

**НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИИ:  
РОЛЬ БИОЭЛЕМЕНТОВ В БИОСФЕРЕ И МЕДИЦИНЕ**  
**SCIENTIFIC BASES OF BIOELEMENTOLOGY:  
ROLE OF BIOELEMENTS IN BIOSPHERE AND MEDICINE**

**А.Т. Биккулова\***

**A.T. Bikkulova\***

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** медицина, биоэлементы, нанотехнология, макро- и микроэлементы

**KEY WORDS:** medicine, bioelements, nanotechnology, macro-and trace elements

**РЕЗЮМЕ:** Нами предложен синтез нового класса актуальных S-, N- содержащих пятичленных гетероциклов – тиопиразолонов с донорной  $\pi$ -электронной группой C=S, обладающих высокой реакционной активностью и малой токсичностью ( $LD_{50} = 780 \text{–} 820 \text{ мг/кг}$ ) к взаимодействию с биоэлементами. Это способствовало получению нового класса разнолигандных комплексов биоэлементов с галогенид-ионами и тиопиразолонами. Создана и издана монография «Биоэлементология s-, p-, d- элементов» (СПб, Изд-во «Наука» РАН, 1999 г. 265с.), которая служит задачам развития научных исследований по биоэлементам в медицине, химии, биологии, экологии и т.д.

**ABSTRACT:** We have proposed a synthesis of a new class of topical S-, N-containing five-membered heterocycles – tiopyrazolones with  $\pi$ -electron donor group C=S, which have high reactivity and low toxicity ( $LD_{50} = 780\text{--}820 \text{ mg/kg}$ ) to interact with bioelements. This helped to obtain a new class of mixed-ligand complexes of bioelements with halogenide ions and tiopyrazolones. We created and published a monograph «Bioelementology of s-, p-, d-elements» (Russia, St.Petersburg, Publishing House "Nauka" of Russian Academy of Sciences, 1999. 265p.), which serves the tasks of scientific research on bioelements in medicine, chemistry, biology, ecology etc.

На современном этапе развития научных исследований создание химического синтеза новых актуальных соединений и методов многомасштабного химического анализа однозначно служит новым задачам наноматериаловедения и на-

нотехнологий, которые выдвинуты во второй половине XX века.

Термин «нанотехнология» впервые был использован японским ученым Танигучи в 1974 году. Научные исследования нанообъектов были дения и актуальных соединений и методов нанотехнологий, которые выдвинуты во второй половине XX века. начаты в XIX веке, когда Фарадей (1856–1857 гг.) получил и исследовал свойства коллоидных растворов высокодисперсного золота и тонких пластин на их основе. Слово «нано» («папо») в переводе с греческого означает «карлик».

Может быть, к не вполне удачному термину относят частицы, пленки, стержни, трубки (одно-, двух-, трехмерные образования), а также нольмерные квантовые точки. Например, наночастицы хотя бы в одном направлении должны соответствовать 0,1–100 нм (1 нм =  $10^{-9}$  м).

Наноматериаловедение и нанотехнология определены как междисциплинарные или полидисциплинарные направления, сформулированные в мировой науке на стыке химии, физики, биологии, медицины, материаловедения. В настоящее время некоторые виды наноматериаловедения и нанотехнологий признаны приоритетными, к ним относятся исследования физики, химии, биологии и др.:

- дизайн материалов и веществ с заданным высоким уровнем физических, механических, химических, биологических и других свойств;
- новые лекарственные препараты и методы их введения (проблема сверхмалых доз);
- новые методы мониторинга окружающей среды и человека;
- продукты и материаловедение для сельского хозяйства.

\*Адрес для переписки: Биккулова Альмира Талхеевна; академик РАЕН, д.х.н., проф.; E-mail: atbikkulova@yandex.ru

### СОЗДАНИЕ И ВНЕДРЕНИЕ СИНТЕЗА АКТУАЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ВЫСОКОЙ РЕАКЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ К БИОЭЛЕМЕНТАМ

Согласно задачам приоритетного направления наноматериаловедения нами разработана и создана методика синтеза нового класса актуальных S-, N- содержащих пятичленных гетероциклов с донорной  $\pi$ -электронной группой C=S тиопиразолонов, отличающихся высокой реакционной активностью к взаимодействию с биогенными и тяжелыми, в том числе – высокотоксичными, металлами, такими как ртуть, кадмий и др., даже с анионами ряда неметаллов –  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$  и др., образуя устойчивые актуальные разнолигандные комплексы, нерастворимые в водных растворах, но хорошо экстрагируемые в ряде органических растворителей – хлороформе, дихлорэтаноле, которые позволяют проводить количественные аналитические определения, концентрирование для задач химического анализа.

