные звенья обмена веществ. Сукцинилфосфат реагирует с гуанозиндифосфной кислотой (ГДФ), превращаясь в янтарную кислоту [20]:



янтарная кислота

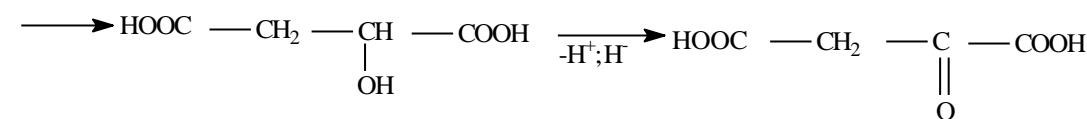
В итоге при окислении изолимонной кислоты в янтарную отделяется две молекулы CO_2 . Следовательно, окислились два атома углерода, т.е. столько, сколько было в уксусной кислоте.

Далее янтарная кислота дегидрируется, затем присоединяется молекула воды и следует еще одна стадия дегидрирования, приводящая к образованию ЩУК, т.е. того вещества, с которого начинался цикл трикарбоновых кислот.



янтарная кислота

фумаровая кислота



яблочная кислота

ЩУК

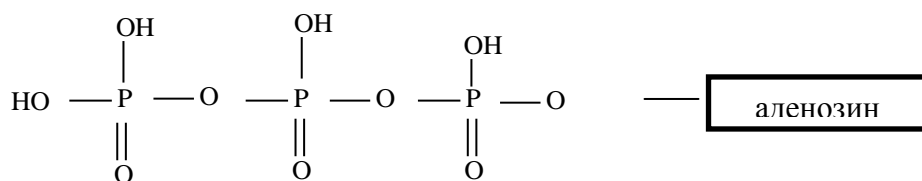
Теперь проанализируем приведенные реакции. Отщепление водорода происходило в четырех случаях: при окислении изолимонной кислоты в щавелевоянтарную, при декарбоксилировании α -кетоглутаровой кислоты в сукцинил-КоА, при окислении янтарной в фумаровую и яблочной в щавелевоуксусную. Всего, таким образом, отделились 8 атомов (или ионов) водорода. В этом же цикле в двух реакциях гидратации участвуют 4 атома водорода. Таким образом, за счет окисления уксусной кислоты освобождается 4 атома водорода, т.е. все атомы, которые входят в состав ее молекулы.

В цикле происходит две реакции декарбоксилирования и выделяется 2 молекулы CO_2 . Оба атома углерода также входили в состав молекулы уксусной кислоты. Таким образом, в системе ОВР уксусная кислота окислилась до четырех атомов водорода и двух молекул CO_2 . В результате этого окисления освобождается главная часть энергии углеводов, липидов и белков.

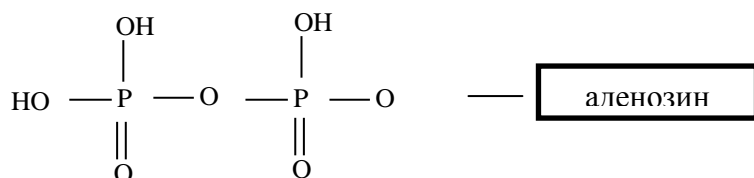
Восстановленная ЩУК может вступать в реакцию с другой молекулой ацетил-КоА и процесс начинается сначала. Таким образом, одна молекула ЩУК может обеспечивать окисление большого количества молекул уксусной кислоты. Однако, бесконечно этот процесс повторяться не может. Часть ЩУК участвует в других превращениях, а взамен ее в цикл поступают другие молекулы.

Кроме того промежуточные вещества цикла трикарбоновых кислот также участвуют в различных процессах биосинтеза. Например, α -кетоглутаровая кислота и ЩУК могут превращаться в аминокислоты (глутаминовую и аспарагиновую), которые используются для биосинтеза белков, азотистых оснований нуклеиновых кислот и других азотсодержащих соединений.

Энергия биологического окисления затрачивается на образование макроэргических связей в некоторых серу- и фосфорсодержащих соединениях, важнейшими из которых являются аденозинфосфаты – аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинтрифосфат (АТФ), содержащие соответственно два и три остатка фосфорной кислоты:

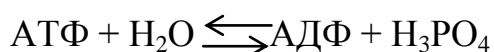


АТФ



АДФ

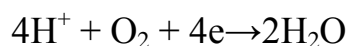
Макроэргической в данных соединениях является связь P-O, на образование которой в стандартных условиях затрачивается энергии 30,4 кДж/моль. Соответственно, такое же количество энергии выделяется при гидролизе фосфатной цепи:



В цикле трикарбоновых кислот выделяются две молекулы CO_2 и 4 пары атомов водорода, 3 из которых связываются НАД^+ и одна флавинадениндинуклеотидом (ФАД). Восстановленные коферменты окисляются в дыхательной цепи митохондрий, образуя за счет окислительного фосфорилирования по 3 молекулы АТФ на каждую молекулу НАДН и по 2 молекулы АТФ на каждую молекулу флавинадениндинуклеотида восстановленного (ФАДН). Кроме того, одна молекула АТФ образуется в субстратном фосфорилировании при превращении сукцинил-КоА в янтарную кислоту. Таким образом, при полном окислении ацетил-КоА до CO_2 и H_2O в цикле трикарбоновых кислот генерируется 12 молекул АТФ.

3.3 Молекулярные механизмы дыхательной цепи

Основным путем использования кислорода в клетке является оксидазный путь – 90% восстанавливается до H_2O при участии фермента цитохромоксидазы:

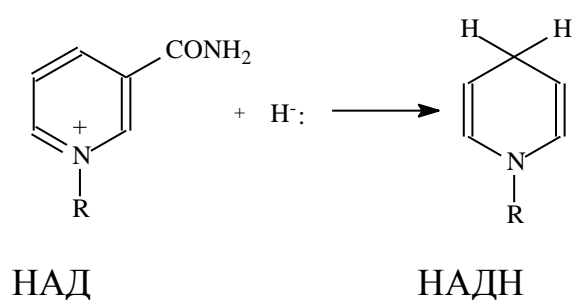


Эта реакция в организме происходит в несколько стадий. Вся систему реакций и ферментов переноса электронов от окисляемых веществ на кислород называют дыхательной цепью. Эти реакции протекают в митохондриях, которые в связи с этим называют «энергетическими станциями» клеток.

При окислении метаболитов углеводов, липидов и белков водород выделяется либо в виде атомов, либо в виде протона (H^+) и гидрид-иона (H^-) [21,22]. Это происходит в реакциях дегидрирования, катализируемых преимущественно никотинамидными ферментами – НАД⁺ и НАДФ⁺. НАД⁺ и НАДФ⁺ катализируют огромное количество процессов, составляющих первое звено, с которого начинаются все дальнейшие превращения в дыхательной цепи.

В состав коферментов НАД⁺ и НАДФ⁺ входит никотинамид – витамин РР.

Варгург и Христиан [23] установили, что при восстановлении НАД⁺ и НАДФ⁺ никотинамидное кольцо приобретает хиноидную структуру, т.е. происходит образование дигидропроизводного. Применение изотопов позволило установить, что ферментативное восстановление происходит в γ-положении по отношению к четвертичному атому азота с образованием 1,4-дигидропиридиновой структуры [24] в результате присоединения гидрид-иона:



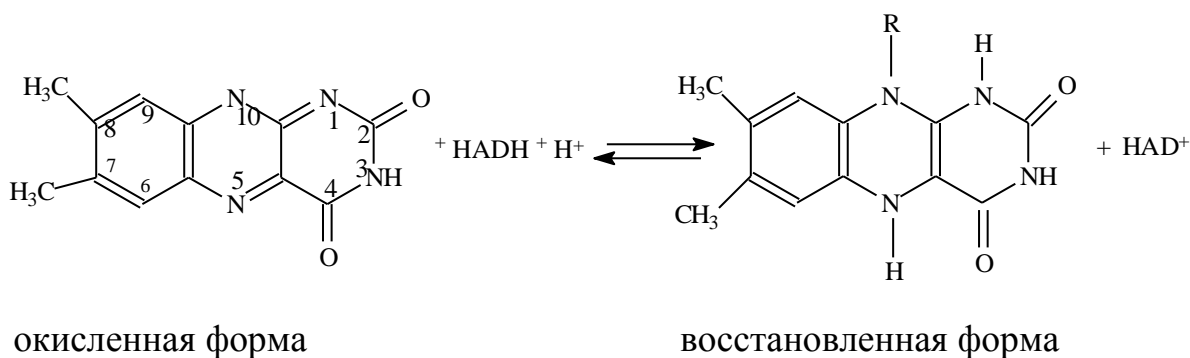
При этом ароматический пиридиновый цикл переходит в неароматическое состояние в восстановленной форме НАДН. Поскольку этот процесс связан с потерей стабильности ароматического кольца энергия НАДН будет больше, чем у НАД⁺. Это повышение происходит за счет части энергии, выделяющейся в катализируемом окислительном процессе. Таким образом,

НАДН запасает энергию, которая затем расходуется в процессах, требующих энергетических затрат.

В переносе электронов и водорода от НАДН на кислород участвуют порядка 15 различных переносчиков. Такая многостадийность позволяет более эффективно использовать энергию окислительных процессов. При этом во многих случаях точно не известно, что именно переносится: совместно протон и электрон в виде атома Н или в отдельности H^+ и электрон.

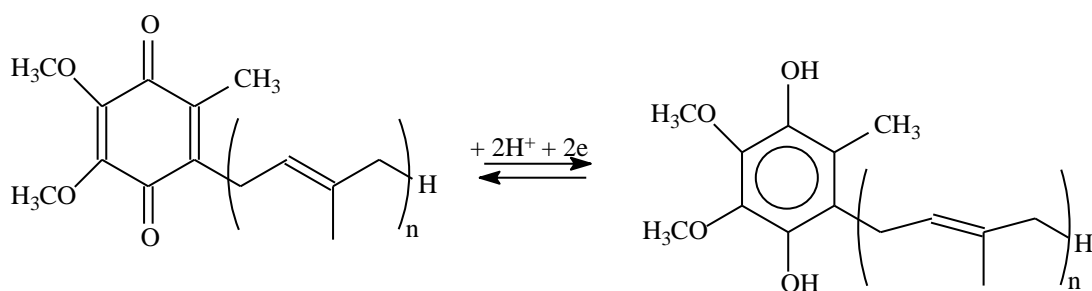
Многоступенчатый процесс биологического окисления, начавшийся дегидрированием субстратов никотинамидными ферментами, продолжается флавиновыми ферментами (ФФ), содержащими в качестве коферментов флавинмононуклеотид (ФМН) и ФАД, в состав которых входит рибофлавин (витамин B_2).

Отделившиеся от НАДН электроны присоединяются к изоаллоксазиновому циклу рибофлавина – к атомам азота в положениях 1 и 5 [25]. При этом изоаллоксазины способны окислять непосредственно НАДН по реакции:



Следующим звеном в дыхательной цепи является перенос электронов и протонов на убихиноны. Убихиноны (в переводе – вездесущие хиноны) по структуре близки к витамину К и относятся к коферментам-витаминам. Убихиноны являются производными 1,4-бензохинона, содержащего изопреноидную боковую цепь.

В организме убихиноны могут легко и обратимо восстанавливаться в гидрохиноны, что и определяет их участие в процессе переноса электронов [26]:

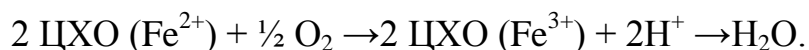


В приведенной общей формуле убихинонов, которые называют также коферментом Q, число изопреноидных звеньев n находится в пределах 6-10. Большинство тканей животных содержит Q 10 [27].

Завершающим звеном комплекса ферментов тканевого дыхания являются цитохромы – переносчики электронов от восстановленных форм убихинона на фермент цитохромоксидазу и далее на кислород. Цитохромы – это сложные белки, содержащие железопорфириновые комплексы (гем). Перенос электронов цитохромами происходит путем обратимого изменения заряда ионов железа: $Fe^{2+} + e \rightleftharpoons Fe^{3+}$ [28]. В окисленных цитохромах Fe^{3+} , присоединяя электрон, восстанавливается до Fe^{2+} ; цитохром-предшественник после передачи электрона следующему цитохрому окисляется и заряд иона в нем снова становится равным +3.

Различные цитохромы принято обозначать буквами a, b, c [1].

От убихинона электроны переносятся на цитохром b, от него на цитохром c и далее на цитохром a. От последнего цитохрома электроны переносятся на дыхательный фермент цитохромоксидазу (ЦХО), который также содержит ионы железа. Восстановленная форма ЦХО непосредственно взаимодействует с кислородом:



Смесь окисленной и восстановленной формы называют сопряженной окислительно-восстановительной парой, так как один из ее компонентов превращается в другой при добавлении электронов и протонов [28].

Помещая электроды в раствор с соответствующими окислительно-восстановительными парами, можно измерить окислительно-восстановительный (редокс) потенциал каждого переносчика электронов,

участвующего в биологических ОВР. Пары соединений с более отрицательными значениями редокс потенциалов обладают наименьшим сродством к электрону, т.е. содержат переносчики с меньшей тенденцией принимать электроны и большей тенденцией их отдавать. Например, смесь НАДН и НАД⁺ (50:50) имеет редокс потенциал – 0,32 В, что указывает на сильно выраженную способность НАДН отдавать электроны, тогда как редокс потенциал смеси равных количеств Н₂О и ½ О₂ составляет +0,82 В, что означает сильную тенденцию кислорода к принятию электронов.

В таблице 1 приведены величины стандартных редокс-потенциалов основных компонентов дыхательной цепи при 298 К и рН=4.

Таблица 1

Стандартные биохимические окислительно-восстановительные потенциалы некоторых стадий биологического окисления [20]

Система	e ^o , В
НАД ⁺ /НАДН	- 0,32
ФАД/ФАДН ₂	- 0,12
Убихинон: окисл./восст.	- 0,10
Цитохром b Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+ 0,03
Цитохром с Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+ 0,22
Цитохром а Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+ 0,29
ЦХО: окисл./восст.	+ 0,5
½ О ₂ /Н ₂ О	+ 0,82

Как видно, перенос электронов и протонов происходит всегда от меньшего потенциала к большему. Стандартные редокс-потенциалы окислительно-восстановительных систем многих субстратов составляют около - 0,6 В, а редокс-потенциал системы НАД⁺/НАДН равен -0,32 В. Именно поэтому протоны и электроны от таких субстратов как глюкоза,

пировиноградная, щавелевоуксусная и др. кислоты цикла трикарбоновых кислот переходят к никотинамидным ферментам. Редокс-потенциалы ФАД/ФАДН₂ составляют уже большую величину -0,12 В, что и обуславливает перенос протонов и электронов от никотинамидных ферментов к флавиновым. Этим объясняется и то, что электроны переходят через систему цитохромов в последовательности b-c-a и далее к ЦХО. Наиболее высоким (+0,82 В) является редокс-потенциал системы, которая составляет последний этап дыхательной цепи.

Перенос электронов и протонов в дыхательной цепи, также как и окисление различных веществ, сопряжен с процессами фосфорилирования, благодаря чему синтезируются макроэргические соединения, главным образом АТФ. Однако в этом случае фосфорилирование связано не с окислением определенных субстратов, а с переносом электронов по цепи дыхательных ферментов, независимо от того, от каких соединений электроны и протоны были отщеплены.

Термодинамическими расчетами установлено, что минимальная разность потенциалов, необходимая для превращения АДФ в АТФ, включая превращения всех остальных реагирующих веществ в их стандартных состояниях, составляет 0,17 В [29].

В дыхательной цепи есть три участка, на которых происходит образование молекул АТФ. Первая молекула АТФ образуется при переносе пары электронов от восстановленных форм никотинамидных ферментов на флавиновые ($\Delta V=0,2$ В). Вторая – при переносе электронов от восстановленного цитохрома b на цитохром c ($\Delta V=0,19$ В), третья – при переносе электронов от цитохрома c на ЦХО ($\Delta V=0,21$ В) [29].

Окислительное фосфорилирование в цепи дыхательных ферментов является главным источником энергии в организме.

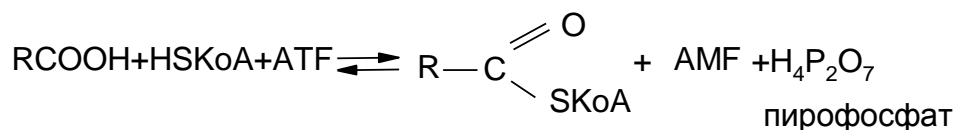
3.4 β -Окисление жирных кислот

β -Окисление – специфический путь катаболизма жирных кислот, при котором от карбоксильного конца жирной кислоты последовательно отделяется

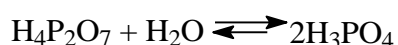
по 2 атома углерода в виде ацетил-кофермента А (ацил-КоА) [30]. Процесс метаболизма жирных кислот получил свое название потому, что реакции окисления жирной кислоты происходят у β -углеродного атома. Как показал Schreurs M с соавт. [31], реакции β -окисления и последующего окисления ацетил-КоА в ЦТК служат одним из основных источников энергии для синтеза АТФ по механизму окислительного фосфорилирования. β -Окисление жирных кислот происходит только в аэробных условиях, т.е. только с участием кислорода.

Жирные кислоты – химически инертные вещества и прежде чем вступить в различные реакции они должны быть активированы. Активация происходит посредством взаимодействия жирной кислоты с коферментом А, в результате чего образуется макроэргическая связь между остатком жирной кислоты

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ (ацилом) и коферментом А (HSCoA).



Реакцию катализирует фермент ацил-КоА-синтетаза. Выделившийся в ходе реакции пирофосфат гидролизуется ферментом пирофосфатазой с образованием фосфорной кислоты:

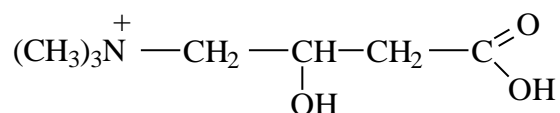


Выделение энергии при гидролизе макроэргической связи пирофосфата смещает равновесие реакции вправо и обеспечивает полноту протекания реакции активации [31].

Ацил-КоА синтетазы находятся как в цитозоле, так и в матриксе митохондрий. Эти ферменты отличаются по специфичности к жирным кислотам с различной длиной углеводородной цепи. Жирные кислоты, содержащие в цепи от 4 до 12 атомов углерода, проникают в матрикс митохондрий вследствие диффузии. Активация этих кислот происходит в матриксе митохондрий. Жирные кислоты с длиной радикала от 12 до 20 атомов

углерода активируются ацил-КоА синтетазами, расположенными на внешней мембране митохондрий.

В соответствии с данными Wonen A и соавт. [32] β-окисление жирных кислот происходит в матриксе митохондрий, поэтому после активации жирные кислоты транспортируются внутрь митохондрий с помощью аминокспирта карнитина:



в виде ацилкарнитина.

Реакция образования ацилкарнитина катализируется специфическими ферментами карнтинацилтрансферазами I.

Образовавшийся ацилкарнитин проходит через межмембранное пространство к наружной стороне внутренней мембраны и транспортируется с помощью карнтинацилкарнитинтранслоказы на внутреннюю поверхность внутренней мембраны митохондрий, где фермент карнтинацилтрансфераза II катализирует перенос ацила на внутримитохондриальный КоА (рис. 4).

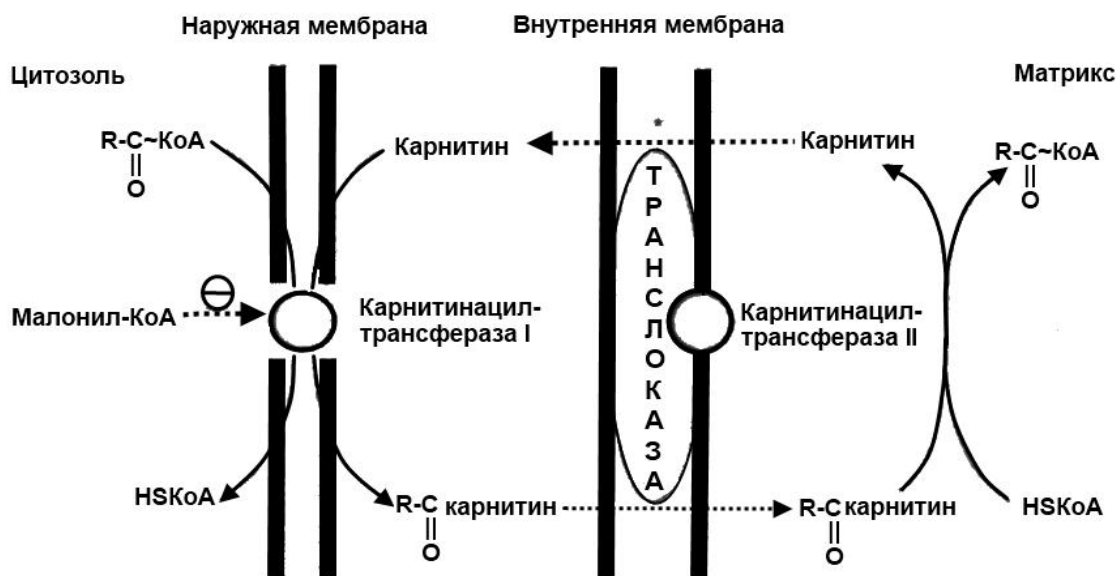
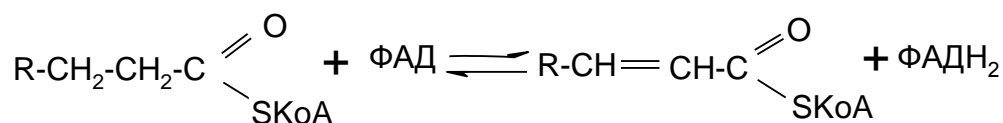


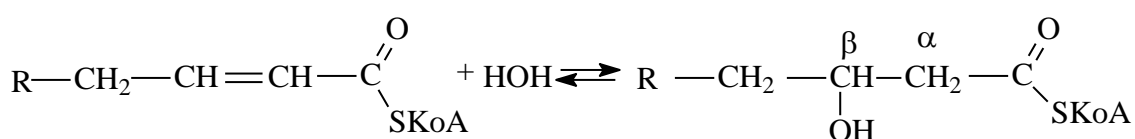
Рис. 4. Перенос жирных кислот с длинным углеводородным радикалом через мембраны митохондрий [32].

Таким образом, ацил-КоА становится доступным для ферментов β-окисления.

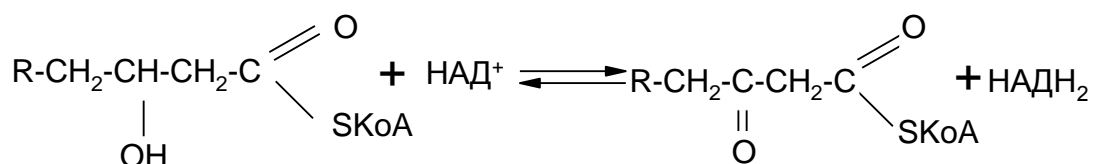
β -Окисление [33] начинается с дегидрирования ацил-КоА ФАД-зависимой ацил-КоА дегидрогеназой с образованием двойной связи между α - и β -атомами углерода в продукте реакции – еноил-КоА.



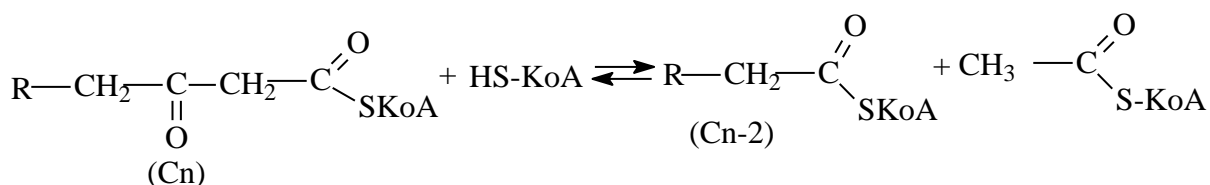
Восстановленный в этой реакции ФАДН₂ передает атомы водорода в цепь переноса электронов (ЦПЭ) на кофермент Q (убихинон). В результате синтезируются две молекулы АТФ. Следующей стадией β -окисления является гидратация (присоединение воды) по месту разрыва двойной связи в еноил-КоА



В результате реакции образуется β -гидроксиацил-КоА, который затем окисляется НАД⁺-зависимой дегидрогеназой в β -кетоацил-КоА.



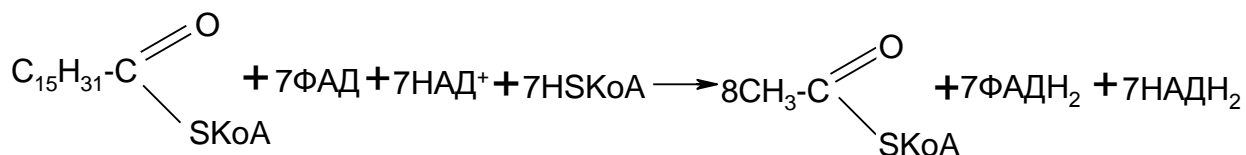
Восстановленный НАДН₂, окисляясь в ЦПЭ, обеспечивает энергией синтез 3-х молекул АТФ. Образовавшийся β -кетоацил-КоА подвергается тиолитическому расщеплению ферментом тиолазой. По месту разрыва связи С-С между α - и β -углеродными атомами присоединяется молекула кофермента А.



Таким образом, 4 реакции, составляющие цикл β -окисления, дают нам один остаток ацетил-КоА. Жирная кислота, укороченная на два атома углерода, опять проходит реакции дегидрирования, гидратации, дегидрирования, отщепления ацетил-КоА.

Цикл β -окисления будет повторяться с радикалом жирной кислоты до тех пор пока вся кислота не превратится в ацетильные остатки.

Eaton S [34] отмечает, что продуктами каждого цикла β -окисления являются ФАДН₂, НАДН₂ и ацетил-КоА. Хотя реакции в каждом «цикле» одни и те же, остаток кислоты, который входит в последующий цикл короче на два атома углерода. В последнем цикле окисляется жирная кислота из 4-х атомов углерода, поэтому образуются две молекулы ацетил-КоА, а не одна как в предыдущих. Суммарное уравнение β -окисления, например пальмитиноил-КоА может быть представлено следующим образом:



Выход АТФ в результате β -окисления пальмитиновой кислоты 28 молекул. 2 молекулы необходимо вычесть, т.к. на активацию жирной кислоты тратится энергия двух макроэргических связей. Окисление ацетил-КоА от пальмитиновой кислоты в цикле Кребса дает еще 80 молекул АТФ. Итак, при утилизации одной молекулы пальмитиновой кислоты синтезируется 106 молекул АТФ. Выигрыш в энергии при распаде жирных кислот значительно выше, чем при распаде углеводов или белков. Поэтому жиры, которые являются для нашего организма источником высших жирных кислот, представляют собой очень выгодную форму сохранения энергии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
2. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина. – 1992. – 288 с.
3. Биохимия: Учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: Медицина, 2003. – 779 с.

4. Тюкавнина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Доффа, 2010. – 578 с.
5. Коттон Ф., Уилкинсон Дж. Основы неорганической химии. – М.: Мир. – 1979. – 677 с.
6. Sears, Duane W. Structural and Functional Properties Hemoglobin. Biol. Chem. – 2007. – V. 282: с. 25917-25928.
7. Медицинская химия / В.А. Калибабчук, Л.И. Грищенко, В.И. Галинская и др.: под ред. В.А. Калибабчук. – К.: Медицина, 2008. – 400 с.
8. Садовнича Л.П., Хухлянсий В.Г., Циганенко А.Я. Биофизическая химия: Учебник. – К.: Вища шк. Главное изд-во, 1986. – 271 с.
9. Лян, Юге и соавт. Кристаллическая структура гемоглобина в дезоксиформе: аллостерический механизм гемоглобина с высоким сродством кислорода. Молекулярная биология 2010 313: с. 123-137.
10. Krebs H. “The History of the Tricarboxylic Acid Cycle” *Prespect Biol. Med.* – 1970. – p. 154-170.
11. Тюкавнина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия: – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
12. Lowenstein J. “Citric Acid Cycle: control and Compartmentation”, Dekker. New York. – 1969. – p. 133-139.
13. Stern J., Shapiro B., Stadtman E., Ochoa S. “Enzymatic synthesis of citric acid” *J. Biol. Chem.* – V. 193. – 1951. – p. 703.
14. Weinhouse S., Friedman B. “Metabolism of labeled 2-carbon acids in the intract raty” *J. Biol. Chem.* – V. 191. – 1951. – p. 707.
15. Metzler D. “The Enzymes” New York, Acad. Press v. 2 – 1960. – p. 295.
16. Breslow P. “Rapid Deuterium exchange in thiazolium salts” *J. Am. Chem. Soc.* V. 79. – 1957. – p. 1762.
17. Breslow P. “On the Mexanism of Thiamine Action. Evidence from studies of Model Systems” *J. Am. Chem. Soc.* V. 79. – 1957. – p. 1762.

18. Breslow P., Nells M. "Studies on Model Systems for Thiamine Action" J. Am. Chem. Soc. V. 81. – 1959. – p. 3080.
19. Кребс Г. «Преобразование энергии в живой клетке». – М.: Ин. литс. – 1959. – С. 137.
20. Ленинджер А. Основы биохимии. М. Мир. – 1985. – p. 477-507.
21. Yang P., Schwert G. Lactate Dehydrogenase. Effects of guanidination upon the properties of the enzyme. J. Biol. Chem. – V. 245., N 19. – 1970. – p. 4886.
22. Bond J., Francis S., Park J. An Essential Histidine in the Catalytic Activities of 3-phosphoglyceraldehyde Dehydrogenase. J. Biol. Chem. – V. 245., N 5. – 1970. – p. 1041.
23. Racker E. New Look at Mechanism in Bioenergetics. Academic. – New York. – 1976. – p. 246.
24. Neurath. The Enzymes. Acad. Press: New York. – 1960. – V.4. – p. 77.
25. Slater E. Flavins and Flavoproteins. Elsevier Publishing Company. Amsterdam. – 1966. – p. 141.
26. Kroger A., Klingenberg M. On the Role of Ubiquinone in Sanadi (ed.). Current Topics in Bioenergetics. V. II p. 152-190. Acad. Press int, New York, 1967.
27. Lester R., Crane F. The Natural Occurrence of Coenzyme Q and Related Compounds. J. Biol. Chem. – V. 234., N 8. – 1959. – p. 2169.
28. Keilin D. The History of Cell Respiration and Cytochromes. Cambridge University Press.: New York 1966. p. 129.
29. Эволюция биологических механизмов запасения энергии / В.П. Скулачев. – Соросовский образовательный журнал. - №5. – 1997. – С. 11-19.
30. Vance D.E., Vance J.E. Biochemistry of lipids, lipoproteins, and membranes. – Boston. – 2002. – 536p.

31. Schreurs M., Kuipers F., Van der Leij. Regulatory enzymes of mitochondrial beta-oxidation as targets for treatment of the metabolic syndrome. // *Obes Rev.* – 2010. – V. 11. – P. 380-388.
32. Bonen A., Chabowski A., Luiken J., Glatz J. Is membrane transport of FFA mediated by lipid, protein or both? Mechanisms and regulation of protein-mediated cellular fatty acid uptake: molecular, biochemical and physiological evidence. // *Physiology.* – 2007. – V. 22. – P. 15-29.
33. Shulz H. Oxidation of fatty acids in eukaryotes. In: *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes.* – Amsterdam. – 2008. – p. 131-154.
34. Eaton S. Control of mitochondrial beta-oxidation flux. // *Prog. Lipid Res.* – 2002. – V.41. – p. 197-239.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

Ацетил-КоА – ацетилкофермент А

ГДФ – гуанозиндифосфорная кислота

ДТР – дифосфотиамин

НАД⁺ - никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ⁺ - никотинамидадениндинуклеотид фосфат

НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида

ННв – гемоглобин

ННвО₂ – оксигемоглобин

ОВР – окислительно-восстановительные реакции

Сукцинил-КоА – сукцинилкофермент А

ФФ – флавиновые ферменты

ФАД – флавинадениндинуклеотид

ФАДН₂ – восстановленная форма флавинадениндинуклеотида

ФМН – флавинмононуклеотид

ЦПЭ – цепь переноса электронов

ЦТК – цикл трикарбоновых кислот

ЦХО – цитохромоксидаза

ЩУК – щавелевоуксусная кислота

АМФ – аденозинмонофосфат

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

GDF – гуанозиндифосфорная кислота

GTF – гуанозинтрифосфорная кислота

His – гистидин

ГЛАВА 4

КИСЛОРОД

4.1 Историческая справка

Процессы горения и дыхания издавна привлекали внимание учёных. Первые указания на то, что не весь воздух, а лишь «активная» его часть поддерживает горение, обнаружены в китайских рукописях VIII века. Много позже Леонардо да Винчи (1452-1519) рассматривал воздух как смесь двух газов, лишь один из которых расходуется при горении и дыхании [1]. Кислород был открыт в начале VII века голландским изобретателем К. Дреббелем (1572-1633 г.г.) при прокаливании селитры и использован им в изобретенной подводной лодке. Окончательное открытие двух главных составных частей воздуха – азота и кислорода, сделавшее эпоху в науке, произошло только в конце VIII века. Кислород получили почти одновременно К. Шееле (1769-1770 г.г.) путём прокаливания селитр (KNO_3 , NaNO_3), двуокиси марганца (MnO_2) и других веществ и Дж. Пристли (1774 г.) при нагревании сурика Pb_3O_4 и окиси ртути HgO (1772 г.). На основе широких экспериментальных исследований Лавуазье правильно объяснил горение и дыхание как процессы взаимодействия веществ с кислородом. Поскольку кислород входит в состав кислот, Лавуазье назвал его «охугене», т. е. «образующий кислоты» (от греческого *охýс* – кислый и *γεννάο* – рождаю; отсюда и произошло русское название «кислород») [2].

4.2 Физические свойства

Кислород – химический элемент VI группы периодической системы Д.И. Менделеева; атомный номер 8, атомная масса 15,9994. При нормальных условиях кислород – это газ без цвета, запаха и вкуса, сгущающийся при температуре $-182,98^\circ\text{C}$ и атмосферном давлении в бледно-синюю жидкость, которая при температуре $-218,7^\circ\text{C}$ затвердевает. При 0°C и 760 мм.рт.ст. 1 л кислорода весит 1,42897 г. Плотность жидкого кислорода составляет 1,1321 г/мл, плотность твердого – равна 1,4256 г/мл. Твердый кислород существует в нескольких кристаллических модификациях [3].

