

Н. М. Богдан

**О ВЫБОРЕ КАЛЬЦИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИХ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ РАСТВОРЕНИЯ  
БИМИНЕРАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЙ***Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины  
83114, г. Донецк, ул. Р. Люксембург, 70 e-mail: n\_bogdan@email.ua*

**Богдан Н. М. О выборе кальций-связывающих реагентов для растворения биоминеральных патологий.** – Исследованы различные комплексоны кальция в композициях для растворения фосфатных почечных конкрементов. Рассмотрены физико-химические аспекты применения краун-эфиров, фосфорорганических и поликарбонатных комплексонатов в литолитических составах для неоперативного удаления Са-содержащих почечных конкрементов. Показано, что между константой связывания кальций – комплексон и скоростью растворения конкрементов нет прямой зависимости.

*Ключевые слова:* почечные конкременты, комплексоны, растворение.

**Введение**

Для проведения растворения кальций-содержащих камней различного химического состава непосредственно в почках людей в оптимальном режиме, литолитические композиции должны содержать целый набор активных компонентов. При этом основанием в пользу выбора того или иного комплексона, по-видимому, могут служить величины констант их связывания с ионами основных камнеобразующих компонентов камней (кальция, магния). Однако возможность последующего использования литолитических композиций в клинической практике накладывает дополнительные ограничения на выбор всех компонентов литолитических растворов и комплексонатов, в частности. При этом, кроме термодинамической константы комплексообразования, следует также учитывать и скорость растворения конкрементов (кинетический параметр). Так, в результате низкой скорости растворения Са-содержащих конкрементов, были исключены кальцийтонин, кальмодулин и ряд других специфических Са-связывающих субстратов, присутствующих в организме человека и обладающих большими константами связывания кальция ( $\geq 10^{30}$ ).

В настоящем сообщении нами будут рассмотрены три группы доступных Са-связывающих соединений: краун-эфиры, фосфорсодержащие комплексоны, а также поликарбоновые кислоты.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Краун-эфиры представляют собой макроциклические комплексоны, особенностью которых является их избирательная комплексообразующая способность, с одной стороны, с другой – подобие строения, а также некоторых свойств с биоорганическими циклическими соединениями, выполняющими в биологических системах роль транспорта ионов (валиномицин, грамицидин [1]). Установлено, что наиболее эффективные комплексообразующие полиэфиры содержат в своем составе от 5 до 10 атомов кислорода. Эти соединения образуют комплексы соль – полиэфир состава 1: 1, 2 : 1 и даже 3 : 2 [2].

В последние годы, в связи с бурным развитием бионеорганической химии, исследователей все больше интересует взаимодействие биометаллов с биолигандами. К биолигандам, как известно, относятся аминокислоты, пептиды, белки, нуклеиновые кислоты (и их составляющие), различные метаболиты, витамины, лекарственные вещества, сахара, антисептики, фунгициды и т. д. В связи с этим особый интерес представляют циклические биолиганды, так как их структура и структура краун-эфиров сходна. Так, в работе [1] отмечается принципиальная аналогия комплексообразования антибиотиками и краун-эфирами.

Однако комплексообразующая способность краун-эфиров-18-крауна 6 и дибензо-18-крауна-6 в значительной степени определяется полярностью среды. При этом наиболее слабые комплексы краун-эфиры образуют в водной среде [3]. Поэтому для использования краун-эфиров с целью растворения почечных камней необходимо было увеличить комплексообразующую

способность полиэфигов в воде. С этой целью представлялось интересным использование поверхностно-активных веществ (ПАВ). С одной стороны, с помощью ПАВ ожидалось увеличение растворимости краун-эфира в воде, а с другой – увеличения константы его комплексообразования с катионами. Можно было предположить, что в системе ПАВ – полиэфир – вода молекула комплекса будет находиться внутри мицеллы. Такую мицеллу (внутри которой находится полиэфир-комплексон), очевидно, можно рассматривать как новый комплексон, свойства которого будут отличны от свойств исходного полиэфира и ПАВа. При этом можно было ожидать и уменьшения токсических свойств полиэфигов. Это позволило бы расширить круг краун-эфиров-комплексонов для растворения почечных камней.