Синтез тиопиразолонов, в том числе дитиопирилметанов, внедрен в производство на Производственном объединении «Биолар» (Латвия), а также на заводе «Химпром» (Башкортостан). ТУ (технические условия) синтеза тиопиразолонов в квалификации «хч» приняты в Каталог химических реактивов. Синтез тиопиразолонов доступен в обычной химической лаборатории. Приводим лабораторный способ синтеза тиопиразолонов и их производных – нового класса разнолигандных комплексов биоэлементов, отличающихся отсутствием недопустимой токсичности,  $\text{LD}_{50} = 780\text{--}820$  мг/кг.

Процесс синтеза основывается на взаимодействии молекул антипирина и хлорокси фосфора в соотношении 1 : 1 при постепенном повышении температуры до 110–120°C в течение 2 ч. При этом получают хлорпроизводные антипирина  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}_2$ . Полученные соединения переносим в смесь водных растворов  $\text{Na}_2\text{S}$  и  $\text{NaOH}$  в соотношении 1 : 1,5, перемешиваем в аппарате «Simax» или другим способом, затем постепенно повышаем температуру до 35–40°C и выдерживаем в течение одного часа. Полученный продукт – тиопирин – промываем теплой водой с  $T = 40^\circ\text{C}$  и перекристаллизовываем из этанола, температура плавления = 166,0–166,5°C, что показывает чистоту полученного вещества. Аналогично выполняется синтез дитиопирилметанов, для контроля приведем температуры их плавления: дитиопирилметан – 236–237°C, дитиопирилметилметан – 247–248°C, дитиопирилпропилметан – 251–252°C (рис. 1, 2). Исходным веществом для синтеза дитиопирилметанов служит диантипирилметан.

Также доступен синтез производных тиопиразолонов – нового класса разнолигандных комплексов биоэлементов с тиопиразолонами в галогенидных системах (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>). В качестве при-

мера приведем реакцию синтеза иодидного разнолигандного комплекса ртути с тиопирином: в химический стакан на 100 мл переносим 200 мг сернистой ртути и растворяем в 50 мл воды (дист.), затем при постоянном перемешивании добавляем по каплям 10%-ный водный раствор KI. К полученному прозрачному раствору также добавляем по каплям при постоянном перемешивании раствор реагента тиопирина в теплой воде. При этом выпадает обильный белый осадок, который оставляем на ночь в маточном растворе для перекристаллизации. Утром фильтруем, промываем водой, сушим на воздухе или в эксикаторе.

Получено более 100 комплексов ряда биогенных тяжелых и некоторых высокотоксичных металлов, исследован их химический состав, строение, структура молекул, физико-химические свойства, спектральные характеристики и т.д., а также возможности применения:

- комплексы биогенных металлов – цинка, меди, кобальта – использованы для создания микроудобрений: получены капсулированные удобрения пролонгированного действия для сельского хозяйства, получено А.с.№1597030, внедрено в производство на Мелеузовском химическом заводе;
- комплексы кобальта, цинка, олова, висмута с тиопиразолонами и галогенид-ионами йода, брома использованы для получения антигрибковых лекарств, получена лицензия и акты клинической практики. Работа опубликована в журнале «Прикладная химия», 5 статей опубликовано в США, нами получено приглашение к сотрудничеству от корпорации Sigma-Aldrich;
- разработаны и внедрены аналитические методы определения тяжелых и высокотоксичных металлов в сточных водах нефтехимзаводов Башкортостана с внедрением в Институте ядерной физики, А.с.№1204566 и № 1651203.

Нами выполнена работа – 560 элементоопределений в орланской, тюменской, туймазинской нефтях по их 70 нефтепродуктам, и более 250 элементоопределений тяжелых и высокотоксичных металлов в сточных водах, аэрозолях, почве и других биообъектах Новоуфимского нефтеперерабатывающего завода с итоговым нейтронно-активационным анализом содержания исследуемых элементов в Институте ядерной физики. Основные выводы и результаты данной работы:

– в ходе нефтепереработки тяжелые высокотоксичные металлы концентрируются в конечных фракциях – гудроне, асфальтенах. Было предложено учитывать это при дальнейшей переработке или использовании тяжелых фракций нефти;

– были разработаны аналитические методы концентрирования тяжелых и высокотоксичных металлов с использованием тиопиразолонов в сточных водах завода, вытяжках биообъектов, а также методы очистки соединений элементов, содержание которых превышает уровень ПДК.