Природный кислород состоит из трех стабильных изотопов: ^{16}O (99,759%), ^{17}O (0,037%) и ^{18}O (0,204%). Конфигурация внешней электронной оболочки атома $2s^2 2p^4$; энергии ионизации кислорода: O^+ ; O^{2+} равны соответственно: 13,618; 35,118 эВ; электроотрицательность по Полингу 3,5 (наиболее электроотрицательный элемент после F); сродство к электрону 1,467 эВ; ковалентный радиус 0,066 нм. Молекула кислорода двухатомна. Существует также аллотропная модификация кислорода озон (O_3). Межатомное расстояние в молекуле O_2 составляет 0,12074 нм; энергия ионизации O_2 – 12,075 эВ; сродство к электрону – 0,44 эВ; энергия диссоциации – 493,57 кДж/моль, константа диссоциации (K_p) $p_{\text{O}_2}/p_{\text{O}_2}$ составляет $1,662 \cdot 10^{-1}$ при 1500 К, $1,264 \cdot 10^{-2}$ при 3000 К, 48,37 при 5000 К; ионный радиус O_2 (в скобках указаны координационные числа) 0,121 нм (2), 0,124 нм (4), 0,126 нм (6) и 0,128 нм (8). В основном состоянии (триплетное) два валентных электрона молекулы O_2 , находящиеся на разрыхляющих орбиталях px и py , не спарены, благодаря чему кислород парамагнитен (единственный парамагнитный газ, состоящий из гомоядерных двухатомных молекул); неэлектропроводен. Диэлектрическая проницаемость газообразного кислорода при 0°C равна 1,001, жидкого – 1,491. Молекулярная теплоемкость кислорода при 20°C составляет 6,989 кал/град. Энтропия в стандартных условиях равна 49,03 кал/град. Для атома кислорода сродство к электрону составляет 52 ккал/грамм-атом, а для молекулы – 22 ккал/моль. Ионизационный потенциал атома кислорода составляет 313 ккал, а ионизационный потенциал молекулы – 282 ккал. При действии ультрафиолетовых лучей молекулы кислорода распадаются на атомы. Кислород мало растворим в воде: при 20°C и атмосферном давлении в 1 мл воды растворяется 0,031 мл кислорода, а при 0°C – 0,049 мл, для сравнения приведены данные по растворимости в воде этанола 0,220, метанола 0,256, ацетона 0,231. Хорошими твердыми поглотителями кислорода являются платиновая чернь и активный древесный уголь. Благородные металлы в расплавленном состоянии поглощают значительное количество кислорода.

Способностью поглощать кислород обладают многие твердые металлы и оксиды, при этом образуются нестехиометрические соединения [4].

4.3 Химические свойства

Кислород отличается высокой химической активностью, образуя соединения со всеми элементами, кроме He, Ne и Ar. Атом кислорода в химических соединениях обычно приобретает электроны и имеет отрицательный заряд. Соединения, в которых электроны оттягиваются от атома кислорода, крайне редки (например, OF_2). С простыми веществами, кроме Au, Pt, Xe и Kr, кислород реагирует непосредственно при обычных условиях или при нагревании, а также в присутствии катализаторов. Реакции с галогенами проходят под действием электрического разряда или УФ-излучения. В реакциях со всеми простыми веществами, кроме фтора, кислород является окислителем.

С большинством элементов кислород реагирует непосредственно. Некоторые вещества (окись азота, гемоглобин крови, пирогаллол в щелочном растворе, соединения одновалентной меди и др.) уже при комнатной температуре с большой скоростью соединяются с кислородом воздуха. Выраженной способностью присоединять кислород обладают многие ненасыщенные органические соединения с двойной или тройной связями, альдегиды, фенолы [5]. Скорость реакций окисления сильно увеличивается при повышении температуры. Многие реакции окисления сильно ускоряются в присутствии катализаторов. Особо важную роль в качестве катализатора окислительных процессов играет вода. Характерной особенностью подавляющего большинства реакций окисления являются значительное выделение тепла. Окисление кислородом питательных веществ в клетках служит источником энергии живых организмов [6].

Молекулярный кислород образует три различных ионные формы, каждая из которых дает начало классу соединений: MeO_2 – супероксидам, Me_2O_2 – пероксидам, OF_2 – диоксигенильным соединениям. Молекула O_2

присоединяется как слабый лиганд к некоторым комплексообразователям Fe, Co, Mn, Cu. Среди таких соединений важное значение имеет гемоглобин, который осуществляет перенос кислорода в организме теплокровных. Реакции с кислородом, сопровождающиеся интенсивным выделением энергии, называются горением. Большую роль играют взаимодействие кислорода с металлами в присутствии влаги атмосферы – коррозия металлов, а также дыхание живых организмов и гниение. В результате гниения сложные органические вещества погибших животных и растений превращаются в более простые и в конечном счете в CO_2 и воду. С водородом кислород реагирует с образованием воды и выделением большого количества тепла (286 кДж/моль H_2). При комнатной температуре реакция идет крайне медленно, в присутствии катализаторов – сравнительно быстро: уже при 80-100 °С (эту реакцию используют для очистки H_2 и инертных газов от примеси O_2). Выше 550 °С реакция H_2 с O_2 сопровождается взрывом. Из элементов I группы наиболее легко реагируют с кислородом Rb и Cs, которые самовоспламеняются на воздухе, K, Na и Li реагируют с кислородом медленнее, реакция ускоряется в присутствии паров воды. При сжигании щелочных металлов (кроме Li) в атмосфере кислорода образуются пероксиды и супероксиды. С элементами подгруппы II-а кислород реагирует сравнительно легко, например, Ba способен воспламениться на воздухе при 20-25°C, Mg и Be воспламеняются выше 500 °С; продукты реакции в этих случаях – оксиды и пероксиды. С элементами подгруппы II-б кислород взаимодействует с большим трудом, реакция кислорода с Zn, Cd и Hg происходит только при более высоких температурах. На поверхностях Zn и Cd образуются прочные пленки их оксидов, предохраняющие металлы от дальнейшего окисления. Элементы III группы реагируют с кислородом только при нагревании, образуя оксиды. Компактные металлы Ti, Zr, Hf устойчивы к действию кислорода. С углеродом кислород реагирует с образованием CO_2 и выделением тепла (394 кДж/моль); с аморфным углеродом реакция протекает при небольшом нагревании, с алмазом и графитом – выше 700 °С. С азотом кислород реагирует лишь при температуре

выше 1200°C с образованием NO, который далее легко окисляется кислородом до NO₂ уже при комнатной температуре. Белый фосфор склонен к самовозгоранию на воздухе при комнатной температуре. Элементы VI группы S, Se и Te реагируют с кислородом с заметной скоростью при умеренном нагревании. Заметное окисление W и Mo наблюдается выше 400 °C, Cr - при значительно более высокой температуре. Кислород энергично окисляет органические соединения. Горение жидких топлив и горючего газа происходит в результате реакции кислорода с углеводородами [7].

4.4 Кислород в природе

Кислород является самым распространенным элементом на Земле. В атмосферном воздухе содержится 23,15 % (по весу) и 20,93 % (по объему) кислорода. Главная масса природного кислорода находится в связанном состоянии; количество атмосферного кислорода оценивается в $1,5 \cdot 10^{15}$ т, что составляет всего лишь 0,01 % от общего содержания кислорода в земной коре. Связанный кислород составляет около 6/7 массы водной оболочки Земли - гидросферы (85,82% по массе), почти половину литосферы (47% по массе), и только в атмосфере, где кислород находится в свободном состоянии, он занимает второе место после азота [8]. Известно более 1400 минералов, в состав которых входит кислород. Убыль кислорода в атмосфере в результате окисления, в том числе горения, гниения и дыхания, возмещается выделением кислорода растениями при фотосинтезе. Кислород входит в состав всех веществ, из которых построены живые организмы; в организме человека его содержится около 65%. Он входит в состав белков, жиров, углеводов, из которых построены все организмы в растительном и животном мире. Присутствие кислорода в воздухе является необходимым условием для основного жизненного акта – дыхания.

4.5 Кислород-органоген

Кислород относится к органогенам, которые составляют основу живых систем. Массовая доля кислорода в организме человека составляет 62,43 % (масс). Организму человека в состоянии покоя требуется кислорода 264 мл/минуту. За сутки его потребляется порядка 300 л, а при тяжелой работе потребность в кислороде в десятки раз больше. Кислород имеет исключительно большое биологическое значение. Роль кислорода в жизнедеятельности организма обусловлена наличием в нем неспаренных электронов, обладающих высокой реакционной способностью, потому кислород характеризуется высокими окислительными свойствами и являются своеобразным акцептором электронов в биологических системах [9]. От кислорода, в частности от его структуры и химических свойств, зависит все многообразие реакций, протекающих с потреблением кислорода в организме. Наряду с этим кислород участвует во всех видах обмена веществ. Следует отметить, что подавляющая часть клеточного фонда кислорода (от 80 до 90 %) используется в митохондриях, где функционирует система окислительного фосфорилирования. Кислород используется при пероксидном окислении ненасыщенных жирных кислот (ННЖК). Активатором перекисного окисления липидов (ПОЛ) служат свободнорадикальные формы кислорода. Кислородные радикалы – очень реакционноспособные частицы, которые спонтанно ускоряют цепные реакции пероксидного окисления ННЖК и реагируют с различными биомолекулами (белки, нуклеиновые кислоты и многие другие), вызывая нарушение их функций. Следует отметить, что накопление перекисей липидов при свободнорадикальном окислении разрушает мембраны эритроцитов, в связи с чем ослабляется дыхание и наступает гемолиз. Кроме того, с возрастом накопление пероксидов липидов ускоряет старение организма. Кислород в количестве 21-23 (в % от сухой массы белка) входит в состав белка, а также витаминов, гормонов, ферментов и других биологически важных веществ [9].

4.6 Активные формы кислорода

4.6.1 Общие сведения.

Ввиду большой прочности молекулы O_2 диссоциация ее на атомы при обыкновенной температуре ничтожно мала. Поэтому старое представление о том, что при окислении молекула кислорода расщепляется на атомы, которые присоединяются к окисляемому веществу, неверно; подобное течение реакций имеет место лишь при очень высоких температурах [10].

Русский химик А.Н. Бах и независимо от него немецкий химик К. Энглер (1897 г.) создали перекисную теорию окисления. Согласно этой теории при аутооксидации (самопроизвольное окисление при обыкновенной температуре) первичным актом является присоединение молекулы кислорода, как целого, с образованием перекисей (или «мольоксидов»), которые в дальнейшем разлагаются и передают свой кислород другим молекулам [11].

К активным формам кислорода (АФК) относятся супероксид (O_2^-), синглетный кислород, H_2O_2 и радикал гидроксила (OH^\cdot). В организме человека и животных первичным АФК служит супероксид, возникающий при одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода. Супероксид превращается в H_2O_2 под действием супероксиддисмутазы, а H_2O_2 неферментативно дает OH^\cdot в присутствии ионов Fe^{2+} или Cu^+ .



OH^\cdot – сильнейший окислитель (редокс-потенциал около +1,35 В), способный разрушить практически любое органическое вещество биологического происхождения. Одноэлектронное восстановление кислорода в принципе возможно за счет окисления веществ с редокс-потенциалом ниже или равным -0,15 В. Эволюцией были отобраны соединения, имеющие высокий кинетический барьер реакции с O_2 . Исключение составляют весьма реакционноспособные коферменты и простетические группы ферментов, действующие в начале и середине дыхательной цепи, в частности семихинон кофермента Q ($CoQH$). Будучи одноэлектронным переносчиком, $CoQH^\cdot$ иногда,

по-видимому, ошибается и передает электрон не своему естественному окислителю (цитохрому b_1), а молекулярному кислороду.

Главным источником АФК в клетках являются митохондрии. Обычно примерно 98% всего кислорода, поступающего в клетки, используется для окисления субстратов с образованием АТФ и выделением тепла, и лишь 2% используется в реакциях образования АФК [12], которое может значительно возрастать при усиленном поступлении кислорода в клетки или нарушении работы электронно–транспортной цепи митохондрий. АФК генерируются во всех частях клетки. Наибольший вклад вносит дыхательная цепь митохондрий, особенно при низкой концентрации АДФ. Важна роль и системы цитохрома P-450, локализованной в эндоплазматической сети. Участвуют ядерная мембрана и другие части клетки, при этом АФК часто возникают не только спонтанно, но и ферментативно (НАДФН-оксидаза дыхательного взрыва в плазматической мембране и ксантинооксидаза в гиалоплазме). АФК могут образовываться как в результате процесса «разобращения» на цитохроме P-450 (рис. 2), так и при окислении некоторых эндогенных субстратов.

Термин «АФК» шире, чем «свободные радикалы кислорода» ($\cdot\text{NO}$), так как кроме последних, включает также молекулы H_2O_2 , синглетный кислород O_2 , озон O_3 и гипохлорит HOCl .

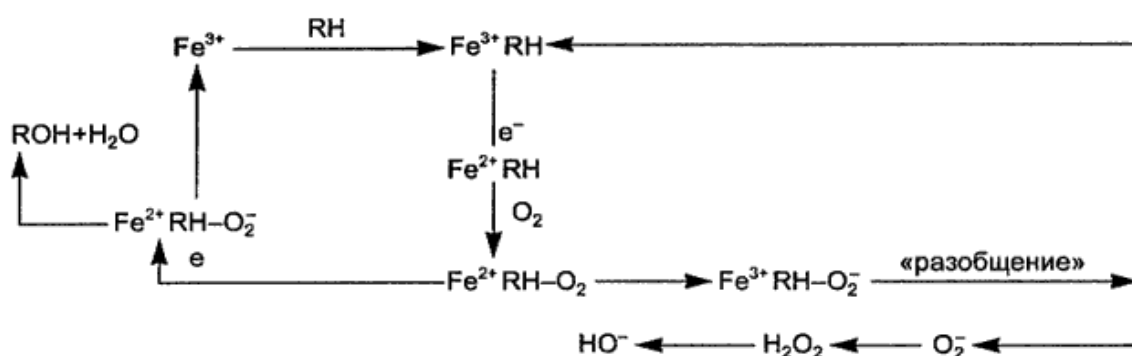


Рис. 1. Образование АФК в результате «разобращения» на цитохроме P-450.

Ю.А. Владимирова [13] выделяет три категории АФК: первичные, вторичные и третичные. Первичные АФК образуются при окислении некоторых молекул и обладают регуляторным или умеренным антимикробным действием. К ним относятся оксид азота NO , обладающий сосудорасширяющим

действием, и супероксид OO^- , судьба которого может быть весьма разнообразной. Обычно при помощи специализированного фермента супероксиддисмутазы (СОД) он превращается в перекись водорода H_2O_2 и в дальнейшем – в гипохлорит ClO^- . Оба эти соединения используются макрофагами для борьбы с бактериями. При недостаточной нейтрализации супероксида его избыток, взаимодействуя с NO , образует пероксинитрит или переводит трехвалентное железо (Fe^{3+}) в двухвалентное (Fe^{2+}), которое при взаимодействии с H_2O_2 , HClO и липоперекисями образует гидроксильный радикал OH^* или липоксильный радикал LO^* (рис. 3). Эти радикалы, как и пероксинитрит, представляют категорию вторичных радикалов, именно эта категория обладает сильным токсическим действием вследствие своей способности необратимо повреждать мембранные липиды, а также молекулы ДНК, углеводов и белков. При соединении вторичных радикалов с молекулами антиоксидантов и других легко окисляющихся соединений образуются третичные радикалы. Их роль может быть различной.



Рис.2. Категории АФК по Ю.А. Владимирову [13].

Концентрации АФК в тканях невысоки: H_2O_2 - 10^{-8} М, $\cdot\text{OH}$ - 10^{-11} М, $\text{HO}^- < 10^{-11}$ М. АФК вызывают образование органических гидропероксидов ROOH - ДНК, белков, липидов, а также малых молекул [14, 15]. ROOH

образуются и в реакции с обычным молекулярным O_2 при участии ферментов диоксигеназ или циклооксигеназ: $RH + O_2 \rightarrow ROOH$.

$ROOH$ по своей структуре подобны H_2O_2 ($R-O-O-H$ и $H-O-O-H$) и химически тоже активны, при последующем метаболизме они переходят в спирты, альдегиды, эпоксиды и другие окисленные соединения. Образование $ROOH$ называют перекисным окислением (пероксидацией).

4.6.2 Участие АФК в регуляции жизненных функций

На протяжении длительного времени в биологической и особенно медицинской литературе основной акцент делали на вредных эффектах АФК (в случае гиперпродукции повреждение липидов мембран клеток, дегенерация белков, углеводов и нуклеиновых кислот) [16], но АФК выполняют и позитивную функцию (выработка энергии, межклеточная сигнализация, фагоцитоз) [17] (рис. 3).

Эйкозаноиды – это гормоны, производные C_{20} -полиненасыщенных жирных кислот типа арахидоновой. Их разделяют на циклические (простаноиды) и линейные (прежде всего лейкотриены). Промежуточными метаболитами являются пероксиды (соответственно циклический эндопероксид ПГ G_2 и 5-НОО-арахидонат). Роль и значение простаноидов кратко описаны в литературе [18]. Кроме того, они защищают от повреждений клетки желудка, сердца и других органов [19]. Липоксигеназа образует первый лейкотриен A_4 – 5,6-эпоксид арахидоновой кислоты, который при гидратации переходит в лейкотриен B_4 , а при присоединении глутатиона – в лейкотриен C_4 . Лейкотриены, как и простаноиды, способствуют развитию воспаления (первично это полезная защитная реакция), при этом лейкотриен B_4 вызывает хемотаксис и активацию нейтрофилов; лейкотриен C_4 и его метаболит D_4 стимулируют сокращение гладких мышц [20, 21].

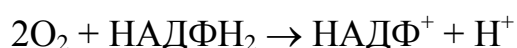
Роль кислородных метаболитов в биологических системах

Физиологические функции	Патофизиологические функции
<ul style="list-style-type: none">▪ поддержание структурного гомеостаза клеточных мембран▪ регуляция тонуса сосудов▪ торможение агрегации и сосудистой адгезии тромбоцитов▪ окислительное фосфорилирование и клеточное деление▪ реализация микробицидного, цитотоксического действия, реакции фагоцитоза;▪ поддержание клеточного и гуморального иммунитета▪ биосинтез гормонов, лейкотриенов, тромбоксана▪ детоксикация липофильных ксенобиотиков▪ образование хемотаксического фактора▪ индукция транскрипции генов▪ индукция апоптоза	<ul style="list-style-type: none">▪ цитотоксический эффект (мембранодеструктивное действие)▪ эндотелиальная дисфункция, нарушения микроциркуляции и реологии крови▪ интенсификация процессов ПОЛ▪ инактивация биологически активных молекул▪ нарушение синтеза гормонов, лейкотриенов, тромбоксана▪ ингибирование аэробного окисления и нарушение энергетического обмена▪ нарушения межклеточного взаимодействия▪ выработка провоспалительных цитокинов, индукция воспаления▪ повреждение генетического аппарата клеток▪ неопластическая трансформация клеток▪ индукция некроза

Рис. 3. Положительные и отрицательные эффекты АФК [17].

Серьезной проблемой для многоклеточных организмов является борьба с клетками-врагами. Важную роль в этом играют фагоциты (нейтрофилы и макрофаги), которые захватывают микроорганизмы, а затем убивают их, используя АФК в качестве основного оружия [22], повреждающего макромолекулы и мембраны путем их оксидативной модификации (ОМ). Макрофаги разрушают поврежденные, старые или иммунологически несовместимые клетки, а также способствуют уничтожению злокачественных

клеток и клеток, пораженных вирусами. Остеокласты (специализированные макрофаги) применяют АФК для разрушения кости – обязательного условия ее обновления. Во всех этих случаях клетки-защитники быстро поглощают большое количество O_2 (дыхательный взрыв) и затем используют его для образования АФК при помощи расположенной в плазматической мембране НАДФН-оксидазы дыхательного взрыва:



Важное значение АФК для защиты от бактерий доказывается тем, что при инактивирующей мутации этого фермента возникает хронический септический грануломатоз: фагоцитированные микроорганизмы остаются живыми, что приводит к повторным хроническим инфекциям и чревато сепсисом. H_2O_2 используется также для окисления галоген-анионов: в нейтрофилах – Cl^- – для образования мощного окислителя гипохлорита $HOCl$, также убивающего бактерии, а в щитовидной железе – I^- , что необходимо для синтеза гормонов иодтиронинов.

В последнее время обнаружены новые функции АФК – регуляторные [23, 24]. АФК стимулируют накопление в клетке вторых посредников – циклонуклеотидов: цАМФ и цГМФ, при этом последний образуется в результате активации NO^- (но не другими АФК) гиалоплазматической гуанилилциклазы. АФК вызывают накопление ионов Ca^{2+} в цитозоле и стимуляцию фосфорилирования белков в результате активации протеинкиназ (особенно протеинкиназы С) и протеинтирозинкиназ и ингибирования протеинфосфатаз; активируют белок Ras, играющий важную роль в передаче сигналов в ядро клетки. В пользу того, что АФК сами могут прямо выполнять функции вторых посредников гормонов, свидетельствуют накопление АФК при воздействии факторов роста клеток, цитокинов, инсулина, паратиринина, витамина D_3 , модификация эффектов этих гормонов под влиянием АФК и их снижение или блокада антиоксидантами. АФК и липидные $ROOH$ в низких субтоксических концентрациях индуцируют такие процессы, как экспрессия генов (в том числе генов раннего ответа и других протоонкогенов) и деление

клеток. H_2O_2 , накапливающаяся при инвазии вирусов и бактерий, активирует транскрипционный фактор NF- κ B, что приводит к индукции ряда цитокинов и иммунных рецепторов и в результате к иммунным и воспалительным ответам, а также к индукции белков острой фазы и адгезии (последние способствуют выходу лейкоцитов в ткани, что важно при воспалении). Очевидно, роль АФК в защите организма шире, чем предполагалось ранее: она включает не только фагоцитоз опасных клеток, но и запуск других воспалительных реакций и иммунных процессов.

4.6.3 Токсичные АФК. Повреждающее действие АФК

Повреждающее действие АФК на клетки прослеживается в условиях, способствующих их избыточному образованию. Классическим примером может служить реперфузия миокарда после периода ишемии, сопровождающаяся развитием повреждений, сопоставимых по степени с возникшими в результате самой ишемии. Механизм образования АФК при реперфузии, вероятно, обусловлен созданием условий, благоприятствующих образованию вторичных радикалов [25]. Во время ишемии парциальное давление кислорода в кардиомиоцитах резко снижается, и это сопровождается переходом окисленных атомов железа (Fe^{3+}) в восстановленные (Fe^{2+}), а также повышением активности ксантиноксидазы. Оба эти компонента при появлении в цитоплазме больших количеств кислорода в начале реперфузии резко активируют образование OH^* , и возникающее под действием этого радикала повреждение клеточных структур может приобретать необратимый характер, что вызывает развитие апоптоза [26]. Хорошо известно, что повреждающее действие токсических доз изопротеренола или адриамицина также реализуется посредством усиленного образования АФК.

4.6.4 Кислородный взрыв

Наиболее яркое функциональное проявление стимуляции фагоцитов - формирование так называемого «кислородного взрыва» (КВ), обусловленного

активацией НАДФН-зависимой оксидазы. [27]. Активация фагоцитов сопровождается существенными морфологическими, биохимическими и биофизическими перестройками клеток [28]. Наиболее яркий результат взаимодействия фагоцитов с различными стимуляторами-усиление метаболизма [29], миграции, адгезии, дегрануляции [30] и т.д. В конечном счете резко увеличивается потребление клетками кислорода, увеличивается потребление клетками глюкозы, активность ферментов гексозомонофосфатного шунта, образование активных форм кислорода (АФК) и других прооксидантов, продуктов активации липо- и циклооксигеназ и др. [31]. Внезапность и скорость, с которыми развиваются данные реакции, послужили поводом назвать это явление «кислородным, или респираторным взрывом». Так, нестимулированные, исходные клетки потребляют относительно небольшое количество кислорода, приблизительно 1 нмоль O_2 /(мин· 10^7 клеток). Но уже через несколько секунд после взаимодействия с определенным стимулом потребление кислорода увеличивается в 50 – 100 раз.

АФК вызывают оксидативную модификацию (ОМ) нуклеотидов и нуклеиновых кислот, особенно ДНК. Это приводит к гидропероксидам ROOH (так, из тимина образуется 5- CH_2OOH -урацил), а затем к гидроксипроизводным ROH или $R(OH)_2$, основными из которых являются 8-ОН-2'-дезоксигуанозин и тимингликоль (их определение в тканях и моче используют как индексы ОМ ДНК) [32]. ОМ белков также вызывает образование в организме ROOH, а затем ROH (о- и m-тирозины), $R(OH)_2$ (ДОФА), карбониллов и других окисленных производных; образуются и димеры (дитиризины); происходит также аутооксидативное гликозилирование белков [33].

ЛИТЕРАТУРА

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ:

1. <http://bse.chemport.ru/kislород.shtml> (история открытия кислорода).
2. Большая советская энциклопедия / под ред. Б.А. Введенского. Т. 21. – Москва. – 1993 г. – С. 142-144.

3. Современная украинская энциклопедия. Т. 6. – Харьков: «Рипол-Классик», 2004. – 416 с.
4. www.xumuk.ru/encyklopedia/1990.html (физические свойства).
5. Губский Ю.І. Біологічна хімія. – Київ – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 656 с.
6. Равдель А.А., Пономарева А.М. Краткий справочник физико-химических величин - СПб.: «Иван Федоров», 2003 - 240 с.
7. Калинин Ф.Л., Лобов В.П., Жидков В.А. Справочник по биохимии. – Киев: «Наукова думка», 1991 – 1016 с.
8. Большая советская энциклопедия / под ред. Б.А. Введенского. Т. 21. – Москва. – 1993 г. – С. 146.
9. Сыровая А.О. Биогенные элементы: медицинские аспекты / А.О. Сыровая, Л.П. Шапарева, Е.Р. Грабовецкая, Л.Г. Шаповал. – Харьков. – 2012. – ХНМУ. – 152 с.
10. Большая советская энциклопедия / под ред. Б.А. Введенского. Т. 21. – Москва. – 1993 г. – С. 145.
11. Оксигеназно-пероксидазная теория Баха и Шода и её современные эквиваленты: изменение и постоянство в научном мышлении на примере нашего понимания роли воды, перекиси и кислорода в функционировании редокс-ферментов / П. Николлс // Биохимия. — 2007. —Т. 72. — № 10. — С. 1278—1287.
12. Скулачев ВП. Феноптоз: запрограммированная смерть организма. Биохимия 1999; 64 (12): 1679–1688.
13. Владимиров ЮА. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН 1998. – (7). – С. 43–51.
14. Free Radicals in Biology and Medicine by V.Halliwell and M.C.Gutteridge. Oxford University Press, 2000
15. Krötz, F., Sohn, H.Y., Gloe, T., Zahler, S., Riexinger, T., Schiele, T.M., Becker, B.F., Theisen, K., Klauss, V., Pohl, U. (2002) NAD(P)H oxidase-

- dependent platelet superoxide anion release increases platelet recruitment, *Blood*, 100, 917—924
16. Москалева Е.Ю. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель / Е.Ю. Москалева, С.Е. Северин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — № 2. — С. 2—14.
 17. Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований / А.А. Красновский // Биохимия. — 2007. — Т. 27. — Вып. 10. — С. 1311—1331.
 18. Guzik, T.J., Korbut, R., Adamek-Guzik, T. (2003) Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54 (4), 469—487.
 19. Варфоломеев С.Д. Простагландины - новый тип биологических регуляторов // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 1. С. 40-47
 20. Трифионов Е.В. Пневмапсихосоматология человека. Русско-англо-русская энциклопедия, 15-е изд., 2012.
 21. http://medbiol.ru/medbiol/cell_sign3/0000146b.htm (Биология и медицина. АА (арахидоновая кислота) и ее продукты)
 22. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. 1991. Т. 29.
 23. Suzuki Y.J., Forman H.J., Sevanian A. // *Free Radical Biol. Med.* 1996. Vol. 22, № 1/2. P. 269-285.
 24. Lander H.M. // *FASEB J.* 1997. Vol. 11, № 1. P. 118-124.
 25. Скулачев ВП. Феноптоз: запрограммированная смерть организма. *Биохимия* 1999; 64 (12): 1679—1688.
 26. Ферментативные механизмы апоптоза / А.А. Мойбенко и др // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2005. — № 3. — С. 17—26.

27. Takahashi R., Edagisshe K., Sato E.F., Jnoe M., Matsuno T., Vtsumi K. // Arch. Biochem. and Biophys. 1991. V. 285. N 2. P. 325.
28. Leslie R.G. // Recent Developments of Clinical Immunology. N.Y.: Elsevier Sci. Publ., 1984. P. 77.
29. Morel F., Doussier J., Vignains P.V. // Europ. J. Biochem. 1991. V. 201. N 3. P. 523.
30. O'Flaherty J.T., Showell Y.J., Becker F.L, Ward PA. // Amer. J. Pathol. 1979. V. 95. N 3. P. 434.
31. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1983.
32. Wiseman H., Halliwell B. // Biochem. J. 1996. Vol. 313, № 1. P. 17-29.
33. Малая медицинская энциклопедия. — М.: Медицинская энциклопедия. 1991—96 гг.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АФК – активные формы кислорода
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
Kp – константа диссоциации
M – молярная концентрация (моль/л)
мм.рт.ст. – миллиметров ртутного столба
НАДФН – никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты
ОМ – оксидативная модификация
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СОД – супероксиддисмутаза
УФ – ультрафиолет

ГЛАВА 5

МЕДИЦИНСКИЙ КИСЛОРОД

Атомарный кислород широко используется в различных областях медицинской науки. И это мощное вещество можно получать из воздуха [1]!

В природе кислород присутствует в различных формах: кислород, который нас окружает и, которым мы дышим, присутствует в виде двухатомных молекул – O_2 ; озон (O_3) образуется в верхних слоях атмосферы Земли. Связанный кислород находится на поверхности планеты – в земной коре, а также в виде соединений с другими элементами и составляет 47 % от массы земной коры (является самым распространенным элементом). В свободном (не связанном) состоянии кислород локализуется в земной атмосфере и составляет 21 % по объему (или 23 % по массе), а также в гидросфере (моря и океаны) Земли, где составляет 86 - 89 % по массе с учетом растворенных в воде солей.

Одноатомный кислород и является атомарным кислородом. В природе атомарный кислород долго не существует, так как он обладает очень высокой реакционной способностью. Но, в присутствии большого количества ультрафиолетового излучения, молекулы O_2 могут легко распадаться, образуя атомарный кислород. Высокую реакционную способность атомарного кислорода отмечали ученые, обнаружив, что атомарный кислород реагировал с органическими материалами космических кораблей, постепенно их повреждая [1]. Исследователи не только изобрели методы защиты от атомарного кислорода, они также открыли способы использования потенциально разрушительной силы атомарного кислорода. Атомарный кислорода был создан в лабораторных условиях при расщеплении молекулы O_2 с образованием одноатомного кислорода, известного как атомарный кислород (O) [1].

При изучении влияния атомарного кислорода стало известно, что его способность изменять химические свойства поверхностей путем удаления

органических веществ, может быть, например, использована для удаления углеводов, сложно удаляемых с использованием обычных химических веществ. Атомарный кислород нашел широкое применение в биомедицинской практике. Однако, многие аспекты его использования требуют дальнейшего изучения. Атомарный кислород использовали для структурирования поверхности полимеров, которые могут использоваться в костной хирургии (ортопедии). Гладкая поверхность полимера обычно препятствуют адгезии с клетками кости, а при использовании атомарного кислорода можно создать поверхность, на которой повышается адгезия. Атомарный кислород можно использовать для удаления биологических загрязнений с хирургических имплантатов. Даже использование современных методов стерилизации, не всегда позволяет удалить с имплантатов органические остатки бактериальной клетки (эндотоксины), которые вызывают постимплантационные воспалительные реакции. Воспалительные реакции являются одной из основных причин, вызывающих болевой синдром и возможные осложнения у пациентов. Атомарный кислород позволяет очищать имплантаты и удалять следы органических материалов, что значительно снижает риск послеоперационных воспалений. Атомарный кислород также используют в технологии сенсорного определения глюкозы и мониторинга других биомедицинских показателей. С этой целью используют акриловые оптические волокна, текстурированные атомарным кислородом, которые позволяют отфильтровывать эритроциты, обеспечивая эффективный контакт сыворотки крови с химическими сенсорами.

5.1. Обоснование применения кислорода в медицинских целях

Здоровье человека не возможно без важнейшего элемента в природе – кислорода. Для поддержания жизненно важных функций организма кислород является важнейшим субстратом. С давних времен кислород широко используется в медицинской практике для лечения патологических состояний.

- 1662 г. положено начало гипербарической медицине: английский врач Henshaw в лечении больных с заболеваниями органов дыхания и желудочно-кишечного тракта использовал камеру из дерева, воздух в которую нагнетался мехами музыкального инструмента [2];
- 1774 г. – учеными из Англии и Швеции был открыт кислород (J. Priestley., C. Scheele) [3];
- 1775 г. – J. Priestley, (англ.) впервые высказал идею о возможности лечебного применения кислорода [3];
- 1777 г. – А. Лаувазье постулировал факт, что источником энергии в организме являются процессы кислородного окисления пищевых веществ; отметил параллелизм изменений потребления кислорода и теплопродукции после приема пищи. Лаувазье и Сеген отметили, что зависимость между интенсивностью доставки кислорода к тканям и теплопродукцией отсутствовала: «... количество витального воздуха, поглощаемого животными, помимо очень маленьких колебаний, всегда одно и то же...» [3];
- 1780 г. – французский врач F. Chaussier рекомендовал применять кислород для оживления новорожденных, родившихся в асфиксии [2];
- в конце XVIII в. был основан пневматический институт в Англии, основными направлениями работы являлись изучение ингаляционного метода применения газов в медицине, в т.ч. кислорода; разработка аппаратуры и показаний для кислородной терапии [2];
- в начале XIX в. кислородную терапию начали применять для лечения не только асфиксии, но и других заболеваний [2];
- в 40-х гг XIX в. – Ю.Либих предположил, что обмен веществ регулируется процессом дыхания [3];
- во второй половине XIX в. кислородная терапия получила широкое распространение; введены в практику баллоны со сжатым кислородом [4];

- В конце 30-х годов 20 века были разработаны методы получения чистого кислорода [4];
- В конце 60-х годов прошлого века «чистый» кислород под повышенным давлением начали широко использовать в клинической медицине [4]
- во второй половине XX в. начато серийное производство аппаратов и устройств для кислородной терапии – концентраторов кислорода (приборов работающих по принципу "молекулярного сита", отделяющих кислород из окружающего воздуха);
- в 60-х гг XX в. академик Н. Н. Сиротинин изобрел рецепт приготовления кислородного коктейля о чем доложил на заседании кислородного комитета в Минздраве Украины 1963 г. (повышенное содержание кислорода в крови достигается за счет разницы между в концентрации медицинского кислорода (99 %) и содержания кислорода в венозной крови (16 – 18 %)) [5];
- 1975 г. – метод гипербарической оксигенации (ГБО) в промышленно развитых странах развивался как раздел подводной медицины, а в СССР введен в клиническую практику как самостоятельный лечебный метод [4];
- 1979 г – в 1-ом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова начата совместная работа кафедры пропедевтики внутренних болезней и межклинической лаборатории гипербарической оксигенации (под руководством академика В.Х. Василенко). Работа была направлена на поиск показаний и противопоказаний к применению метода, выбор оптимальных комплексов и режимов ГБО [5];
- 1993 г. – В Украине было регламентировано применение кислорода в лечебных целях методом ГБО (Приказ МОЗ Украины № 134 от 9.06.93 г. "О расширении и совершенствовании метода баротерапии на Украине") [4];

- 19-21.09.1994 – проходила Первая европейская согласительная конференция по ГБО, г. Лиль, Франция. Обсуждались вопросы клинических показаний к ГБО, организационные аспекты бароцентров, вопросы обучения и подготовки персонала, а также проблемы организации клинических и фундаментальных исследований в области баромедицины [4];
- 1996 год – шведский ученый Antony Van der Valk предложил альтернативное средство антиоксидантной защиты – метод немедикаментозной терапии синглетным кислородом в виде ингаляций и активированной воды. С 2000 года для данного вида терапии используется оборудование «МИТ-С» («Мединтех»), производительностью не менее 30 л/час для получения синглетно-кислородной смеси (используется в виде ингаляций, внутрисполостных орошений и коктейлей) [6];
- 2004 г. – принят «Европейский кодекс качественной практики для ГБО» и состоялась седьмая согласительная конференция, которая рассмотрела основные медицинские проблемы ГБО. Эти документы являются рекомендациями для разработки национальных стандартов оказания медицинской помощи методом ГБО в странах Евросоюза [7-9].