Было рассмотрено влияние ПАВов на растворимость одного из наиболее доступных краунов – дибензо-18-краун-6 в воде. Изменяя концентрацию и природу ПАВов, мы действительно наблюдали заметное увеличение растворимости указанного эфира в воде. Хотя надо признать, что наблюдавшиеся изменения были все-таки недостаточны для того, чтобы этот полиэфир можно было использовать в качестве литолитического компонента. Однако дальнейшее и более подробное рассмотрение данного вопроса кажется нам несомненно интересным.

Фосфорсодержащие комплексоны, обладая своеобразной стереохимией, позволяют *a priori* предположить возрастание прочности их хелатов по сравнению с карбоксильными аналогами за счет возможного образования дополнительных циклов и ожидать проявления селективности к катионам с увеличенной координационной емкостью и высокими электростатическими характеристиками.

Естественным было также предположить, что с катионами кальция будут образовывать достаточно прочные комплексы и фосфорилированные водорастворимые крахмалы (Фодексы). Нами была изучена комплексующая способность серии фодексов (табл. 1) В таблице приведены значения тангенса угла наклона ( $\text{tg}\alpha$  прямых, характеризует скорость связывания иона  $\text{Ca}^{2+}$  в растворах при соответствующих значениях pH). Из таблицы видно, что наиболее перспективными представляются соединения класса 748-ЛГ. Так, значение  $\text{tg}\alpha$  для 748-ЛГ отвечает таковому для лимонной кислоты. Однако, как оказалось, образующиеся фодекс-Са комплексы, к сожалению, также являются трудно растворимыми в воде, что исключает их применение для растворения Са-содержащих конкрементов.

Таблица 1

**Связывание  $\text{Ca}^{2+}$  комплексонами**

Комплексон	Концентрация, моль/л	pH	$\text{tg}\alpha$
748-ЛГ	$4,23 \cdot 10^{-3}$	9,00	3,73
Фодекс (Р 1,2%)	Насыщенный раствор	9,00	1,09
Кукурузный фодекс	Насыщенный раствор	9,00	2,28
Фодекс ( $P_H=0,29$ )	Насыщенный раствор	9,00	3,57
Фодекс ( $\text{POCl}_3$ )	Насыщенный раствор	8,90	2,34
728 – ЛГ	0,05	8,95	2,23
2БКФ <sub>1</sub>	0,20	9,00	1,33
ЭДДЯ	0,25	7,00	1,00
$\text{Na}_3\text{CuДТПА}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,25	5,95	1,89
$\text{Na}_3\text{ДТПА}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,25	6,00	1,67
Лимонная кислота	0,25	9,00	3,76
Винная кислота	0,25	7,07	9,38
Трилон Б	0,25	9,00	8,96

Для регуляции кальциевого обмена в организме человека в течение многих лет рядом исследователей использовались дифосфонаты, в частности, оксиэтилендифосфоновая кислота (ОЭДФ), имеющая высокую константу комплексообразования с ионом Ca ( $\lg k = 27$ ). Это обусловлено тем, что соединения, содержащие сложноорганизованные фосфоновые группы, обладают способностью одновременно связывать большое число катионов. При этом комплексообразующая способность этих соединений остается достаточно высокой в широком интервале значений pH среды, включая и кислую область ( $\text{pH} \leq 3,5$ ). Увеличение числа фосфоновых групп в сочетании с карбоксильными и гидроксильными приводит к усилению комплексообразующих свойств фосфонатов по отношению к щелочноземельным металлам, в том числе и к ионам кальция.