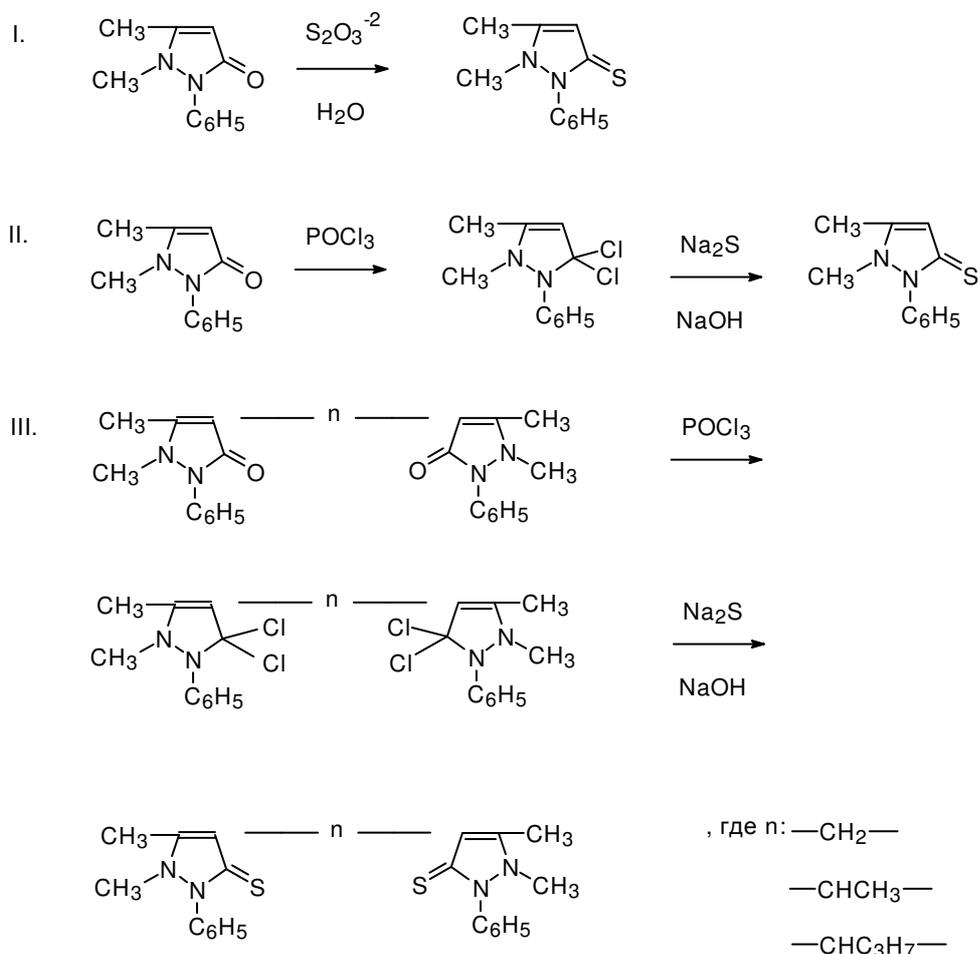


Рис. 1. Схема реакции синтеза тио- и дитиопирилметанов

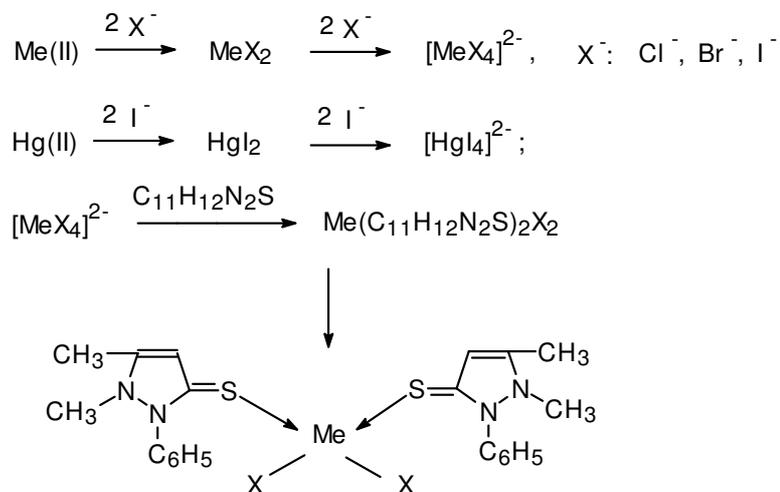


Рис. 2. Схема взаимодействия галогенидных комплексов металлов с тио-, дитиопирилметанами.  
(X – Cl, Br, I. В качестве металла можно взять Zn, Cu, Co и др.)