Часто причиной развития патологически состояний и осложнений является нарушение энергетических ресурсов организма [5]. Энергия, образующаяся в результате биологического окисления, используется для пластических целей и полноценной функциональной активности органов и систем. В осуществлении процесса биологического окисления большую роль играет поступление в организм кислорода, доставка кислорода клеткам и интенсивность утилизации. При нарушении какого-либо процесса, возникает дисбаланс между фактически потребляемым клеткой количеством кислорода и необходимым – развивается гипоксия.

Кислородная недостаточность, или гипоксия – состояния, при которых к тканям и органам поступает недостаточное количество кислорода. Гипоксия в

клинике является обязательным компонентом большинства поражений аппарата внешнего дыхания, системы кровообращения и красной крови, а также центральной нервной системы и эндокринных желез, которые регулируют активность метаболизма в организме. Головной мозг и миокард чрезвычайно нуждаются в кислороде и очень чувствительны к нарушениям его доставки. Являясь доминантой многих стрессовых воздействий, выраженная гипоксия очень часто определяет тяжесть, а следовательно, и прогноз того или иного заболевания. Возможность эффективного воздействия на уже развившуюся кислородную недостаточность или предупреждение ее при различных экстремальных состояниях является основой благоприятного исхода острых и хронических заболеваний [10].

При обычных условиях окружающей среды различают 4 типа гипоксических состояний: гипоксический, циркуляторный, гемический и гистотоксический. По мнению авторов, в клинике внутренних болезней практически всегда отмечают сочетание 2 и 3 форм [5].

Гипоксический синдром (кислородная недостаточность) развивается при многих патологических состояниях, сопровождающихся нарушением кровоснабжения в области патологических изменений, в результате чего эритроциты не поставляют достаточное количество кислорода в клетку и, следовательно, развивается гипоксия, которая сопровождает различные хронические заболевания; воспалительные процессы. Однако, гипоксический синдром может развиваться у практически здоровых людей, которые недостаточно находятся на свежем воздухе, ведут малоподвижный образ жизни [4,5].

Кислород в медицине применяется с целью восполнения его дефицита в тканях и лечения гипоксии. Под влиянием ингаляций кислорода повышается его напряжение в альвеолярном воздухе и в плазме крови, возрастает концентрация оксигемоглобина в артериальной крови, снижается метаболический ацидоз, изменяется режим вентиляции. При кислородной терапии уменьшается катехоламинемия, что сопровождается нормализацией

артериального давления и ритма сердечных сокращений. Местное применение кислорода улучшает репаративные процессы, способствует нормализации трофики тканей [11,12].

Для предотвращения гипоксических состояний применяют различные виды кислородной (биоокислительной) терапии, основанные на применении кислорода, озона, перекиси водорода. Повышение концентрации кислорода в тканях вызывает гибель микроорганизмов, приводит к повышению иммунитета. В медицине кислород применяется в лечебной практике для обогащения дыхательных газовых смесей при легочных, сердечных и других заболеваниях, при затрудненном дыхании. Подкожное введение кислорода является эффективным средством лечения таких тяжелых заболеваний, как гангрена, тромбоз, тромбофлебит, слоновость, трофические язвы [6].

Кислород используется:

- в оксигенаторах;
- для создания дыхательных смесей и для дыхания чистым кислородом;
- в смесях для наркоза и для выведения из наркоза;
- в палатах со специальным микроклиматом;
- при изготовлении кислородных коктейлей;
- при выращивании микроорганизмов на парафинах нефти;
- для создания нейтральной среды при проведении лапароскопических (полостных) операций и при лечении ожоговых больных;
- для заправки оксигенаторов (кислородных масок, подушек и т.д.);

В экологии кислород используют в процессе очистки (озонирования) питьевой воды; при продувке сточных вод кислородом; обезвреживании (окислении) химически активных отходов в очистных установках; в процессе очистки сточных вод (добавление чистого кислорода поддерживает биологические процессы в установках, используемых для очистки сточных вод; предотвращает выделение запахов из канализационных систем. Недостаточное количество кислорода при очистке сточных вод, может приводить к

недостаточной очистке или к анаэробному разложению веществ с выделением неприятных запахов).

В пищевой промышленности кислород зарегистрирован в качестве пищевой добавки E948, как упаковочный газ; в фармацевтической промышленности кислород используется при запайке ампул с помощью газовых горелок.

Действие кислородотерапии направлено на коррекцию гипоксемии (восстановление нарушенного транспорта O_2) за счет повышения концентрации O_2 , связанного с гемоглобином в крови, в результате чего увеличивается доставка кислорода к жизненно важным органам.

Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию и легочно-сосудистое сопротивление (гипоксическая вазоконстрикция зависит, преимущественно, от парциального давления кислорода (P_aO_2) в альвеолярном воздухе), вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается почечная вазоконстрикция и возрастает экскреция натрия. Кроме того, кислородотерапия приводит к уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и синтеза протеинов матрикса. Повышенные концентрации O_2 усиливают бактерицидную активность нейтрофилов за счет увеличения продукции супероксид радикалов [13].

С целью компенсации дефицита O_2 , в результате гипоксии эндогенного или экзогенного характера применяются гипероксические газовые смеси, которые незаменимы при неотложных медицинских состояниях [14]. В результате высокой окислительной способности кислорода, отмечают как положительный, так и отрицательный эффект: в реакции окислительного фосфорилирования, включается около 90% потребляемого кислорода; наряду с этим постоянно протекают процессы генерации активных форм кислорода (АФК) и их производных, которые могут отрицательно влиять на клетку. Для понимания клеточных и молекулярных механизмов изменений автор изучала эффекты измененных газовых сред *in vitro* на эндотелиальных клетках (ЭК). Учитывая, что ЭК имеют различную локализацию в организме и находятся в

условиях различного содержания кислорода и, следовательно, обладают механизмами коррекции своих функций и адаптации к изменяющимся условиям среды. Изучение эффектов газовых сред на ЭК позволило получить представление о влиянии измененной газовой среды на высокодифференцированные клеточные популяции на уровне отдельных клеток. Использование клеточных моделей позволило не только оценить влияние газовых смесей с повышенным или пониженным содержанием кислорода на функционирование клеток, но и изучить молекулярные механизмы ответа клеток на изучаемый стимул [14].

Нарушение свободнорадикальных реакций является универсальным, неспецифическим механизмом патогенеза, который лежит в основе развития разнообразной патологии. От оксидативного повреждения могут страдать различные органы и ткани. Легкие являются наиболее уязвимыми, так в них интенсивно проходят свободнорадикальные реакции. Кроме того, они непосредственно контактируют с молекулярным кислородом - инициатором окисления, а также оксидантами, которые содержатся в атмосферном воздухе (оксиданты табачного дыма, диоксид азота, серы, пыль, микроорганизмы и др.). Свободные радикалы, которые повреждают клеточные структуры, стимулируют процесс образования атеросклеротических бляшек в коронарных и мозговых сосудах, ускоряя процессы старения организма, за счет усиления процессов пероксидации липидов и изменений качественных характеристик липопротеидов с их накоплением в пенистых клетках, что является основой атеросклеротического поражения сосудов при сахарном диабете (СД). Развитие оксидативного стресса способствует возникновению эндотелиальной дисфункции, вызывает усиление выработки биологически активных веществ (эндотелинов), которые повышают проницаемость сосудов, вызывают вазоконстрикцию. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии ишемической болезни сердца, в нарушении кровообращения различных органов. Следствием «оксидативного стресса» является нарушение реологических свойств крови. Избыточные свободные радикалы влияют на

состояние мембран эритроцитов, приводя к их деформации, изменяется «текучесть» крови и осмотическая стойкость эритроцитов. Избыточное образование свободных радикалов нарушает гидрофобные связи макромолекул сосудистой стенки, а также островков Лангерганса. При этом возникает разобщение окислительного фосфорилирования, лабильзация лизосом, наконец обуславливает снижение синтеза проинсулина и гибель β -клеток. Нарушения метаболизма ω - β -жирных кислот приводит к увеличению продукции эндотелина-I, ангиотензина-II, угнетению активности NO-синтетазы, продукции простагландина I₂ и способствует дисфункции эндотелия, что приводит к усилению вазоконстрикции и развитию артерио-венозного шунтирования. Следствием этих изменений является уменьшение кровотока в капиллярах. Контролирует интенсивность протекания свободнорадикальных реакций в организме человека антиоксидантная система защиты. При нормальных условиях сохраняется равновесие в системе окислители - антиоксиданты. Нарушение этого баланса в пользу усиленной генерации окислителей приводит к развитию так называемого «оксидативного стресса», который проявляется чрезмерным и долговременным образованием большого АФК и развитием относительной недостаточности системы антиоксидантной защиты вследствие последовательного присоединения электронов к молекулярному кислороду [6,14].

Отсутствие механизмов, которые обеспечивают запасание кислорода в организме человека, обусловлено обилием кислорода в атмосферном воздухе на раннем этапе эволюционного развития человека. При внезапном прекращении поступления кислорода извне, общий запас кислорода в организме человека (составляет около 2640 мл), позволяет обеспечить жизненно необходимые функции в течение нескольких минут (табл.1) [12].

Одним из свойств кислорода является его способность вступать в реакцию практически со всеми элементами. В результате окисления кислородом атомов водорода, которые входят в состав углеводов и жиров, поступающих в организм человека с пищей, освобождается энергия, необходимая для:

- функционирования внутренних органов;
- совершения работы;
- поддержания температуры тела, оптимальной для работы ферментов;
- создание условий, необходимых для поддержания метаболических процессов в организме;
- участия в пластических процессах в организме человека.

Таблица 1

Запасы кислорода в организме человека [12]

№ п/п	Запас кислорода в различных органах и тканях человека	Абсолютное количество, мл	Абсолютное количество, %
1	Легкие	900	34,1
2	Кровь	1160	43,9
3	Жидкость межтканевого пространства	245	9,3
4	Миоглобине	335	12,7
5	Общий запас кислорода	Около 2640	100

Безкислородное окисление (гликолиз) играет второстепенную роль.

Количество потребляемого кислорода, а также его доставки и использования тканями зависит от интенсивности выполняемой организмом работы. Зависимость выработки энергии в организме человека от интенсивности выполняемой работы и количества потребляемого внутренними органами кислорода представлена в таблицах 2,3.

Как видно из представленных данных, при переходе из состояния покоя в состояние движения необходимо затратить большее количество энергии и, соответственно, больший объем кислорода. Таким образом, увеличение интенсивности работы, выполняемой организмом, возможно при условии увеличения доставки кислорода в организм.

Таблица 2

Зависимость выработки энергии от количества потребляемого кислорода в организме человека [12]

№ п/п	Состояние организма	Количество ккал в минуту	Потребление кислорода, л/мин (при $t=0^{\circ}\text{C}$, $P=760$ мм рт.ст.)
1.	Покой в кровати натошак	1,15	0,240
2.	Сидение	1,44	0,300
3.	Стояние	1,72	0,360
4.	Ходьба со скоростью 3,2 км/ч	3,12	0,650
5.	Ходьба со скоростью 6,4 км/ч	3,76	1,200
6.	Быстрый бег	9,60	2,000
7.	Интенсивная физическая работа	14,20	3,000 – 4,000

Таблица 3

Зависимость количества потребляемого внутренними органами человека кислорода в зависимости от их функционального состояния [12]

№ п/п	Орган	Потребление кислорода, мл/мин на 1 кг органа	
		В покое	При напряженной работе
1.	Сердце	35,0	350
2.	Желудочно-кишечный тракт	18,0	36
3.	Почки	85,0	840
4.	Печень	15,2	50
5.	Слюнные железы	40,0	160
6.	Мускулатура	4,0	32

Следует отметить, что существуют различия в механизмах обеспечения организма кислородом в норме и при патологических состояниях. При увеличении интенсивности нагрузки, доставка кислорода (обеспечение энергией) у здорового человека осуществляется за счет активации компенсаторных механизмов (усиление легочной вентиляции, интенсивности кровообращения и др.); при патологических состояниях (особенно при вовлечении в патологический процесс органов дыхания и/или кровообращения) – систематическая интенсивная нагрузка приводит к перенапряжению органов и систем и развитию недостаточности их функции [12].

Наиболее чувствительной к дефициту кислорода является нервная ткань, особенно кора головного мозга. В опыте на экспериментальных животных было показано, что необратимые дегенеративные изменения в структуре клеток головного мозга наступают в результате обескровливания организма в течение 6 минут. Острая кислородная недостаточность ведет к нарушению аналитико-синтетической функции коры головного мозга. Помимо коры головного мозга высокой чувствительностью к дефициту кислорода обладают клетки коры мозжечка. Различным отделам нервной системы присуща различная чувствительность к кислородному голоданию: промежуточный мозг – около 15-20 мин.; продолговатый мозг – 30 мин., спинной мозг – до 45 мин.; вегетативная нервная система – 1 час и более. Эти данные подтверждают известный факт о том, что в результате дефицита кислорода, в первую очередь, страдает ЦНС. Вторичный дефицит кислорода, развивающийся в результате различных патологических состояний, может вызывать нарушение центральной нервной регуляции и, тем самым, отягощать течение основного заболевания [12].

5.2. Кислородотерапия

Кислородотерапия (оксигенотерапия) – применение кислорода с лечебной целью. Данный метод основан на вдыхании чистого кислорода или газовой смеси. Кислородотерапия применяется при различных патологических состояниях, сопровождающихся кислородным голоданием тканей:

заболеваниях дыхательной системы (пневмония, отек легких и др.), сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, коронарная недостаточность, коллапс и др.), при отравлении угарным газом, синильной кислотой, удушающими веществами (хлор, фосген и др.), шоке, после тяжелых хирургических операций и целом ряде других состояний с нарушением функции дыхания и окислительных процессов [6, 11].

Методы оксигенотерапии:

1. Непрерывная подача кислорода через аппарат Боброва путем катетеризации верхних дыхательных путей. Этот метод используется обычно в палатах интенсивной терапии у тяжелобольных.

2. Кислородные палатки (их аналоги), барокамеры - используются практически только для тяжелобольных; осуществление этого метода оксигенотерапии возможно далеко не во всех лечебных учреждениях.

3. Энтеральный метод оксигенотерапии (прием через рот кислородного коктейля) - доступный для массового применения, экономически выгодный, а главное, наряду с вышеперечисленными методами, весьма эффективный. Транспорт кислорода осуществляется при этом не только током крови, но и через лимфу, что улучшает снабжение кислородом тканей, кровотоков в которых снижен.

5.2.1. Ингаляционный метод кислородной терапии

Одним из наиболее распространенных методов кислородной терапии является введение в организм кислорода через легкие.

Показаниями к проведению являются: гипоксические состояния, обусловленные снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе; различные виды легочной патологии (пневмонии, эмфизема, отек легких и др.); сердечно-легочная и сердечно-сосудистая недостаточность; послеоперационный ацидоз, сепсис; отравления угарным газом и др. Кислородная недостаточность развивается при многих патологических состояниях, осложняя их течение, в первую очередь, в результате нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС).

Различают абсолютные, прямые, косвенные показания. Абсолютными показаниями являются газовая гангрена, отравление угарным газом, производными синильной кислоты. Прямые показания – практически все виды отравлений, кома, состояние после клинической смерти, асфиксия, тяжёлая кровопотеря, ожоги, длительно не заживающие раны, печёночная недостаточность и др. К косвенным показаниям относят состояния местной и общей гипоксии, септические осложнения, отёк лёгких, некоторые формы сердечной и почечной недостаточности.

Путем вдыхания чистого кислорода или газовой смеси с более высоким, чем в воздухе, содержанием кислорода можно устранить или уменьшить кислородную недостаточность организма.

Протекание процесса оксигенации венозной крови в легких в норме осуществляется в результате разности парциальных давлений кислорода в альвеолярном воздухе (103-107 мм) и парциального давления кислорода в венозной крови, протекающей через зону альвеол (около 40 мм). Содержание кислорода в норме можно увеличить путем повышения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе при вдыхании чистого кислорода или обогащенной кислородом газовой (воздушно-кислородной) смеси (Таблица 4). Повышение показателей содержания кислорода в крови можно достичь при вдыхании кислородно-воздушной смеси (50-60%), если P_{aO_2} в альвеолярном воздухе составляет 300-350 мм, что позволяет улучшить снабжение тканей кислородом [12].

Искусственное повышение парциального давления кислорода в альвеолах вызывает возбуждение нервных окончаний легкого, в результате чего нервные импульсы поступают в ЦНС, оказывая нервно-рефлекторный эффект (успокаивающее действие, нормализация функций ЦНС и др.). Местное влияние кислорода на легочную ткань проявляется в усилении диффузии в ткань легких, что приводит к активизации окислительно-восстановительных процессов. Таким образом, при ингаляционном методе применения, кислород оказывает комплексное действие: заместительное, нервнорефлекторное и

местное. Однако необходимо отметить, что увеличение доставки кислорода тканям и органам имеет место только при гипоксических состояниях. Вдыхание обогащенных кислородом газовых смесей также рекомендовали здоровым тренированным людям в период выполнения интенсивной работы или после ее окончания (период отдыха), при этом наблюдали более высокое поглощение кислорода кровью в легких, чем при вдыхании воздуха. У не тренированных людей при физической нагрузке обеспечение кислородом достигалось за счет напряжения или перенапряжения компенсаторных механизмов (в первую очередь, сердечно-сосудистой системы). Редукцию симптомов гипоксии, которая сопровождает многие патологические процессы и создает условия для повреждения структуры тканей недоокисленными продуктами обмена; снижение напряжения в системе кровообращения возможно достичь с применением кислородной терапии.

Таблица 4

Содержание кислорода в крови человека в норме [12]

Растворено в 100 мл плазмы крови	0,31 мл
Депонировано в эритроцитах в виде соединений с гемоглобином	18-19 мл
Повышение показателей содержания кислорода в крови при его ингаляции	
Количество физически растворенного кислорода в плазме крови	До 2 об%
Количество депонированного в эритроцитах кислорода (кислородная емкость)	20-21 об%

Доказано, что под влиянием кислородной терапии при гипоксии в организме больных:

- Увеличивается содержание кислорода в крови;
- Улучшается самочувствие;

- Редуцируются симптомы одышки, увеличивается жизненная емкость легких;
- Улучшаются показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы;
- Увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина, снижается лейкоцитоз и скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- Увеличивается интенсивность окислительно-восстановительных процессов в организме;
- Усиливается эффект фармакологического действия препаратов при комбинированном назначении с кислородной терапией;
- Ускоряются процессы диссоциации карбоксигемоглобина и выделения окиси углерода (при отравлении угарным газом);
- Главным звеном в механизме лечебного действия кислородной терапии является нормализация функции центральной и вегетативной нервной системы.

Учитывая, что применение кислорода в лечебных целях в высоких концентрациях оказывает токсический эффект на организм, кислородную терапию необходимо проводить под контролем врача. В опытах на лабораторных животных было показано, что постоянное вдыхание высоких концентраций кислорода под давлением (более 1 атм.) через различные промежутки времени оказывало токсический эффект, в первую очередь, на ЦНС с развитием эпилептиформных судорог. При длительном вдыхании чистого кислорода в легких экспериментальных животных отмечали резкое расстройство кровообращения, кровоизлияния, отечность легочной ткани и др. [12].

При кислородной терапии оптимальной является концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе 40-50 % (не вызывает побочных реакций в организме). Применение высоких концентраций кислорода (60-99%) при давлении выше 1 атм. Может быть показано при острой гипоксии в результате отравления

угарным газом, наркотическими средствами, острой асфиксии при отсутствии воспалительного процесса в легких.

Карбоген – смесь кислорода (93-95%) и углекислого газа (3-7%). Данную смесь применяют для стимуляции дыхательного центра при гипоксии, преимущественно при отравлениях угарным газом или метгемоглобинообразователями (вдыхание карбогена в течение 15-20 мин с последующим вдыханием кислорода в течение 1-2 часов).

5.2.2. Респираторная терапия

Респираторная терапия – комплекс мероприятий, направленных на обеспечение проходимости верхних дыхательных путей и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях общей анестезии при различных хирургических вмешательствах. Аналогичные мероприятия так же осуществляются при терапии тяжелых и крайне тяжелых состояний в условиях отделения реанимации с целью респираторной поддержки пациентов, которые не в состоянии обеспечить самостоятельно эффективный и адекватный уровень оксигенации своего организма [15].

В результате анализа результатов применения кислородной терапии в условиях стационара, авторы отмечают, что в 21% случаев применение кислородной терапии было неадекватным, а у 85% пациентов – недостаточно контролировалось [15].

Для обеспечения безопасного и эффективного лечения при назначении кислородной терапии необходимо учитывать расход, систему доставки, длительность терапии, а также проводить мониторинг лечения.

Кислородную терапию широко использует в медицинской практике. При правильном применении данный метод лечения может играть ключевую роль в терапии неотложных состояний. Однако, при применении кислорода необходимо учитывать его потенциальную пользу и побочные эффекты [15]. Как и для любого медицинского препарата, для лечения кислородом существуют четкие показания и соответствующие способы его введения.

Неадекватная дозировка и отсутствие мониторинга лечения может иметь серьезные последствия. Необходимо проводить тщательный мониторинг применения кислорода с целью выявления негативных последствий и своевременной их коррекции.

Выявление недостаточной оксигенации тканей.

Ткани организма нуждаются в постоянном поступлении кислорода для обеспечения процессов жизнедеятельности. Доставка кислорода зависит от достаточной вентиляции, газообмена, а также от расстройств системы кровообращения. При нарушениях какой-либо из указанных функций, развивается тканевая гипоксия в течение 4 мин., потому что резервы кислорода в тканях и легких относительно невелики. Физиологические и патологические механизмы, которые приводят к гипоксии тканей, можно разделить на две основные группы: патологические состояния, обусловленные артериальной гипоксемией; состояния, обусловленные нарушениями транспортной системы кислород - гемоглобин без артериальной гипоксемии. Нарушения какого-либо из механизмов могут приводить к развитию тканевой гипоксии. Для эффективного лечения тканевой гипоксии и прогнозирования ответа на дополнительное введение кислорода необходимы: раннее выявление указанных состояний, а также тщательная оценка их функций. Учитывая, что клинические особенности часто неспецифичны и включают измененное психическое состояние, одышку, цианоз, тахипноэ, аритмию и кому, раннее выявление может быть затруднительным. Гипервентиляция, обусловленная стимуляцией каротидных хеморецепторов, становится выраженной, когда артериальное P_{aO_2} снижается до 5,3 кПа (1 атм = 98.0665 кПа (~ 100кПа). Периферическая вазодилатация с системной гипотензией и в конечном итоге - комой развивается, если P_{aO_2} ниже 4 кПа.

Центральный цианоз является малодостоверным показателем тканевой гипоксии. Он обнаруживается, при концентрации восстановленного гемоглобина около 15 г/л крови [15,16]. Цианоз можно выявить при концентрации гемоглобина 150 г/л, если насыщение гемоглобина составляет

90%, но часто отсутствует при гипоксемии у пациентов с анемией и более выражен у пациентов с полицитемией. Насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) и PaO_2 легко измерить. Указанные маркеры остаются основными клиническим показателям для назначения, контроля и коррекции кислородной терапии. При измерении данных показателей, уровни PaO_2 и SaO_2 могут быть в пределах нормы, в тех случаях, когда тканевая гипоксия обусловлена нарушениями со стороны сердца, анемией и нарушениями использования кислорода тканями (например, первичные и вторичные нарушения функции митохондрий). В данном случае смешанное парциальное давление кислорода венозной крови (pVO_2), которое измеряется в легочной артериальной крови, приближается к среднему значению PaO_2 тканей и является индексом оксигенации тканей. Даже при наличии нормальных уровней PaO_2 и pVO_2 тяжелая гипоксия в одном органе может привести к летальному исходу. Измерение оксигенации отдельных тканей является трудной задачей и требует применения специализированных технологий, включая тонометрию и определение концентрации кислорода. Лабораторные методы определения растворенного кислорода основаны на применении респирометрии (полярграфии с использованием электродов Кларка). Данный метод используется как для рутинных, так и исследовательских целей в медицине, биотехнологии, промышленности и экологических исследованиях [15]. Насыщение кислородом легко измерить с помощью пульсоксиметрии (рис.1) [15]



Рис. 1. Пульсоксиметр

5.2.3. Патофизиологические механизмы тканевой гипоксии

Артериальная гипоксемия:

- Низкий уровень парциального давления кислорода (на больших высотах)
- альвеолярная гиповентиляция (апноэ во сне, передозировка опиатов)
- нарушение механизмов вентиляции-перфузии (острая астма, ателектаз легких)
- шунт справа-налево ("синие пороки")

Нарушения транспортной системы кислород-гемоглобин:

- неадекватная перфузия тканей
- Низкая концентрация гемоглобина
- Аномальная кривая диссоциации кислорода (гемоглобинопатии, высокий уровень карбоксигемоглобина)
- цитотоксические отравления внутриклеточных ферментов (отравления цианидом, септицемия)

Показания к кислородной терапии при остром дефиците кислорода.

При неотложных состояниях доставка кислорода пациентам позволяет поддерживать проходимость дыхательных путей. Назначают кислород эмпирически пациентам с остановкой сердца, дыхания или при наличии дыхательной недостаточности или гипотонии. Для оценки степени гипоксемии необходимо анализировать газовый состав артериальной крови, парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислотно-щелочное состояние [15].

Увеличение доли кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) повышает транспорт кислорода, при условии, что гемоглобин крови полностью насыщается, а также за счет повышения количества кислорода, которое обычно переносится в растворе в плазме. Тем не менее, растворимость кислорода в крови низкая. Даже при концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе 100%, растворенный кислород обеспечивает только одну треть остаточной потребности ткани в кислороде. Таким образом, кислородная терапия должна быть направлена на коррекцию артериальной гипоксемии; при тканевой

гипоксии в отсутствие артериальной гипоксемии, лечение всегда должно быть направлено на устранение основной причины (то есть, сердечной недостаточности, анемии).

При острых состояниях доза вводимого кислорода может иметь решающее значение. Относительно небольшой риск, связанный с высокой дозой кислорода оправдан, если брать в расчет последствия, которые могут наступить в результате недостаточного количества кислорода (привести к смерти или инвалидности). При многих острых состояниях (например, астма, легочная эмболия), вдыхание кислорода в концентрации 60-100% в течение короткого периода, до назначения специфического лечения, может сохранить жизнь больного. После этого подбирают дозу вводимого кислорода, необходимую для коррекции гипоксемии и минимизации побочных явлений (увеличение P_{aO_2} до 8.0-10.6 кПа). При необходимости, кислород должен подаваться непрерывно [15,16].

Пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких, у которых отмечают II тип дыхательной недостаточности, рекомендовано проводить кислородную терапию с применением высоких доз кислорода, которая позволяет снизить гипоксию и корректировать вентиляционно-перфузионные нарушения. При задержке углекислого газа и дыхательном ацидозе, который может привести к летальному исходу, пациентам проводят первичную кислородную терапию, начиная с низких концентраций кислорода (24-28%). С целью коррекции гипоксемии до $P_{aO_2} > 6,65$ кПа, под контролем уровня артериального рН (не ниже 7,26), постепенно увеличивают концентрацию вводимого кислорода под контролем повторного анализа газового состава крови. Неинвазивную вентиляцию легких при повышенном давлении и стимуляцию дыхания можно рекомендовать пациентам со II типом дыхательной недостаточности, что обеспечит адекватную оксигенацию за счет повышения минутной вентиляции легких. Данный метод является более эффективным и безопасным, чем стимуляция дыхания. II тип дыхательной недостаточности отмечают у 10-15% пациентов с хронической обструктивной

патологией легких. При отсутствии дыхательной недостаточности II типа у пациентов, риск гиперкапнии часто приводит к перенапряжению и «гипер» лечению серьезной гипоксемии, что может привести к летальному исходу.

5.2.4. Системы доставки кислорода

Системы доставки кислорода представлены широким ассортиментом. Маски и клапаны различной конструкции с регуляцией скорости потока кислорода позволяют доставлять вдыхаемый кислород от 24 до 90% (FiO_2 0.26 - 0.90). Концентрация кислорода, которую вдыхают пациенты, зависит от дыхательного минутного объема (MV) и расхода кислорода. Рекомендации по выбору начальной концентрации кислорода в зависимости от состояния больного представлены в таблице 4.

При остром дефиците кислорода при хронической гипоксемии контроль уровня PaO_2 и pVO_2 у пациентов является не надежными и должен толковаться в сочетании с оценкой результатов исследования кислотно-основного состояния и данных клинического состояния больного.

Таблица 5

Рекомендации по выбору начальной дозы кислорода
в зависимости от состояния больного [15]

№ п/п	Клиническое состояние	Доля кислорода во вдыхаемом воздухе (%)
1	Остановка сердца или дыхания	100
2	Гипоксемия при $PaCO_2 < 5,3$ кПа	40-60
3	Гипоксемия при $PaCO_2 > 5,3$ кПа	24 (первоначальная)

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии пульмонологов и национального института сердца, легких и крови по проведению оксигенотерапии введение кислорода необходимо при:

- Остановке сердца или дыхания
- гипоксемии ($PaO_2 < 7,8$ кПа, $SaO_2 < 90\%$)

- гипотензии (систолическое артериальное давление (АД) <100 мм рт.ст.)
- Низком сердечном выбросе и метаболическом ацидозе (уровень бикарбонатов <18 ммоль/л)
- дыхательной недостаточности (частота дыхания больше 24/минуту)

Доказана клиническая эффективность кислородной терапии при остром дефиците кислорода [15]: артериальная гипоксемия - нарушение механизмов вентиляции-перфузии (V / Q) (легочная зона и ателектаз легких) – эффект на кислородную терапию нельзя спрогнозировать; зависит от нарушения механизмов V / Q в отдельных участках легких;

Альвеолярная гиповентиляция (передозировка наркотиков, нервно-мышечные расстройства) – введение кислорода быстро устраняет артериальную гипоксемию, но основной целью терапии должно являться улучшение вентиляции;

Шунт справа-налево (пневмония, эмболия легочной артерии, артериовенозные каналы) – при фракции шунта > 20%, артериальная гипоксемия сохраняется, несмотря на высокий уровень инспирации FiO_2 .

Тканевая гипоксия без артериальной гипоксемии [15]:

Инфаркт миокарда – в результате двойного слепого контролируемого исследования, проведенного у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда, было показано, что на фоне приема анальгетиков, отсутствовали различия в показателях смертности или частоты аритмий при назначении кислородной терапии или без введения кислорода. Если у больных отмечали признаки гипоксии, рекомендовали введение кислорода;

Низкий сердечный выброс (анемии, сердечная недостаточность, и гиповолемический шок) - при отсутствии артериальной гипоксемии, является показанием для начала кислородной терапии с целью коррекции первичной клинической проблемы;

Отравление угарным газом – показано лечение кислородом в высокой концентрации, несмотря на нормальный уровень pO_2 , потому что кислород конкурирует с монооксидом углерода за сайты связывания с гемоглобином и

снижает период полураспада карбоксигемоглобина примерно от 320 до 80 минут;

Хронические заболевания легких – субъективное облегчение одышки было отмечено у некоторых пациентов при отсутствии артериальной гипоксемии; подтверждением эффективности кислородной терапии могут являться контролируемые исследования.

Концентрация инспирированного кислорода (доля кислорода во вдыхаемом воздухе, F_iO_2) зависит от дыхательного минутного объема и скорости расхода кислорода, что представлено в расчетах F_iO_2 при фиксированной скорости потока кислорода 2 л/мин у пациентов с обострением хронического обструктивного заболевания легких до и после лечения.

Чем больше вентиляция, тем меньше значение F_iO_2 для заданной скорости потока кислорода. Невозможно обеспечить фиксированный уровень F_iO_2 пациентам с различными вентиляционными потребностями, за исключением случаев, когда общий вентиляционный минутный объем поддерживается на необходимом уровне F_iO_2 .

Существует два основных типа кислородных масок, которые доставляют либо весь (маска с высокой скоростью потока) либо часть (маска с низкой скоростью потока) кислорода, исходя из вентиляционных потребностей. Системы с высокой скоростью потока позволяют доставить около 40 л/мин газа через маску, что, как правило, достаточно для удовлетворения общей дыхательной потребности; обеспечивают схему дыхания, не влияют на уровень F_iO_2 . Маски Вентури содержат клапаны, которые используют принцип смешивания (эффект Бернулли): кислород, проходя через узкое отверстие, создает область пониженного давления, что приводит к захвату воздуха через основание клапана Вентури. Количество воздуха зависит от скорости потока (размера диафрагмы и скорости потока кислорода) и размера порта клапана. Необходимо точно контролировать этот показатель, чтобы количество поступившего кислорода составляло 24-60%.

Расчет концентрации инспирированного кислорода у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [15]

	При респираторном дистрессе	После выхода из состояния респираторного дистресса
Вентилируемый минутный объем (респираторная скорость x дыхательный объем)	30 л / мин (40 вдохов / мин x 750 мл / вдох)	5 л / мин (10 вдохов / мин x 500 мл / вдох)
Скорость расхода кислорода	2 л / мин	2 л / мин
Расчет FiO_2	<p>2 л / мин 100% кислорода + 28 л / мин воздух, поступающий через маску (21% кислорода). Таким образом, $FiO_2 =$</p> $\frac{(1.0 * 2) + (0.21 * 28)}{30}$ <p>= 0,26 (26%)</p>	<p>2 л / мин 100% кислорода + 3 л / мин воздух, поступающий через маску (21% кислорода). Таким образом, $FiO_2 =$</p> $\frac{(1.0 * 2) + (0.21 * 3)}{5}$ <p>= 0,53 (53%)</p>

5.2.4.1. Кислородные маски

Существует много различных конструкций кислородных масок, которые позволяют обеспечить высокую и низкую скорость потока, однако лишь не многие из них используются регулярно. Маски Вентури, позволяют смешивать поток с высокой скоростью, доставляя кислород в низкой концентрации (24-35%). Они обеспечивают общие вентиляционные потребности, не зависят от схемы вентиляции (рис.2,3).