Как уже отмечалось, высокие константы устойчивости комплексов в растворе не всегда являются фактором, определяющим высокую скорость растворения твердой фазы. Так, нами было установлено, что, несмотря на очень высокие значения  $\text{pK}$  связывания ОЭДФ кальция из растворов, целый ряд его физико-химических особенностей не обеспечивают сколь-нибудь значительной скорости растворения кальцийсодержащих конкрементов. Основной причиной этого, по-видимому, является его способность ингибировать растворение кристаллов фосфата кальция [4], а также плохая растворимость в щелочной среде собственного комплекса ОЭДФ с  $\text{Ca}^{2+}$ . В целом известно, что для ОЭДФ вообще характерно образование сложных полиядерных ассоциатов полимерного типа. Рассмотрим это его свойство более подробно.

При изучении реакций комплексообразования ОЭДФ с  $\text{Ca}^{2+}$  в щелочных средах при  $\text{pH} > 9$  нами было обнаружено осаждение игольчатого продукта, растворимого в концентрированной HCl. В кислой среде ( $\text{pH} \leq 3,5$ ) также выпадает аморфный осадок ОЭДФ –  $\text{Ca}^{2+}$  практически не растворимый в HCl.

Свойство ОЭДФ образовывать хелаты одновременно с несколькими катионами, даже при стехиометрических соотношениях 1 : 1, приводит к тому, что образование соединений со структурой  $\text{CaH}_4\text{A} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (А-анион дифосфоновых кислот), где ион кальция имеет координационное число 8, реализуется за счет координации атомов кислорода трех молекул воды и трех анионов  $\text{H}_2\text{A}^{2-}$ . Соответственно каждый лиганд  $\text{H}_2\text{A}^{2-}$  неравноценно координирует по три атома кальция. Так, один из катионов образует с комплексом 6-членный цикл, включающий депротонированные атомы кислорода двух фосфоновых групп. Второй атом кальция замыкает 5-членный цикл, координируя карбоксильную группу и атом кислорода фосфоновой группы, который, в свою очередь, бидентатно связывает третий атом кальция. Таким образом, в каждой молекуле одна фосфоновая группа тридентатна и одна монодентатна.

Диссоциация гидроксильной группы оксиэтилендифосфоновой кислоты в щелочной области приводит к значительному увеличению прочности образуемых комплексов. При этом образуются не только простые ионные пары, но и формируются полноценные комплексы с хелатной структурой. Так, при  $\text{pH} 11$  [4] даже при малых концентрациях кальция ( $3 \cdot 10^{-6}$  моль/л) и ОЭДФ ( $2 \cdot 10^{-4}$  моль/л) образуются мицеллоподобные и твердофазноподобные комплексы с величинами  $K_{\text{уст}}$  порядка  $4 \div 50$  логарифмических единиц. При этом константа агрегации достигает  $4,6 \pm 0,9$ .

Также были проведены серии экспериментов с целью изучения влияния концентрации кальция в растворе на время образования мицелло- и твердофазноподобных осадков в системе ОЭДФ –  $\text{CaCl}_2$  – NaOH и на структуру этих осадков. Варьировали концентрацию кальция при постоянной концентрации ОЭДФ. Обнаружено, что при увеличении концентрации кальция в системе не наблюдается гладкого хода зависимостей спектральных характеристик (положения максимумов и интенсивностей характерных полос поглощения в ИК-спектрах продуктов осаждения) от концентрации кальция. Это согласуется также с наблюдениями за помутнением и образованием компактных гелеобразных продуктов с течением времени в исследуемой системе. Действительно, при увеличении начальной концентрации кальция в растворе в 2 раза от  $5 \cdot 10^{-3}$  до  $5 \cdot 10^{-2}$  моль/л, время образования

компактного продукта возросло на 2 порядка (с 1-2 мин до нескольких часов). При этом также наблюдался рост интенсивности более высокочастотных полос в их ИК-спектрах.

Наши результаты согласуются также с данными исследования комплексообразования Са- ОЭДФ седиментационным, электрофоретическим и диализным методами, проведенными в [5], где установлено образование в течение 3-20 минут макрокомплексов Са-ОЭДФ со стехиометрией 3 : 2 и молекулярной массой порядка 26000 при наличных концентрациях реагентов  $4\cdot 6\cdot 10^{-2}$  моль/л.

