

УДК 546.295 : 612.014.465

КСЕНОН: МЕСТО В ХИМИИ И МЕДИЦИНЕ

Т.Н. ПЪЖИК, к.б.н., доцент

Кафедра общей и биоорганической химии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Целью данного обзора является анализ современных представлений о химической и физиологической активности ксенона.

Ключевые слова: благородные газы, ксенон, анестезия, NMDA рецепторы.

The main goal of this article is to analyze the up-to-date information about the chemical & physiological activity of xenon.

Key words: noble gases, xenon, anesthesia, NMDA receptors.

В 1785 году английский исследователь Х. Кавендиш, изучая состав атмосферы с использованием искрового разряда, обнаружил, что 1/120 часть атмосферного воздуха не является ни азотом, ни кислородом. И только в 1894 г. англичане У.Рамзай и Д.-У.Рэлей, фактически повторив эксперименты Х. Кавендиша, спектроскопическим анализом показали, что остаточный газ аргон – от греч. аргос (инертный). За это открытие в 1904 г. Рамзай и Рэлей были удостоены Нобелевской премии по химии и физике соответственно. В 1898 г. Рамзаем и Траверсом были открыты неон (новый), криптон (скрытый) и ксенон (странный, чуждый). Так была открыта VIII (0) группа элементов периодической системы – инертные (благородные) газы. Примечательно, что первый из химических элементов этой группы – гелий – от греч. Гелиос (Солнце), является единственным элементом, впервые обнаруженным не на Земле, а в хромоспектре Солнца. Это случилось 18 августа 1868 г. в момент солнечного затмения. Последний благородный газ – радон – был открыт в 1902 г. Э. Резерфордом и Ф. Содди как «эманация» радия [3]. Удивительно то, что открытие благородных газов произошло не вопреки, а благодаря их химической инертности.

Благородные газы (аргоноиды) – необычные элементы, о чем свидетельствуют их названия. Они отличаются от всех других тем, что их атомы имеют завершённые внешние электронные орбитали, не образуют природных соединений и сами в незначительных количествах распространены в природе. Насколько трудно их было обнаружить, видно из того, что в 1 м³ воздуха, наряду с 9,3 л аргона, содержится лишь 16 мл неона, 5 мл гелия, 1 мл криптона и 0,08 мл ксенона.

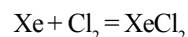
Открытие благородных газов является важнейшим этапом в развитии химии элементов, придавшим периодической системе внутреннюю логику, суть которой в том, что каждый период стал заканчиваться химическим элементом с завершённым внешним электронным уровнем. Этот факт явился ключевым моментом в создании в 1916 г. Дж. Льюисом электронной теории валентности. Согласно этой теории, все атомы периодической системы (кроме атомов переходных элементов) в своих устойчивых соединениях имеют аргоноидную структуру. Атомы аргоноидов, кроме гелия, имеют по восемь электронов во внешней оболочке, которые занимают четыре орбитали (одну s-орбиталь и три p-орбитали). Эти восемь электронов называют октетом. Состояние молекулы, в котором каждый атом достигает завершённого октета, считается наиболее устойчивым. Этим объясняется тот факт, что атомы благородных газов характеризуются высокими значениями энергии ионизации и отрицательными значениями сродства к электрону. Также устойчива двухэлектронная оболочка гелия.

В настоящее время аргон, криптон и ксенон получают фракционной дистилляцией жидкого воздуха при глубоком охлаждении, а гелий – дистилляцией гелионосных газов.

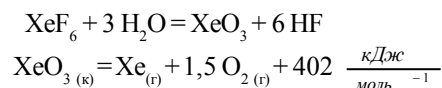
Долгое время считалось, что благородные газы химически «мертвы». И хотя со времени их открытия прошло более ста лет, химия этих соединений находится лишь на начальном этапе своего развития. Гелий и неон настолько инертны, что их соединений до сих пор не получено. Вместе с тем, еще в 1933 г. Л. Полинг, сопоставляя радиусы и электроотрицательность аргоноидов, теоретически обосновал возможность получения фторидов криптона и ксенона [10]. И действительно, сегодня уже можно говорить о химических свойствах этих благородных газов.