У пациентов с хронической обструктивной патологией легких и II типом дыхательной недостаточности, маски Вентури снижают риск удерживания диоксида углерода при одновременном снижении гипоксемии. Они свободно монтируются и удобны. Возвратное дыхание (повторное использование выдыхаемого воздуха при наркозе) не оказывает влияния, так как выдыхаемый воздух сбрасывается высокоскоростным потоком [15].

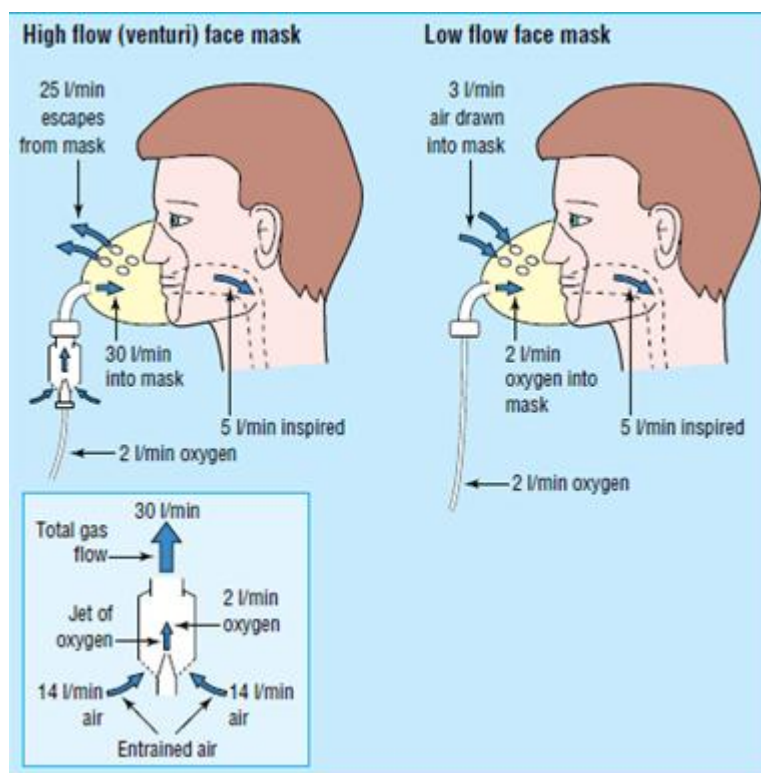


Рис 2. Маски с высокой и низкой скоростью потока кислорода [15].

Маски с низкой скоростью потока позволяют обеспечить концентрацию до 60% со средней скоростью потока кислорода (6 -10 л/мин) (рис. 2,4). Эти маски, в основном, используются при I типе дыхательной недостаточности (например, при отеке легких, легочной эмболии). Обеспечивают поступление кислорода в высоких концентрациях (40-60%). Для обеспечения фиксированной концентрации кислорода используются различные клапаны. На упаковке, как правило, указывают расход кислорода, необходимый для достижения приблизительного уровня FiO_2 . При низкой скорости потока кислорода (<5 л / мин) может отмечаться значительный вклад возвратного дыхания, что осложняет возможность вдыхания кислорода с низкой

концентрацией и удерживания диоксида углерода. Маски такого типа, как правило, не используются для пациентов со типом II дыхательной недостаточности. [15]



Рис 3. Кислородная маска для обеспечения высокой скорости потока и клапаны Вентури.

Кислородные маски с возвратным дыханием и обезболиванием – маски, частично обеспечивающие возвратное дыхание с включением неререверсивного клапана резервуара, могут обеспечить концентрацию, превышающую 60% при низких скоростях потока кислорода. При остановке сердца или остановке дыхания, плотно прилегающие маски с анестезией могут обеспечить поступление 100% кислорода. Длительное применение масок данного типа влечет за собой риск токсического воздействия кислорода и реабсорбционного ателектаза.

Носовые канюли являются простыми и удобными в использовании. Уровень FiO_2 зависит от скорости потока кислорода (1 - 6 л/мин) и колеблется в соответствии с вентиляционным минутным объемом. При скорости потока кислорода 2 л/мин, концентрация кислорода в подглоточнике в состоянии покоя составляет 25-30%. Носовые канюли предотвращают возвратное дыхание, удобны для применения в течение длительного периода времени, и обеспечивают поступление кислорода во время разговора и еды (рис.5)..

Местные воспалительные реакции и дерматиты могут отмечаться при высокой скорости потока.



Рис 4. Типичная маска для низкоскоростного потока. [15]



Рис. 5. Правильна позиция носовой канюли [15]

Неинвазивная искусственная вентиляция легких (рис.6). Дополнительное поступление кислорода может производиться через носовые или лицевые маски при импульсной носовой вентиляции с положительным давлением и

постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Эти методы были использованы для поддержания вентиляции во сне, в связи с гиповентиляцией при отключении от ИВЛ, и при дыхательной недостаточности, обусловленной хроническими обструктивными заболеваниями легких [15].



Рис.6. Неинвазивная вентиляция [15].

5.2.4.2. Другие системы доставки кислорода

Гипербарическая оксигенация (ГБО) – небольшое количество кислорода, растворенного в крови, можно увеличить при давлении от 300 кПа, в результате чего улучшается его диффузия через ткани. Относительно возможности применения ГБО необходимо консультироваться в специализированных центрах, которые занимаются данным видом деятельности и учитывают индивидуальные особенности пациента. Кислород под давлением лучше растворяется в крови, в результате чего улучшается газообмен между клетками крови и тканями организма. Авторы указывают, что кислород под повышенным давлением обеспечивает высокий уровень клеточного дыхания. Кроме того, кислород участвует не только в энергетическом обмене, но и в биосинтетических и детоксикационных реакциях [10].

Действие повышенного давления на организм складывается из непосредственного механического влияния, передающегося на тканевые структуры тела через наружные покровы, и физико-механического воздействия, эффект которого связан с проникновением при дыхании значительного количества газа (смеси газов) во внутренние среды организма.

Увлажнение кислорода. При поступлении кислорода со скоростью потока 1-4 л/мин через маску или нозовые канюли, в ротоглотке или носоглотке обеспечивается адекватное увлажнение. При более высокой скорости потока и при поступлении кислорода непосредственно в трахею, необходимо проводить дополнительное увлажнение кислорода.

5.2.5. Мониторинг, нормативные документы и меры предосторожности при кислородной терапии

Кислородную терапию можно контролировать путем мониторинга газового состава крови или неинвазивными методами - путем пульсоксиметрии. При исследовании газового состава крови контролируют уровень pH, PaO₂, и PaCO₂. Оксиметрия обеспечивает непрерывный контроль состояния оксигенации.

Поступление кислорода прекращают при адекватной артериальной оксигенации при вдыхании пациентом воздуха из помещения (PaO₂>8 кПа, SaO₂> 90%). У пациентов без артериальной гипоксемии, но с риском тканевой гипоксии, поступление кислорода необходимо прекращать при наличии устойчивых признаков тканевой гипоксии при оценке кислотно-основного состояния и клинической оценке жизненно важных функций.

Кислородная терапия применяется при неотложных состояниях и позволяет спасти жизнь, что необходимо рассматривать как любой лекарственный препарат. Назначение необходимо выполнять в письменной форме, с указанием скорости потока и четким указанием способа доставки кислорода. Неблагоприятный исход при коррекции гипоксемии (PaO₂> 8 кПа)

недопустим в клинической практике. Необходимо тщательно контролировать лечение с применением кислородной терапии [15,16].

Рекомендации по мониторингу кислородной терапии:

- Анализ газов артериальной крови необходимо выполнять до начала кислородной терапии (если возможно);
- Анализ газов артериальной крови или оксиметрию необходимо выполнять в течение 2 часов после начала кислородной терапии и соответственно корректировать уровень FiO_2 (адекватная кислородная терапия при уровне $PaO_2 > 7,8$ кПа или $SaO_2 > 90\%$);
- У пациентов с гипоксемией и риском развития аритмий или дыхательной недостаточности необходимо проводить непрерывный контроль с помощью оксиметрии;
- У пациентов с риском развития дыхательной недостаточности II типа, газовый состав артериальной крови необходимо контролировать чаще для оценки PaO_2 и SaO_2 и проводить постоянный мониторинг с использованием оксиметрии;
- При острых состояниях следует ежедневно оценивать анализ газов артериальной крови или результаты оксиметрии и корректировать уровень FiO_2 .

Меры предосторожности при кислородной терапии

Так как кислород поддерживает горение, исключить курение в помещениях в присутствии кислорода. Отмечали ожоги лица и летальный исход пациентов, которые курили при использовании кислорода.

Отмечены случаи легочной токсичности кислорода: высокие концентрации кислорода ($> 60\%$) могут приводить к повреждению альвеолярных мембран при вдыхании более 48 часов. При развитии респираторного дистресс-синдрома у взрослых с высоко белковым альвеолярным отеком и легочными инфильтратами отмечают высокий процент смертности.

Эффект Пауля-Берта: дыхание при гипербарической оксигенации (например, при дайвинге) может привести к тяжелой церебральной вазоконстрикции и эпилептическим припадкам.

Режимы и техническое обеспечение ургентной кислородной терапии: при проведении ургентной кислородотерапии, как правило, используются централизованные источники O_2 . Кислородная терапия проводится непрерывно, постоянно, до достижения поставленной цели (разрешение острой дыхательной недостаточности, пневмоторакса). Существует несколько систем для доставки O_2 в дыхательные пути пациента (табл.7).

Создавать кислородно-воздушную смесь со скоростью потока O_2 1-5 л/мин, FiO_2 24 – 40 % дают возможность носовые канюли, которые являются самой простой и удобной системой доставки кислорода (см. рис.5). Простая лицевая маска позволяет обеспечить FiO_2 от 35 до 60% при потоке O_2 5 - 15 л/мин. Маски предпочтительно использовать для больных, которые дышат ртом, а также при повышенной чувствительности слизистой носа (см. рис.4.).

Маска Вентури позволяют обеспечить точные значения FiO_2 (например, 24%, 28%, 31%, 35%, 40%), не зависят от минутной вентиляции больного (рис.3.). Носовые канюли и простая маска могут быть не эффективными при тяжелой гипоксемии и уровне $FiO_2 > 50\%$. В данной ситуации используют нереверсивные маски, которые позволяют обеспечить уровень FiO_2 до 90% (плотное крепление маски не комфортно и плохо переносится) [15].

Если адекватную оксигенацию нельзя обеспечить путем повышения уровня FiO_2 , необходимо рассмотреть вопрос о респираторной поддержке. Кислородные маски для высокой скорости расхода кислорода обеспечивают дыхание при использовании клапанов Вентури. Размер порт клапана обеспечивает необходимые пропорции кислорода и воздуха, которые при смешивании дают возможность получить фиксированную концентрацию кислорода. Оборудование и расходные материалы для кислородотерапии представлены в таблице 7.

Прием O_2 , как любого лекарственного средства, требует соблюдения правил дозирования, показаний к назначению, учета метода доставки O_2 . Неадекватное дозирование O_2 и отсутствие мониторинга кислородотерапии могут привести к серьезным последствиям. Применение O_2 является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии гипоксемии. Кроме того, кислородотерапия применяется при некоторых состояниях, не сопровождающихся снижением PaO_2 : при легочной гипертензии, отравлении угарным газом, пневмотораксе и т.п. Для ингаляции кислород могут назначать в концентрации 40 - 60 % в смеси с воздухом в количестве 4 - 5 л в минуту. Часто применяют смесь 95 % кислорода и 5 % углекислого газа. В анестезиологической практике кислород может применяться в смеси с ингаляционными наркотическими анальгетиками. Чистым кислородом и смесью его с двуокисью углерода пользуются при ослаблении дыхания в послеоперационном периоде, при отравлениях, интоксикациях и т. п. Для лечебных целей можно также вводить кислород под кожу до 0,5 - 2, 0 л (небольшими порциями, медленно).

Таблица 7

Технические средства для обеспечения кислородной терапии
при неотложных состояниях [15]

Оборудование	Скорость потока кислорода, мл/мин	Фракция кислорода в выдыхаемой смеси (FiO_2)
Носовые канюли	1	0,24
	2	0,28
	3	0,31
	4	0,35
	5	0,40
Простая маска	5-15	0,35-0,60
Нереверсивная маска	10-15	0,80-0,95
Маска Вентури	4 – 12	0,28-0,50

В июле 2010 года Консультативный медицинский секретариат в Онтарио начал выполнение работы по изучению доказательной базы хронической обструктивной болезни легких, на основе фактических данных, обзора литературы, стратегии лечения. Работы по этому проекту были инициированы согласно заказу министерства Здравоохранения (Торонто, Онтарио). Результаты анализа об использовании кислородной терапии у больных со стабильной хронической обструктивной болезнью представлены в таблице 8 [18,19].

Таблица 8

Международные нормативные документы по использованию кислородной терапии у больных со стабильной хронической обструктивной болезнью [18,19]

Нормативный документ	Тяжелая гипоксемия	Умеренная гипоксемия	Отсутствие гипоксемии
1	2	3	4
Министерство здравоохранения (Торонто, Онтарио)	$PaO_2 \leq 55$ мм рт.ст.ст. или $SpO_2 \leq 88\%$	PaO_2 56-60 мм рт.ст.ст. в сочетании с легочным сердцем, легочной гипертензией, персистирующим эритроцитозом, признаки гипоксемии при физической нагрузке; улучшение состояния после курса кислородной терапии; ночная гипоксемия	отмечают улучшение состояния у пациентов с гипоксемией при физической нагрузке (отсутствует в состоянии покоя) при проведении кислородной терапии
Американское торакальное общество и	$PaO_2 < 55$ мм рт.ст.ст. или SpO_2	PaO_2 55-59 мм рт.ст.ст. или SpO_2 89% в сочетании с каким-либо	$PaO_2 \geq 60$ мм рт.ст.ст. или $SpO_2 > 90\%$ с тяжелыми ночными

Европейское респираторное общество (ATS –ERS)	<88%	одним признаком: легочное сердце, периферические отеки, или гематокрит > 55%	десатурациями и легочной отдышкой, улучшение состояния после курса кислородной терапии
Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких (GOLD)	$PaO_2 \leq 55$ мм рт.ст. или $SpO_2 \leq 88\%$, с или без гиперкапнии	PaO_2 56-59 мм рт.ст.ст. или SpO_2 88% с признаками легочной гипертензии, периферическими отеками, предположительно, в результате застойной сердечной недостаточности, полицитемия (гематокрит> 55%)	Рекомендации отсутствуют
Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства (NICE)	$PaO_2 < 55$ мм рт.ст.	PaO_2 56-59 мм рт.ст. с признаками вторичной полицитемии, ночной гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$ для >30% времени), периферические отеки, легочная гипертензия	Рекомендации отсутствуют
Торакальное общество Австралии и Новой	$PaO_2 \leq 55$ мм рт.ст.	PaO_2 56-59 мм рт.ст. в сочетании с признаками гипоксического повреждения органов,	Ночной кислород может быть показан, если $SpO_2 \leq 88\%$ для > 30% времени сна,

Зеландии (TSA-NZ)		включая правосердечную недостаточность, легочную гипертензию, полицитемию	или отдаленные последствия гипоксии
Итальянская ассоциация больниц Пульмонологи (AIPO)	$P_{aO_2} < 55$ мм рт.ст.	P_{aO_2} 55-60 мм рт.ст., в сочетании с каким-либо клиническим признаком: гематокрит > 55%, признаки легочной гипертензии, признаки гипоксии, такие как периферические отеки или право- сердечная недостаточность; снижение умственных способностей; ишемическая сердечная недостаточность	Периодическое назначение кислорода может быть рекомендовано при $SpO_2 < 90\% >$ 30% времени сна или десатурация после физической нагрузки

Примечания:

P_{aCO_2} - артериальное давление углекислого газа;

P_{aO_2} - артериальное давление кислорода;

SpO_2 - уровень насыщения кислородом измеряется пульсоксиметрией

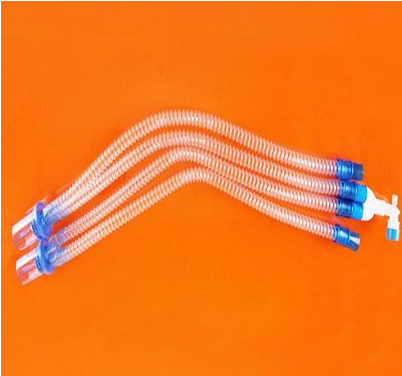
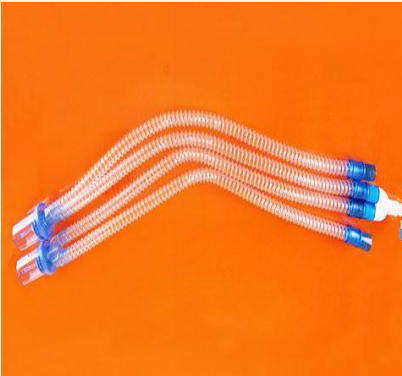
5.2.6. Оборудование и расходные материалы для кислородотерапии



Оборудование для кислородотерапии выпускается различными фирмами производителями медицинского оборудования. В качестве примера представлены расходные материалы (таблица 9) [16].

Расходные материалы для кислородотерапии [16]

Наименование, краткое описание	Внешний вид
1	2
<p>Расходомер кислорода 0-15 л/мин, 450 кПа, вход-штекер, выход-наконечник под шланг или увлажнитель</p> <p>Расходомер сжатого воздуха 0-15 л/мин, 450 кПа, вход-штекер, выход - наконечник под шланг</p>	
<p>Расходомер кислорода двоянный 0-15 л/мин, 450 кПа, вход-штекер, выход-наконечник под шланг</p> <p>Расходомер сжатого воздуха двоянный 0-15 л/мин, 450 кПа, вход - штекер, выход – наконечник под шланг</p>	
<p>Расходомер -увлажнитель кислорода (200мл, автоклавируемый), вход-штекер, выход-наконечник под шланг</p>	
<p>Расходомер-увлажнитель кислорода (300мл, одноразовый), вход-штекер, выход-наконечник под шланг</p>	

<p>Редуктор баллонный для кислорода 0-15л/мин</p>	
<p>Комплект для кислорода (кронштейн, шланг 1,5 м, штатив, штекер)</p>	
<p>Шланги для сжатого воздуха, вакуума, 6*12 мм, 1 м</p>	
<p>Кислородная маска с регулируемым клапаном Вентури предназначена для проведения дозированной оксигенотерапии (не содержит латекса, что снижает риск аллергических реакций), атравматична (с закругленными боковыми краями), снабжена гибкой пластиной для комфортной модуляции маски на лице. Маска изготовлена из прозрачного материала, за счет чего обеспечивается постоянный контроль за состоянием больного. Растягивающаяся лента для фиксации маски на голове. Клапан Вентури с двумя</p>	

<p>портами подключения (4 и 6 L), с регулятором потока кислорода от 24 до 60%. Клапан соединен с маской с помощью гофрированной трубки.</p>	
<p>Дыхательный контур гладкоствольный неонатальный Прозрачный контур системы вдох-выдох, длиной 150 и 180 см, диаметром 10 мм, усилен наружной армированной спиралью, что делает его устойчивым к перегибам и изломам. Внутренняя поверхность контура ровная и гладкая, что уменьшает сопротивление потоку воздушно-газовой смеси, минимизирует вероятность возникновения турбулентности. Снабжен мягкими разъемами 22F со стороны аппарата ИВЛ, Y-образным коннектором со стороны пациента с разъемом 22F/15M.</p>	
<p>Дыхательный контур гладкоствольный педиатрический Прозрачный гладкоствольный контур системы вдох-выдох, длиной 150-160 см, диаметром 15 мм, усилен наружной армированной спиралью. Возможные варианты комплектации: - вариант с дополнительным Г-образным угловым коннектором, в том числе со снабженным портом типа Луер-Лок, с заглушкой, для обеспечения дополнительного мониторинга капнографии; - вариант с дополнительным Y-образным коннектором с портами для мониторинга давления и температуры; - вариант с дополнительным, устойчивым к перегибам, шлангом длиной 80 см для подсоединения тестового легкого, снабженным типовыми разъемами 22F. Тестовое легкое имеет объем 1 литр, не содержит латекса, с портом 22F; - варианты с одним или двумя</p>	

<p>прозрачными развинчивающимися влагосборниками, впаянными в шланги контура. Для одного пациента.</p>	
<p>Дыхательный контур растягивающийся педиатрический - облегченный растягивающийся контур системы вдох-выдох, длиной 150 см, диаметром 15 мм, устойчивый к перегибам, удобен для манипуляции в помещении за счет придания желаемой формы и возможности увеличения длины в два и более раз. Снабжен типовыми разъемами 22F со стороны аппарата ИВЛ, Y-образным коннектором со стороны пациента, впаянным в контур с разъемом 22F/15M. Полиэтилен, не содержит латекса.</p>	
<p>Воздуховоды Геделя изготовлены из модифицированного биологически инертного поливинил хлорида (ПВХ). Анатомически оптимизированная изогнутая ротоглоточная часть; Ригидный загубник и мундштук; Ригидная ограничительная пластина, маркированная наименованием производителя, размером и длиной воздуховода; Внутренний просвет достаточный для Анационного катетера 12Fr; Индивидуальная стерильная упаковка, стерилизация в гамма-камере. Для одноразового использования. Срок годности 5 лет.</p>	

Комплект Вентури кислородная маска с комплектом сменных клапанов Вентури предназначена для проведения дозированной оксигенотерапии пациента. Выполнена без применения латекса для снижения риска аллергических реакций. Маска изготовлена из прозрачного материала, за счет чего обеспечивается постоянный контроль состояния больного.

Дополнительные перфорации с каждой стороны маски. Растягивающаяся лента для фиксации маски на голове. Комплект сменных клапанов Вентури (24, 28, 31, 35 и 50%) со стандартными разъемами для подсоединения кислородной магистрали, которые соединяются с маской при помощи гофрированной трубки.



Прозрачный небулайзер предназначен для введения жидких препаратов в трахеобронхиальное дерево пациента в аэрозольном виде. Способен создавать частицы от 0.5 до 5 микрон и более. Плотная завинчивающаяся крышка снабжена типовым разъемом. Конусообразное дно небулайзера позволяет использовать препарат без остатка, в полном объеме. Типовой разъем для соединения с кислородной магистралью. Боковая маркировка объема жидкости. Взрослый и педиатрический варианты. Для однократного использования.



<p>Фильтр теплообменный - обладает минимальным сопротивлением потоку воздушно-газовой смеси, малым объемом “мертвого пространства”. Основа: гигроскопическая мембрана. Фильтры выполнены из прозрачного пластика, что позволяет следить за конденсатом. Унифицированные разъемы 22М/15F, 22F/15М.</p>	
<p>Маска для подачи кислорода высокой концентрации с дополнительным прозрачным мешком предназначена для проведения оксигенотерапии высокой концентрацией кислорода. Выполнена без применения латекса для снижения риска аллергических реакций. Маска изготовлена из прозрачного материала, за счет чего обеспечивается постоянный контроль за состоянием больного. В комплект входит прозрачная кислородная магистраль, устойчивая к перегибам, снабжена двумя разъемами типа female для соединения маски с источником кислорода. Резервуарный мешок для депонирования кислорода и кислородная магистраль соединяются с маской пластиковым коннектором.</p>	

5.2.7. Области применения гипербарической оксигенации

ГБО – это метод лечения кислородом при повышенном давлении (от hyper (греч.) – тяжёлый и oxxygenium (лат.) – кислород). Синонимы: гипербароокситерапия, оксигенотерапия. Данный метод относится к методам восстановительной терапии различных патологических состояний. Процедуру проводят в специальных барокамерах (одноместных и многоместных).

Одноместные барокамеры рассчитаны на взрослых, новорождённых и детей до 1 года; в них используется чистый кислород под давлением 3 - 4 атмосферы. Многоместные барокамеры состоят из 2 и более отсеков, газовой средой в них, как правило, является воздух, обогащенный кислородом [7-9, 20].

В большинстве стран мира ГБО как метод лечения связан с подводной медициной. История клинического использования метода ГБО насчитывает более 30 лет. На первом этапе интенсивно изучались клинические приложения оксигенобаротерапии. К середине 80-х годов национальными обществами специалистов по баротерапии различных стран были разработаны показания к применению ГБО (США, Франции, Италии, Японии, Китая и СССР) [8]. Открытия о патогенном влиянии свободнорадикальных форм кислорода потребовали пересмотра показаний к ГБО, особенно при состояниях, сопровождающихся нарушением антиоксидантной защиты организма. В последние годы возобновился интерес к ГБО. Использование кислорода с лечебной целью базируется на анализе экспериментальных и клинических исследований эффективности ГБО.

При правильном его применении, может играть ключевую роль как метод интенсивной терапии. Однако при применении кислорода необходимо оценивать его потенциальную пользу и побочные эффекты [15].

Включение в комплекс лечебных мероприятий ГБО дает возможность нормализовать адаптационные реакции организма [21]. Немаловажным фактом является минимальный риск развития побочных реакций.

Физиологическое действие ГБО: повышение парциального давления кислорода в жидких средах организма (кровь, лимфа, межтканевая жидкость). Результат: увеличение диффузии кислорода в ткани, страдающие от гипоксии; стимуляция регенерации тканей; гемодинамические изменения (сужение артериол, уменьшение частоты сердечных сокращений, минутного и ударного объемов сердца, лёгочной гипертензии, депонирование крови в органах брюшной полости, уменьшение кровоснабжения мозга); снижение обмена в целом, уменьшение потребления O_2 и выделения CO_2 , усиление аэробного

окисления, уменьшение метаболического ацидоза; активация «калиево-натриевого насоса» клетки.

Различают абсолютные (прямые) и косвенные показания к проведению ГБО. Абсолютные показания - гангрена, отравление угарным газом, производными синильной кислоты; кома, состояние после клинической смерти, асфиксия, тяжёлая кровопотеря, ожоги, длительно не заживающие раны, печёночная недостаточность и др.; косвенные - состояния местной и общей гипоксии, септические осложнения, отёк лёгких, некоторые формы сердечной и почечной недостаточности [21].

Области применения ГБО [21]:

- в сердечно-сосудистой хирургии;
- в акушерстве – при гипоксии плода, возникшей на фоне ряда акушерских и экстрагенитальных заболеваний беременных (токсикозы второй половины беременности, декомпенсированные пороки сердца, септические состояния и др.).
- в неонатологии – при асфиксии, желтухе новорождённых, инфекционных заболеваниях;
- в педиатрии – при заболеваниях, сопровождающихся сердечно-сосудистой, хронической дыхательной, печёночной и почечной недостаточностью, отравлениях ксенобиотиками и др.
- введение кислорода под давлением 0,7 – 1 избыточной атмосферы (сеансами по 45 мин, в среднем 15 сеансов) приводит к увеличению парциального давления кислорода в крови на 1, 5 – 2 об.% и служит эффективным средством при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях печени (хронический гепатит и др.).

В рамках европейской программы сотрудничества в области науки и техники (COST) в 1998 году стартовала программа «Гипербарическая кислородная терапия», в которой участвуют девятнадцать европейских стран. Цель программы: распространение знаний, необходимых для рационального

использования ГБО; выпуск руководств для создания и развития клинических центров ГБО; разработка научных рекомендаций по лечению методом ГБО различных заболеваний и состояний.

На первых этапах развития баромедицины указывали на эффективность ГБО при каких-либо заболеваниях. На данном этапе знаний, по мере накопления новых результатов исследований, показания пересматриваются и сопровождаются определенными условиями, при которых ГБО действительно эффективна.

При обсуждении показаний к ГБО были декларированы следующие условия применения ГБО [5,7-9, 21].

1. Указано, что персональные навыки и технические ограничения не могут препятствовать качественному лечению методом ГБО.
2. Гипербарическая кислородная терапия подразумевает назначение кислорода под давлением не менее 2 атмосфер длительностью не менее 60 мин.
3. ГБО должна рассматриваться как часть терапевтического процесса. Ее нельзя рассматривать как изолированную терапию.
4. Техническая компетентность, персональные навыки в подразделении ГБО должны быть адекватными и такими, что никакая потенциальная авария неблагоприятное событие или проблемы возникшие во время пребывания пациента в барокамере не должны ухудшить исход пациента.
5. Гипербарические подразделения, поддерживающие неотложные показания у пациентов потенциально нуждающихся в интенсивной терапии должны располагаться в больнице в/или непосредственно поблизости от отделения интенсивной терапии.

В СССР была создана школа ГБО, которая пользовалась определенным авторитетом у зарубежных коллег. Был определен ряд направлений использования оксигенобаротерапии, которые обозначены в руководстве по ГБО (1986) Список показаний из более, чем 80 заболеваний, является основным в постсоветском пространстве [7-9, 21].

Зарубежный опыт применения ГБО концентрировался на наиболее тяжелых заболеваниях. Мировое развитие метода шло путем обобщения опыта национальных ассоциаций специалистов по ГБО. Ассоциацией подводной и гипербарической медицины (Undersea and Hyperbaric Medical Society, UHMS), которая координирует работу национальных ассоциаций ГБО, была создана согласительная комиссия из ведущих специалистов в области ГБО (www.uhms.org/Indications/indications.htm), которая утвердила показания к оксигенобаротерапии. Седьмая европейская согласительная конференция утвердила следующие показания к ГБО [21].

Угарный газ. Нормобарический кислород используется в качестве первой помощи. Применение метода ГБО рекомендуют при высоком риске осложнений, который включает:

- бессознательное состояние во время или перед назначением ГБО;
- клинические неврологические, сердечные, дыхательные или психологические симптомы или признаки;
- беременность;
- лечение через 24 часа после отравления не рекомендуется, если у пациента отсутствуют симптомы отравления.

При невысоком риске осложнений в первые 12 часов есть выбор между нормобарическим кислородом и ГБО, то есть ГБО рассматривается как дополнительное показание.

Газовая эмболия. Строго рекомендовано применение ГБО. При газовой эмболии необоснованно проводить испытания эффективности ГБО, достаточно экспертного решения (однако не всякая венозная эмболия жизненно опасна и нуждается в ГБО).

Декомпрессионная болезнь. Анаэробная или смешанная анаэробно-аэробная бактериальная инфекция. 1. Некротическая инфекция мягких тканей. Строго рекомендовано, в лечении анаэробных или смешанных бактериальных инфекций (мионекроз, некротизирующий фасциит и т.д.). Последовательность лечения: ГБО – антибиотики – хирургическая обработка;

2. Абсцессы органов, включая интракраниальные, плевропульмональные, и печеночные. Критерием назначения является неудачная первоначальная терапия, высокий хирургический риск, общее тяжелое состояние.

Острая ишемия мягких тканей. При посттравматическом синдроме раздавливания с открытым переломом. Реперфузионный синдром после инвазивных сосудистых операций. Скомпроментированный кожный лоскут. Реимплантация ампутированного сегмента. В каждом отдельном случае низкие показатели транскутанного кислорода являются показанием к ГБО.

Радиационные повреждения. Радионекроз челюсти. Радиоиндуцированный цистит резистентный к консервативной терапии. Экстракция зуба в облученной ткани (превентивное действие). Радионекроз других тканей. Радио-индуцированный проктит/энтерит. Радиоиндуцированный дефект тканей. Хирургия и имплантация в облученную ткань (превентивная мера). Ларингеальный радионекроз. Радионекроз центральной нервной системы.

Замедленное заживление раны. 1. Ишемическое повреждение (язва или гангрена) без возможности реваскуляризации или повреждения, сохранившиеся после реваскуляризации. У диабетических пациентов при хронической критической ишемии при условии (European Consensus Conference on Critical Ischemia), если во время ГБО (2.5 атм) pO_2 становится выше 100 мм.рт.ст. При артериосклерозе при хронической критической ишемии если во время ГБО (2.5 атм) pO_2 становится выше 50 мм.рт.ст. 2. Отдельные незаживающие раны с вторичным воспалением (совместно со стандартной терапией).

Остеомиелит. Рекомендовано при хроническом остеомиелите, с дефектом кости сохраняющемся в течение шести недель при адекватной антибиотикотерапии и, по крайней мере, одном хирургическом вмешательстве. При краниальном (исключая нижнюю челюсть) и стернальном остеомиелите ГБО может быть назначена одновременно с антибиотиками и хирургическим лечением.

Постаноксическая энцефалопатия - необходимо проанализировать, в первую очередь сроки оптимального применения ГБО и эффективность в зависимости от этиологии церебральной аноксии.

Ожоги. Больше 20% тела второй степени или больше. Если ожог менее 20% (исключая голову, руки и промежность) ГБО не рекомендуется.

Внезапная глухота - продолжается большое европейское исследование по этой проблеме.

Острая ишемия сетчатки. Показание предлагается без указания периода терапевтического окна.

Цистойдный пневматоз кишечника - ГБО может использоваться как альтернатива хирургическому вмешательству, в тех случаях, когда нет признаков острых осложнений, таких как перфорация, перитонит и некроз кишки.

Нейробластома IV стадии. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований накопленные данные убеждают в эффективности ГБО.

Существует группа показаний к ГБО, которые рассматриваются, но пока не поддерживаются. Эта группа показаний также разделена по уровням доказательности [7-9, 21].

Уровень D включает показания по результатам неконтролируемых исследований без соглашения экспертов: медиастенит после стернотомии, инсульт, злокачественный наружный отит, острый инфаркт миокарда, некроз головки бедра.

Уровень E, при котором нет доказательств благоприятного действия, или методологическая или интерпретационная систематическая ошибка препятствует какому либо заключению: пигментный ретинит, звон в ушах, интерстициальный цистит, лицевой неврит (паралич Белла).

Уровень F – отсутствие доказательств, когда ГБО не рекомендуется: церебральный паралич, рассеянный склероз, фетоплацентарная недостаточность.

Анализ показаний к ГБО дает основания считать, что при целом ряде заболеваний и повреждений, которые сопровождаются нарушением доставки кислорода к тканям, появляются данные о различной эффективности ГБО в зависимости от стадии ишемии. Эти результаты целиком подтверждают клиническую концепцию ишемических шоков, что позволяет выработать общие принципы применения ГБО и направления дальнейших исследований. Дифференциальный подход к назначению ГБО в разных стадиях ишемического шока может являться одним из ключевых вопросов в определении показаний к ГБО при рассмотрении соответствующих протоколов лечения [22, 23].

Противопоказания к ГБО [5,10,21,22,24]:

- при отитах (возможна баротравма барабанной перепонки, однако сеанс можно проводить после прокола барабанной перегородки),
- эмфиземных булах, осумкованных (не дренированных) абсцессах, кавернах лёгких, эпилепсии, активном ревматическом процессе.
- сеансы ГБО опасны после кровотечения из вен пищевода или при язве желудка, при острой бактериальной пневмонии, гипертермии, артериальной гипертензии.

Осложнения после ГБО: обострение бактериальной пневмонии; развитие ателектазов; сосудистый коллапс; нарушение ритма сердечной деятельности; баротравма и ретролентальная фиброплазия, кислородная интоксикация [5].