### **РОЛЬ ТИОПИРАЗОЛОНОВ В СОЗДАНИИ НАУЧНОГО И УЧЕБНОГО НАПРАВЛЕНИЯ «БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ»**

Для решения вышеперечисленных актуальных задач необходимо связывать биоэлементы в более прочные соединения, чтобы извлечь их из состава сложных соединений, так как химические элементы в окружающей среде находятся не в свободном состоянии, а только в составе различных соединений. Синтезированные нами тиопиразолон, содержащие актуальные гетероциклы с донорной  $\pi$ -электронной группой  $C=S$  открыли путь к прочному связыванию исследуемых биоэлементов для их дальнейшего изучения в необходимых направлениях. На основании полученных результатов создана монография «Биоэлементология s-, p-, d-элементов» (СПб, Изд-во «Наука» РАН, 1999 г. – 265с.).

Как известно, химия относится к фундаментальным, точным наукам, также как физика, математика, поэтому новые термины, положения, законы принимаются на международных съездах, конференциях. В соответствии с этим термины «биоэлементология», «биоэлементы», а также научное направление «Биоэлементология» приняты на XV и XVI Всемирных Менделеевских съездах в Минске и Санкт-Петербурге. При этом термин «биоэлементы» имеет приоритетное положение также на основании классификации биоэлементов периодической системы. Биоэлементы подразделяются по их количественному содержанию: макроэлементы – К, Са, С, О, Mg, Na и т.д.; микроэлементы – Со, Mn, Cu, Fe и др.

В связи с вышеуказанным не следует относить все химические элементы, содержащиеся в организмах и биосфере к микроэлементам. Это также необходимо учитывать при издании журналов и в других публикациях.

В изданном труде «Биоэлементология s-, p-, d-элементов» дано определение предмета: «предметом биоэлементологии является изучение биологической роли простых, сложных и комплексных соединений биоэлементов Периодической системы, влияние избытка и недостатка соединений отдельных элементов в условиях окружающей среды на жизнь биосферы и жизнедеятельность организмов, а также изучение способов детоксикации соединений тяжелых металлов и профилактики различных болезней». Комплексное изучение задач восстановления и укрепления здоровья людей и биосферы является основной научной идеей работы, в соответствии с современной глобальной проблемой медицины – профилактикой различных заболеваний людей.

Биоэлементология создана на основании междисциплинарных исследований и дальнейшее развитие исследований в междисциплинарной области принадлежит специалистам в области химии, медицины, биологии, экологии, токсикологии и т.д.

Отрадно отметить успешный труд профессоров А.В. Скального (основателя Центра биотической медицины в г. Москве), С.А. Мирошникова (в Институте биоэлементологии Оренбургского государственного университета), Н.А. Борисовой (в Башкирском государственном медицинском университете) и всех авторов, исследователей в области развития биоэлементологии. Приветствуем и поддерживаем развитие этого направления, которое провозглашено ЮНЕСКО наукой XXI века.

На основе биоэлементологии можно раскрыть и доказать тайны народной медицины, развивать гомеопатию, определить причины биоактивности химических элементов на основе их положения в Периодической системе и на основе строения их атомов.

Исследование химического синтеза, анализа и других фундаментальных вопросов проводятся на молекулярном, ионном уровнях и служат современным вышеуказанным приоритетным задачам наноматериаловедения и нанотехнологии. Важным и незаменимым условием наноматериаловедения и нанотехнологии является биосовместимость соединений. Даже самые важные для жизнедеятельности биоэлементы в неорганическом, элементарном виде не воспринимаются организмом. Сложные и комплексные соединения биоэлементов, используемые в составе лекарств, пищевых добавок, продуктов и материалов для сельского хозяйства должны иметь биологическую близость по химическому составу и структуре молекул, то есть быть биосовместимыми.