Ксенон – бесцветный инертный газ, имеющий 9 изотопов, два из которых – Xe^{127} и Xe^{133} – используются в клинической физиологии для изучения дыхательной функции легких и крови. Внешний электронный уровень ксенона заполнен октетом электронов ($5s^2 5p^6$), поэтому, как и все аргоноиды, при комнатной температуре он состоит из одноатомных молекул, между которыми существуют лишь слабые вандерваальсовы силы. Температуры плавления и кипения, соответственно, равны – 111,85 °С и – 108,12 °С. Ксенон плохо растворяется в воде, лучше в органических растворителях. Не реагирует с кислотами или щелочами, способен сольватироваться органическими растворителями, такими как гидрохинон или фенол: $4 \text{Xe} \cdot 3 \text{C}_6\text{H}_2\text{OH}$ [7]. Первое соединение благородного газа XePtF_6 было получено в 1962 г. Канадским химиком Н. Бертлеттом. Ученые Аргоннской национальной лаборатории, а позже и другие исследователи получили ряд фторидов ксенона, в их числе XeF_2 , XeF_4 , XeF_6 . Способность ксенона образовывать фториды объясняется более высокой электроотрицательностью фтора, по сравнению с ксеноном.

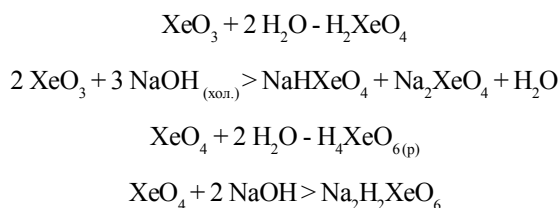
В интервале температур от –230 °С до комнатной под действием электрического разряда ксенон способен хлорироваться:



Гексофторид ксенона реакционно-активный; реагирует со щелочами, диоксидом кремния, фторидами. Взаимодействие с горячей водой является одной из наиболее опасных реакций в химии благородных газов, так как сопровождается образованием взрывоопасного триоксида ксенона.



XeO_3 и XeO_4 – летучие оксиды, проявляют кислотные свойства, частично реагируя с водой и полностью со щелочами:



Все эти соединения являются сильными окислителями и легко разлагаются. В настоящее время химики пытаются получить соединения ксенона с другими элементами – углеродом, азотом – $(\text{NO})^+_2$, XeF_8 и др. [3]. И все же, несмотря на огромный интерес к структуре, а также к способам образования химических связей в молекулах синтезированных веществ, вопрос о практическом их использовании еще не ставился.

Химическая инертность благородных газов побуждает к поиску других видов их активности. В этом контексте заслуживают внимания сообщения об использовании ксенона как анестетика [5, 17, 19]. Еще в 1941 г. И.В. Лазаревым были предсказаны, а в 1946 г. подтверждены наркотические свойства этого газа [9]. Первое применение ксенонового наркоза в клинике относится к 1951 г. Cullen S. и Gross E. и др. В России изучение и применение ксенона в качестве анестезирующего средства связано с именами Л.А. Буачидзе, В.П. Смольникова, Н.Е. Бурова.

На сегодняшний день анестезиология располагает лишь двумя ингаляционными газовыми анестетиками – закисью азота (N_2O) и ксеноном, а также несколькими жидкими, в их числе галотан, изофлуран, энфлуран, севофлуран и десфлуран. Несмотря на то, что со времени первого применения эфирного наркоза прошло полтора века, единой теории наркоза до сих пор не существует.

К настоящему времени сформулированы четыре теории ингаляционного наркоза – коагуляционная, липидная, адсорбционная, теория поверхностного натяжения [11]. Однако ни одна из них не является универсальной.