Наряду с применением кислорода для насыщения им тканей организма и борьбы с гипоксией, в последнее время в медицинских целях используют газовые смеси с пониженным содержанием кислорода, что позволяет создать искусственную гипоксию (при нормальном атмосферном давлении) [25]. Установлено, что путем специальных тренировок к кислородной недостаточности (нормобарической гипоксии) может быть создана повышенная устойчивость организма к различным патологическим факторам внешней и внутренней среды. В связи с этим, разработан метод гипокситерапии, рекомендованный для применения при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и др.), при

заболеваниях желудочно-кишечного тракта, астении и депрессивных состояниях, для повышения физической работоспособности, защиты организма при лучевой терапии злокачественных новообразований и др. Разработаны специальные схемы гипокситерапии и соответствующая аппаратура [10, 25].

Раннее включение ГБО в комплексную антибактериальную терапию больных с острым эндомиетритом, в раннем послеоперационном периоде способствовало профилактике осложнений; сокращению сроков пребывания больных в стационаре на 32%; более полному и за более короткий период времени регресса лабораторных признаков постгеморрагической анемии и эндогенной интоксикации по сравнению с традиционным противовоспалительным лечением; способствует более выраженной и полной нормализации состояния гуморального звена иммунитета и ускоряет формирование иммуномодулирующего эффекта [20]. Применение ГБО позволяло:

- снизить частоту обострений хронических воспалительных заболеваний органов малого таза,
- уменьшить риск их возникновения,
- сократить сроки восстановления функционального состояния системы гипофиз-яичники
- нормализовать клиническую картину заболевания на 3-4 суток раньше в сравнении с традиционной терапией,
- нормализовать основные показатели лабораторных и инструментальных методов исследования
- формировать стойкий терапевтический эффект к 9-10 суткам послеоперационного периода.

Функция репродуктивной системы восстанавливалась, до данным [20], у 50% пациенток уже к третьему месяцу после начала лечения. Включение ГБО в комплексную терапию способствовало формированию стойкого терапевтического эффекта и снижало частоту обострений воспалительных

заболеваний органов женской половой системы на 40%. ГБО может быть рекомендована для включения в комплексную антибактериальную терапию острого эндомиометрита в раннем послеоперационном периоде у больных после прерывания беременности в I и II триместрах [20].

При остром эндомиометрите автор рекомендовала проводить курсы ГБО в условиях специализированного гинекологического стационара со 2-3 суток после выскабливания полости матки (в I триместре) и инструментального обследования стенок полости матки (во II триместре); применять ГБО с целью повышения эффективности противовоспалительной медикаментозной терапии, у пациенток с острым эндомиометритом после самопроизвольного прерывания беременности. Рекомендуемая длительность сеансов ГБО составляет 30-40 минут при давлении 1,5-1,8 атм (при отсутствии побочных реакций во время сеансов). Количество сеансов: 8-9. Применение ГБО противопоказано больным с индивидуальной непереносимостью процедур и при наличии клаустрофобии [20].

ГБО применяли в лечении больных с отравлением окисью углерода (СО) с целью предотвращения тяжелых психоневрологических расстройств [22]. Авторы показали, что своевременное и адекватное лечение в острой стадии отравления имеет решающее значение для предотвращения первичных и вторичных неврологических нарушений. В результате ретроспективных исследований, проведенных в Японии, эффективность ГБО была оценена на основе прогнозов. Результаты показали, что прогноз в группе больных, получавших ГБО был значительно лучше, чем в группе, получавшей нормобарическую кислородную терапию при отравлении угарным газом. ГБО терапия является эффективной формой терапии при отравлениях угарным газом [22].

Авторы представили рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за больными с внезапной потерей слуха (SHL) [23]. Рекомендации, в первую очередь, нацелены на помощь взрослым пациентам (в возрасте 18 лет и старше) с внезапной нейросенсорной тугоухостью (SSNHL).

Синдром SSNHL в США отмечают у 5-20 человек на 100.000 населения, причем в год диагностируют около 4000 новых случаев. В лечении нейросенсорной тугоухости предлагают кортикостероиды в качестве начальной терапии и гипербарическую кислородную терапию в течение 3 месяцев в сочетании с регулярным назначением противовирусных препаратов, тромболитиков, сосудорасширяющих средств, вазоактивных веществ или антиоксидантов [23].

При различных патологических состояниях эффект ГБО зависит от стадии патологического процесса и дозы гипероксии [8]. По мнению авторов, особый интерес представляют закономерности реакций системы кровообращения на гипероксию и фазовые изменения антиоксидантной защиты различных тканей.

ГБО использовали в лечении больных с винтообразными переломами при больших кровоизлияниях, отеках, выраженном болевом синдроме, недостаточно точной репозиции отломков с учетом индивидуального похода [24]. Применение курса ГБО способствовало нормализации скорости капиллярного кровотока. При изучении динамики биохимических показателей сыворотки крови отмечено, что под влиянием ГБО активизировались энергетические процессы в скелетных мышцах, снижалось соотношение концентрации конечных продуктов гликолиза, что способствовало нормализации углеводного обмена и обуславливало более ранний переход на аэробные процессы в поврежденных тканях. Под действием гипербарического кислорода было выявлено ускорение процессов перекисного окисления липидов, что указывало на повышение интенсивности метаболических процессов на клеточном уровне. При применении курса ГБО в первые дни после травмы, быстрее купировался болевой синдром; уменьшался отек; восстанавливалась амплитуда движения в суставе [24]. С целью выяснения показаний и противопоказаний к назначению ГБО перед началом лечения необходима консультация врача-баротерапевта. Перед проведением курса ГБО исключали применение лечебных мазей и косметических средств.

5.2.8. Гипобарическая терапия

Гипобарическая терапия (влияние пониженного давления на организм человека) позволяет моделировать состояния, возникающие в условиях гравитации, острой кровопотери [25]. На основе индивидуальных реакций организма отмечают индивидов устойчивых и неустойчивых к действию пониженного давления. Авторы указывают, что повышение активности ренина, снижение предсердного натрийуретического пептида, увеличение секреции антидиуретического гормона способствуют увеличению ОЦК, дефицит которых стимулирует барорецепторы низкого давления, расположенные в правом предсердии и легочном стволе. При дальнейшем снижении артериального давления стимулируются синокаротидные барорецепторы высокого давления. Различные реакции на снижение давления проявляются преобладанием тех или иных механизмов поддержания адекватного кровотока: гемодинамические показатели у различных индивидов в условиях пониженного давления широко варьируют. Принято считать, что при «сосудистым» типе реакции сердечно-сосудистой системы отмечается высокая устойчивость к пониженному давлению. Кровоснабжение головного мозга обеспечивается за счет перераспределения кровотока. При «сердечном» типе реакции быстро достигается предел компенсаторно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы [25].

В основе лечения в барокамере пониженного давления лежит принцип поэтапной адаптации организма к нахождению в атмосфере с пониженным содержанием кислорода в искусственно созданных условиях (имитируют природные факторы высокогорья, снижение барометрического давления в барокамере). Метод рекомендуют использовать в лечении больных бронхиальной астмой, хроническими бронхитами, после перенесенного коклюша. Предлагают использовать схему, при которой степень разрежения воздуха в камере («высота подъема») увеличивается постепенно с 1500 м до 3500 м. Лечение начинают с «высоты» 1500 м над уровнем моря, повышая «высоту подъема» каждый последующий сеанс на 500 м до уровня 3500

метров. После достижения указанного уровня «высота подъема» остается стабильной до конца курса [25]. Рекомендованный курс гипобарической гипоксии - 10-15 сеансов продолжительностью 1,5 часа. Время пребывания на «площадке» или на «высоте» составляет 45 минут.

Факторы гипобарической терапии: снижение давления воздуха в барокамере механически облегчает дыхание, особенно выдох; разреженный, пониженной плотности воздух легче проникает в дыхательные пути больного при вдохе; низкое давление окружающего воздуха уменьшает сопротивление выдоху, делает его более полноценным и легким для больного. Понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе приводит к развитию гипоксемии, вызывающей ряд компенсаторных реакций со стороны различных систем организма, в первую очередь, дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной [25]. Учащение дыхания в ответ на гипоксию при одновременном углублении его в условиях разреженной атмосферы ведет к улучшению легочной вентиляции и газообмена. Снижение давления окружающего воздуха и углубление дыхания способствует включению в дыхание ателектатических участков легочной ткани, не функционирующих при обычном атмосферном давлении [10]. Сеансы в барокамере с постепенным увеличением «высоты» до 3500 метров активизируют функции многих органов и систем человека, в том числе, функцию коры надпочечников, повышают тонус симпатического отдела нервной системы, приводят к расслаблению гладкой мускулатуры бронхиального дерева и улучшению легочной вентиляции [25].

При наличии противопоказаний к проведению гипобарической терапии (клаустрофобии, непроходимости евстахиевых труб и др.) лечение проводят методом нормобарии, где содержание кислорода во вдыхаемом воздухе понижается за счет поэтапного добавления газообразного азота с конечным содержанием кислорода в смеси не более 10 % [25]. Метод прерывистой нормобарической гипоксической стимуляции (прерывистая нормобарическая гипокситерапия «горный воздух») - немедикаментозный метод повышения

неспецифической резистентности организма к повреждающим факторам внешней и внутренней среды - обеспечивает развитие в организме дозированной по глубине и времени гипоксии при дыхании газовыми смесями с пониженным содержанием кислорода. Горы – единственное место на Земле, где атмосферный воздух отличается особой чистотой и пониженным парциальным давлением кислорода. Эти свойства горного воздуха создают особую среду обитания, изменяющую многие физиологические и биохимические процессы в организме растений, животных и человека. Горный климат обладает особыми целительными свойствами в профилактике и лечении легочных, нервных и сердечно-сосудистых заболеваний [14,25]. Таким образом, пациенты при нормальном атмосферном давлении, температуре окружающей среды, влажности, при отсутствии солнечной радиации дышат гипоксическими газовыми смесями.

5.2.9. Метод энтеральной оксигенотерапии

Академиком Н.Н. Сиротининым был предложен метод энтеральной оксигенотерапии путем введения в желудок кислородной пены в виде кислородного коктейля. Данный метод использовали для общей нормализации обменных процессов в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений обмена и других патологических состояний, связанных с кислородной недостаточностью организма. Позднее для подачи пенообразующей смеси начали использовать аппарат Боброва. С 1970 г. в СССР начался выпуск аппаратов «Здоровье», предназначенных для производства кислородной пены [11,26].

Метод энтеральной оксигенотерапии основан на способности кислорода, который поступает с кислородным коктейлем, интенсивно всасываться в кровь через слизистую оболочку желудка [26]. В результате применения кислородных коктейлей курсами организм эффективно насыщается кислородом. В данном случае токсические побочные реакции отсутствуют, т.к. во-первых, кислород в высокой концентрации непосредственно не контактирует с легочной тканью;

во-вторых, повышение содержания кислорода крови не столь резко выражено, как при ингаляционном способе. Кроме того, эффективность проводимой терапии повышается в результате введения лекарственных и витаминных препаратов, как правило, входящих в состав коктейля.

Основным компонентом кислородного коктейля являлся газообразный кислород, (пищевая добавка E948, соответствует международным требованиям ФАО/ВОЗ JECFA (Объединенного комитета экспертов по пищевым добавкам)). Медицинским кислородом насыщали купажный сироп. Коктейль обычно готовили путем пропускания кислорода под небольшим давлением в виде мелких пузырьков через белок куриного яйца, к которому добавляли настой шиповника, глюкозу, витамины группы В и С, настои лекарственных растений (желчегонных, слабительных и др.). В качестве пенообразователя, можно использовать фруктовые соки, концентрат хлебного кваса, настой лакричного корня и др. Образующийся пенный коктейль медленно (в течение 5 -10 мин) всасывали через стеклянную трубочку или принимали чайными ложками по 150 - 200 мл 2 раза в день за 1,5 ч до или через 2 ч после еды [26].

В качестве основы для получения кислородных коктейлей использовали соки (яблочный, грушевый, виноградный, вишневый, облепиховый, малиновый), сиропы, воду, молоко и морсы. Не рекомендовалось использовать маслянистые и газированные жидкости, а также соки с мякотью, так как они препятствовали образованию однородной пены. Для лечебно-профилактических целей в качестве основы использовали целебные настои растений и трав, например, боярышника, бессмертника, пустырника и шиповника. Ещё одной составляющей кислородного коктейля являлся пенообразующий элемент, благодаря которому происходило формирование пены в напитке. В качестве такого элемента использовали желатин, яичный белок и корень солодки. В состав первых кислородных коктейлей входил сырой яичный белок, но, как показали клинические исследования, у этого компонента были существенные недостатки и побочные эффекты такие как, гипераллергенность, неприятный вкус и возможность инфекционных

заболеваний. Сейчас лучшими пенообразующими элементами являются корень солодки, обладающий пенообразующим, общим тонизирующим и успокаивающим свойствами и сухой яичный белок, который входит в состав практически всех современных смесей для кислородных коктейлей, обладает самыми высокими пенообразующими и пеноудерживающими свойствами, а также лишён всех вышеперечисленных недостатков сырого белка. В кислородный коктейль могут также входить витаминно-минеральные компоненты, устойчивые к действию кислорода. Все компоненты должны иметь документы, подтверждающие качество и безопасность лекарственных средств и пищевых добавок согласно действующему законодательству Украины.

Показания к энтеральной оксигенотерапии [11,26].

- Бронхиальная астма легкой, средне-тяжелой и тяжелой степени:
- в периоде обострения и в периоде ремиссии
- Рецидивирующий бронхит
- Обструктивный бронхит
- Острые респираторные инфекции с проявлениями:
- Ринита, риносинюита, фарингита, ларингита, трахеобронхита
- Для профилактики респираторных заболеваний
- Для реабилитации реконвалесцентов после ОРИ

Противопоказания к энтеральной оксигенотерапии [11,26]:

- острый приступ бронхиальной астмы
- астматический статус
- дыхательная недостаточность
- гипертермия
- выраженные симптомы интоксикации
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенные колиты в стадии обострения
- спаечная болезнь

- мочекаменная болезнь
- желчнокаменная болезнь (II-III стадия)
- индивидуальная непереносимость компонентов коктейля. У детей с отягощенным аллергологическим анамнезом не рекомендуется использовать в

Оксигенотерапия широко применяется в лечении различных заболеваний в детской и взрослой практике и является важным резервом повышения эффективности лечения. Однако, на первом месте среди показаний к применению данного метода стоят именно болезни респираторного тракта, как правило, сопровождающиеся явлениями гипоксемии и тканевой гипоксии разной степени выраженности в зависимости от тяжести процесса.

Активизируя процессы клеточного обмена, метод повышает резистентность организма к респираторным вирусным заболеваниям, способствует устранению застойных явлений, оказывает некоторое противовоспалительное, иммунокорректирующее, улучшающее микроциркуляцию действие, характеризующееся положительной динамикой клинических симптомов респираторных заболеваний (уменьшение кашля, ринореи), что сопровождается благоприятными сдвигами показателей гемограммы.

5.2.10. Биофизические и биохимические особенности синглетно-кислородной терапии.

В результате фото-химической и фотоэнергетической сенсibilизации воды (водных растворов) ультрафиолетовым (УФ) излучением образуется синглетно-кислородная смесь (СКС). Синглетно-кислородная терапия (СКТ) основана на вдыхании синглетно-кислородной пароводяной смеси (СКС) после питья смеси воды и СКС. Основное действующее вещество, в данном методе лечения – синглетно-кислородная смесь, в состав которой входит синглетный кислород ($1/2 O$), оксид азота (NO) и водяной пар. Синглетная форма кислорода - наиболее активная из всех его известных форм, которые влияют на перекисное окисление и окислительно-восстановительные процессы. АФК

(пероксид водорода, гипохлорит, супероксид-радикал и гидроксил-радикал) образуются в результате последовательного присоединения электронов к молекулярному O_2 и принимают участие во многих физиологических процессах в организме человека. Они обеспечивают поддержание постоянства гомеостаза, окисления и детоксикацию экзо- и эндогенных соединений, обладают бактерицидными свойствами и влияют на иммунитет. СКС в организме человека действует на мембранно-обменные процессы и биоэнергетические преобразования в клетках, способствуют нормализации антиоксидантных функций.

Метод получения СКС достаточно сложен. Молекула кислорода в составе воздуха проходит через реактиватор. Пароводяная смесь активируется одновременным воздействием ультрафиолетового излучения, магнитного поля и квазилазерного облучения. В результате этого атомы кислорода переходят в возбужденное энергетическое состояние согласно эффекту Зеемана. Период его жизни 10^{-6} с в газе и 2×10^{-5} с в воде. После чего атомы кислорода переходят в основное состояние, при этом переход электронов происходит на определенный уровень, где он меняет свой спин с $+\frac{1}{2}$ на $-\frac{1}{2}$, что сопровождается излучением трех близко расположенных спектральных линий излучения.

Активация азота N_2 из воздуха приводит к образованию природного эндотелиального фактора NO^1 , действие которого вызывает стабилизацию мембраны клеток нервных окончаний и миоцитов с последующим уменьшением внутриклеточной концентрации кальция, и, как следствие, уменьшает гиперреактивности бронхов и длительный бронхоспазм, восстанавливает чувствительность рецепторов бронхиального дерева к действию бронхолитиков. Кроме того, СКС является универсальным акцептором протонов, избыток которых образуется в результате активации свободнорадикальных реакций, давая возможность активизироваться естественной антиоксидантной системе и разгрузить наиболее напряженные звенья антиоксидантной защиты организма.

Синглетный кислород стимулирует восстановление «бактерицидного барьера легких» за счет активации лейкоцитов, активность которых значительно снижена при различных заболеваниях.

Таким образом, СКС позволяет одновременно использовать электромагнитную энергию, молекулы кислорода в синглетном и начальном состоянии, молекулы H_2O , а также, другие составляющие, оказывающие лечебный эффект.

В результате использования СКС происходит нормализация следующих основных биофизических и биохимических процессов:

- активация биохимических и биофизических процессов;
- восстановления ионной проницаемости мембран клеток;
- стабилизация аэробного обмена;
- дезинтоксикация организма;
- коррекция иммунных изменений (иммуномодуляция Т и В-систем иммунитета и стимуляция иммуноглобулинов IgA);
- снижение гипоксии тканей и уровня молочной кислоты в мышцах.

Противопоказания к проведению СКТ не выявлены [6].

Контроль состояния антиоксидантной защиты определяют путем исследования количества антиперекисных ферментов, к которым относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, пероксидаза, глутатионпероксидаза, α -токоферол, церулоплазмин, уровень которых существенно уменьшался при различных заболеваниях.

Показателями чрезмерного образования количества продуктов ПОЛ за счет повышения оксигеназного пути окисления является диеновые конъюгаты (первичные продукты ПОЛ), уровень которых при СД повышается, и степень окисления липидов сыворотки крови. Высокий уровень глюкозы сопровождается повышением концентрации малонового диальдегида в плазме крови (вторичный продукт ПОЛ). Показателями кинетики процессов пероксидации липидов могут служить уровни отдельных фракций липидов:

хиломикронов, пре- β -ЛП, α и β -липопротеидов, фракции фосфолипидного состава эритроцитарных мембран [6].

В основе клинического эффекта синглетно-кислородной смеси (СКС) лежит восстановление активности ферментов окислительного фосфорилирования и показателей антиоксидантной защиты, нормализация или снижение избыточной активности перекисного окисления липидов (по уровням гидроперекисей), отражающие степень деструкции мембран. Использование СКС способствует улучшению реологических свойств крови и микроциркуляции, уменьшению гиперкоагуляции, активации энергетических процессов в эритроцитах, снижению уровня глюкозы в крови [6].

СКС может быть рекомендована в лечении стационарных и амбулаторных больных как немедикаментозный метод лечения в его комплексной терапии для уменьшения или нормализации метаболических сдвигов, будет служить профилактике возникновения или прогрессирование ранних и поздних осложнений заболевания.

Кислород газообразный медицинский применяется для дыхания и в лечебных целях, для приготовления кислородных коктейлей.

В зависимости от характера и длительности патологических состояний, стадии воспалительного процесса и сопутствующих состояний используются методики системной и местной озонотерапии. Данный метод используют с лечебной и профилактической целями. Оборудование для озонотерапии имеет сертифицированную систему измерения концентрации озона в кислородно-озоновой газовой смеси и в водных растворах [26,27].

Проявление интереса к не медикаментозным методам лечения обусловлено тем, что они могут применяться изолированно или в сочетании с фармпрепаратами, существенно снижая потребность в лекарственных препаратах, и эффективно воздействуя на различные стороны патологического процесса.

Одним из таких методов является лечебное применение кислородно-озоновой газовой смеси (медицинского озона).

5.2.11. Озонотерапия (кислородно-озоновая терапия).

Озонотерапия – метод окислительной терапии, системное действие которого заключается в активизации кислород зависимых реакций и антиоксидантной защиты организма, улучшении микроциркуляции крови. Озон оказывает противовоспалительный и окислительный эффекты при наружном применении, обеспечивая бактерицидное действие [27]. Кислородно-озоновую газовую смесь (медицинский озон) с различной концентрацией озона получают на специальных медицинских озонаторных установках (типа УОТА-60-01 "Медозон") при пропускании медицинского кислорода через разрядную камеру в плазме газового разряда. Медицинский озон можно применять наружно или парентеральным путем в качестве монотерапии, либо в составе комплексного лечения.

В организм больного можно вводить озон в виде газа непосредственно или после пропускания газовой смеси через нейтральный носитель (физиологический раствор или дистиллированную воду). Медицинский озон оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и противозудное действие, нормализуется баланс между уровнем перекисного окисления липидов и активностью системой антиоксидантной защиты организма, повышается эффективность кожной микроциркуляции [27].

- при наружном применении озона используют его окислительные свойства, обеспечивающие бактерио-, фунги- и вицидный эффект.

- при системном (парентеральном) введении озон оказывает многокомпонентный метаболический эффект, взаимодействуя с мембраной эритроцитов, в результате чего формируются озониды и активизируется внутриклеточная антиоксидантная система (АОС). Оксигемоглобин легче отдает кислород и, таким образом, улучшается кислородное обеспечение тканей [27].

Иммуномодулирующий эффект озонотерапии выражается в способности корректировать нарушенный клеточный иммунитет, а также модулировать гуморальное звено иммунитета. Проведенные экспериментальные и

клинические исследования позволили дать патогенетическое обоснование применения кислородно-озоновой терапии, воздействующей на нарушения ферментных систем, окислительных процессов в клетке, неспецифических факторов защиты и иммунной реактивности. Использование этого метода в комплексном лечении ряда дерматозов активизирует репаративные процессы и метаболическую активность в очаге поражения, способствует улучшению общего состояния больных и приводит к сокращению сроков лечения. На основании клинико-морфологического и цитохимического исследования доказана эффективность использования кислородно-озоновой терапии в комплексной терапии ряда дерматозов [27].

Для нормализации кислородного обеспечения тканей при различных патологических состояниях применяют озонотерапию. Изучено влияние системной озонотерапии на состояние пациентов с нейросенсорной тугоухостью, которая сопровождалась нарушением процессов микроциркуляции, дефицитом кислорода и нарушением кислотно-основного баланса [28-30]. Под влиянием озонотерапии изменялась структура липидов клеточных мембран, в том числе свойства мембран эритроцитов, что приводило к морфологическим изменениям эритроцитов [28]. Изучали влияние озонотерапии на 60 пациентах различного возраста с нейросенсорной тугоухостью (33 мужчины и 27 женщин). Проводили озонотерапию путем назначения 5 внутривенных капельных инфузий по 200,00 мл озонированного физиологического раствора (ОФР) (концентрация озона - 0,48 мг/л). Получали ОФР на озонаторной установке фирмы «Медозон» (г. Москва). При оценке динамики слуха с использованием аудиологического метода исследования, отмечали улучшение слуха у всех пациентов. Морфологические изменения эритроцитов исследовали с помощью цифрового голографического интерференционного микроскопа в мазках крови до начала лечения, и после озонотерапии (рис.7) [28]. После лечения отмечали изменение формы эритроцитов: клетки, имеющие форму плоских дисков, под действием озона

приобретали выраженную двояковогнутую форму, что соответствует физиологической норме [28-30].

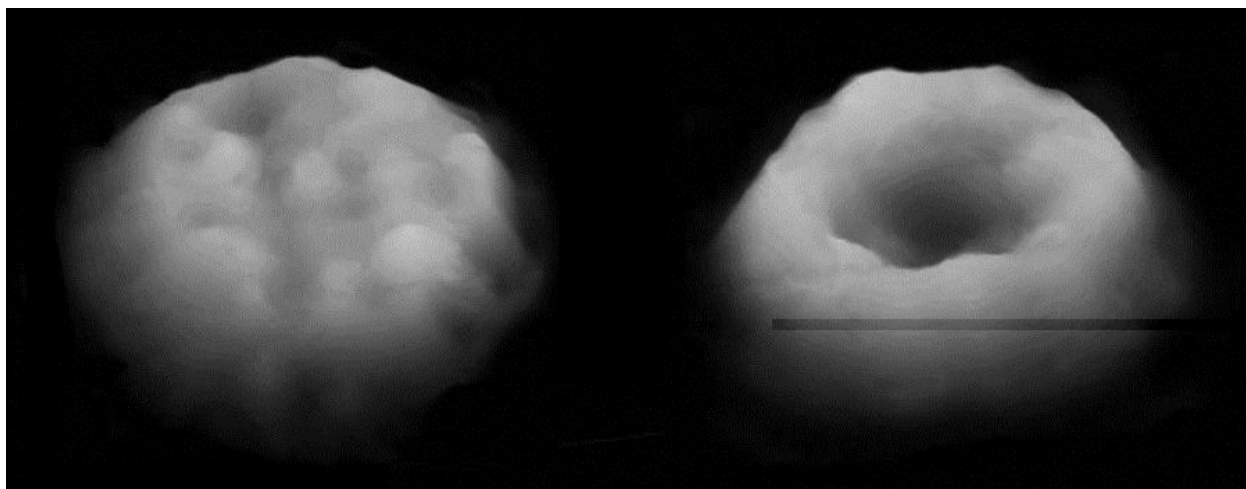


Рис. 7. Форма эритроцитов человека до (слева) и после (справа) озонотерапии [28].

Нарушения морфологии эритроцитов (преобладание в крови плоских дискоцитов) понижает их функциональные возможности, что обуславливает снижение способности крови к снабжению органов и тканей организма кислородом. Изменение формы эритроцита в сторону ее нормализации под воздействием озона приводит к повышению функциональных возможностей эритроцитов, улучшению снабжения тканей и органов организма кислородом [28].

5.3. Медицинский кислород

С целью кислородной терапии разрешается применять только медицинский кислород. Медицинский кислород должен являться бесцветным газом без вкуса и запаха, содержать 99% кислорода, 1% азота, не содержать газообразных примесей. Медицинский кислород производится в промышленных условиях и накачивается в специальные баллоны под давлением (150 атм.), в которых его хранят и транспортируют [12]. Показатели качества медицинского и технического кислорода определяются согласно ГОСТ 5583-78. Жидкий кислород хранят и перевозят в специальных вакуумных сосудах. При работе с кислородными баллонами под давлением необходимо

соблюдать правила техники безопасности. Кислород газообразный хранится и транспортируется в баллонах синего цвета с надписью "КИСЛОРОД". Кислород жидкий хранится и транспортируется в специальных криогенных емкостях. Кислород относится к классу особо опасных грузов, поэтому транспорт, используемый для перевозки кислорода, должен быть оборудован в соответствии с правилами перевозки опасных грузов

Требования безопасности: кислород не оказывает вредного воздействия на окружающую среду; кислород не токсичен, не горюч и не взрывоопасен, однако, являясь сильным окислителем, резко увеличивает способность других материалов к горению, поэтому для работы в контакте с кислородом могут использоваться только разрешенные для этого материалы. Накопление кислорода в воздухе помещений создает опасность возникновения пожаров. Объемная доля кислорода в рабочих помещениях не должна превышать 23 %. В помещениях, где возможно увеличение объемной доли кислорода, должно быть ограничено пребывание людей, не должны находиться легковоспламеняющиеся материалы. Эти помещения должны быть оборудованы средствами контроля воздушной среды и вытяжной вентиляцией. Длительная ингаляция газообразного кислорода вызывает поражение органов дыхания и легких. После пребывания в среде, обогащенной кислородом, не разрешается курить, использовать открытый огонь и приближаться к огню. Одежда должна быть проветрена в течение 30 мин. Навинчивающиеся на баллон приборы (редукторы) нельзя смазывать маслами во избежание взрыва; при контакте кислорода со смазочными материалами происходит взрыв, поэтому загрязнение баллонов маслом недопустимо. При работе с жидким кислородом необходимо соблюдать меры безопасности при обращении с жидкими криопродуктами [31-32].

Форма выпуска медицинского кислорода: в стальных цельнотянутых баллонах, окрашенных в синий цвет. Хранение медицинского кислорода: в прохладном месте. Из аптек медицинский кислород отпускается в специальных кислородных подушках.

Эксплуатация, хранение и транспортировка кислородных баллонов в учреждениях охраны здоровья осуществляется согласно действующим нормативно-правовым актам. Согласно списку нормативно-правовых актов по вопросам охраны труда состоянием на 1 июля 2010 года, утвержденного Приказом Государственного комитета Украины по промышленной безопасности, охране труда и горному надзору от 07.07.2009 № 109 на территории Украины действуют следующие законодательные акты:

- НПАОП 0.00-1.07-94 Правила устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением 18.10.94 Приказ № 104, Госнадзорхрантруда Украины;

- НАОП 9.1.50-1.05-70 (НПАОП 85.11-1.05-70) Правила устройства, техники безопасности и производственной санитарии при работе в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений системы Министерства здравоохранения СССР

- Правила устройства, техники безопасности, производственной санитарии, противоэпидемического режима и личной гигиены при работе в лабораториях (отделениях, отделах) санитарно-эпидемиологических учреждений системы Министерства здравоохранения СССР

Ниже представлены основные правила работы с баллонами под давлением согласно действующему законодательству:

Устройство, монтаж, ремонт и эксплуатация сосудов, работающих под давлением (свыше 0,7 кгс/кв.см), и эксплуатация баллонов с газом должны проводиться согласно «Правил устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением», утвержденных Госгортехнадзором СССР 19.05.70 и согласованных с ВЦСПС 12.03.70. Сосуды и баллоны должны быть промаркированы и зарегистрированы в специальном журнале; приказом по учреждению выделяется ответственное лицо по контролю за их эксплуатацией. Важным моментом в эксплуатации манометров является их обезжиривание с целью предупреждения взрывов.

Категорически запрещается использовать кислородные манометры при работе с другими газами или жидкостями, а также использовать манометры, снятые с кислородных баллонов, для измерения давления других газов.

Во время измерения давления кислорода, водорода, ацетилена, аммиака, хлора и других газов нужно применять манометры, предназначенные только для этих газов.

Корпус и кожух каждого манометра должны иметь условную окраску согласно ГОСТу.

На циферблате манометра должны быть надписи наименования газа. На манометре для измерения кислорода должна быть надпись: "маслоопасно".

Во избежание загрязнений каким-либо жиром штуцер каждого кислородного манометра обязательно завертывается в чистую бумагу.

Чтобы не портилась резьба манометра, запрещается ставить манометр на установки, резьба которых не соответствует резьбе прибора или аппарата.

На шкале манометров должна быть проведена красная черта на делении, соответствующем предельно допустимому рабочему давлению.

Манометры должны быть опломбированы местными органами Государственного надзора.

Проверка манометров должна проводиться один раз в год, кроме того, один раз в 6 месяцев должна проводиться дополнительная проверка рабочих манометров контрольным прибором с записью в журнал контрольных проверок. Необходимо иметь в виду, что манометр показывает не истинное давление, имеющееся на выходе, а превышение давления над атмосферным (избыточное).

Манометры не допускаются к применению в случаях, когда:

- а) просрочен срок его проверки;
- б) отсутствует пломба;
- в) стрелка манометра при его включении не возвращается к упорному штифту или в случае отсутствия штифта отклоняется от нулевого показания шкалы на

величину, превышающую половину допустимой погрешности для данного манометра (по паспорту);

г) разбито стекло или треснул корпус.

В отделениях, постоянно применяющих сжатые газы, должны иметься специальные контрольные манометры для самостоятельной периодической проверки всех других манометров.

При работе с газообразными веществами, находящимися в баллонах под давлением, запрещается:

- хранить баллоны в рабочем помещении;
- переносить большие баллоны на руках;
- выпускать газ без требуемой регулировки и проверки соединений баллона с установкой;
- быстро открывать вентили баллона;
- пользоваться всеми видами огня и открытыми источниками тепла;
- подвергать сталкиванию баллона с другими предметами;
- находиться перед редуктором по направлению оси штуцера вентиля во время открывания вентиля баллона;
- использовать намеченные баллоны;
- применять редуктор, не имеющий надписи "кислород", для баллона с кислородом во избежание взрыва.

После использования газа в баллоне должно остаться давление не менее 0,5 кгс/кв.м.

Баллоны со сжатыми газами должны иметь предохранительные колпачки. Баллоны нельзя помещать в места, освещаемые прямыми солнечными лучами, они не должны находиться вблизи нагревательных приборов, отопительных приборов и соприкасаться с электрическими проводами.

Расстояние от радиаторов и других отопительных приборов до баллонов должно быть не менее 1 м, а от печей и других источников тепла с открытым огнем не менее 5 м. При наличии у отопительных приборов экранов, предохраняющих баллоны от местного перегрева, расстояние между экраном и

баллоном должно быть не менее 100 мм. Баллоны должны быть тщательно закреплены в вертикальном положении.

Пользоваться баллонами, не имеющими надписи или окраску, установленных для данного газа, запрещается.

Перемещать баллоны следует на специальных носилках или специальных тележках, так, чтобы не сталкивать баллоны с другими предметами.

Выпуск газа из баллона должен производиться через редуктор, предназначенный исключительно для данного газа. Вентиль открывается медленно. Нельзя находиться перед редуктором по направлению оси штуцера вентиля, во время открывания вентиля баллона. При опорожнении баллона в нем должно оставаться избыточное давление не менее $0,5 \text{ кг/см}^2$ [31-32].

В приложении представлена типовая инструкция по охране труда при эксплуатации, хранении и транспортировке кислородных баллонов.

Приложение 1

Типовая инструкция по охране труда при эксплуатации, хранении и транспортировке кислородных баллонов [33]

I. Общие положения.

Настоящая инструкция определяет основные требования, предъявляемые к эксплуатации, хранению и транспортировке кислородных баллонов, используемых в учреждениях.

Инструкция составлена на основании требований "Правил устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением", утвержденных 18.10.94 г., Комитетом Госнадзорохрантруда, "Правил перевозки автомобильным транспортом инертных газов и кислорода, сжатых и жидких", а также других нормативных документов.

Требования настоящей инструкции распространяются на баллоны, емкостью 40 л, предназначенные для хранения и транспортировки кислорода.

К работам, связанным с эксплуатацией, транспортировкой и хранением кислородных баллонов, допускаются лица не моложе 18 лет, прошедшие медицинское освидетельствование, специальное обучение, прошедшие

проверку знаний в объеме настоящей инструкции и имеющие соответствующую запись в удостоверении о проверке знаний.

