

УДК 504(075.8)

Э.В. ЧАСОВА, Л.Д. ЕРМАК, кандидаты хим. наук, доценты, В.В. ИВЧУК, ст. преподаватель  
Криворожский технический университет

## БИОХИМИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭЛЕМЕНТ-ЛИГАНД В КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ С ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Рассмотрена роль переходных металлов в катализе окислительно-восстановительных реакций и в канцерогенном действии некоторых металлов. Показано, что металлы играют важную роль в процессах жизнедеятельности живых организмов. Проанализированы возможности использования комплексных соединений металлов для лечения и профилактики онкозаболеваний.

**Проблема и ее связь с научными и практическими задачами.** Металлокомплексы как терапевтические агенты известны и используются с давних времен в виде растворов, суспензий и мазей для внешнего и внутреннего применения. Примером может послужить ртуть и ее соединения, которые использовал Гиппократ как фармацевтический препарат еще 400 лет до н.э. Парацельс применял хлорид ртути (I) (каломель) как диуретический агент. В то же время, он наблюдал тяжелые побочные эффекты этой терапии.

Интенсивные исследования в области органической химии (с начала XIX века) и тесная взаимосвязь между химиками-органиками, медиками и биологами обусловили синтез значительного количества металлокомплексов органических соединений, используемых для лечения и профилактики онкологических заболеваний. Используются для этого также и неорганические препараты металлов и металлокомплексов.

В условиях постоянно ухудшающейся экологической обстановки актуальными остаются исследования поиска новых препаратов избирательного действия по предупреждению и лечению онкозаболеваний, а также исследования роли тяжелых металлов в нормальных и патологических физиологических процессах в живых организмах.

**Анализ исследований и публикаций.** Авторами ранее рассматривались такие аспекты влияния тяжелых металлов на организм человека, как их высокая токсичность, участие в биологических процессах в составе ферментов, выполнение гомеостатических функций: каталитические, регуляторные, ферментативные, абсорбционные, транспортные [1].

На металлы приходится всего 3 % веса тела человека, однако они играют важную роль в процессах, протекающих в организме человека. В частности, для нормальной жизнедеятельности необходимы некоторые переходные металлы, причем большинство из них в ничтожных количествах.

Они входят в состав активных центров ферментов, катализирующих синтез сложных молекул. Очевидно, в механизмах таких процессов нельзя разобраться без знаний химии комплексных соединений.

Структурное соответствие металла и лиганда имеет решающее значение для образования комплексов *in vivo*. Избыток или недостаток в организме необходимых металлов, попадание туда соединений других металлов (кадмия, ртути, свинца), вмешательство токсичных веществ в конкуренцию лигандов за металл *in vivo* - все это приводит к нарушению нормальных процессов в организме и тем самым к болезням.

**Постановка задачи.** Показать роль переходных металлов в процессах жизнедеятельности живых организмов, а также возможность использования комплексных соединений металлов в онкологии.

**Изложение материала и результаты.** Переходные металлы, находящиеся в организме человека, относятся к микрэлементам ( $10^{-3}$ - $10^{-12}\%$ ) - это Cu, Zn, Mn, Co, Fe, Mo, W, Cr, Ni, Ti и ультрамикрэлементы (меньше  $10^{-12}\%$ ) - это Hg и Cd.

Для переходных металлов характерны окислительно-восстановительные реакции (в силу возможности проявлять переменную степень окисления) и реакции

комплексообразования. При протекании таких типов реакций в организме переходные металлы становятся непосредственными их участниками.

Важнейшие биохимические процессы, которые происходят в живых организмах, связаны с участием различных комплексных соединений. Катионы переходных металлов, в качестве центральных ионов, образуют физиологически активные комплексные соединения с полипептидами, протеинами, гормонами, аскорбиновой кислотой и др. Если содержание этих элементов отвечает определенной норме, то жизненно важные процессы происходят нормально. В противном случае, жизнедеятельность организма нарушается. Если в организм поступают ионы  $Pb^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  или соединения  $As(III)$ ,  $Bi(III)$ , наступает отравление. Конкурируя с необходимыми организму ионами металлов и образуя более прочные связи с органическими лигандами, эти вещества могут разрушать физиологически важные комплексы. Микроэлементы в качестве комплексообразователей входят в состав ферментов - биологически активных веществ. Например, ферменты, которые способны окислять фенолы и амины до хинонов, являются координационными соединениями меди, а каталазы и пероксидазы – это комплексы железа (II). Цинк *in vivo* всегда находится в степени окисления (+2); он присутствует в нескольких ферментах (например, карбоксипептидаза А). Молибден в организме участвует в окислительно-восстановительных реакциях, присутствуя по крайней мере в двух степенях окисления (V и VI), а, может быть, также и в других (III и IV). Из ферментов, в состав которых входит молибден, наиболее известны ксантин и пуриноксидазы, содержащие по два атома молибдена и по восемь атомов железа. Следует отметить, что молибден является самым тяжелым из элементов, необходимых организму [2].