Способность аргоноидов, в том числе ксенона, образовывать кристаллические гидраты (клатраты) легла в основу интересной интерпретации механизма действия химически инертных анестезирующих средств, таких как галотан и ксенон. Согласно этому механизму, образующиеся микрокристаллы клатрата ксенона ($\text{Xe} \cdot 5,75 \text{H}_2\text{O}$) способны нарушать водную структуру межклеточной или внутриклеточной жидкости, внедряться в клеточные мембраны, ингибировать транспорт катионов, предотвращать деполяризацию постсинаптических мембран и блокировать потенциал действия [10]. Однако и эта теория не нашла полного экспериментального подтверждения.

Результаты исследований последних лет показали, что кроме мощного торможения коры больших полушарий, анестетики оказывают влияние на ретикулярную субстанцию мозга. Этот факт послужил предпосылкой для создания «ретикулярной» теории наркоза [11]. На вопрос о том, какие из механизмов реализуются с участием ксенона, предстоит еще ответить.

В 1999 г. Н.Е. Буровым и соавт. были опубликованы результаты фундаментальных клинико-экспериментальных исследований анестезии ксеноном, где авторы указывают на отсутствие его повреждающего действия на

внутренние органы экспериментальных животных как после однократного, так и после многократного ингаляционного воздействия [5]. Клинические испытания, продолженные этими же исследователями, показали, что ксеноново-кислородная смесь (70 : 30 или 80 : 20) обеспечивает необходимый уровень анестезиологической защиты, не оказывая при этом отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, морфологию и биохимию крови, нейрогуморальный статус. Кроме того, не обнаружено тератогенного и аллергизирующего свойств ксенона. С учетом этих результатов в 1998 г. в России ксенон официально получил статус лекарственного средства для ингаляционного наркоза в клинике.

Анализируя данные литературы о ксеноне под углом зрения его химической активности, обнаруживается двойственная феноменология: анестезирующий эффект и отсутствие значимых биохимических изменений. Заинтересованность в поиске возможных объяснительных причин подобного феномена побудила обратиться к более поздним исследованиям. Не углубляясь в общие проблемы современной клинической анестезиологии, равно как и вопросы повседневной анестезиологической практики, мы сместили акцент на поиски сведений о возможных механизмах биологической активности ксенона.

Имеются данные о том, что антиноцицептивный эффект ксенона обусловлен прямым действием на нейроны задних рогов спинного мозга [22]. Другие авторы в своей работе показали, что ксеноновый наркоз сопровождался увеличением концентрации цГМФ в спинном мозге, в стволовой части и в палеокортексе [16]. Колебания концентрации циклических нуклеотидов способствуют возникновению изменений в нейронах, «модулирующих» холинергическую передачу. Известно также, что увеличению содержания цГМФ сопутствует уменьшение концентрации цАМФ, в том числе и в культурах клеток мозга [8]. В свою очередь, снижение концентрации цАМФ является, как правило, следствием ингибирования аденилатциклазы, которая активируется простагландинами группы E [8]. Таким образом, существует вероятность, что в механизме ксеноновой анестезии может иметь место подавление избыточной активности так называемого простагландинового каскада – одного из основных медиаторов боли и, как следствие, торможение формирования боли на уровне трансдукции [4].

Результаты многочисленных исследований последних лет позволили создать NMDA-рецепторную теорию ксеноновой анестезии. NMDA рецепторы относятся к числу глутаминовых ионотропных рецепторов, которым отводится особая роль в регуляции нейрональной возбудимости, синаптической пластичности, патогенезе дегенерации нервной ткани [1]. Эти рецепторы могут быть включены в этиологию хронической боли [14]. Наибольшая плотность NMDA рецепторов обнаружена в гиппокампе, коре больших полушарий, миндалине, стриатуме [15, 22, 24]. Эти рецепторы представляют достаточно сложный рецепторно-ионоформный комплекс, состоящий из нескольких субъединиц гликопротеолипидов. Ионный канал, образованный субъединицами, высокопроницаем для K^+ , Na^+ , Ca^{+2} и способен блокироваться ионами Mg^{+2} . Ионифор NMDA рецепторов является участком связывания так называемых канальных блокаторов. Опосредуя возбуждающее действие глутамата, NMDA рецепторы обеспечивают усиленную и длительную активацию нейронов, что приводит к их патологии. Выявлена способность ксенона снижать более, чем на 30%, вызванное глутамином повреждение нейронов и глиальных клеток,

в связи с чем он предложен как нейропротектор: ингибитор синаптической пластичности [6].