Периодическая проверка знаний персонала, занятого эксплуатацией и хранением кислородных баллонов производится не реже одного раза в год.

Внеочередная проверка знаний проводится в случае изменения требований настоящей инструкции, их нарушения, по требованию представителей Госнадзорохрантруда или лиц ответственных по надзору за техническим состоянием и эксплуатацией баллонов, назначенных в каждом подразделении предприятия из числа лиц инженерно-технических работников.

Повторный инструктаж по охране труда персонал, занятый работами, связанными с эксплуатацией и хранением кислородных баллонов проходит не реже одного раза в месяц в объеме требований настоящей инструкции.

Допуск персонала к самостоятельному обслуживанию кислородных баллонов оформляется распорядительным документом по предприятию.

Выдача должностными лицами указаний или распоряжений, противоречащих требованиям вышеуказанных правил и настоящей инструкции не допустимо.

Требования настоящей инструкции обязательные для выполнения всеми работниками учреждения, занятыми эксплуатацией, хранением и транспортировкой кислородных баллонов.

Работники, допустившие нарушения требований настоящей инструкции, несут персональную ответственность, не зависимо от того, привело ли нарушение к авариям или несчастному случаю с людьми. Должностные лица отвечают также за нарушение требований данной инструкции, допущенные их подчиненными. В зависимости от характера нарушений указанные лица могут быть привлечены к дисциплинарной, материальной или уголовной ответственности.

Для обеспечения содержания кислородных баллонов в исправном состоянии и обеспечения безопасных условий работы с ними приказом по предприятию из числа инженерно-технических работников, прошедших в

установленном порядке проверку знаний "Правил устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением" и требований настоящей инструкции в каждом подразделении, эксплуатирующих кислородные баллоны, назначается лицо, ответственное за исправное состояние и безопасную их эксплуатацию, которые должны:

1.2.1. Вести надлежащий учет всех поступающих в подразделение кислородных баллонов.

1.2.2. Обеспечить содержание баллонов в исправном и безопасном состоянии.

1.2.3. Обеспечить обследование баллонов обученным и прошедшим проверку знаний персоналом.

1.2.4. Обеспечить выполнение обслуживающим персоналом требований настоящей инструкции.

1.2.5. Своевременно сдавать баллоны эксплуатируемые в подразделении для технического переосвидетельствования.

1.2.6. Периодически, не реже одного раза в квартал, проводить целевые проверки безопасной эксплуатации и хранения кислородных баллонов, находящихся в эксплуатации в подразделении.

1.3. Основными опасными и вредными производственными факторами, имеющими место при эксплуатации кислородных баллонов, являются следующие:

1.3.1. Интенсивно поддерживает горение.

1.3.2. Способствует воспламенению горючих материалов.

1.3.3. Взрывоопасность кислорода в смеси с парами топлива и газами.

1.3.4. Концентрация кислорода в воздухе окружающей среды более 23% способствует возгоранию одежды.

1.3.5. При концентрации более 40% представляет опасность для живых организмов, т.е. проявляется токсичное действие – поражение дыхательных органов, главным образом легких вплоть до их отека.

1.3.6. Смазочные вещества и жировые загрязнения поверхностей, контактирующие с кислородом, являются причиной загорания или при определенной толщине слоя, причиной детонационного взрыва.

1.13.7. Возможность накапливания кислорода при утечках газообразного кислорода в траншеях, колодцах и т.д. из-за того, что он тяжелее воздуха

1.4. Следует выполнять только ту работу, которая поручена непосредственным руководителем.

II. Требования безопасности перед началом работы.

2.1. Убедиться в наличии на кислородном баллоне отчетливо видимых данных выбитых на заводе-изготовителе:

- товарный знак предприятия-изготовителя;
- номер баллона;
- фактическая масса порожнего баллона с точностью до 0,2 кг;
- дата (месяц, год) изготовления и следующего освидетельствования;
- рабочее давление (кгс/см²).
- пробное гидравлическое давление (кгс/см²).
- вместимость баллона с точностью до 0,3 л.
- клеймо отдела технического контроля предприятия-изготовителя круглой формы диаметром 10 мм.

2.2. Установить кислородный баллон, исключив воздействие на него прямых солнечных лучей.

2.3. Убедиться в укомплектованности и исправности кислородного баллона, наличии на нем соответствующей надписи "Кислород".

2.4. Очистить вентиль баллона от окалины, пыли, песка, масляных пятен в случае наличия их на нем.

2.5. Убедиться в отсутствии разгерметизации узлов, соединительных деталей.

2.6. Транспортировка кислородных баллонов разрешается только на рессорных транспортных средствах, а также на специальных ручных тележках и носилках.

2.7. Получить инструктаж по безопасному выполнению работ.

2.8. Удалить с рабочего места лишние предметы, мешающие выполнению работы.

2.9. Надеть спецодежду, спецобувь определенные отраслевыми нормами выдачи спецодежды, спецобуви для данной категории работников.

2.10. Проверить исправность оборудования и приспособлений, используемых при выполнении работ.

2.11. О всех замеченных неисправностях оборудования и приспособлений сообщить непосредственному руководителю.

2.12. Перед присоединением редуктора к кислородному баллону проверить исправность входного штуцера и накидной гайки редуктора, убедиться в отсутствии на их поверхности масел и жиров, а также в наличии и исправности уплотняющей фибровой прокладки и фильтра на входном штуцере редуктора.

2.13. При хранении кислородных баллонов должны соблюдаться следующие требования:

2.13.1 Баллоны с кислородом могут храниться как в специальных помещениях, так и на открытом воздухе, в последнем случае они должны быть защищены от атмосферных осадков и солнечных лучей.

2.13.2. Хранение в одном помещении баллонов с кислородом и горючими газами запрещено.

2.13.3. Баллоны с кислородом, устанавливаемые в помещениях, должны находиться на расстоянии не менее 1 м от радиаторов отопления, других отопительных приборов, печей и не менее 5 м от источников тепла с открытым огнем.

2.13.4 Наполненные баллоны должны храниться в вертикальном положении. Для предохранения от падения баллоны должны устанавливаться в специально оборудованные гнезда, клетки или ограждаться барьером.

2.13.5. Склады для хранения баллонов должны быть одноэтажными с покрытиями легкого типа, не иметь чердачных помещений. Стены,

перегородки, покрытия складов должны быть из несгораемых материалов не ниже III степени огнестойкости. Окна и двери должны открываться наружу. Оконные и дверные стекла должны быть матовыми или закрашены белой краской. Высота складских помещений должна быть не менее 3,25 м от пола до нижних выступающих частей кровельного покрытия. Полы складов должны быть ровными с нескользкой поверхностью.

2.13.6. В складах должны быть вывешены инструкции, правила и плакаты по обращению с баллонами.

2.13.7. На предприятии должно быть назначено лицо, ответственное за хранение кислородных баллонов на складе, выдачу баллонов со склада и возвращение их на склад.

2.13.8. На складе где хранятся кислородные баллоны, должен быть журнал выдачи и возврата кислородных баллонов.

2.13.9. Выдачу и прием кислородных баллонов на складе должно выполнять лишь лицо указанное 2.13.7.

III. Требования безопасности во время работы с кислородными баллонами.

3.1. Не допускается попадания на кислородные баллоны различного вида масел, прикасаться к ним руками загрязненными маслом.

3.2. Проявить максимум внимания выполняемой работе, не отвлекаясь на выполнение другой работы и посторонними разговорами.

3.3. Содержать рабочее место в чистоте и порядке, не допуская его загромождения посторонними предметами.

3.4. Кислородные баллоны должны находиться на расстоянии не менее 5 м от источников тепла.

3.5. Не допустимо снятие предохранительного колпака с кислородного баллона ударами молотка, зубила и др. инструментом, могущих вызвать искру.

3.6. При нарушении технологического процесса или происшествии, несчастного случая, обнаружении неисправностей оборудования немедленно сообщить об этом своему непосредственному руководителю.

3.7. Не допускать резкого открывания и закрывания вентиля, что может привести к самовоспламенению кислорода и выгоранию частей вентиля и редуктора.

3.8. Не производить ремонт вентиля, подтягивания резьбовых соединений при наличии кислорода в баллоне.

3.9. Не допускать падения кислородного баллона, переноски их на руках и плечах.

3.10. Не допускается хранение и перемещение кислородных баллонов без навинченных на их горловины предохранительных колпаков и заглушек на боковых штуцерах вентиляей.

3.11. При транспортировке должны соблюдаться следующие требования:

3.11.1. К транспортировке кислородных баллонов допускаются рабочие в чистой, не имеющей следов масел и жиров спецодежде. Руки также не должны быть замаслены.

3.11.2. Транспортировка кислородных баллонов автомобильным транспортом производится в соответствии с "Правилами перевозки автомобильным транспортом инертных газов и кислорода: сжатых и жидких".

3.11.3. Транспортировка кислородных баллонов разрешается на рессорных транспортных средствах, а также на специальных ручных тележках и носилках.

3.11.4. При погрузке кислородных баллонов на тележку и снятии с нее необходимо принять меры, препятствующие самопроизвольному ее движению.

3.11.5. При бесконтейнерной транспортировке кислородных баллонов должны соблюдаться следующие требования:

- на баллонах должны быть до отказа накручены предохранительные колпаки;
- баллоны должны укладываться в деревянные бруски с вырезанными гнездами, оббитыми войлоком или другим мягким материалом;
- при погрузке более одного ряда баллонов должны применяться прокладки на каждый ряд для предохранения их от соприкосновения друг с другом.

- Допускается применять в качестве прокладки пеньковый канат диаметром не менее 25 мм и кольца из резины толщиной не менее 25 мм;
- баллоны должны укладываться только поперек кузова автомобиля вентилями в одну сторону – правую по ходу машины;
 - укладка баллонов допускается в пределах высоты бортов;
 - при погрузке и разгрузке не допускается сбрасывание баллонов и удары их друг о друга, а также разгрузка вентилями вниз;
 - запрещается погрузка баллонов на автомобили и другие транспортные средства при наличии в кузове грязи, мусора и следов масел;
 - разрешается перевозка баллонов в специальных контейнерах, а также без контейнеров в вертикальном положении обязательно с прокладками между ними и ограждением, препятствующим возможным падениям;
 - совместная транспортировка кислородных и ацетиленовых баллонов на всех видах транспорта запрещена;
 - в летнее время перевозимые баллоны должны быть защищены от солнечных лучей брезентовым или другим покрытием;
 - лицом ответственным за перевозку кислородных баллонов является водитель транспортного средства;
 - допустимая скорость движения автомобиля перевозящего кислородные баллоны 60км/час;
 - в условиях плохой видимости (туман, дождь, снегопад и т.д.) до 300 м перевозка кислородных баллонов запрещена;
 - запрещается перевозка людей в одном кузове с заправленными кислородными баллонами.

3.11.6. Перемещение кислородных баллонов на незначительные расстояния в пределах одного рабочего места разрешается производить путем осторожной его кантовки в вертикальном положении с небольшим наклоном. Перемещение баллона с одного помещения в другое, даже смежное, должно производиться на специально приспособленных тележках или носилках, обеспечивающих безопасную переноску баллонов.

IV. Требования безопасности по окончании работы.

4.1. После окончания работы оставлять кислородные баллоны на рабочем месте запрещено.

4.2. После окончания работы от баллона должен быть отсоединен редуктор, вентиль баллона плотно закрыт и навинчен предохранительный колпак, после чего баллон убирается в специально отведенное для его хранения место.

4.3. Удалить с рабочего места инструмент и приспособления, при помощи которых производились работы.

4.4. Сообщить непосредственному руководителю о всех замеченных при производстве работ, неисправностях инструментов и приспособлений.

4.5. Вымыть руки теплой водой с мылом, а при возможности принять душ.

V. Требования безопасности при аварийных ситуациях.

5.1. Кислородные баллоны, у которых при осмотре поверхности выявлены трещины, вмятины, раковины и риски глубиной более 10% от номинальной толщины стенки, выщербления, износ резьбы горловины, а также на которых отсутствуют некоторые паспортные данные выбраковываются.

5.2. Если в результате очистки паспортные данные баллона видны, неудовлетворительно потребителю запрещается набивать их самостоятельно. В этом случае баллон должен быть направлен на предприятие наполнитель.

5.3. Если при закрытии вентиля (при продувке баллона или проверки наличия остаточного давления в нем, или просто в процессе использования баллонов) оборвется шпindel (шток) необходимо оторвавшуюся "головку" и сам баллон вернуть лицу выдавшему баллон, поставить в известность о неисправности баллона непосредственного руководителя и не в коем случае не предпринимать никаких попыток ремонта вентиля самостоятельно.

5.4. В случае когда из-за неисправности вентиля кислород содержащийся в баллоне не может быть использован, баллон должен быть возвращен на наполнительную станцию и на нем наносится подпись "Осторожно! Полный" и

направляется соответствующее сопроводительное письмо с указанием заводского номера этого баллона.

5.5. В случае полного срабатывания кислорода из баллона, последний должен направляться на наполнительную станцию в мастерскую по ремонту и испытанию баллонов.

5.6. Потребители кислорода, виновные в нарушении правил обращения с баллонами снимаются с обеспечения кислородом на период разбора и устранения нарушений и принятия мер воздействия к виновным.

5.7. При возникновении ситуаций, которые могут привести к несчастному случаю или аварии, следует немедленно прекратить все работы и сообщить об этом непосредственному руководителю.

5.8. При возникновении возгорания немедленно приступить к его ликвидации первичными средствами пожаротушения, а при необходимости вызвать пожарную охрану.

5.9. При несчастном случае с персоналом немедленно приступить к оказанию первой помощи пострадавшему, вызвав при необходимости скорую медицинскую помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niemi K et al. Absolute atomic oxygen density measurements by two-photon absorption laser-induced fluorescence spectroscopy in an RF-excited atmospheric pressure plasma jet //Plasma Sources S. and Technology, Vol. 14. - No. 2. – 2005
2. Комаровецкая Ц.И., Рябинская Я.А. История и перспективы развития гипербарической оксигенации в медицине // Вісник проблем біології та медицини. – 1999. - № 2. с. 119-123)
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. – СПб., ЭЛБИ, 2000. – 688 с.

4. Воробьев К.П. Гипербарическая оксигенация – метод лечения на обочине украинской медицины //Therapia. Український медичний вісник, №11 (31). – 2008. - с.46-48
5. Лукич В.Л. и др. Показания и противопоказания к применению гипербарической оксигенации в терапевтической клинике.// Клиническая медицина. – М.:Медицина, 1989, - № 12, т.67. – с.26-33.
6. Самосюк І.З., Зубкова С.Т., Чухраєва О.М., Самосюк Н.І., Ткаліна А.В. Використання синглетно-кисневої терапії в комплексному лікуванні цукрового діабету //Методичні рекомендації. - Київ-2007 -17 с.
7. Воробьев К.П. Методология разработки клинических рекомендаций по применению гипербарической оксигенации в интенсивной терапии// Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2002.-№3.- С.2-13.
8. Воробьев К.П. Проблемные вопросы применения гипербарической оксигенации в интенсивной терапии //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2001.- №2(д).- С.78-84
9. Воробьев К.П. Современные Европейские стандарты клинического использования гипербарической оксигенации // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2006.-№3.- С.57-64.
10. Скочко И. И. Использование методов гипербарической оксигенации, гипобаротерапии и нормабарической гипоксии в лечебной практике // Вестник физиотерапии и курортологии №2. – 2006. – с. 149 – 150
11. Бычкова Н.К. Польза оксигенотерапии, энтеральный метод оксигенотерапии <http://o2xygen.ho.ua/page8.html>
12. Успенский В.И. Лечебное применение кислорода. Серия: Библиотека практического врача - М: Медицина, 1959 г. - 312 с.
13. <http://pulmonolog.com/drugs/kislorod-kislorodoterapiya>
- 14.Гринаковская О.С. Влияние газовых смесей с различным содержанием кислорода на культивируемые эндотелиальные и мезенхимальные стромальные клетки человека : дисс. к. мед.н.: 14.00.32. - Москва, 2007.- 154 с.

15. Bateman N. T., Leach R. M. ABC of Oxygen Acute oxygen therapy // Biomedical Journal, Vol. 317 . – 1998.
16. <http://www.medisign.ru> (<http://www.medisign.ru/respiratornaya-terapiya>)
17. Gnaiger E. Mitochondrial Pathways and Respiratory Control.// Mitochondrial Physiology Network 2nd ed., OROBOROS MiPNet Publications, Innsbruck: 2009. - pp. 21-33.
18. Long-Term Oxygen Therapy for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Evidence-Based Analysis Ontario Health Technology Assessment Series; Vol. 12: No. 7, pp. 1–64, March 2012
19. Ministry of Health and Long-Term Care. Home Oxygen Program - Physician [Internet]. [Toronto, ON]: Government of Ontario. 2004 Jul 1 [cited: 2010 Oct 28] 3p.
20. Кузнецова Т.А. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении больных с острым эндомиометритом после самопроизвольного прерывания беременности в первом и втором триместрах // Автореферат: 14.00.51, к.мед.н. - 2006 – 180 с.
21. Воробьев К.П. Механизмы действия лечебной гипероксии. Часть 3. Изучение в клинических исследованиях// Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2011. - т. 6.- № 1. – с.7-20
22. Kusuba Y, Taki K, Ohta A. Et. Al. Questionnaire results of hyperbaric oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning in Japan// Undersea Hyperb Med. 2012 Mar-Apr;39(2):639-45.
23. Stachler R.J., Chandrasekhar S.S., Archer S.M. et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss// Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Mar;146(3 Suppl):S1-35.
24. Николайчук Е.В. Клинико-физиологическое обоснование применения гипербарической оксигенации при лечении больных с закрытыми переломами костей голени// Автореф. 03.00.13 К. мед.н. Курган 2004
25. Зайцева О. Е., Герасимов И. Г., Сокрут В. Н. Индивидуальные реакции на локальное воздействие пониженного давления // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия, №2 (42). – 2005. – с. 20-24

26. Чалая Е.Н., Кипкеев А.И., Вазиева З.Ч. Принципы курортного лечения детей с респираторными аллергиями. // Русский медицинский журнал. Специальный выпуск: Мать и дитя. – 2007. – Том 15. - №21. – С.1530-1532.
27. Мирзоян Ж.В. Применение озона в акушерско-гинекологической практике.// Акушерство и гинекология 2000, №6, С. 45-46.
28. Тишко Т.В., Титарь В.П., Бархоткина Т.М. и др.. Применение метода голографической интерференционной микроскопии для изучения влияния озонотерапии на форму эритроцитов крови человека // Биофизический вестник ХНУ им. В.Н.Каразина. – 2000. - № 497. – Т.2 (7). – С. 103 – 111.
29. Tishko T.V., Titar V.P., Barchotkina T.M., Tishko D.N.. Application of the holographic interference microscope for investigation of ozone therapy influence on blood erythrocytes of patients in vivo // SPIE 2004. 5582. P. 119 – 127.
30. Tishko T.V., Titar V.P., Barchotkina T.M., Tishko D.N.. Application of the holographic interference microscope for investigation of ozone therapy influence on blood erythrocytes of patients in vivo // Proceedings of COAL'2003: 1-th International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers jointly with Workshop on Precision Oscillations in Electronics and Optics. September 16 – 20. 2003. Alushta, Crimea, Ukraine. V. 2. P. 6 – 8.
31. НПАОП 0.00-1.07-94 Правила устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением 18.10.94 Приказ № 104, Госнадзорхрантруда Украины
32. НАОП 9.1.50-1.05-70 (НПАОП 85.11-1.05-70) Правила устройства, техники безопасности и производственной санитарии при работе в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений системы Министерства здравоохранения СССР
33. http://ohranatruda.ru/ot_biblio/instructions/166/147856/

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	Артериальное давление
АОЗ	Антиоксодантная защита
АОС	Антиоксидантная система
АФК	Активные формы кислорода
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГБО	Гипербарическая оксигенация
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИТ	Интенсивная терапия
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МДА	Малоновый диальдегид
НАДН	Никотинамиддинуклеотид восстановленный
О	Атомарный кислород
ОАС	Общий антиоксидантный статус
ОП	Уровень общих перекисей
ОФР	Озонированный физиологический раствор
ОЦК	Общие циркулирующие комплексы
ПВХ	Поливинил хлорид
ПД	Пониженное давление
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
СД	Сахарный диабет
СКС	Синглетно-кислородная смесь
СКТ	Синглетно-кислородная терапия
СО	Окись углерода
СОД	Супероксиддисмутаза
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
УФ	Ультрафиолетовое излучение
ФАО/В	Объединенный комитет экспертов по пищевым добавкам
ОЗ	
ЖЕСФА	
ЦНС	Центральная нервная система
ЭК	Эндотелиальные клетки
ЭПР	Электронный парамагнитный резонанс
AIPO	Итальянская ассоциация больниц Пульмонологи
ATS	Американское торакальное общество и
COST	Европейская программа сотрудничества в области науки и техники
cNOS	Конститутивная синтаза оксида азота
ERS	Европейское респираторное общество
FiO ₂	Доля кислорода во вдыхаемом воздухе
GOLD	Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких
iNOS	Индукцированная синтаза оксида азота
MV	Дыхательный минутный объем
NICE	Национальный институт здравоохранения и клинического

	мастерства
NO	Оксид азота
oxLDL	Окисленные липопротеиды низкой плотности
PaO ₂	Парциальное давление кислорода
pVO ₂	Смешанное парциальное давление кислорода венозной крови
RSH	Алифатические тиолы
SaO ₂	Насыщение артериальной крови кислородом
SHL	Внезапная потеря слуха
SSNHL	Синдром внезапной нейросенсорной тугоухости
TSA- NZ	Торакальное общество Австралии и Новой Зеландии
UHMS	Ассоциация подводной и гипербарической медицины (Undersea and Hyperbaric Medical Society)
V/Q	Механизмы вентиляции/перфузии

ГЛАВА 6

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, НЕОБХОДИМОСТЬ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

6.1. Процессы свободнорадикального окисления

Понимание процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) основано на изучении метаболизма жирных кислот. ПОЛ определяют функционирование всех мембраносвязанных структур, активность липидзависимых ферментативных реакций [1]. При различных патологических процессах (стрессовых, воспалительных, иммунных, физической нагрузке, гипоксии) инициируются процессы ПОЛ. В настоящее время показано, что липиды могут неферментативно окисляться в перекисные соединения в результате аутоокисления, а также принимать участие в реакциях ферментативного окисления [2,3].

6.1.1. Образование активных форм кислорода

В ходе реакций последовательного присоединения четырех электронов к молекуле кислорода образуются химически АФК, о которых шла речь в главе. Свободнорадикальные реакции окисления с участием АФК выполняют «полезные» функции, разрушая фагоцитированные клетки бактерий. «Вредное» воздействие свободнорадикального окисления связано с разрушением органических молекул, в первую очередь, липидов. Для предотвращения токсического эффекта и повреждения мембранных структур клетки в организме работает система ингибирования ПОЛ [3,4]. Разрушительному действию перекисей липидов препятствуют ферменты (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза), а также неферментативные компоненты (α-токоферол, глутатион, аскорбиновая кислота), обеспечивая антиоксидантную защиту (АОЗ) клеточных мембран [5,6].

Основным путем образования АФК является «утечка» электронов в дыхательной цепи и непосредственное их взаимодействие с кислородом. В эукариотических организмах АФК в основном образуются в процессе

нормального дыхания с участием кислорода, оксидаз, а также транспорта электронов в митохондриях и эндоплазматической сети [7]. К АФК относят окисленные формы липидов или перекисные радикалы, синглетный кислород, пероксинитриты, которые образуются из оксидов азота (NO). Указанные группы атомов ведут себя как единое целое и, в настоящее время известны под названием "свободных радикалов". Эти химические формы содержат один или несколько неспаренных электронов и способны к самостоятельному существованию. Они формируются либо за счет потери, либо путем присоединения одного электрона к нерадикалу и легко могут формироваться при разрыве ковалентной связи в результате гомолитического разрыва.

Было отмечено, что под воздействием чистого кислорода замедлялся рост бактерий (кишечной палочки). Токсическое влияние кислорода усиливалось при воздействии ионизирующей радиации. Токсическое влияние кислорода на организм человека изучали у ныряльщиков, а также у лиц, которые длительно находились в условиях повышенного давления [2]; при лечении некоторых патологических состояний (онкологических, сердечно-сосудистых и др.) [3,4,8]. Избыток кислорода при давлении в 1 атмосферу вызывал у человека болезненность в груди, кашель, ангины, повреждение альвеол и острое токсическое нарушение со стороны центральной нервной системы [2]. Центральным звеном патогенеза многих патологических процессов, в том числе и акушерских, являлось расстройство окислительно-восстановительных систем, вследствие чего нарушалось снабжение тканей кислородом [7].

В связи со слепотой, которую часто наблюдали у недоношенных детей, находящихся в инкубаторах с высокой концентрацией кислорода, ученые пытались найти причины указанного феномена. Ответ на этот вопрос был найден в результате наблюдений, проведенных Gershman R. и Gilbert D.L. в 1954 г. Ученые предположили, что большая часть вредного воздействия кислорода может быть связана с образованием его свободных радикалов [2]. Изучали системные нарушения антиоксидантной защиты у пациентов с макулярной дегенерацией. Авторы обнаружили изменения, которые

проявлялись: в снижении интегрального показателя общего антиоксидантного статуса (ОАС); в повышении уровня общих перекисей (ОП) и малонового диальдегида (МДА); дисбалансе системы ферментов антиоксидантной защиты (изменение активности СОД на фоне сниженной активности глутатионпероксидазы) [8]. Указанные изменения свидетельствовали об активации процессов свободнорадикального окисления.

Из истории изучения влияния кислорода на нарушение свойств липидов известно, что кислородзависимая «порча» липидов (прогоркание) была замечена с древнейших времен. О трансформации физических свойств растительного масла под влиянием воздуха впервые сообщил известный швейцарский ученый Jean Senebier в 1791 г. Он отметил, что оливковое масло на воздухе теряло свою текучесть и становилось прогорклым [2]. Первое скрупулезное изучение преобразования липидов провел швейцарский химик Николя-де Соссюра в 1800 г. Используя ртутный манометр, он отметил, что слой масла грецкого ореха на воздухе мог поглотить в течение года кислород, превышающий его собственный объем в 150 раз. Механизм аутоокисления липидов был исследован Stephens H.N. в 1928 году, однако структура перекиси, образовавшейся в процессе аутоокисления, была установлена Farmer E.H. в 1942 г. [2].

Проблема «порчи» липидов остается актуальной при изучении процессов окисления при хранении натуральных продуктов, используемых человеком в пищу (жиры, масла, приправы или маргарины). При комнатной температуре жирные кислоты распадаются с образованием ряда вторичных продуктов — гидроксикислот, эпоксидов, кетонов и альдегидов, что приводит к изменению вкуса и запаха жира. Процесс аутоокисления ускоряется в присутствии тяжёлых металлов, которые содержатся в небольших количествах в жирах и маслах. Для жиров с преобладанием насыщенных жирных кислот, характерно образование кетонов (кетонное прогоркание), для жиров с высоким содержанием ненасыщенных кислот — альдегидное прогоркание. Для

предотвращения «порчи», жиры и масла часто обрабатывают хелатирующими агентами, такими как лимонная кислота [5].

Систематические исследования процессов аутоокисления липидов были начаты в 40-е года прошлого столетия. Criegee et al. в 1939 г установили, что гидроперекиси являются первичными продуктами окисления углеводов. Основные исследования в области развития гипотезы гидроперекисного аутоокисления липидов были проведены Farmer E.H и Volland с сотрудниками, которые установили, что первичными продуктами аутоокисления линолевой кислоты являются гидроперекиси, содержащие сопряженные диены у 9 или 13 атома углерода [2]. В результате применения новых аналитических технологий, понимание процессов окисления ненасыщенных липидов значительно продвинулось. Детальные исследования продуктов реакций полиненасыщенных жирных кислот при изучении сложных смесей выполняли в 70-е гг. несколько групп исследователей. Ключевым методом в их изучении являлась высокоэффективная жидкостная хроматография, с помощью которой разделяли продукты взаимодействия гидроперекисей после окисления арахидоновой кислоты. Также были изучены продукты ферментативного окисления при участии липоксигеназы. Первые результаты процессов свободно-радикального окисления мембранных фосфолипидов были представлены в 1980 г., что открыло новую эпоху в проведении исследований, посвященных проблемам химии, биохимии и медицины [2]. В настоящее время широко используются методы, основанные на применении нормально- и обращено-фазной двумерной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) масс-спектрометрии, которые позволяют разделять и детектировать окисленные фосфолипиды в общем липидном экстракте [9].

Среди наиболее изученных радикалов известны некоторые АФК: супероксид радикалы ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы ($OH^{\cdot-}$), оксид азота (NO), синглетный кислород (1O_2), озон (O_3); а также тиоловые радикалы (RS) [1,2,5].

6.1.2 Супероксид радикалы ($O_2^{\cdot-}$)

Супероксид радикалы являются АФК, которые образуются при получении одного электрона кислородом в процессе митохондриального транспорта электронов. При воздействии экзогенных факторов образование супероксид радикалов (циклических редокс-соединений) может усиливаться. Первым сайтом образования супероксид радикалов является внутренняя мембрана митохондрий. Ферментами, катализирующими этот процесс, являются никотинамиддинуклеотид восстановленный (НАДН) убихинон - редуктаза и убихинол-цитохром-С-редуктаза. Свободный супероксид радикал характеризуется наличием неспаренного электрона на внешней орбите, что обуславливает его агрессивность (превращает молекулы клеточной мембраны в свободные радикалы), и обеспечивает самоподдерживающуюся цепную реакцию [2,4]. В результате реакции образуется перекись водорода (H_2O_2). Образование супероксид-радикалов на мембранном уровне (при участии НАДФ•Н-оксидазы - клеточного мембрано-связанного мультимолекулярного ферментного комплекса) начинается в специализированных клетках с фагоцитарной функцией (макрофагах) и обеспечивает бактерицидный эффект, как было указано в главе 3. Происходит так называемый окислительный взрыв, при котором образуются АФК, радикалы и окись азота, обладающие бактерицидной активностью. Фермент ксантинооксидаза, который является типичными представителями флавопротеинов, локализуется в различных тканях и генерирует образование супероксид-радикалов из гипоксантина и кислорода. Существует гипотеза, что данный процесс является пусковым механизмом в развитии сосудистой патологии [2,11].

При изучении вопроса истинной токсичности супероксид-радикала, было отмечено, что он непосредственно может обладать токсическим эффектом, а также ограниченной реакционной способностью при взаимодействии с липидами. Предполагают, что его токсический эффект является следствием вторичного образования еще более реактивного гидроксил-радикала (OH^{\cdot}), который образуется в результате реакции Габера-Вейса, катализируемой

железом. В результате этой реакции при взаимодействии супероксида ($\bullet\text{O}_2^-$) и H_2O_2 образуется $\bullet\text{OH}$, что может приводить к окислительному стрессу. На первой стадии каталитической реакции восстанавливаются ионы трехвалентного железа (Fe^{3+}): $\text{Fe}^{3+} + \bullet\text{O}_2^- \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$. На второй стадии образуются гидроксил-радикалы: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$. Образование цепи: $\bullet\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \bullet\text{OH} + \text{HO}^- + \text{O}_2$. Была отмечена низкая скорость реакции Габера-Вейса *in vivo*. Исследователи предположили, что оксид азота вступает в реакцию с супероксидом. В результате реакции образуется вторичный метаболит – пероксинитрил анион, обладающий цитотоксическим эффектом.

6.1.3. Перекись водорода (H_2O_2)

Перекись водорода в основном образуется в результате ферментативных реакций. Ферменты, катализирующие реакции образования пероксида локализованы в микросомах, пероксисомах и митохондриях. Концентрация H_2O_2 , образующейся в условиях нормоксии, является постоянной (10^{-9} - 10^{-7} Моль).

При участии фермента супероксиддисмутазы в растительных и животных клетках в результате дисмутации $\text{O}_2^{\cdot-}$ образуется H_2O_2 , что приводит к снижению окислительных реакций. Дисмутаза и каталаза обладают антиоксидантной клеточной активностью и способствуют удалению H_2O_2 . Кроме того, H_2O_2 может легко диффундировать через клеточные мембраны [2,8].

6.1.4. Гидроксильные радикалы ($\bullet\text{OH}$)

В присутствии двухвалентного железа (Fe^{2+}) и H_2O_2 в результате реакции Фентона (описана в 1894 году) образуются высоко активные гидроксильные радикалы $\bullet\text{OH}$ [2]:



Разложение H_2O_2 , катализируемое железом является наиболее распространенной реакцией в биологических системах и источником образования вредных продуктов ПОЛ.

Следует отметить, что важным участком является образование гидроксильных радикалов в результате расщепления пероксинитрила или пероксиазотистой кислоты. Также отмечают важность другой реакции, которая протекает с участием миелопероксидазы и хлорид-ионов (Cl^-). Гидроксильные радикалы образуются в процессе фагоцитоза в нейтрофилах [2,4].

6.1.5. Оксид азота ($\bullet\text{NO}$)

Оксид азота образуется в различных клетках, однако его роль хорошо изучена в эндотелии сосудов. Оксид азота не обладает высокой реакционной способностью (обладает слабыми окислительными свойствами). В физиологических концентрациях (до 100 нмоль) $\bullet\text{NO}$ обладает антиоксидантными свойствами, быстро вступает в реакцию с кислородом, образуя диоксид азота ($\bullet\text{NO}_2$), который в свою очередь, может вступать в реакцию с оксидом азота ($\bullet\text{NO}$), образуя трехокись азота (N_2O_3). В результате быстрой реакции O^{2-} с $\bullet\text{NO}$, при различных патологических состояниях образуется чрезвычайно реактивный продукт реакции пероксинитрил (ONOO^-), который является промежуточным продуктом реакций окисления, нитрозирования и нитрирования. В щелочных растворах ONOO^- -устойчив, но быстро расщепляется при протонировании до пероксиазотистой кислоты. $\text{OH}\bullet$ и $\text{NO}_2\bullet$ являются радикалами, играющими важную роль в образовании кислотных дождей. Полагают, что высокая скорость реакций, а также степень образования NO , в сочетании с реакциями образования свободных радикалов кислорода, играют ключевую роль в регуляции окислительных реакций [2,5].

Описаны различные механизмы нитрования липидов, в результате которых образуется $\bullet\text{NO}$. В кислой среде, протонирование NO_2^- в HNO_2 может являться промежуточным этапом нитрования полиненасыщенных жирных

кислот и гидроперекисей липидов, в результате чего образуются продукты нитрования липидов, структура и функция которых недостаточно изучена.

Оксид азота образуется в активированных макрофагах и эндотелиальных клетках, рассматривается как активное вещество в развитии некоторых патологических состояний, связанных с воспалительными процессами, реперфузией органов, а также может играть важную роль в развитии атеросклероза.