Изложенное выше позволяет сделать вывод, что как растворимость осаждающихся продуктов взаимодействия ОЭДФ с Са, так и скорость их образования сильно и не линейно зависят от начальных условий реакционной среды.

Так как моча является средой (биологической жидкостью) сильно варьирующего химического состава [6, 7], то естественно было ожидать низкую воспроизводимость результатов при использовании ОЭДФ в качестве комплексона на кальцийсодержащий конкремент. Это, по-видимому, может привести к ряду осложнений при попытке применения ОЭДФ в практике литолиза.

В этой связи рассмотрим возможности поликарбоновых кислот, как комплексонов на  $\text{Ca}^{2+}$ . Эти соединения, как правило, характеризуются высокими скоростями связывания и довольно высокими константами устойчивости комплексов с катионами кальция и магния (табл. 2 и 3, соответственно).

Таблица 2

**Состав ( $M = \text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Mg}^{2+}$ ; L, Y, X = лиганд) и логарифмы констант устойчивости (lgk) различных комплексонов при 25<sup>0</sup>С и ионной силе растворов 0-0,2**

Кислоты	Комплекс	lg $k_{\text{уст. Ca}^{2+}}$	Lg $k_{\text{уст. Mg}^{2+}}$
ЭДТА ( $\text{H}_4\text{Y}$ )	$\text{MY}^{2-}$	10,7	8,7
НТА ( $\text{H}_3\text{X}$ )	$\text{MX}^-$	6,4	5,4
Лимонная ( $\text{H}_3\text{L}$ )	$\text{ML}^-$	4,84	3,96
Яблочная ( $\text{H}_3\text{L}$ )	$\text{ML}^-$	2,66	1,55
Глюконовая (HL)	$\text{ML}^+$	2,16	0,7
Миндальная (HL)	$\text{ML}^+$	1,45	-
Молочная (HL)	$\text{ML}^+$	1,42	1,37

Таблица 3

**Значения рК диссоциации и lgk устойчивости комплексов ЭДТА и ее гомологов с некоторыми катионами (при 25<sup>0</sup>С)**

Комплексон	рК диссоциации				lg $k_{\text{уст.}}$		
	рК <sub>1</sub>	рК <sub>2</sub>	рК <sub>3</sub>	рК <sub>4</sub>	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup>
ЭДТА	2,67	2,79	6,16	10,26	8,69	10,59	1,66
ТМДТА	2,00	2,67	7,90	10,27	6,66	7,12	-
ТеМДТА	1,90	2,66	9,07	10,45	3,44	5,05	-
ПМДТА	2,20	2,70	9,50	10,45	3,63	4,62	-

Как видно из таблиц, наиболее прочные комплексы с указанными катионами образуют этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и нитрилотриуксусная кислота (НТА). Как и большинство хелатных комплексов, гексадетантный цикл металла с ЭДТА имеет высокую термодинамическую устойчивость, что обусловлено пространственно выгодным расположением комплексообразующих группировок, приводящих к возможности использования в акте связывания всех имеющихся донорных атомов лиганда. Однако, как известно [8], для перехода ЭДТА из неактивной формы в способную к хелатообразованию необходима некоторая дополнительная затрата энергии.

При увеличении расстояния между атомами азота в комплексе наблюдается уменьшение его комплексообразующей силы. Так, данные по константам устойчивости в ряду гомологов ЭДТА – три-(ТМДТА), тетра-(ТеМДТА), пентаметилендиаминтетрауксусной (ПМДТА) кислот, свидетельствующие о дестабилизации комплексов в этом случае, приведены в таблице 3 [8].

Замена метиленкарбоксовой группы на некоторые другие радикалы (R-) фактически полностью дестабилизирует комплекс с  $\text{Ca}^{2+}$  (табл. 4).