Ксенон способен ингибировать NMDA рецепторы [21, 22, 24]. В модельных опытах с двумя белками – оксидазой мочевой кислоты аннексином V, которые избраны как структурный и функциональный аналоги NMDA рецепторов, соответственно, показано, что ксенон способен связываться как с одним, так и со вторым белком в идентичных местах, вызывая однотипные изменения в их структуре [19]. Weigt и соавт. обнаружили свойство ксенона растворяться в липидной фракции эмульсии, обогащенной NMDA рецепторами, снижая при этом их активность. Липидная эмульсия, обогащенная ксеноном, рассматривается авторами исследования как возможный резерв и носитель этого анестетика при его использовании [22].

Ксенон ослабляет индуцируемые кардиолегочным шунтированием неврологические и нейрокognitive дисфункции. В отличие от N₂O, он лишен нейротоксичности и неблагоприятного влияния на гемодинамику [21]. И все же исследования Weigt и соавт. показали, что ксенон не действует как классический канальный блокатор NMDA рецепторов [17].

В ряде исследований установлена способность ксеноновой анестезии стимулировать эндогенную продукцию соматотропного гормона и ускорять тем самым пролиферацию Т-лимфоцитов в тимусе, селезенке, лимфатических узлах и усиливать бактерицидность макрофагов [12]. Эти данные находятся в полном соответствии с результатами клинических исследований о нормализующем влиянии ксенона на лимфопоз, уровень цитокинов и отсутствие у него провоспалительных свойств у больных с хроническим калькулезным холециститом [5].

В экспериментах на мышцах показано, что ксеноново-кислородная смесь (80:20) благоприятно влияет на морфофункциональное состояние органов и тканей при алкогольной интоксикации [2], а также при гипоксической ишемии [23], остром параличе [13] и др.

Заключение

Благородный газ ксенон, обнаруживая известную химическую инертность, обладает уникальной биохимической способностью к обезболиванию. Среди возможных механизмов антиноцицептивного эффекта ксенона ведущее место занимает способность угнетать NMDA рецепторы – важнейшие трансмиттеры возбуждения ЦНС; это доказано многочисленными модельными экспериментами. Клинические испытания ксенона указывают на ряд преимуществ его как анестетика, в числе которых иммуно-, кардио-, нейро- и радиопротекторные свойства. И хотя степень соответствия результатов, полученных в модельных экспериментах, тем изменениям, которые вызывает ксенон *in vivo*, еще предстоит определить, внедрение ксенонового наркоза в анестезиологическую практику, безусловно, является собой новое направление в области медицины, равно как и в области биоорганической химии и ксенона.

Литература

1. Антонов, С.М. Регуляция посредством Mg²⁺-блока NMDA рецепторов нейротоксического действия глутамата на нейроны различных возрастов/ С.М. Антонов, Е.В. Миронова, А.А. Лукина// Биол. мембраны. – 2006. – Т.23, N2. – С. 129-138.
2. Афонина, Т.Д.. Влияние ксенона на морфофункциональное состояние тканей ЦНС и паренхиматозных органов при алкогольной интоксикации/ Т.Д. Афонина, В.А. Четвертных, Н.П. Логинова// Перм. мед. журн. – 2005. – Т.22, N4. – С. 6-8.