Витамин  $B_{12}$  – комплексное соединение кобальта, возле которого координируются пять атомов азота и цианидный лиганд. Цианидная группа в этом комплексе может замещаться такими лигандами как  $OH^-$ ,  $NO_2^-$ ,  $SO_3^{2-}$ ,  $NCS^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$  и т.д. При этом образующиеся продукты по своим терапевтическим свойствам почти не отличаются от витамина  $B_{12}$ .

Реакции комплексообразования лежат в основе процессов дыхания. Комплексообразователем в гемоглобине – переносчике кислорода в крови животных и людей – является  $Fe(II)$ .

Дефицит или избыток микроэлементов может привести к возникновению различных заболеваний. Например, дефицит в организме  $Cu(II)$  приводит к деструкции кровеносных сосудов и циррозу печени, а у детей может вызвать заболевание мозга (синдром Мениеса). Избыток катионов меди вызывает болезнь Вильсона, инфаркт миокарда, ревматизм. Избыток железа приводит к сидерозу глаз и легких, а недостаток – к анемии. К анемии приводит и недостаток кобальта.

Введение в организм дефицитного микроэлемента возможно только в виде комплексного соединения.

Из приведенных примеров видно, что комплексообразование в живом организме играет огромную роль. Нарушение нормального функционирования организма, связанного с комплексообразованием, приводит к тяжелым заболеваниям.

Биосистемы взаимодействуют с ионами разных металлов. Знание свойств комплексных соединений позволяет использовать их для диагностики заболеваний и контроля за лечением основного заболевания.

Одним из направлений исследований, которые необходимо проводить в связи с катастрофической экологической обстановкой в Кривом Роге и резким возрастанием онкозаболеваний, кроме предложенных ранее технических и технологических мер, а также медико-биологических мероприятий [1], является поиск новых и совершенствование известных антиканцерогенных препаратов и биологически активных веществ.

В литературе показаны перспективы использования комплексов металлов и методов координационной химии в терапии раковых заболеваний. Хотя в настоящее время рак уже

нельзя считать практически неизлечимой болезнью, тем не менее, на него приходится 20% общей смертности, причем число заболеваний некоторыми видами рака (лейкемия, рак легких) даже растет [2].

Рак относится к числу трех заболеваний, дающих наибольшую смертность в развитых странах. За последние десятилетия проведены обширные исследования механизма возникновения и развития злокачественных опухолей и предложено множество противораковых препаратов.

Согласно литературным источникам, рак – это болезнь многоклеточных организмов, характерным признаком которой является неконтролируемое увеличение числа аномальных форм собственных (не чужеродных) клеток и их распространение внутри организма [3].

Рак вызывают канцерогены, которые можно определить как вещества, способствующие образованию опухолей, независимо от механизма их действия. Это широкое определение охватывает и такие довольно инертные вещества, как золото, серебро, хлористый натрий и полимерные материалы, действие которых заключается в местном раздражении тканей и может, в конечном счете, вызывать рак [3]. В литературе встречаются сообщения о канцерогенном действии следующих металлов: алюминия, железа, кобальта, никеля, олова, ртути, селена, хрома и цинка. При подкожной имплантации у подопытных животных они вызывали в некоторых случаях появление злокачественных опухолей. При растворении имплантированных металлов вероятно образование низко- или высокозаряженных ионов в зависимости от того, является ли растворитель жестким (кровь) или мягким (липиды или ферменты). Канцерогенная активность имплантированных металлов зависит, прежде всего, от того, в каком виде они введены в живую ткань (крупные куски, порошок, перфорированные листы). Высказывается предположение, что причиной болезни в данном случае является проникновение в живые клетки металла, который, конкурируя с «нормальным» металлом того или иного фермента, вызывает изменение активности последнего [4].