6.1.6. Синглетный кислород ($^1\text{O}_2$)

Было доказано, что эта химическая форма кислорода не является истинным радикалом, но принимает участие в реакциях образования АФК, связанных с ультрафиолетовым облучением (320-400 нм). Токсичность синглетного кислорода усиливается в присутствии соответствующих соединений – фотосенсибилизаторов, взаимодействующих с молекулярным кислородом. Некоторые природные сенсибилизаторы, как известно, катализируют окислительные реакции, такие как тетрапирролы (билирубин), флавины, гемопротеиды и восстановленный никотинамид динуклеотид (NADH). Некоторые из этих сенсибилизаторов также найдены в продуктах питания и косметических средствах. Кроме того, некоторые из них могут использоваться в лечебных целях (входят в схемы противоопухолевого лечения) и чувствительны к видимому свету. Образование синглетного кислорода усиливается в присутствии металлов, приводя к ускорению процесса окисления ненасыщенных липидов с образованием гидроперекисей [2,4,5].

Было высказано предположение, что синглетный кислород может образовываться при деградации липидных пероксидов и, следовательно, может приводить к образованию других молекул H_2O_2 .

6.1.7. Озон (O_3)

Это природное соединение присутствует в высших слоях атмосферы, а также в нижних слоях атмосферы загрязненных городов. Озон является одним из основных загрязняющих веществ, образующихся в результате

фотохимических реакций между углеводородами и оксидом азота. Озон не относится к свободным радикалам, но, как и синглетный кислород, может принимать участие в их образовании, стимулирует процессы ПОЛ и, таким образом, индуцирует повреждения липидов и белков *in vivo*, в основном вызывая нарушения со стороны дыхательных путей [4,5].

Химические процессы перекисного окисления, индуцированные озоном не достаточно изучены.

6.1.8. Тиоловые радикалы (Thiyl RS)

Алифатические тиолы (RSH) содержатся в живых организмах в высоких концентрациях. Нормальный уровень внутриклеточного глутатиона составляет 5-10 ммоль. Кроме того, уровень серосодержащих белков может превышать концентрацию глутатиона. Серосодержащие производные являются одними из самых активных функциональных групп, которые присутствуют в белках. Они могут вступать в реакции как нуклеофилы и атаковать дисульфидные связи. В отсутствие кислорода, тиоловые радикалы индуцируют *cis* / *trans*-изомеризацию линолевой кислоты, что приводило к образованию нескольких изомеров [2].

Тиоловые соединения (R-SH) часто окисляются в присутствии ионов железа и меди: $R-SH + Cu^{2+} \rightarrow RS\cdot + Cu^+ + H^+$

Тиоловым радикалам присущи высокая реакционная способность в сочетании с кислородом O_2 : $RS\cdot + O_2 \rightarrow RSO_2\cdot$

Кроме того, они способны окислять НАДН в $НАД^+$, аскорбиновую кислоту и генерировать образование различных свободных радикалов ($\cdot OH$ и O_2^-). Тиоловые радикалы также могут формироваться в результате гомолитического разрыва дисульфидных связей в белках.

6.1.9. Углерод в центре радикалов

Образование этих реактивных свободных радикалов наблюдали в клетках, обработанных CCl_4 . При воздействии системы цитохрома P450

образуются трихлорметил радикал ($\cdot \text{CCl}_3$), который может вступать в реакцию с кислородом, образуя различные перекисные радикалы (например, $\cdot \text{O}_2\text{CCl}_3$).

Первичными продуктами перекисного окисления являются гидроперекиси, в которых двойная связь может перемещаться и/или менять конфигурацию. Эти продукты могут структурно изменяться, превращаясь во вторичные продукты перекисного окисления. В результате аутоокисления жирных кислот образуются различные промежуточные продукты метаболизма, оказывающие токсическое влияние на организм человека.

Изучение процессов образования свободных радикалов и ПОЛ позволяет понимать механизмы развития патологических состояний человека, и, таким образом проводить коррекцию путем удаления токсических продуктов метаболизма. Окисление липидов является предметом изучения медико-биологических наук и фундаментальные принципы неферментативных свободно-радикальных атак на фосфолипиды хорошо известны, хотя детали механизма все еще достаточно не изучены. Число конечных продуктов, которые образуются после инициации перекисного окисления фосфолипидов велико, и постоянно растет, поскольку выявляются новые структуры окисленных фосфолипидов. Фосфолипиды с этерифицированными изопростан-подобными структурами и продукты с укороченной цепью, содержащие гидроксильные, карбонильные или карбоксильные группы являются общими продуктами; карбонил-содержащие соединения являются реактивными и легко образуют аддукты с белками и другими биомолекулами. Фосфолипиды также могут быть атакованы химически активным азотом и хлором, что увеличивает спектр продуктов нитрования и хлорирования фосфолипидов [11].

Антиоксидантные процессы находятся в динамическом равновесии с процессами ПОЛ, обеспечивая в физиологических условиях антиокислительный гомеостаз. Характер изменения ПОЛ-АОЗ отображает интенсивность и течение патологического процесса. Торможение уровня ПОЛ антиоксидантами с прямым механизмом действия реализуется благодаря их мембранопротекторным и антирадикальным свойствам [1].

Сдерживающая способность АО систем ограничена. При многих патологических процессах возникает перенапряжение и срыв АО систем, что приводит к их дефициту, свободнорадикальной патологии, синдрому пероксидации, которая, безусловно, относится к универсальным и неспецифическим реакциям на патогенные факторы. АО недостаточность сама является повреждающим фактором, поскольку вызванные нарушения метаболизма лавинообразно нарастают [7].

Ряд исследований посвящен изучению индивидуальных продуктов окисления фосфолипидов, образующихся в естественных условиях. Использование масс-спектрометрии позволяет выявлять различные продукты окисления в биологических образцах. Материалом исследования может являться плазма крови, атеросклеротические бляшки, кишечная ткань и др. [11]. Уровень окисленных фосфолипидов *in vivo* является важным вопросом, так как в настоящее время получены неоспоримые доказательства того, что многие из этих соединений являются биоактивными и играют ключевую роль в развитии патологических состояний. Задачей исследователей является принятие липидного подхода, что позволит отобразить профиль окисленных фосфолипидов, которые образуются в различных биологических условиях.

6.2. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний.

6.2.1. Свободные радикалы – биологические и медицинские аспекты

В последние десятилетия наблюдается возрастающий интерес к медицинским аспектам влияния свободных радикалов. Эти химические соединения являются производными многих окислительных биохимических реакций в клетке. Свободные радикалы в норме принимают участие в биохимических и физиологических процессах и обладают высокой реакционной способностью в тканях человека. Для предотвращения «перегрузки» свободными радикалами и пероксидами, организм использует сложные ферментативные и не ферментативные системы защиты. При ряде

патофизиологических состояний тонкое равновесие между свободными радикалами и антиоксидантной защитой может быть изменено в пользу первых, что приводит к окислительному стрессу и повреждению тканей. Установлено, что активные формы кислорода могут являться медиаторами повреждения клеток при некоторых формах сердечно-сосудистой патологии: ишемии/реперфузии, атеросклерозе и гипертонии [4].

Понимание процессов ПОЛ базируется на исследованиях, которые были выполнены при изучении метаболизма жирных кислот, как было указано ранее. В настоящее время доказано, что липиды неферментативно могут окисляться в перекисные соединения в результате аутоокисления, а также принимать участие в реакциях ферментативного окисления [2,12].

Гидроперекиси липидов образуются в результате ферментативных или неферментативных реакций с участием химически активированных продуктов, таких как АФК, которые оказывают токсическое влияние на организм, вызывая различные повреждения тканей. Кроме того, к АФК относят окисленные формы липидов или перекисные радикалы, синглетный кислород, пероксинитриты, которые образуются из NO. Указанные группы атомов ведут себя как единое целое и, в настоящее время, известны под названием "свободных радикалов". Эти химические формы содержат один или несколько неспаренных электронов и способны к самостоятельному существованию. Они формируются либо за счет потери, либо путем присоединения одного электрона к нерадикалу и легко могут формироваться при разрыве ковалентной связи в результате гомолитического разрыва [5].

В эукариотических организмах АФК в основном образуются в процессе нормального дыхания с участием кислорода, оксидаз, а также транспорта электронов в митохондриях и эндоплазматической сети [12].

Как указывают авторы, кислородные радикалы оказывают влияние на такие процессы, как передачу сигнала, транскрипцию генов и регуляцию активности растворимой гуанилатциклазы в клетке [5]. Кроме того, NO является одной из наиболее распространенных сигнальных молекул. Оксид

азота принимает участие практически во всех функциях в клетках и органах человека. Физиологический уровень NO, индуцируемого эндотелиальными клетками, необходим для регуляции процессов релаксации и пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов, ангиогенеза, тромбообразования, сосудистого тонуса, а также гемодинамики. Кроме того, NO образованный нейронами, является нейромедиатором, а оксид азота, образованный активированными макрофагами является важным медиатором иммунного ответа. Однако, как оксиданты и ингибиторы ферментов, содержащих железо и/или серу, свободные радикалы и другие активные формы вызывают окисление биомолекул (например, белков, аминокислот, липидов и ДНК), что приводит к повреждению клеток [12,13]. Например, индуцированные радиацией АФК заметно изменяют физические, химические и иммунологические свойства супероксиддисмутазы (СОД), что влечет за собой более тяжелые окислительные нарушения в клетках. Цитотоксический эффект свободных радикалов, оказывающих вредное воздействие на клетки млекопитающих, является пусковым механизмом в развитии многих хронических заболеваний. Вместе с тем, свободные радикалы контролируют «разрушение» патогенных микроорганизмов или факторов активированными макрофагами и другими фагоцитами иммунной системы [4]. Таким образом, свободные радикалы, с одной стороны, являются сигнальными и регуляторными молекулами при физиологических уровнях, но, с другой стороны, оказывают вредное воздействие. Патологические уровни свободных радикалов обладают цитотоксическим эффектом [14].

Известно, что митохондрии играют ключевую роль в поддержании биоэнергетического статуса клетки. При исследовании митохондрий была установлена взаимосвязь реакций восстановления кислорода в образовании супероксид свободных радикалов, которые образуются на различных стадиях дыхательной цепи. Было доказано, что митохондриальная дисфункция может приводить к различным патологическим состояниям [6]. Эта точка зрения существенно расширилась, благодаря открытию активных форм кислорода,

азота и различных липидов, которые также могут модулировать физиологические функции клеток посредством процесса, известного как окислительно-восстановительная передача сигналов клетки. Эти редокс-активные вторичные переносчики формируются за счет регулируемых ферментативных метаболических реакций, в том числе, и в митохондриях, в результате чего происходит посттрансляционная модификация митохондриальных белков и ДНК. В некоторых случаях, в результате нарушения передачи сигналов, образуются продукты, обладающие цитотоксичностью.

При исследовании процессов ПОЛ при транзиторной билатеральной каротидной окклюзии авторы предположили, что при тяжелой церебральной ишемии имеет место дисинтеграция мембранных фосфолипидов. Предполагают, что в результате активации гидролитических ферментов, при повторных реакциях восстановления кислорода активируются процессы ПОЛ. Реакции ПОЛ могут вызвать дополнительные повреждения в постишемической фазе [15].

Большое количество статей фокусируется на вредных аспектах активации кислорода и его производных - свободных радикалах в клетках млекопитающих. Однако, важно иметь в виду, что свободные радикалы для аэробных клеток одновременно являются жизненно-важными и вредными.

АФК и другие свободные радикалы постоянно образуются в организме человека при нормальных метаболических процессах, при восстановлении кислорода в митохондриальной электрон-транспортной цепи. В процессе реакций восстановления кислорода, образуется молекула воды (каждый атом кислорода принимает два электрона (и две пары протонов)). В результате блокирования биохимических процессов, небольшой процент электронов из «главного» потока дыхательной цепи митохондрий, восстанавливается в одновалентный молекулярный кислород, который генерирует образование супероксид-аниона ($O_2^{\bullet-}$). Организм человека ежедневно потребляет около 250 граммов кислорода. Из этого количества, около 2-5% преобразуется в

супероксид. В клетках организма супероксид быстро трансформируется в перекись водорода (H_2O_2). Эта реакция ускоряется в присутствии фермента СОД. H_2O_2 является мощным окислителем, и в адекватной концентрации, может приводить к гибели клетки. В результате последующих реакций восстановления H_2O_2 активируются межкислородные связи. При расщеплении перекиси образуется гидроксильный радикал ($\bullet OH$) и гидроксил-ион (OH^-). Гидроксильный радикал, обладает высокой реакционной способностью. Ионы металлов (Fe^{2+} , Cu^{2+}) часто являются донорами электронов, необходимыми для образования гидроксильных радикалов из H_2O_2 . В присутствии избытка железа, токсичность H_2O_2 может увеличиваться от 10 до 1000 раз [4].

Свободные радикалы принимают участие в нормальных биологических процессах в организме. Например, они являются частью каскада событий в реализации антимикробных свойств фагоцитов в присутствии НАДФН-оксидазы. Этот процесс занимает центральное место в системе антимикробной защиты и направлен на повреждения мембран, ДНК и других клеточных компонентов чужеродных организмов [14]. Свободные радикалы могут выступать в качестве регуляторных молекул в биохимических процессах: например, лимфоциты и фибробласты постоянно генерируют небольшое количество супероксид-радикалов, которые являются регуляторами роста. Другие типы нефагоцитарных клеток, в том числе эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки артерий, могут при стимуляции освобождать супероксид. NO из эндотелиальных клеток, участвует в регуляции тонуса сосудов, вызывая расслабление гладко-мышечных клеток. NO макрофагов, принимает участие „в убийстве” опухолевых клеток и бактерий. Свободные радикалы также принимают участие в деятельности некоторых ферментов, например, рибонуклеозид дифосфат редуктазы, цитохром P-450 и простагландин синтазы.

6.2.2. Повреждения тканей, индуцированные свободными радикалами

Увеличение активности свободных радикалов в развитии патологии человека может являться следствием как первичных (например, радиационного облучения), так и вторичных (например, повреждение тканей в результате травмы) факторов. Свободные радикалы образуются в результате различных биохимических реакций: внеклеточного освобождения АФК полиморфонуклеарами, активации ксантиноксидазы, освобождения железа, активации фосфолипаз, нарушения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий и др. Ксенобиотики и загрязнение окружающей среды могут приводить к увеличению внутриклеточного образования АФК, например, в результате реакции Фентона с участием микроэлементов, таких как железо и медь. Как следствие, антиоксидантная защита будет подавляться, и свободные радикалы будут являться «разрушительными» для клеток и тканей [2,4,16]. Таким образом, "окислительный стресс" является глубоким нарушением прооксидантно – антиоксидантного баланса в пользу первого, что приводит к ПОЛ, денатурации белков или ферментов или мутагенному повреждению нуклеиновых кислот. Активированные нейтрофилы могут являться примером как физиологических (лизис микроорганизмов с интрацеллюлярным и контролируемым образованием АФК), так и патологических (воспаление с неконтролируемым внеклеточным образованием АФК) процессов.

Окислительный стресс может быть связан с эндогенным стрессом или экзогенными источниками свободных радикалов [12]. Экзогенными источниками, индуцирующими увеличение образования радикалов, являются:

- 1) ионизирующее излучение;
- 2) избыточное количество переходных металлов,
- 3) побочные эффекты лекарственных препаратов и токсических химических веществ,
- 4) избыток кислорода и увеличение концентрации кислорода.

Эндогенные факторы, которые приводят к окислительному стрессу и сопровождают патологические состояния следующие:

- 1) постоянное обновление пула иммунокомпетентных клеток (фагоцитов) и активация на месте травмы;
- 2) блокирование биохимических процессов в результате нарушений митохондриальной электронной цепи;
- 3) делокализация переноса ионов металла и блокирование биохимических процессов в гемме;
- 4) снижение защитных функций, включая снижение активности антиоксидантных ферментов;
- 5) снижение уровня антиоксидантов;
- 6) блокирование биохимических процессов в результате мутации или «повреждения» антиоксидантов.

Эти факторы могут оказывать взаимное влияние, вызывая образование свободных радикалов. Благодаря своей высокой реакционной способности, они легко вступают в реакции с другими молекулами, такими как ферменты, рецепторы и ионные насосы, как вызывая непосредственно окисление, так и инактивируя или ингибируя их нормальную функцию. Некоторые свободные радикалы, производные кислорода, атакуя другие молекулы, могут оказывать влияние на функции нуклеиновых кислот. Генерируя изменения в нуклеотидной последовательности, они могут приводить как к соматическим мутациям, инициирующим рак, так и к герминальным мутациям. Изменения структуры белков и других структур, индуцируемые свободными радикалами, также могут приводить к образованию новых иммуногенных структур. Одним из наиболее разрушительных результатов воздействия свободных радикалов кислорода является инициирование процессов ПОЛ, которые могут приводить к неконтролируемым реакциям [2,14]. Если не остановить цепную реакцию, она может привести к разрушению клеточных мембран, нарушению клеточной структуры и выходу лизосомных ферментов с последующим аутолизом. Цепная реакция может остановиться, достигнув завершения или с помощью антиоксидантов, которые нарушают образование свободных радикалов.

6.2.3. Свободные радикалы при сердечно-сосудистых заболеваниях

1. Свободные радикалы при ишемии-реперфузии повреждения миокарда

Воздействие на ткани миокарда при кратковременной переходной ишемии, после реперфузии, привлекает внимание исследователей. Ишемия миокарда возникает, если потребность миокарда в кислороде превышает его поступление. По данным литературы, повреждение клеток миокарда, индуцированное циклами ишемии и реперфузии может быть связано, в частности, с образованием токсичных, реактивных форм кислорода, таких как супероксид-радикал, перекись водорода и гидроксильные радикалы [4]. Активное участие свободных радикалов в повреждении было доказано прямыми и косвенными экспериментальными данными. Прямые доказательства вытекают из возможности измерения радикалов в ткани миокарда методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Суть явления ЭПР заключается в резонансном поглощении электромагнитного излучения неспаренными электронами [2].

Косвенные методы заключаются в измерении: продуктов «атаки» свободными радикалами биологических субстратов. Наиболее распространенным маркером является МДА, который позволяет оценить степень окисления липидов; внутриклеточной и внеклеточной антиоксидантной способности [1,16].

Источниками реактивных радикалов кислорода могут являться как внутриклеточные структуры (митохондрии, ксантиноксидаза), так и внеклеточные - нейтрофилы и макрофаги [6].

Центральным местом в дискуссии о патофизиологии ишемических поражений является вопрос истощения энергии [15,16]. Недостаток энергии сам по себе не может объяснить функциональные нарушения, происходящие во время фазы реперфузии. В настоящее время, обращают на следующие особенности ишемического и постишемического сердца: развитие ацидоза, образование отека, нарушение обмена кальция, образование свободных радикалов и окиси азота. Эти события, вместе с другими, менее известными,

способствуют возникновению необратимых нарушений. Быстрое уменьшение содержания кислорода в ишемических тканях вызывает переход от окислительного к анаэробному метаболизму. Через несколько минут после начала ишемии, потребность в энергии превышает способность сердца синтезировать АТФ в анаэробных условиях. Истощение энергия играет принципиальное значение в генезисе последующих событий. Лактат и небуферизованные ионы водорода накапливаются в тканях, что приводит к быстрым изменениям кислотно-щелочного состояния тканей. В результате, нарушаются энергетически-зависимые процессы: мембранные ионные градиенты, селективные и неселективные ионные каналы и ионное равновесие. В результате "анаэробной деполяризации" ионы калия выходят из клетки, хлорид натрия и ионы кальция входят в клетку. Клеточное накопление ионов приводит к формированию цитотоксического отека. Внутриклеточный избыток ионов Ca^{2+} может запускать каскад событий, которые приводят к образованию АФК. Повышенная концентрация кальция активирует протеазы, которые могут трансформировать ксантин дегидрогеназу. В процессе реоксигенации ксантиноксидаза может использовать O_2 в качестве акцептора электронов, что приводит к образованию супероксид-аниона ($\text{O}_2^{\cdot-}$) и перекиси водорода (H_2O_2), которые могут вступать в реакцию с образованием гидроксильных радикалов (OH^{\cdot}), что приводит повреждению тканей. Свободные радикалы кислорода, образованные ксантиноксидазой, играют важную роль в повреждении тканей при ишемии / реперфузии. Тем не менее, ксантиноксидаза не может быть единственным источником свободных радикалов кислорода во время реперфузии. Активация комплемента протеазами наряду с другими механизмами, приводит к активации нейтрофилов с их последующим восполнением в тканях после реперфузии. Тот факт, что истощение нейтрофилов или предотвращение их адгезии на эндотелии, является первым этапом их восстановления, а также защитным механизмом при ишемии/реперфузии. Предполагают, что они могут являться важными источниками АФК. При повреждении ткани миокарда могут освобождаться

ионы железа, которые могут стимулировать свободно-радикальные реакции [2,4, 16].

Еще одним источником свободных радикалов кислорода является митохондриальная цепь переноса электронов. Свободные радикалы, образованные в митохондриях могут также вызывать точечные мутации, нарушение структуры ДНК митохондриальных генов. Повреждение митохондриального генома в результате нарушения дыхания может приводить к увеличенному образованию радикалов кислорода. Нарушение функции митохондрий и увеличение образования супероксида часто сопровождают процессы, связанные с реперфузией [4,6,16].

Увеличение образование АФК после гипоксии/реоксигенации, к сожалению, связано с низкой антиоксидантной активностью ткани миокарда. То есть, в миоцитах, также, как и в эндотелиальных клетках, очень низкая концентрация каталазы, которая локализуется в пероксисомах.

Перекись водорода, увеличивает проницаемость сосудов, выход простагландинов, и перемещение Р-селектина на поверхности эндотелиальных клеток. АФК при окислении модифицируют липиды и белки мембран, что приводит к клеточной дисфункции и повреждению тканей. Увеличение окислительного стресса при нарушениях реперфузии связано с функциональными нарушениями реакционной способности сосудов и выбросом в кровоток из цитозоля креатинакиназы, лактатдегидрогеназы, миоглобина и тропонина С. Каскад событий, связанных с ишемией/реперфузией, кроме образования свободных радикалов, включает в себя освобождение цитокинов и факторов роста, адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкой мускулатуры и механические повреждения [4].

Оксид азота при ишемии миокарда

В последнее время полагают, что оксид азота (NO) является важным медиатором клеточных и молекулярных процессов, которые играют важную роль в патофизиологии ишемии миокарда. Увеличение концентрации

внутриклеточного Ca^{2+} (в результате активации потенциалзависимых или лигандзависимых каналов Ca^{2+} или мобилизации внутриклеточных запасов Ca^{2+}) может приводить к активации фермента NO-синтазы, который катализирует синтез NO из L-аргинина и молекулярного кислорода. Оксид азота может оказывать цитотоксический эффект путем формирования комплекса NO-железо с рядом ферментов, включая митохондриальную цепь транспорта электронов, окисления тиоловых групп белков и нитрования ДНК. NO опосредованно может приводить к гибели клеток путем формирования мощного окислителя пероксинитрита (ONOO^-), образующегося в результате реакции NO с $\text{O}_2^{\cdot-}$. Пероксинитрит разлагается с образованием свободных гидроксил радикалов (OH^\bullet) и радикалов диоксида азота (NO_2^\bullet), которые являются мощными активаторами ПОЛ. По данным литературы, пероксинитрит может инициировать сердечную дисфункцию при гипоксии/реоксигенации. С другой стороны, сосудистый NO как мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов, может быть полезным на ранних стадиях очаговой ишемии миокарда, что также способствует обеспечению притока крови к ишемической области [4,16].

6.2.4. Свободно-радикальная гипотеза атеросклероза

В развитии атеросклероза, который является мультифакториальным заболеванием, центральную роль играют как повышенная концентрация холестерина крови, так и пролиферация гладкомышечных клеток. Атерогенез (изменения артериальной стенки) включает в себя два основных этапа:

1. Адгезию моноцитов на эндотелии, их миграцию в субэндотелиальное пространство и дифференциацию в макрофаги. Эти клетки поглощают (окисляют) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), в результате чего они трансформируются в "пенистые клетки".

2. Гладкомышечные клетки сосудов мигрируют из медиа в интиму и пролиферируют с формированием атеросклеротических бляшек.

Важность окислительного стресса в развитии атеросклероза, широко обсуждается. Утверждают, что свободные радикалы принимают участие в развитии атерогенного процесса, начиная от эндотелиальной дисфункции интактных сосудистых стенок, вплоть до разрыва богатых липидами атеросклеротических бляшек, что приводит к острым инфарктам миокарда или внезапной смерти [4,16].

6.2.5. Окисление липопротеидов низкой плотности

Хотя точные механизмы атерогенеза окончательно не изучены, полагают, что окислительная модификация ЛПНП является критическим фактором атерогенеза и развития ишемической болезни сердца [4,16]. Таким образом, ЛПНП является "плохим актером" в свободно-радикальной гипотезе атеросклероза.

ЛПНП могут подвергаться окислительной модификации основными типами клеток артериальной стенки, в том числе эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками и макрофагами путем внеклеточного выделения АФК. При этом образуются гидроксильные радикалы, которые могут инициировать перекисное окисление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в молекуле ЛПНП, что приводит к увеличению сопряженных диенов и гидроперекисных радикалов липидов (LOO^{\bullet}). Этот процесс является цепным, таким образом, LOO^{\bullet} могут «атаковать» соседние жирные кислоты, инициируя полную фрагментацию цепей жирных кислот. Высоко реакционные продукты затем накапливаются в ЛПНП, в том числе малоновый диальдегид и лизофосфатиды. Эти продукты вступают в реакцию с амино-боковой цепью апопротеина В-100 и модифицируют его, формируя новые эпитопы, которые не распознаются рецепторами ЛПНП. Окисленные ЛПНП (OxLDL) жадно захватываются субэндотелиальными макрофагами с помощью фагоцитарных рецепторов макрофагов. Не модифицированные ЛПНП не распознаются данными рецепторами. Через фагоцитарные рецепторы макрофагов, неограниченное количество модифицированных ЛПНП поглощается

моноцитами/макрофагами, которые являются «пенистыми клетками» в артериальной интиме. «Пенистые клетки» захватывают все большее количество моноцитов/макрофагов, преобразуя их в пенистые клетки. Накопление пенистых клеток, нагруженных ЛПНП, под артериальным эндотелием закладывает основу для «жировых полосок» – первых гистопатологических доказательств развития атеросклеротической бляшки. Окисленные ЛПНП также стимулирует высвобождение производных моноцитов – фактора некроза опухоли α и интерлейкина- 1β , что приводит к пролиферации гладкомышечных клеток. Формирование коллагена и эластина гладкомышечными клетками лежит в основе формирования бляшки и, в конечном счете, фиброза. Липид пероксиды также ингибируют синтез простаглицина, обладающего свойствами антитромбоцитарной агрегации, что может приводить к адгезии и агрегации тромбоцитов. Высвобождение тромбоцитами фактора роста в дальнейшем приводит к пролиферации гладкомышечных клеток и миграции в интиму. Кроме того, агрегация тромбоцитов лежит в основе формирования тромба [2,4,16].

ЛПНП, модифицированные в процессе окисления (oxLDL) обладают дополнительно атерогенными и провоспалительными свойствами. Они стимулирует экспрессию факторов эндотелиальными клетками (фактора, стимулирующего колонии макрофагов (M-CSF), фактора, стимулирующего колонии гранулоцит макрофаг (GM-CSF) и протеина-1 хемотаксиса моноцитов (MCP-1)), а также цитотоксический эффект этих клеток. OxLDL ингибируют подвижность макрофагов и являются хемотаксическими для моноцитов. Кроме того, oxLDL обладают высокой иммуногенностью, образуя иммунные комплексы в стенке артерий, которые могут захватываться макрофагами. Антитела против окисленных ЛПНП были обнаружены при атеросклеротических изменениях у кролика. Плазма кроликов и человека содержит аутоантитела, которые реагируют с некоторыми формами окисленных ЛПНП. Атеросклеротически пораженная аорта человека содержала пероксиды липидов и их уровень коррелировал со степенью атеромы. В крови

человека также детектировали oxLDL, а повышенные уровни перекисей были обнаружены у диабетиков, курильщиков и пациентов с ишемической болезнью [4,16].

6.2.6. Роль оксида азота в развитии атеросклероза

С момента открытия роли NO как вазодилататора, наблюдается интерес к этому веществу. NO присущи различные физиологические функции, включая практически все ткани. Оксид азота синтезируется в сердце как индуцированной, так и конститутивной (эндотелиальной) синтазой оксида азота (iNOS и cNOS, соответственно). Конститутивная NOS (cNOS) присутствует в коронарном эндотелии, эндокарде, и, в отличие от гладкомышечных клеток сосудов, также локализуется в миокарде [4,16]. Индуцированная NOS (iNOS) присутствует в эндокарде и миокарде, а также в гладкомышечных клетках сосудов.

Физиологическое образование NO конститутивной NOS в эндотелии, является важным процессом в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Несмотря на четкие биохимические и молекулярно-биологические доказательства наличия iNOS белка в гладкомышечных клетках сосудов человека, определяющий вклад в патофизиологические изменения менее выражен. Был продемонстрирован дуальный противоположный эффект экспрессии iNOS в сердечно-сосудистой системе. NO вызывает расслабление миоцитов и играет важную роль в регуляции коронарного кровообращения и сократимости миокарда. Кроме того, было признано, что NO, при ингибировании агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, может защищать эндотелиальные клетки от повреждения. Избыточное образование NO в стенках кровеносных сосудов связано с расширением сосудов, а также устойчивостью к стимулам констриктора. Тем не менее, было показано, что повреждение клеток эндотелия и повышенная проницаемость сосудов, могут возникнуть в результате увеличения синтеза оксида азота. Кроме того, гиперэкспрессия iNOS связана с дисфункцией и повреждением тканей при многих острых и

хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, которые характеризуются воспалительными реакциями. Существуют биохимические и функциональные доказательства, подтверждающие роль iNOS в вазодилатации и гипотензии у пациентов с септическим шоком [2,4,16].

Полагают, что атерогенез также является хроническим воспалительным заболеванием стенок сосуда. Таким образом, при этих условиях, после воздействия эндотоксинов и некоторых цитокинов (TNF α , ИЛ-1), экспрессия iNOS в эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках, эндокарде и макрофагах, локализованных в стенках сосудов, приводит к удлинению синтеза большого количества NO, а также повреждению эндотелия клетки или ее дисфункции. Первоначальная гипотеза вредного воздействия NO была основана на его свободнорадикальной природе и его высокой реакционной способности. NO диффундирует, и может попадать в соседние клетки, где он вступает в реакцию с железом-серным центром ряда важных ферментов митохондриальной электрон-транспортной цепи и/или рибонуклеотидредуктазой (фермент необходимый для синтеза ДНК). В последнее время было высказано предположение, что iNOS экспрессируется в атеросклеротической аневризме аорты человека и в мегакариоцитах больных атеросклерозом [4,16]. Кроме того, проведенные исследования показывают, что избыточное образование NO в сердце человека может снижать сократительную способность и расслабление в фазе диастолы.

Основываясь на анализе литературы, можно предположить, что эффект NO в модуляции сердечно-сосудистой системы, вероятно, является результатом баланса между пользой гемодинамических эффектов и цитотоксичностью [4,16]. Дальнейшие исследования, вероятно, будут направлены на выяснение причин, которые позволят объяснить, почему нормальное физиологическое образование NO является необходимым для реализации защитной функции сердечно-сосудистой системы и может предотвратить образование атером, в то время, как избыточное образование NO после экспрессии iNOS является потенциально опасным.

Исходя из вышеизложенного, усилия ученых необходимо направить на изучение процессов ингибирования повреждений, индуцированных свободными радикалами. Интенсивные исследования в области изучения антиоксидантной защиты привлекают все большее внимание ученых и специалистов, работающих в области клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сирова Г.О. Експериментальне та квантово-хімічне обґрунтування створення комбінірованого протизапального препарату: Автореф. дис. докт. фарм. наук: Харків, 2011. - 36 с.
2. Earl G. Hammond and Pamela J. White. A Brief History of Lipid Oxidation//Journal of the American Oil Chemists' Society. - 2011, Vol. 88, Nr. 7. – P. 891-897
3. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. Морион, Киев, 2004, 160 с.
4. Mimić-Oka J., Dragan V. Simić, Tatjana P. Simić. Free Radicals in cardiovascular disease // Series Med. and Biol. -Vol.6, No 1, 1999 pp. 11 – 22
5. Yun-Zhong Fang, Sheng Yang, and Guoyao Wu. Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition//Nutrition 2002;18:872– 879.
6. Gutierrez J., et al. Free Radicals, Mitochondria, and Oxidized Lipids. The Emerging Role in Signal Transduction in Vascular Cells// АНА Journals, 2008
7. Бакуева Н.М. Мембранные и функциональные нарушения клеток крови при гестозе в сочетании с железодефицитной анемией: : Дис. канд. мед. наук: 14.00.01.- Москва, 2003.- 148 с.
8. Yung L.M, Leung F.P., Yao X, Chen ZY, Huang Y. Reactive oxygen species in vascular wall. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2006; 6: 1–19.
9. Балацкая Н.В., Гольдина Н.А., Будзинская М.В. Значение динамического наблюдения показателей состояния системы про- и антиоксидантных реакций в диагностике, прогнозе и мониторинге фотодинамической терапии

- у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией//Тез. докл. VIII Международной конференции. - М.: РУДН, 2010. - с.36-38
10. Samhan-Arias A.K. et al. Oxidized phospholipids as biomarkers of tissue and cell damage with a focus on cardiolipin. // *Biochim Biophys Acta* 2012, 1818, 2413-23
11. Reis A, Spickett CM. Chemistry of phospholipid oxidation.// *Biochim Biophys Acta*. 2012 Oct;1818(10):2374-87.
12. Казимирко В. К., Мальцев В. И. Функция ненасыщенных жирных кислот в организме// «Здоров'я України» - № 95, 2004 г
13. Биохимия: Учеб. для вузов. //Под ред. Е.С. Северина, 2003. - 779 с.
14. Freidovich I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Ann NY Acad Sci* 1999;893:13
15. Shinichi Yoshida, et.all. Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain. Lipid peroxidation as a possible cause of postischemic injury// *J. of Neurosurgery*, - 1980 / Vol. 53 / No. 3 / Pages 323-331
16. Сырская А.О., Леонтьева Ф. С., Новикова И. В., Иванникова С. В. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний. Обзор // *Международный межицинский журнал г.Харьков*, изво ХМАПО, 2012 г., с.98-104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	Артериальное давление
АОЗ	Антиоксодантная защита
АОС	Антиоксидантная система
АФК	Активные формы кислорода
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГБО	Гипербарическая оксигенация
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИТ	Интенсивная терапия
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МДА	Малоновый диальдегид
НАДН	Никотинамиддинуклеотид восстановленный
О	Атомарный кислород
ОАС	Общий антиоксидантный статус
ОП	Уровень общих перекисей

ОФР	Озонированный физиологический раствор
ОЦК	Общие циркулирующие комплексы
ПВХ	Поливинил хлорид
ПД	Пониженное давление
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
СД	Сахарный диабет
СКС	Синглетно-кислородная смесь
СКТ	Синглетно-кислородная терапия
СО	Окись углерода
СОД	Супероксиддисмутаза
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
УФ	Ультрафиолетовое излучение
ФАО/ВОЗ	Объединенный комитет экспертов по пищевым добавкам
JECFA	
ЦНС	Центральная нервная система
ЭК	Эндотелиальные клетки
ЭПР	Электронный парамагнитный резонанс
AIPO	Итальянская ассоциация больниц Пульмонологи
ATS	Американское торакальное общество и
COST	Европейская программа сотрудничества в области науки и техники
eNOS	Конститутивная синтаза оксида азота
ERS	Европейское респираторное общество
FiO ₂	Доля кислорода во вдыхаемом воздухе
GOLD	Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких
iNOS	Индукцированная синтаза оксида азота
MV	Дыхательный минутный объем
NICE	Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства
NO	Оксид азота
oxLDL	Окисленные липопротеиды низкой плотности
PaO ₂	Парциальное давление кислорода
pVO ₂	Смешанное парциальное давление кислорода венозной крови
RSH	Алифатические тиолы
SaO ₂	Насыщение артериальной крови кислородом
SHL	Внезапная потеря слуха
SSNHL	Синдром внезапной нейросенсорной тугоухости
TSA-NZ	Торакальное общество Австралии и Новой Зеландии
UHMS	Ассоциация подводной и гипербарической медицины (Undersea and Hyperbaric Medical Society)
V/Q	Механизмы вентиляции/перфузии

ГЛАВА 7

КИСЛОРОДНАЯ КОСМЕТИКА

Сегодня среди женщин (и не только) очень распространена кислородная косметика. Кислородная косметика пользуется большой популярностью. Непреложная истина – без кислорода нет жизни. Кислород необходим не только организму в целом, но и каждой отдельно взятой клетке! И с возрастом клеточная активность падает, и потребление кислорода клетками (и кожа не исключение) снижается. Все знают, что кислород необходим для жизни, поэтому все боятся кислородного голодания. В самом деле, без кислорода жить нельзя, и даже незначительное снижение содержания кислорода в воздухе мгновенно отражается на нашем самочувствии. А без кислородной косметики, молодости и красоты. Кислород необходим коже для того, чтобы организм мог обновлять клетки и противостоять старению.