3. Гринвуд, Н. Химия элементов в 2т. / Н. Гринвуд, А. Эшно.- М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. – Т.2. – 670 с.
4. Док, Дж. Секреты анестезии / Дж. Док. – М.: Медицина, 2005. – С. 405-417.
5. Клинико-экспериментальные исследования анестезии ксеноном / Н.Е. Буров [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – N6. – С. 56-60.
6. Ксенон – антагонист NMDA : пат. 2257909 Россия, МКИ А61К 33/00, А61Р 25/00/ Ф.Н. Питер, М. Мэрвик; заявитель Протексеон Лимитед.- N 2002105377/15 ; заявл. 28.07.00; опубл. 10.08.05.// Официальный бюл./ Нац. центр интелект. собственности. – 2005. – N 22.
7. Лидин, Р.А. Химические свойства неорганических веществ / Р.А. Лидин, В.А. Молочко, Л.Л. Андреева; под ред. Р.А. Лидина. – 3-е изд. – М.: Химия, 2000. – 480 с.
8. Мецлер, Д. Биохимия: в 3 т./ Д. Мецлер. – М.: Мир, 1980. – Т.3. – 488 С.
9. О наркотическом действии ксенона / Н.В. Лазарев [и др.] // Физиол. ж. СССР. – 1948. – Т.34, N1. – С.131.
10. Полинг, Л. Химия / Л. Полинг, П. Полинг. – М.: Мир, 1978. – 685 с.
11. Рациональная фармакоанестезиология / Руков. для практикующих врачей Т. XIV; редкол.: А.А. Бунятян [и др.] – М.: Литтерра, 2006. – 795 с.
12. Фриммель, Х. Основы иммунологии / Х. Фриммель, Й. Брок; под ред А.И. Маца. – М.: Медицина, 1986. – с. 445.
13. Altschuler, E.L. Xenon as a neuroprotectant in acute stroke?/ E.L. Altschuler// Med Hypotheses. – 2001. – V. 56, N2. – P. 227-228.
14. Anatomical localization and expression pattern for the NMDA-2D receptor subunit in rat model of neuropathic pain/ M. Hummel [et al.]// Neuroscience. – 2008. – Vol. 155, N2. – P. 492-502.
15. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane: evidence from molecular modeling and electrophysiology /R. Dickinson [et al.]// Anesthesiology. – 2007. – Vol. 107, N5. – P. 694-696.
16. Differential nitric oxide synthase activity, cofactor availability and cGMP accumulation in the central nervous system during anaesthesia / H.F. Galley [et al.]// BJA: Brit. J. Anaesth. – 2001. – Vol. 86, N3. – P. 388-394.
17. Evidence that Xenon does not produce open channel blockade of the NMDA receptor/ H.U. Weight [et al.]// J. Neurophysiol. – 2008. – Vol. 99, N4. – P. 1983-1987.
18. Mayer, M. Ion-binding sites in NMDA receptors: Classical approaches provide the numbers/ M. Mayer// Nature Neurosci. – 1998. – Vol.1, N6. – P. 439-444.
19. Protein crystallography under xenon and nitrous oxidate pressure: comparison with *in vivo* pharmacology studies and implications for the mechanism of inhaled anesthetic action/ N. Collochr [et al.]// Biophys J. – 2007. – Vol. 92, N1. – P.217-224.
20. The majority of NMDA receptor complexes in adult rat cerebral cortex contain at least three different subunits(NR1/NR2A/NR2B)/ L. Jianhoug [et al.]// Pharmacol. – 1997. – Vol. 51, N1. – P. 79-81.
21. Xenon attenuates cardiopulmonary burass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat/ D. Ma [et al.] // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 98, N3. – P. 690-698.
22. Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons that nitrous oxidate in spinal cord transected cats/ Miyazaki Yoshiya [et al.]// Anesth. and Analg. – 1999. – V.88, N4. – P. 893-897.
23. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia/ J. Dingleu [et al.]// Stroke. – 2006. – V. 37, N2. – P. 501-506.
24. Xenon reduced N-methyl-D-aspartate and alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor-mediated synaptic transmission in the amygdale/ R. Haseneder [et al.]// Anesthesiology. – 2008. – Vol. 109, N6. – P. 998-1006.

Поступила 28.01.09