Любая гипотеза о молекулярном механизме возникновения рака должна учитывать необратимость образования злокачественных клеток и тканей. Существуют теории, которые следующим образом описывают механизмы возникновения раковых опухолей: 1) действие канцерогенов обусловлено их метаболическим превращением в более активные агенты; 2) заболевание раком происходит в результате воздействия канцерогена на аппарат передачи наследственных признаков в клетке. Это воздействие может заключаться в реакциях канцерогена с ДНК в ядре клетки или с белками. Существует и другая гипотеза. Эти белки подавляют активность некоторых хромосом в нормальных клетках, но теряют такую способность при взаимодействии с канцерогенами. Это приводит к изменению свойств клеток [4].

Процесс развития клеточной аномалии в злокачественную опухоль включает по крайней мере 20 стадий. Канцерогенами в полном смысле слова следует считать вещества, которые могут быть как инициаторами, так и промоторами процесса. От промоторов зависит скорость и направление развития рака, но сами по себе они не могут вызывать эту болезнь.

Имеется много сообщений об участии ионов металлов и их комплексов в канцерогенезе. Было показано, что введение с пищей избыточных количеств железа может вызвать рак печени.

В некоторых случаях активность канцерогена зависит от присутствия ионов металлов; примером могут служить натриевая и кальциевая соли циклогексилсульфаминовой кислоты. Обе соли диссоциированы более чем на 98 % в водном растворе при нейтральных рН. Действие кальциевой соли в следовых количествах приводит к образованию прогрессирующих опухолей, тогда как при введении больших количеств натриевой соли наблюдаются лишь неострые временные поражения живых тканей.

Известно, что действие различных кальциевых солей в твердом виде вызывает появление злокачественных опухолей [2].

Влияние ионов металлов, присутствующих в организме, обуславливает как существование градиентов pH в организме, так и склонность раковых клеток мигрировать в области с высокими (нейтральными) значениями pH. Далее, pH внутри злокачественных опухолей ниже, чем в соответствующих нормальных тканях. Существует предположение, что направление распространения раковых клеток связано с их чувствительностью к pH. Выяснено, что количество гидроксокомплекса металла, присутствующего в системе, зависит от pH; в свою очередь, природа металла определяет pH. Соотношение между различными формами комплексов зависит от pH. С изменением pH меняется состав комплексов, присутствующих в системе, и не все комплексы способны проникать через клеточные мембранны. Примером могут служить комплексы железа (III) с 8-оксихинолином: в то время как моно- и бис-8-оксихинолиновые комплексы токсичны и не способны преодолевать клеточные мембранны, комплекс, содержащий три аниона лиганда, будучи незаряженным, не имеет токсических свойств и легко проникает внутрь клеток. Число протонов, связанных с лигандом, зависит от pH, а зависимость каталитического действия ферментов от pH может быть обусловлена диссоциацией протонов из активных центров [3].

Методы химиотерапии используются при лечении рака уже в течение 100 лет, но реальные успехи достигнуты лишь за последние 50 лет [2].

В настоящее время химиотерапия рака все еще стоит перед рядом нерешенных проблем; например, пока не создано эффективных препаратов для лечения многих форм этой болезни. Часто циркуляция крови в злокачественных тканях бывает намного слабее, чем в нормальных, поэтому противораковые препараты следует инъецировать непосредственно в опухоль, а не вводить перорально. Известны случаи, когда во время лечения опухоль приобретает устойчивость к действию данного препарата; тогда приходится временно переходить к использованию другого лекарства. Следует считаться с вредными побочными эффектами противораковых препаратов. Их действие не столь специфично, как заставляет предположить название: в действительности, они являются реагентами, подавляющими рост любых тканей. По этой причине: такие препараты мало эффективны в случае медленно растущих опухолей; они поражают и те из здоровых тканей, для которых характерно быстрое деление клеток (костный мозг и стенки желудка); действие противораковых препаратов, так же как и действие облучения, приводит к уменьшению числа лимфоцитов [3].

Существующие противораковые препараты классифицируют следующим образом: 1) алкилирующие агенты, которые представляют собой азотистые аналоги иприта. Для них характерна не только высокая противоопухолевая активность, но и значительная токсичность; 2) антиметаболиты, очень сходные по структуре с веществами, от которых зависит рост злокачественных новообразований. Среди препаратов, относящихся к этому типу, наиболее известны аминоптерин (антиметаболит фолиевой кислоты) и этионин (антиметаболит метионина); 3) для лечения рака используют также ферменты. Аспарагиназа удаляет аспарагин из крови, тем самым лишая опухолевые клетки необходимого питания; 4) наиболее важные успехи в химиотерапии рака связаны с применением гормонов. Принцип действия гормонального препарата состоит в подавлении процесса, обусловленного влиянием гормона-агониста [4].