Таблица 4

**Значения рК диссоциации и lg k устойчивости с  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  некоторых производных ЭДТА**

R- в скелете ЭДТА	рК диссоциации			Lg k <sub>уст.</sub>	
	рК <sub>1</sub>	рК <sub>2</sub>	рК <sub>3</sub>	Ca <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>
Бутил-	1,8	6,64	10,04	1,6	12,7
Циклогексил-	1,6	6,47	10,15	1,7	11,5
Октил-	1,9	6,53	9,76	-	12,5
Бензил-	1,9	5,10	9,84	6,7	16,8

Для ионов магния и кальция в случае хелатов с ТГТА и ТПГА характерно образование комплексов 2 : 1, в связи с чем наблюдается падение констант устойчивости по сравнению с ДТПА. Оптимальным вариантом структуры полидентатного комплекса, очевидно, является комплекс с ДТПА. Однако при переходе от ЭДТА к ДТПА с большей дентатностью повышается сродство только к ионам металлов с высоким зарядом (3 +, 4 +), в то время как прочность комплексов с двузарядными ионами кальция и магния остается практически неизменной.

Влияние увеличения дентатности комплекса без изменения структуры было изучено на примерах полиэтиленполиаминполикарбонных кислот. Оказалось, что прочность комплексов практически для всех катионов возрастает от НТА к ДПГА и падает к ТПГА (табл. 5 [8]).

Таблица 5

**Значения рК диссоциации и lg k устойчивости комплексов катионов кальция и магния с анионами некоторых поликарбонных кислот**

Комплексон	рК диссоциации						lg k	
	рК <sub>1</sub>	рК <sub>2</sub>	рК <sub>3</sub>	рК <sub>4</sub>	рК <sub>5</sub>	рК <sub>6</sub>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>
НТА	1,89	2,49	9,73	-	-	-	6,4	5,4
ЭДТА	2,67	2,79	6,16	10,26	-	-	10,59	8,69
ДТПА	1,79	2,56	4,42	8,76	10,42	-	10,71	9,03
ТТГА	-	2,64	4,08	6,26	9,17	10,82	8,4	7,62
ТПГА	-	2,73	3,82	5,56	8,88	9,95	7,51	6,61

Хотя константа устойчивости комплексов некоторых соединений с ионами кальция и магния выше, чем у ЭДТА, но для благоприятной кинетики растворения мочевых конкрементов важен и ряд других характеристик комплексонных, таких, как скорость реакции комплексообразования на поверхности твердого тела, диффузия продуктов реакции вглубь раствора и др. Например, винная кислота является одним из наиболее эффективных комплексонных в процессе связывания ионов кальция. Однако нами экспериментально установлено, что винная кислота при рН > 7,0 практически не растворяет фосфатные конкременты (рис. 1).

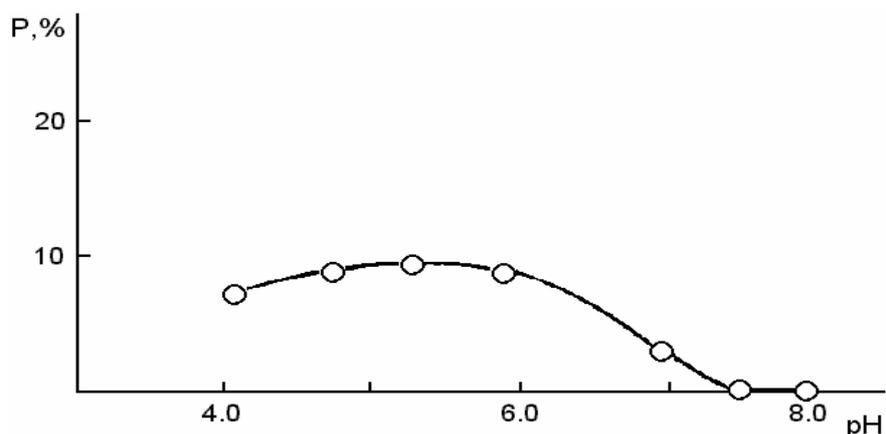


Рис. 1. Зависимость степени растворения фосфатного конкремента от рН в растворах соли винной кислоты