### **ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗАКОНЫ ДИАЛЕКТИКИ КАК ОСНОВА БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИИ**

Биоэлементология однозначно характеризует законы диалектики:

- единство неорганического и органического мира;
- постоянство их химического состава;
- их взаимосвязь и взаимообусловленность и зависимость от состояния химического равновесия физико-химических систем и т.д.

Закон единства неорганического и органического мира в смежных науках естествознания объясняется их взаимным переходом. В этом плане биоэлементология как междисциплинарная наука представляет единство неорганического и органического мира однозначно на основании химического состава экологических систем биосферы, в том числе – человеческого организма. Современные методы физико-химического анализа представляют конкретные примеры химического состава экологических систем биосферы. Приведем некоторые примеры:

1. В составе земной коры – литосферы – установлено содержание 80 элементов Периодической системы. При этом в % по массе содержание ки-

слорода - 47,2; кремния – 27,0; их содержание в целом - 74,2. Содержание алюминия составляет 7,45.

2. в организме человека в настоящее время изучено содержание 80 элементов Периодической системы, из них в % по массе – содержание кислорода – 60,0; углерода – 20,2; водорода – 10,0; азота - 2,5; фосфора - 1,14; серы – 0,14; и в целом это составляет 93,84. Установлено также содержание ряда других элементов в следовых и нано количествах, но их биологическая роль мало изучена.

Исследования других экологических систем биосферы подтверждают, что нет никаких других сверхъестественных элементов, структурную основу всей биосферы составляют соединения элементов Периодической системы.

На основании наглядной картины химического состава биосферы биоэлементология подтверждает, что:

– единство неорганического и органического мира основывается на единстве их химического состава;

– это позволяет отнести экологические системы биосферы к физико-химическим системам, которые взаимосвязаны и взаимообусловлены;

– в этих физико-химических системах преобладают соединения неметаллов, а это позволяет сказать, что экологические системы биосферы, в том числе – живые организмы, – построены из соединений макроэлементов-неметаллов.

Биоэлементология как наука основывается и взаимосвязана с законом постоянства химического состава, который является также фундаментальным законом диалектики. Биоэлементология на основании химического состава экологических систем биосферы показывает, что постоянство химического состава атмосферы, гидросферы, литосферы и химического состава живых организмов является краеугольным камнем их нормального существования. Если рассматривать гидросферу, - в одном литре воды мирового океана в среднем содержится 35 г растворенных солей. По количественному содержанию хлористый натрий занимает первое место, содержание которого составляет 27,2 г, содержание хлористого магния – 3,8 г., содержание сернистого магния – 1,5 г. и т.д. К настоящему времени в природных водах найдено 70 элементов Периодической сис-

темы. Относительно мирового океана в трудах академика А.П.Виноградова имеется характерная оценка, что химический состав воды мирового океана был постоянным в течение 2–2,5 млрд. лет. «Состав и концентрация солей в океане – Мирная константа, характерная постоянная нашей Планеты», - писал академик В.И.Вернадский. Поглощая больше половины солнечной энергии, воду рек, газы атмосферного воздуха, мировой океан поддерживает гигантское динамическое равновесие жизни на Земле. Мировой океан составляет 97% всей воды нашей планеты, в связи с этим жизнь и экология земного шара находится в полной зависимости от состояния Мирового океана. Мировой океан определяет постоянство химического состава атмосферного воздуха, взаимодействие океана с атмосферой определяет климатические зоны, количество осадков, поддерживает химическое равновесие в кругообороте воды.

Биоэлементология как междисциплинарная наука подтверждает тесную взаимосвязь, взаимообусловленность жизни экологических систем биосферы, в том числе, – жизни живых организмов. Постоянство химического состава внутренней среды организма и отдельных органов находится в зависимости от постоянства химического состава окружающей биосферы и жизненных условий среды. «Биосфера, – утверждал академик В.И.Вернадский, – это часть Земного шара, в пределах которой существует жизнь». Он писал: «жизнь – это взаимный и непрерывный поток химических элементов между внешней средой и организмом».

Однако в XX веке научно-технический прогресс в промышленности и сельском хозяйстве привел к серьезным проблемам в состоянии экологических систем биосферы. Гигиенические и экологические оценки окружающей среды основываются на химическом составе биосферы. Основоположник учения о биосфере академик В.И.Вернадский писал, что «человек со своей производственной деятельностью превратился в геологическую силу, напоминая о бывших гигантских катастрофах в истории Земли, – и добавлял, – защита окружающей нас биосферы для настоящих и будущих поколений – в руках человечества».