В литературных источниках рассмотрена зависимость физиологического действия комплексов платины от строения. Анионные комплексы Pt(IV) оказывают бактерицидное действие (например, гексахлорплатинаты (IV)), нейтральные способны приостановить деление, но не рост клеток (например, цис-тетрахлордиамминоплатина (IV)), и, наконец, цис-комpleксы Pt(II) обладают противоопухолевыми и лизогенными свойствами (например, цис-дихлордиамминоплатина (II)). Использование некоторых из этих комплексов в качестве противораковых препаратов приводило к снижению смертности, повышению числа случаев полного излечения и давало иммунитет к опухолям,

вызываемых пересадкой злокачественных тканей. Далее, при их совместном использовании с другими лекарственными препаратами наблюдался синергический эффект, а вред, наносимый клеткам нормальных тканей, оказался возместимым. Сходных эффектов можно ожидать и от комплексов родия и иридия [5].

Для совершенствования химиотерапии рака необходимо сделать более специфичными существующие методы лечения и найти новые группы противораковых препаратов.

Уровень загрязнения окружающей среды продуктами и отходами промышленного производства, в частности соединениями тяжелых элементов, многие из которых ядовиты, быстро растет. Возможно, что благодаря эволюции живой мир со временем адаптируется к новому химическому окружению, причем некоторые из этих элементов постепенно станут полезными и даже необходимыми. Если принять такое предположение, то, в первую очередь, следует ожидать изменения роли элементов, близких по своим химическим свойствам к уже являющимся необходимыми. Следует отметить, что наряду с широко известной аналогией свойств элементов внутри подгрупп периодической системы наблюдается значительное сходство между элементами главных подгрупп, расположеными по диагонали друг от друга. Поэтому возможно вхождение в организм примесей мышьяка, бора и селена вместо йода, фосфора и серы соответственно [5].

Противораковые препараты принадлежат к числу типичных лигандов и, по-видимому, образуют комплексы с ионами металлов в биологических системах. Противораковая активность некоторых из этих агентов повышается, если вводить их в организм в составе комплексов с металлами. Препараты, не способные образовывать прочные связи с ионами металлов, метаболически превращаются в соединения, обладающие свойствами типичных лигандов. Так, в случае азотистых аналогов иприта доказано существование корреляции между скоростью, с которой они метаболически образуют лиганд – этаноламин, и терапевтическим действием препаратов (т.е. фрагменты N-C-C-Cl подвергаются метаболическому превращению в более сильные лиганды N-C-C-O или N-C-C-N, образующие в водных растворах устойчивые комплексы с ионами металлов) [3].

Потенциальные противораковые препараты следует искать среди лигандов, образующих достаточно прочные связи с низкомолекулярными или незаряженными металлами в других растворителях или среди их метаболических предшественников.

Для разрушения раковых клеток удачным оказалось применение соединений d-элементов VIII группы. Показано, что диалкилдитиофосфаты никеля, палладия и платины способны уменьшать злокачественные опухоли у мышей на 69% [2].

**Выводы и направление дальнейших исследований.** Металлы играют важную роль в процессах жизнедеятельности, и поэтому, можно предположить, что они также влияют на течение болезни. И вещества-канцерогены и противораковые препараты способны координировать с ионами тяжелых металлов. Это является стимулом к поиску и использованию соединений металлов в лечении рака. При рассмотрении соединений металлов - потенциальных противораковых агентов - следует, в первую очередь, учитывать кинетические факторы взаимодействия металлокомплексов с опухолевыми клетками, а не термодинамическую устойчивость связей металл-лиганд. При химиотерапии любой используемый комплекс металла, очевидно, должен быть достаточно лабилен, чтобы его превращения опережали развитие опухоли.

#### *Список литературы*

1. Часова Э.В., Ермак Л.Д., Ивчук В.В. Некоторые аспекты влияния тяжелых металлов на организм человека // Вісник Криворізького технічного університету. – 2007. – № 19. – С. 183-187.
2. Климов А.Н., Кожевникова К.А. О способности липопротеидов высокой плотности накапливать продукты перекисного окисления фосфолипидов из эритроцитарных мембран // Биохимия. – 2001. – №3. – С. 71-76.
3. Зеленин К.Н. Возникновение и развитие химиотерапии // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т.7, №5. – С. 23-28.
4. Котельникова А.С. Карбоксилатные комплексы диреция с кратной связью металл-металл.//Корд. химия. – 2001. – №7. – С. 67-75.
5. Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. Использование адамантанкарбоновых кислот для модификации лекарственных средств и биологически активных соединений // Хим.-фарм. журн. – 2000. – №8. – С. 31-38.