В данном случае, адсорбируясь на поверхности конкремента, винная кислота пассивирует его (см. рис. 1). Образование трудно растворимой кальциевой соли винной кислоты, и ее последующее высаливание из раствора легко объясняет тот факт, что при высокой концентрации кислоты в литолитической композиции (0,25 моль/л) наблюдается понижение потенциала лишь на 8 мВ. Это соответствует уменьшению концентрации Са лишь до  $10^{-3}$  моль/л. Аналогичные явления наблюдались и при использовании в литолитических композициях пирофосфатов. На наш взгляд, это связано с расщеплением пирофосфата на ортофосфат и его адсорбцией на поверхности конкремента. Это хорошо согласуется с данными работ [9-14] и, по-видимому, является причиной ингибирования процесса камнеобразования.

Следовательно, высокая константа связывания ионов кальция с комплексоном не указывает однозначно на высокую скорость и полноту растворения кальцийсодержащих конкрементов.

Анализ экспериментальных данных по растворению фосфатных конкрементов в растворах различных комплексонов (см. также рис. 2) показал наибольшую эффективность трилона Б (динатриевая соль ЭДТА) практически во всем исследуемом диапазоне рН.

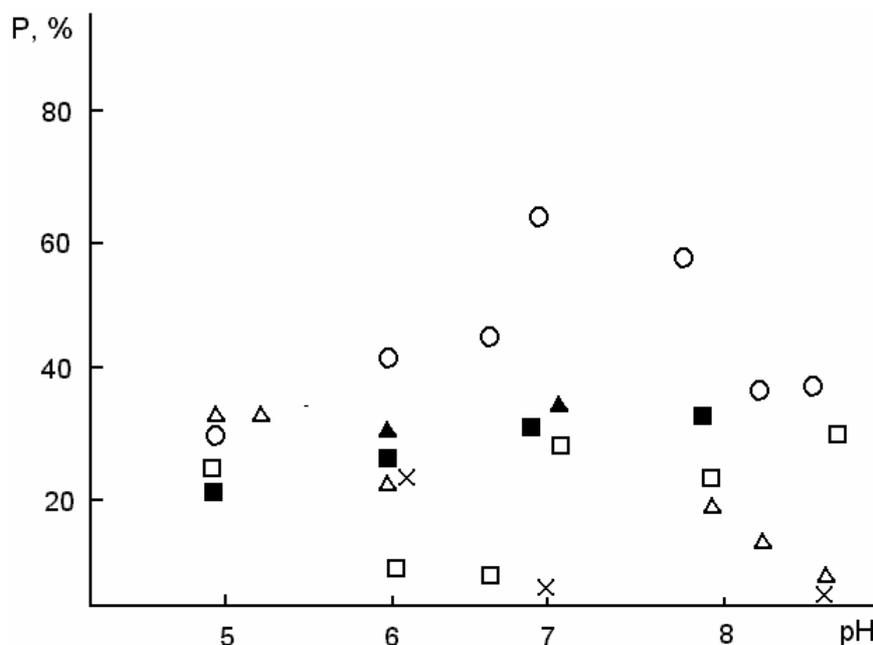


Рис. 2. Зависимость степени растворения фосфатных конкрементов от рН литолитического раствора: Na<sub>2</sub>ЭДТА – О; кальциевая соль ДТПА – х; ОЭДФ – S; ДТПА – И лимонная кислота

## Выводы

В солевых растворах, моделирующих мочу человека, изучено связывание  $\text{Ca}^{2+}$  различными физиологически мягкими комплексонами. Установлено, что высокая константа связывания ионов кальция с комплексом не является достаточным условием, однозначно определяющим величину скорости и полноту растворения кальцийсодержащих конкрементов.

## Список литературы

1. Хираока М. Краун-соединения. – М.: Мир, 1986. – С. 363.
2. Hesse A., Schneider H. Result of the standardization and Centralisation of etone analysis in the Jerman Democratic Republic. – New Yore: Plenum Press, 1976. – P. 295-298.
3. Kolthoft J. M., Chantoonl M. K., Frahsfer Activity Oolffici-ents in Various Solvents of Several Univalent Cations Complexed with Dibenso-18-croun-6 // Annal. Cham. – 1980. – V. 52, N 4 – P. 1039-1044.
4. Cjrabenstetter J., Cilley W. Polynuclear coiaplex formation in solutions cf calcium ion and ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid. I. Coinplexometric and pH titrations // J. Phys. Chem. – 1971. – V. 75, N 5. – P. 676-682.
5. Wiers 3. H. Polynuclear complex formation in solutions ion and ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid. II. Light sea-ttering, sedimentation, mobility, and dialysis measurements // J. Phys. Chem. – 1971. – Vol. 75, № 5. – P. 632-687.
6. Биохимические особенности среды. Химический состав и строение почечных конкрементов / В. М. Билобров, А. В. Чугай, Ю. Г. Единый и др. // Структура органических соединений и механизмы органических реакций: Сб. науч. тр. – К.: Наук. думка, 1986. – С. 126-157.
7. Чугай А. В. Физико-химические основы определения химического состава почечных камней: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Донецк, 1989. – 18 с.
8. Дятлова Н. К., Ластовский Р. П. Строение комллексонов и их комплексообразующая способность // Усп. хим. – 1965. – Т. 34. – С. 1153-1184.
9. Sutor D. J., Percival J. M., Doonon J. Urinary Inhibit ore of the formation of Calcium Oxalate // Brit. J. Urol. – 1979. – Vol. 51, № 4. – P. 253-255.
10. Drach G. W., Randolph A. D., Miller J. D. Inhibition of calcium oxalate dihydrate crystallisation by chemical nodiflera // J. Urol. – 1978. – № 1. – P. 99-103.
11. Sutor D. J., Paroival J. M. An ase method for the seasuroment of urinary inhibitors of calcium phosphate formation // Clinic, chim. Acta. – 1978. – Vol. 89, № 2. – P. 267 – 272.
12. Lirabue A., Vinl M., Robertson K. Influence of urine on "in vitro" crystallisation rate calcium oxalates detersion of inhibitory activity by a oxalate technique // Clinic, chim. Acta. – 1979. – № 1. – P. 39-46.
13. Sutor D. I., Percival J. H. Doonan S. Inrolation and identifier tion of sone urinary inhibitore of calcium phosphate formation // IIMLd. – 1978. – Vol. 89. – P. 273-278.
14. Sutor D. J., Pareival J. M., Piper K. A. J. Urinary of phosphate formation the inhibitory activity of normal and artificioal urines // Brit. J. Urol. – 1979. – Vol. 51, № 1. – P. 1-5.

**Богдан Н. М. Про вибір кальцій-зв'язуючих реагентів для розчинення біомінеральних патологій.** – Досліджено різні комплексонові кальцію у композиціях для розчинення фосфатних ниркових конкрементів. Розглянуто фізико-хімічні аспекти використання краун-етерів, фосфорорганічних та полікарбонатних комплексонів у літолітичних розчинах для неопераційного видалення Са-вмісних ниркових конкрементів. Доведено, що між константою зв'язування кальцій – комплексон і швидкістю розчинення немає прямої залежності.

*Ключові слова:* ниркові конкременти, комплексонові, розчинення.

**Bogdan N. M. About a choice calcium-connecting reagents for dissolution of biomineral pathologies.** – Various calcium complexones are investigated in compositions for dissolution phosphatic kidney concrements. Physical and chemical aspects for application of crown-ethers, phosphor-organic and polycarbonate complexones are considered

in lytholytic mixtures for non-operative removing Ca-containing kidney stones. It is shown, that between a constant of linkage calcium – complexone and speed of concrements dissolution is not present direct dependence.

*Key words:* kidney concrements, complexones, dissolution.