Кислород – важнейший элемент для жизни человека. Без него не возможны никакие биохимические реакции и процессы в клетках организма. Кислород – дает энергию для их осуществления. Если коже не хватает кислорода, то у клеток просто нет сил, чтобы обновляться, восстанавливаться и усваивать полезные вещества, в частности те, которые поступают в кожу с косметикой. И тогда обычные косметические средства уже не помогают.

Чтобы понять в общем, почему нужно заниматься этим более внимательно, надо знать, на что действует косметика. Если Вы думаете, что косметика действует только на верхний слой кожи – напрасно. Это не правда, она влияет на весь организм.

Далеко не вся косметика, включающая в свое название слово «кислород», имеет право называться кислородной. Исторически сложилось, что кислородной стали называть косметику, в основе которой работали микроэмульсии некоторых соединений, способные растворять газы, в том числе кислород. Это свойство присуще соединениям из группы перфторуглеродов (ПФУ) и некоторым силиконам (соединения кремния). Газорастворяющие способности ПФУ превосходят свойства крови, а благодаря тому, что размеры

частиц микроэмульсии почти на порядок меньше эритроцитов, насыщенные газами частицы проникают в места, которые для эритроцитов недоступны [1].

Кроме того, в отличие от силиконов у ПФУ обширное клиническое досье и мощная доказательная база, накопленная медициной за несколько десятилетий. Наверное, гораздо правильнее было бы называть косметику на основе этих соединений газотранспортной.

«Кислородная косметика» не содержит кислорода, но обладает великолепной способностью растворять и доставлять газы туда, где парциальное их давление ниже, например кислород – в глубокие слои кожи.

Что же означает термин «кислородная косметика», появившийся в нашем обиходе чуть более 10 лет назад? Специалисты делят кислородную косметику на две основные группы:

1. Препараты, транспортирующие в кожу молекулярный кислород. Это, собственно, и есть «правильная» кислородная косметика, газотранспортная [2].

2. Препараты, содержащие кислород, точнее перекисные соединения, которые при контакте с кожей выделяют атомарный кислород [3].

Однако есть еще ряд косметических средств, которые не относятся ни в первую, ни во вторую группу.

Это препараты, содержащие вещества, которые активизируют энергоемкие процессы в клетках кожи и ускоряют утилизацию кислорода митохондриями, а также средства, улучшающие локальную микроциркуляцию – улучшение кровотока усиливает приток кислорода к тканям [4].

7.1 Кожа – динамичный барьер между газообразной и водной средами

Историю изучения проблемы под общим названием «кислород и кожа» можно разделить на несколько этапов. Первый этап открыла публикация англичанина Эбернати (Adernathy) в 1893 году, где впервые было показано, что через кожу идет поток газов. Его эксперимент выглядел следующим образом: он опустил свою руку в закрытый стеклянный сосуд, наполненный жидкой

ртутью (!), и через несколько часов наблюдал пузырьки углекислого газа, конденсирующиеся на ее поверхности [5]. Почти два столетия длился этап экспериментов, носивших больше качественный, нежели количественный характер. В ходе этих экспериментов было установлено, что кожа – динамичный барьер, через который идет диффузия газов в обе стороны. Вместе с тем ничего не было известно о том, как распределяется атмосферный кислород в коже, используется ли он клетками или проходит через кожу «транзитом», влияет ли он на биохимические процессы.

Этап количественных измерений начался в 1956 году, когда Кларк (Clark) представил закрытый полярографический электрод для определения напряжения кислорода в крови и тканях [6-8]. Позже, в 1967 году, Эванс и Нэйлор (Evans & Naylor) модифицировали этот электрод для измерения чрескожного напряжения кислорода. Преимуществом модифицированного электрода являлось то, что он не нагревал кожу и, следовательно, проводил измерения при нормальной температуре кожи. С помощью данного электрода было также продемонстрировано, что нанесение на кожу сосудорасширяющего крема приводит к росту содержания в ней молекулярного кислорода [9]. Эванс и Нэйлор также показали, что диффузионный поток кислорода от кожных капилляров к поверхности кожи существенно зависит от микроциркуляции и температуры [9].

7.1.1. Распределение кислорода в коже

Кожа получает кислород из двух источников – из внутреннего (кровь) и внешнего (атмосфера). Для того чтобы оценить вклад каждого из этих источников и его биологическую роль, необходимо знать распределение кислорода по слоям кожи. Эпидермис, в отличие от дермального слоя, не имеет кровеносных капилляров, зато соприкасается с воздухом. Исходя из того, что все в природе имеет свой смысл, можно предположить, что захваченный из воздуха кислород каким-либо образом все же включается в кожный метаболизм.

Для определения потока кислорода через диффузионный барьер был предложен специальный датчик. Первая модель этого датчика была представлена в 1994 году. Флюксоптод состоит из трех различных слоев, наложенных друг на друга наподобие сэндвича. Флюксоптод прикладывается к коже и создает искусственный барьер для атмосферного воздуха. Внешний полимерный слой служит диффузионным барьером с определенной проводимостью для кислорода, в то время как нижний светонепроницаемый силиконовый слой-сенсор контактирует с кожей и обладает очень низкой проводимостью. Средний слой является индикатором и выполнен из силикона с высокой проводимостью для кислорода, в который включены кремнегелевые частицы с флуоресцентным веществом RuBiPy [Tris(2,2-bipyridyl) ruthenium (II) chloride hexahydrate]. Разница между внешним напряжением кислорода и напряжением кислорода у поверхности (ΔPO_2) кожи приводит к потоку кислорода через диффузионный барьер (кожа как бы всасывает кислород). При прохождении кислорода через слой-индикатор возникает флуоресцентное свечение, по интенсивности которого оценивают поток кислорода.

Кислородная косметика содержит не сам кислород, а эмульсию перфторуглеродов (ПФУ), больше известных под своим коммерческим именем Aquaftem. Это запатентованный ингредиент, микроэмульсия перфторуглеродов с размером частиц порядка 200 нм.

В настоящее время нанотехнологии – очень перспективная тема в науке, косметологическое направление которой Faberlic начал осваивать более 10 лет назад. Термин «Нанотехнология (Nanotechnology)» был введен в 1974 г. Норио Танигучи (Norio Taniguchi) [10], который определил его как "технология производства, позволяющая достигать сверхвысокую точность и ультрамалые размеры порядка 1 нм.". Под влиянием книги Эрика Дрекслера (Eric Drexler) [11] под Нанотехнологией в 1980-е и 1990-е годы стали понимать создание различных устройств из отдельных молекул. В качестве перспектив Нанотехнологии описывались, например, миниатюрные автономные нанороботы, которые запускались в человеческий организм и, плавая по

кровеносной системе, находили больные органы и осуществляли их "ремонт". При этом под Нанотехнологией понимали, да и сейчас очень часто понимают, область науки. Однако более близким к истине стало определение Нанотехнологии, данное Альбертом Франксом (Albert Franks) в 1987 г. [12] "Нанотехнология - это производство с размерами и точностями в области 0.1-100 нм."

В октябре 1998 году три американских ученых – Роберт Форчготт, Ферид Мьюэрд и Луис Игнард за открытие роли «оксида азота как сигнальной молекулы в сердечнососудистой системе» были премированы Нобелевской премией по физиологии и медицине [13, 14]. Это стало началом нового научного направления («биологии оксида азота»), на которое современные ученые возлагают большие надежды. И с некоторых пор компания Faberlic использует монооксид азота NO в своих разработках. Он способствует раскрытию капилляров в коже и тем самым регулирует приток кислорода изнутри.

Известно что, все виды функциональных расстройств в медицине связаны с нарушением кровообращения. Сжимаются капилляры, ухудшается кровоток, уменьшается снабжение клеток кислородом. В безкислородной среде начинает преобладать гликолиз - расщепление глюкозы до молочной кислоты. В кислой среде капилляры сжимаются еще сильнее, еще меньше поступает кислорода – и так до полного разрушения органов и тканей. А мелкие частицы перфторэмульсии (Aquaftem®) могут проникать в сжатый капилляр. Кислорода они несут меньше, чем кровь, но даже маленькая струйка кислорода способна повернуть процесс вспять – капилляры немного расширяются, увеличивается приток кислорода, капилляры расширяются еще больше – кровоснабжение восстанавливается. Для активизации кровообращения специалисты делают ставку на монооксид азота NO – главный регулятор процесса кровообращения в организме [13].

Разобраться в этом ученым помог принципиально новый датчик, названный разработчиками флюксоптодом [15].

Объединенная группа исследователей из Института Макса Планка и Рурского университета (Германия) под руководством одного разработчиков флюксотода доктора Штюкера (Stucker) провела серию экспериментов, результаты которых были опубликованы в J. Physiol, в 2002 году:

1. При нормальных условиях верхние слои кожи полностью снабжаются кислородом из воздуха. Вклад снабжения кислородом через кровь выражен только в сетчатом слое, в то время как эпидермис и сосочковый слой снабжаются кислородом из воздуха [4].

При напряжении кислорода в ткани ниже 3 мм рт. ст. тормозится митохондриальная активность, и клетки гибнут. Как показано на рисунке 2, напряжение кислорода в коже во много раз превышает критическое значение 3 мм рт. ст., что говорит о том, что кожа не испытывает недостатка кислорода.

1. Не было найдено различий между захватом кислорода кожей молодых и старых людей, как в нормальных условиях, так и при ишемии.

Интересно, что, несмотря на возрастные структурные изменения, в результате которых повышается проницаемость кожи, ее способность захватывать кислород из воздуха не меняется. Захват кислорода кожей зависит от парциального давления на поверхности кожи и при нормобарическом давлении равен в среднем $0,5 \text{ мл O}_2/\text{м}^2 \text{ мин}$. При локальной ишемии (в результате 5-минутной супрасистолической окклюзии кровеносных сосудов, снабжающих данный участок кожи кровью) наблюдается увеличение захвата кислорода кожей в среднем на 9%. Другими словами, если нарушить кровоснабжение кожи и «перекрыть» доступ кислорода из внутреннего источника, то захват кислорода извне увеличится, чтобы компенсировать его недостаток, однако это увеличение незначительно и составляет менее 10% от общего захвата.

3. Поступление кислорода через кожу в организм незначительно и при нормальных условиях составляет не более 0,4% от поступления кислорода через легкие.

Вот некоторые цифры (усредненные):

Поток кислорода через кожу	0,5 мл O ₂ / м ² мин
Поверхность кожи	1,7 м ²
Общий захват кислорода через кожу	0,9 мл O ₂ /мин
Поступление кислорода через легкие	230 мл O ₂ /мин.

4. Атмосферный кислород проникает в кожу на глубину 266-375 мкм.

Другими словами, атмосферный кислород достигает уровня сетчатого слоя дермы [15].

7.1.2. Атмосферный кислород и регенерация кожи

Роговой слой – основной барьер для атмосферного кислорода. Если роговой слой поврежден (например, в результате пилинга или дермабразии), то диффузия кислорода повышается, и глубина его проникновения увеличивается.

В экспериментах на культуре кератиноцитов было показано, что повышение напряжения кислорода в питательной среде стимулирует их пролиферацию. Не исключено, что подобный эффект имеет место при гиперплазии эпидермиса *in vivo* после незначительного повреждения рогового слоя, когда включаются регенерационные механизмы. В этом случае повышение потока кислорода через живые слои кожи выше нормы можно рассматривать как один из сигналов, стимулирующих метаболическую активность в клетках.

Вместе с тем при сильном повреждении кожи наблюдается обратная картина – открытый доступ атмосферного кислорода через раневую поверхность к базальным кератиноцитам может тормозить реэпителизацию. Сравнивая действие различных раневых покрытий на миграцию кератиноцитов с краев раны к центру, было установлено, что более эффективными в этом плане являются окклюзионные покрытия, под которыми напряжение кислорода через некоторое время падает и становится ниже атмосферного. Одним из объяснений этого может быть такое: в физиологических условиях базальные кератиноциты расположены на глубине порядка 400 мкм, где напряжение кислорода составляет около 120 мм. рт. ст., что ниже, чем на поверхности кожи

(160 мм. рт. ст.) (см. рис. 2). При обширном повреждении кожи базальные кератиноциты попадают в условия, в которых содержание кислорода становится выше привычного физиологического значения, и длительное пребывание кератиноцитов в этих условиях может негативно отражаться на их жизнедеятельности (в частности, тормозить их миграцию).

Что же касается неповрежденной кожи, то достоверные данные о том, что сверхнасыщение ее кислородом приводит к заметным структурным изменениям, нам не попались.

7.2 Новый взгляд на кислородную косметику

Верхний слой кожи, эпидермис, обязан обновляться, от его состояния зависит внешний вид кожи, но со временем (после 20-ти лет) это происходит не столь активно. Капилляры, которые подходят к нижней базальной мембране и ростковому слою эпидермиса, начинают отходить от него. Эпидермальное соединение расширяется, и капилляры уже не могут доставлять вместе с кровью достаточное количество кислорода к коже. Это ведет к тому, что в коже замедляется выработка коллагена – фибриллярного белка, основы дермы. Кожа теряет упругость, начинает стареть, появляются морщины.

Вообще, процессы замедления биологических реакций в первую очередь связаны с нехваткой кислорода. В основном организм заботится о том, чтобы насытить им мозг, сердце, печень и другие органы. А кожа – периферический орган, и туда кислород доставляется в последнюю очередь. Поэтому кожного покрова современной женщины необходима доставка дополнительного кислорода [13].

Приведенные выше данные о распределении кислорода в коже заставляют по-новому взглянуть на идею кислородной косметики. Вопреки распространенному мнению, наша кожа, оказывается, не испытывает недостатка кислорода ни в юности, ни в старости. Напряжение кислорода в коже не менее чем в 30 раз превышает критическое для жизнедеятельности клеток (3 мм. рт. ст.). Получается, что искусственно «закачивать»

дополнительный кислород в увядающую кожу не имеет смысла — его и так более чем достаточно, а клетки все равно не способны его усвоить больше, чем им необходимо.

Другое дело, что с возрастом падает метаболическая активность клеток, а значительно снижается потребление кислорода. В свете этого представляется более рациональным стимулировать метаболическую активность клеток, что повлечет за собой увеличение энергозатрат и расхода кислорода.

Недостаточное кровоснабжение кожи практически не сказывается на содержании в ней молекулярного кислорода, поскольку он проникает в кожу из воздуха (только глубокие слои дермы получают кислород из крови). Вместе с тем при ухудшении кровообращения в целом падает потребление кислорода, так как клетки перестают получать в достаточном количестве питательные вещества, в частности глюкозу, необходимую для деятельности митохондрий. Может быть, именно по этой причине методы, направленные на улучшение микроциркуляции кожи, повышают расход кислорода клетками кожи — ведь в этом случае улучшается доставка клеткам энергетических субстратов [13].

В ходе рассуждений о снабжении кислородом кожи часто возникает вопрос о свободных радикалах и активные формы кислорода (АФК). У кожи существует мощная защита против окислительного стресса, который может быть спровоцирован как внешними, так и внутренними причинами. При наличии соответствующих катализаторов, таких, как ионы железа и тяжелые металлы, атмосферный кислород может инициировать окислительные реакции в коже. Для того чтобы предотвратить возможность подобного развития событий, в состав косметики включают комплексообразователи, такие, как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), образующие комплексы с ионами металлов и нейтрализующие тем самым их каталитическое действие. Самым эффективным внутренним генератором АФК являются митохондрии, которые вырабатывают их в ходе реакций дыхательной цепи, причем, чем выше нагрузка на митохондрии, тем больше выброс АФК. Поэтому в косметическую рецептуру, предназначенную для стимуляции метаболической активности

клеток, следует вводить антиоксиданты, которые помогут коже справиться с повышением выработки АФК при усилении работы митохондрий (особенно полезны родственные коже витамины).

Слова «кожа дышит» в свете новых данных приобретают вполне конкретное значение. Поскольку, как выяснилось, единственным источником кислорода (по крайней мере, для эпидермиса) является воздух, при выборе основы для косметической рецептуры следует особое внимание обращать на ее газопроницаемость. То есть препараты, «построенные» на силиконовых (кремнийорганических) маслах и полигликолях [16]. Традиционные дерматологические основы вазелин, ланолин и минеральное масло обладают окклюзионными свойствами и хуже пропускают кислород [17].

7.3 Как поместить кислород в косметические средства?

В качестве переносчиков кислорода в косметологических средствах чаще всего используют аквафтем или перфторированные углероды [18, 19]. Поскольку кислород сам по себе является сильнейшим окислителем, в состав такой косметики добавляют обычно коэнзим Q 10 или витамины А и Е.

Кислородная косметика содержит не сам кислород, а эмульсию перфторуглеродов (ПФУ), больше известных под своим коммерческим названием Aquaftem (аквафтем). На территории России и стран СНГ все патенты на его наружное применение принадлежат Центру научно-технических разработок Объединенной Компании Faberlik [20].

Так вот, у Aquaftem потрясающая способность захватывать и удерживать до 40 объемных процентов кислорода. Поэтому мы говорим, что Aquaftem (ПФУ) – это «проводник» или «транспорт». Он способен доставить в глубокие слои кожи кислород и любое полезное вещество.

При нанесении на кожу комплекса Aquaftem происходит то же самое – он успевает захватывать кислород и затем помогает проникнуть ему в глубокие слои кожи. Кожа сама, без ПФУ, «забирает» кислород из воздуха, но где-то 3-5% от того количества, которое ей нужно [21].

Этого недостаточно, ведь кислород является мощнейшим катализатором и активатором всех физиологических процессов, при его сгорании в митохондриях клетки вырабатывается аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), универсальный источник энергии в организме. Без молекул АТФ не строятся белки в коже, не синтезируется коллаген, не образуется гиалуроновая кислота.

Если кислорода не хватает, то из одной молекулы глюкозы образуется всего 4 молекулы АТФ, а если кислорода достаточно, то образуется 21 молекула АТФ. Разница великая, чувствуете? Кислород коже необходим, в первую очередь для того, чтобы нормально протекали все физиологические процессы, чтобы у организма были силы обновлять клеточную структуру и противостоять старению. Перед природой ведь не стоит задача сохранить внешнюю привлекательность женщины после пятидесяти лет, а вот у нас с вами именно такая цель, поэтому придется бороться с этой несправедливостью при помощи кислородной косметики.

7.4 История «развития» кислородной косметики

Начало 60-х гг. Зарождение идеи о том, что перфторуглеродная эмульсия может быть дыхательной средой для живых существ.

Середина 70-х гг. Активные исследования свойств ПФУ разворачиваются в США, Швеции, Японии, Германии, Китае.

Начало 80-х гг. В «кислородную гонку» вступает Советский Союз. Институт биофизики в Пущино под руководством Феликса Белоярцева разрабатывает перфторан, известный также как «голубая кровь».

Середина 90-х гг. «Голубая кровь» официально зарегистрирована. В продажу поступает «перфторан», который начинают применять в косметике.

Конец 90-х гг. Faberlic выкупает все права на выпуск косметики с ПФУ.

Настоящий момент. Faberlic принадлежат все права на накожное использование ПФУ (Аквафема) на территории России и стран бывшего СНГ.

Приоритетными в кислородной косметике считаются работы американцев середины шестидесятых годов XX века, вслед за ними взялись за

эту тему японцы. Советские ученые начали чуть позже, но добились весьма существенных успехов. Правда, изначально кислородная косметика создавалось не как косметическое, а как медицинское средство. Ученые разрабатывали крем, который бы быстро заживлял ожоги, раны, порезы. Для этих целей решили использовать молекулы кислорода (O_2). O_2 было достаточно трудно растворить в креме, поэтому ему подобрали отличного напарника – ПФУ, который оказался прекрасным проводником кислорода [21]. В итоге ученым удалось создать волшебную микроэмульсию, которую назвали «Аквафтем». Она залечивала не только раны и порезы, но и разглаживала кожу, избавляла ее от воспалений [22].

Через какое-то время формула эмульсии была продана косметическим компаниям, где ее усовершенствовали, добавив в состав кремов антиоксиданты. Это было сделано с целью снизить окислительные процессы, которые вызывает кислород, тем самым предотвратив образование в клетках свободных радикалов, вызывающих преждевременное старение, раковые заболевания [21].

Ни одна из развитых стран не обошла вниманием эту тему, что неудивительно: кровезаменители на основе перфторуглеродов – продукты стратегической важности. Работа над препаратом началась в СССР в 1979 году, и только в 1996-м был зарегистрирован «Перфторан». Он является наиболее удачной разработкой среди известных препаратов этого класса. Помимо первоначального назначения – восполнения кровопотери – он используется при лечении ожогов, острых химических отравлений, лучевой болезни, болезней печени, в трансплантологии, офтальмологии и даже при лечении белой горячки. Перфторан обладает огромным списком полезных свойств, практически не имея противопоказаний [18, 19, 21-25]. Что же касается косметики, то тут приоритет снова у США – именно они начали разрабатывать эту тему в середине восьмидесятых.

ПФУ способствует раскрытию капилляров, улучшает кровоток, газообмен, кислород доставляет ко всем клеткам кожи. В результате они начинают активно делиться, идет процесс регенерации тканей, это приносит

омолаживающий эффект. Активные молекулы кислорода не только обогащают клетки кожи, но и помогают лучшему усвоению активных веществ, входящих в состав любой косметики. Кислород необходим клеткам (коже в том числе) как компонент для синтеза в митохондриях молекул АТФ (это именно та молекула, которая сгорает в клетках, давая энергию). Для получения АТФ действительно используется окисление глюкозы. В воздухе кислород находится в виде молекул O_2 . Молекула эта устойчивая – чтобы «развалить» ее на атомы, необходима энергия и наличие специфических условий. Именно этот молекулярный кислород из воздуха растворяется в частицах микроэмульсий. Атомарный кислород может образовываться в ходе некоторых химических реакций, например при разложении перекиси водорода. Вот он-то и является окислителем – свободным радикалом. Атомарный кислород долго существовать не может, в связи с его значительной активностью.

Кислородная косметика, транспортирующая молекулярный кислород, никак не может стать источником свободных радикалов. Прямое отношение к этому имеет так называемая «оксигенирующая» косметика, содержащая перекись водорода.

7.5. Показания к применению кислородной косметики

Показания к применению: предупреждение процессов старения, морщины, возрастные пятна, потеря эластичности, процесс антигликации, жирная кожа и акне, сухая кожа, открытые поры, недостатки (кожи), воспаление, раздражение, пятна на коже, отбеливание и осветление, ожоги на коже, пигментационные нарушения.

Показания к применению на теле: вялость (кожи), растяжки, шрамы, целлюлит.

7.6. Польза и вред кислородной косметики

Производители кислородной косметики утверждают, что данные косметические средства являются просто панацеей от многих косметических

проблем. Многие считают, что есть и польза, и вред от кислородной косметики. Так ли это, и не является ли такая косметика опасной?

В пользу кислородной косметики говорит то, что кислород стимулирует внутренний иммунитет, а вследствие этого кожа защищена от вредного воздействия окружающей среды. Благодаря кислороду в коже создаются новые коллагеновые волокна. Любая женщина знает, что эти волокна обеспечивают упругость кожи, и, соответственно, после использования кислородной косметики морщин должно быть меньше. Еще одним достоинством косметики кислородной является ее польза для проблемной кожи. Благодаря главному компоненту, кислороду, такая косметика оказывает ранозаживляющий и противовоспалительный эффект.

4.7 Косметика для «кислородной мезотерапии»

Все клетки человеческого тела нуждаются в непрерывном поступлении кислорода. Но оказывается, что из-за плохого состояния современной экологии, стрессов, плохого питания и смога, наши организмы не получают достаточно кислорода для нормального функционирования. В результате нарушаются метаболические процессы; люди страдают от преждевременного старения и подвергаются более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы предотвратить проблемы, необходимо вовремя восполнять дефицит кислорода.

Агрессивное воздействие окружающей среды на эпидермис известно – открытые участки кожи подвергаются солнечной инсоляции и действию пыли, закрытые – трению об одежду. А это значит, что даже у внешне здоровой и целой кожи есть микроповреждения. Поэтому использование кислородной струи в качестве фактора, повышающего локальную проницаемость кожи, вполне оправданно и представляется весьма интересным.

Специалисты говорят о значительном усилении абсорбции низкомолекулярных косметических средств, вводимых посредством «кислородной мезотерапии». Известно также, что этот эффект существенно зависит от выбора косметических препаратов. Процедуры по-прежнему

проводят курсом, но необходимые результаты достигаются значительно быстрее и сохраняются в 2–3 раза дольше, чем при классической технике.

Как правило, первая же процедура дает замечательные результаты, особенно показательна тестовая процедура, проведенная на одной стороне лица, – эффект, который можно увидеть в зеркале, несомненен. Большим преимуществом является и то, что «кислородная мезотерапия» практически не имеет ограничений по фототипу кожи, сезонности и возрасту пациента.

Сегодня люди могут подышать чистым кислородом в кислородных барах. Первый кислородный бар появился в Лас-Вегасе в 2001 [26, 27]. Некоторые бары добавляют различные ароматы к кислородной терапии, благодаря чему получается двойной эффект – кислородная терапия плюс ароматерапия.

Посещение такого бара улучшает самочувствие и дарит ясность ума. Специальный кислородный генератор преобразует воздух в концентрированный чистый кислород, который поставляется посетителям через специальные пластмассовые трубы, которые очень похожи на коктейльную соломинку и шланг противогаса.

Рекомендуется получать подобные процедуры по 10-15 минут в день. Более длинные процедуры могут повлечь за собой кислородное отравление, которое выражается в сильной усталости, тяжести тела, слабости и сонливости. То же самое происходит после длительных прогулок в экологически чистых областях насыщенных кислородом.

Пять минут кислородной терапии в кислородных барах стоят от 70 до 100 рублей [28]. Кислородные бары есть практически во всех крупных городах, в частности в спортивных центрах. Также можно приобрести баллоны с чистым кислородом во многих аптеках.

В дополнение к дыханию с чистым кислородом некоторые бары предлагают также кислородные коктейли, которые появились в СССР в 1960-70-ых годах как часть медицинских процедур в поликлиниках.

Кислородные коктейли хороши для нервной системы. Также они улучшают сон и борются с хроническим синдромом усталости. Особенно

кислородные коктейли привлекательны для людей, придерживающихся диет и пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта. По утверждению докторов, с кислородными коктейлями человеческая кровь и ткани получают в десять раз больше кислорода, чем при дыхании [26-29].

Кислородный коктейль – мягкая густая пена, сделанная из яичных белков или других пенящихся веществ. Он помогает нормализовать микрофлору кишечника; улучшает выведение токсинов и метаболизм. Благодаря количеству кислорода пенные коктейли снижают чувство голода и активизируют сжигание жира. Считается, что люди дольше не набирают вес, если они худеют при помощи кислородных коктейлей, и меньше склонны к последующему набору веса.

Те, кто придерживается диетического голодания, могут попробовать так называемую «кислородную диету», что означает, что люди должны принимать пять кислородных коктейлей в день вместо еды [29]. Некоторые врачи-диетологи утверждают, что эта диета в течение двух дней очищает кишечник и возобновляет микрофлору. Эта диета столь же эффективна как неделя обычного диетического голодания.

Иногда, кислородные коктейли насыщаются с лакричником или экстрактами других растений, которые помогают коктейлям активно стимулировать иммунную систему. Приём кислородных коктейлей безвреден; их рекомендуют даже беременным женщинам, маленьким детям и пожилым людям. Кислородные коктейли особенно хороши для спортсменов, они уменьшают гипоксию, типичную при активных и регулярных тренировках, и помогают избежать ощущения усталости после занятий. Интересно, что кислородные коктейли – прекрасное средство против похмелья [28].

Дерматологические исследования, проводимые в течение последних нескольких лет, показывают, что старение связано со значительным сокращением количества кислорода в клетках кожи: метаболические процессы в клетках замедляются; клетки кожи становятся менее активными, слабыми и

старыми. Для решения этой проблемы была изобретена косметика, обогащённая кислородом.

Молекулы активного кислорода обогащают клетки кожи и помогают лучше усвоить активные компоненты косметики. Кислородная косметика, делает клетки кожи более энергичными; усиливая их деление клетки и следовательно улучшая регенерацию кожного покрова.

Регулярное применение кислородной косметики усиливает воспроизводство коллагена и эластина, которые сохраняют молодость кожи; это также улучшает исцеление ран, помогает бороться с воспалительными процессами и аллергией благодаря ускорению метаболических процессов. Кислородная косметика не дороже чем обычная косметика популярных брендов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А. O_2 – основной элемент здоровья кожи // Красота PROf. – №8, 2011. – С.12-14.
2. Алексей Толмачев. На одном дыхании //Новости в мире косметики. – №9. 2004. – С. 40-43.
3. Анастасия Скляренко. Путешествие «голубой крови» //Новости в мире косметики. – №9. 2004. – С. 44-46.
4. Новая косметология. Том 2. А.А. Марголина, Е.И. Эрнандес. – М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2007. – 418 с.
5. Гроссе Э., Вайсмантель Х. Химия для любознательных. Основы химии и занимательные опыты. Erich Grosse, Christian Weissmantel Chemie selbst erlebt. Das kannst auch du das chemie-experimentierbuch. Перевод с немецкого Л. Н. Исаевой под ред. Р. Б. Добротина (гл. 1-3) и А. Б. Томчина (гл. 4-8). – 2-е русское изд. – Л.:Химия, 1985. – Лейпциг, 1974.
6. Clark L.C., Lyons C. // Ann N.Y. Acad. Sci. 1962. Vol. 102. P. 29-45.
7. Будников Г.К. Биосенсоры как новый тип аналитических устройств // Соросовский образовательный журнал. – № 12, 1996. – с. 26–32.

8. Карякин А.А. Биосенсоры: устройство, классификация и функциональные характеристики / А.А. Карякин, Е.А. Уласова, М.Ю. Вагин, Е.Е. Карякина // Сенсор № 1, 2002. с. 16 – 24.
9. Покровский А. Определение степени нарушения региональной микроциркуляции нижних конечностей / А. Покровский, А. Чупин // Методология флоуметрии, 1997. – с.51-54.
10. Norio Taniguchi /On the Basic Concept of 'NanoTechnology'. – 1974 Proc. ICPE Tokyo, 2. - P.18-23.
11. K. Eric Drexler /Molecular engineering: An approach to the development of general capabilities for molecular manipulation", 81. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – Vol. 78, № 9. – P. 5275-5278.
12. Albert Franks /Nanotechnology. – 1987 J. Phys. E: Sci. Instrum. 20. – P. 1442-1451.
13. Альбертс Б. Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, Д. Брей, Дж. Льюис и др. – М.: Мир, 1994. – Т.2.
14. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соровский Образовательный Журнал, 1996. - № 3. – С. 4-10.
15. Новая косметология. Том 1. А.А. Марголина, Е.И. Эрнандес. – М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2005. – 424 с.
16. Фторсодержащие термопласты. Обзор мирового производства (часть 1) // Евразийский химический рынок. Международный деловой журнал. – №4 (40), апрель 2008. – С.2-15.
17. Бехорашвили Н.Ю. Формирование классификации косметических средств// Российские Аптеки. – №21, 2008.
18. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пущино, 1997. – 250 с.
19. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пущино, 1999. – 286 с.
20. <https://faberlic.com>.

21. Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). Пушинский научный центр. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Фармацевтическая фирма <Перфторан>.Пушино, 1995. – 246 с.
22. Краткий обзор клинического применения перфторана / Богданова Л.А., Маевский Е.И., Сенина Р.Я., Пушкин С.Ю., Аксенова О.Г., Иваницкий Р.И. // Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, ОАО НПФ "Перфторан" г. Пушино Московской области, Россия. - Февраль, 2001. – Том 2, ст. 5 (С. 30-36).
23. Перфторан в интенсивной терапии критических состояний. Методические рекомендации. – Днепропетровск, 2000. – 40 с.
24. Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине. Всеармейская научная конференция 8-9 октября 1997 года. – Санкт-Петербург, 1997. – 152 с.
25. Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. Всеармейская научная конференция 23-24 сентября 1999 года. Санкт-Петербург, 1999. – 121 с.
26. Черячукин С.Ф. О применении кислородных коктейлей в образовательных учреждениях. – 2009.
27. Труфанов С.Ф. Про кислородный коктейль // Энтеральная оксигенотерапия в лечении больных терапевтического профиля. 14 научная конференция слушателей военно-медицинского факультета, 1980г. – Куйбышев. – С. 121-122.
28. Дубровский В.И. Про кислородный коктейль / В. И. Дубровский, П. И. Готовцев. // О применении кислородного коктейля для стимуляции восстановительных процессов у спортсменов. Конф. питания, 1982. – № 2. – С.29-30.
29. Е. А. Толмачева Про кислородный коктейль. Пенный способ кислородной терапии // Вопросы питания. – Т. 27, 1968. – № 2. – С. 75-76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота

АФК – активные формы кислорода

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

мкм – микрометр

мм рт. ст. - миллиметр ртутного столба

ПФУ – перфторуглероды

СПА – "здоровье с помощью воды" или "здоровье через воду"

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота