

Kompleksni spojevi prijelaznih metala: lijekovi i otrovi

Savić, Sanja

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:855968>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-02-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Sanja Savić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

KOMPLEKSNI SPOJEVI PRIJELAZNIH METALA: LIJEKOVI I OTROVI

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Zagreb, 2021. godina

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15. rujna 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

28. rujna 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	1
§ 1. UVOD.....	2
§ 2. ELEMENTI KOJI SE KORISTE KAO LIJEKOVI	4
2.1. Platina	4
2.2. Željezo	6
2.3. Zlato	8
2.4. Vanadij.....	10
2.5. Rutenij.....	11
§ 3. OTROVI	13
3.1. Živa.....	13
3.2. Kadmij.....	15
3.3. Krom	16
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	XVIII

§ Sažetak

Kompleksni spojevi su spojevi koji se sastoje od metalnog centra na koji su vezani razni ligandi. Svoju primjenu nalaze u mnogobrojnim područjima života. Ovisno o oksidacijskom stanju metalnog centra i ligandima koji su vezani na njega mogu se ponašati kao ili lijekovi ili kao otrovi.

Lijekovi su pripravci koji smanjuju simptome neke bolesti ili ju u potpunosti iscjeljuju. Prednost lijekova koji u svom sastavu imaju kompleksne spojeve prijelaznih metala je da prijelazni metali mogu mijenjati svoju koordinaciju, a time i geometriju. Također, prijelazni metali mogu biti koordinirani raznim biološkim i organskim molekulama što može poboljšati farmakološka svojstva lijekova. Najpoznatiji prijelazni metali koji se koriste kao lijekovi su platina, željezo, zlato i vanadij.

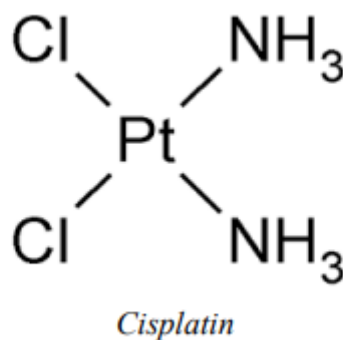
Otrovi su tvari koje štetno djeluju na okoliš i ljudski organizam. Dijelev se na kancerogene, mutagene i teratogene. Svaka supstanca ima svoju letalnu dozu. Letalna doza se definira kao koncentracija toksične supstance koja je smrtonosna za 50% testne populacije. Trovanje može biti akutno ili kronično. Kod akutnog trovanja simptomi se pojavljuju brzo te je ono posljedica primanja visoke doze otrova. S druge strane, kronično trovanje je rezultat dugoročnog konzumiranja manjih količina otrova. Simptomi kod takvog trovanja su na prvu neuočljivi i nejasni, a postepeno postaju sve ozbiljniji. Kao primjeri prijelaznih elemenata koji stvaraju otrovne spojeve mogu se uzeti živa, kadmij i krom.

§ 1. UVOD

Prijelazni metali su elementi od treće do jedanaeste skupine periodnog sustava elementa. Ti metali imaju djelomično popunjene d i s-orbitale što je glavni razlog njihovog specifičnog ponašanja. Podijeljeni su na tri prijelazne serije. Kod prve prijelazne serije dolazi do pravilnog popunjavanja orbitala, dok takve pravilnosti kod druge i treće prijelazne serije nema. Mogu stvarati jednostavne binarne spojeve kao što su oksidi, halogenidi i slično, ali kemijom prijelaznih metala ipak dominiraju kompleksni spojevi.

Kompleksni spojevi su spojevi koji se sastoje od središnjeg atoma (metalnog centra) i liganda koji je koordiniran na središnji atom. Ovisno o ligandu koji se veže na metalni centar i o oksidacijskom stanju metalnog centra, kompleksni spojevi svoju primjenu mogu nalaziti kao lijekovi, ali i kao otrovi.

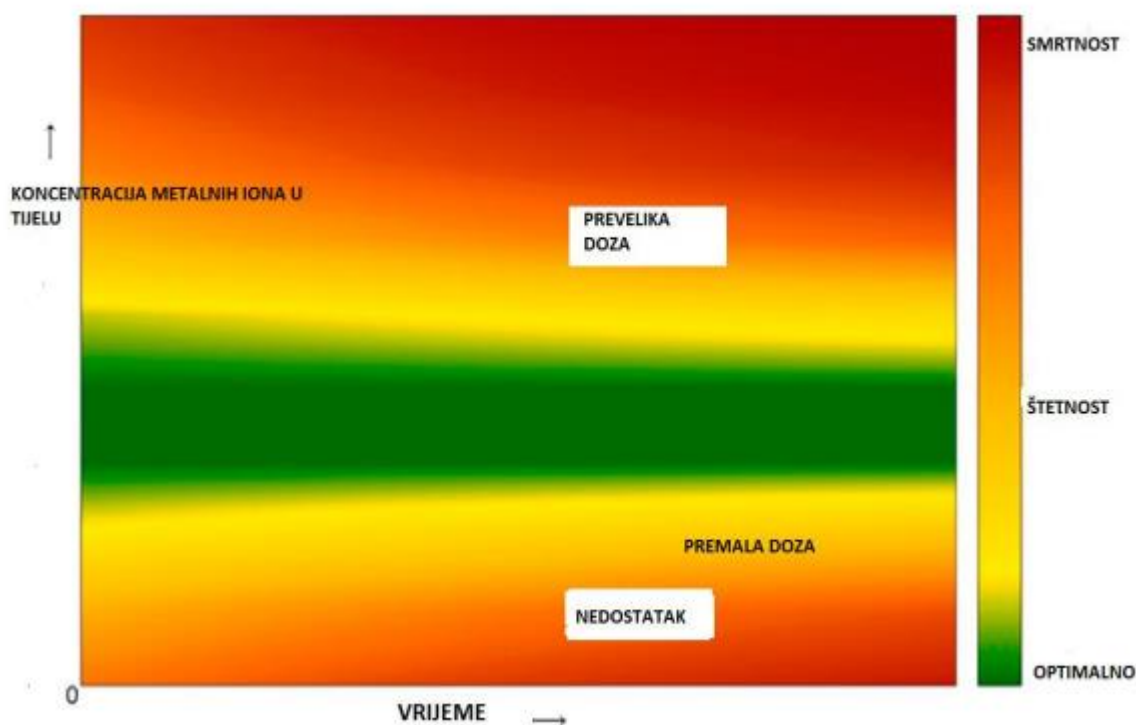
Medicinska anorganska kemija je disciplina koja se razvila nakon otkrića antitumorskog djelovanja *cisplatina*, *cis*-[Pt(NH₂)Cl₂] (slika 1.) te proučava lijekove koji sadrže metalne ione i na taj način potiče izgradnju lijekova koji bi mogli biti učinkovitiji¹.



Slika 1. Prikaz strukture *cis*-[Pt(NH₃)Cl₂]² (izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cisplatin>)

S druge strane, toksikologija je znanost koja proučava štetno djelovanje određenih tvari na organizme³. Kod elemenata poput žive ili olova tip liganda i oksidacijsko stanje metala imat će ključnu ulogu u toksičnosti spoja. Također, povišene koncentracije teških metala mogu biti štetne za organizam. Toksičnost se opisuje kao letalna doza za 50% organizama koji su bili

izloženi otrovu (LD_{50})⁴. Bertrandovim dijagramom (slika 2.) se može prikazati ovisnost koncentracije metalnih iona u organizmu u ovisnosti o vremenu⁵.



Slika 2. Bertrandov dijagram ovisnosti koncentracije metalnih iona u tijelu u ovisnosti o vremenu (preuzeto i prilagođeno iz: K. Dralle Mjos, C. Orvig, *Chem. Rev.* **21** (2013))

Postoji optimalni fiziološki unos metalnih iona, odnosno lijeka u organizam što je na dijagramu označeno zelenom bojom. Sve ostalo rezultira ili nedostatkom određenih iona ili prevelikom koncentracijom koja u krajnjem slučaju može dovesti do smrtnog ishoda.

U ovom radu će se prikazati spojevi koji djeluju kao lijekovi, ali i oni spojevi koji imaju toksični učinak na ljudski organizam.

§ 2. ELEMENTI KOJI SE KORISTE KAO LIJEKOVI

2.1. Platina

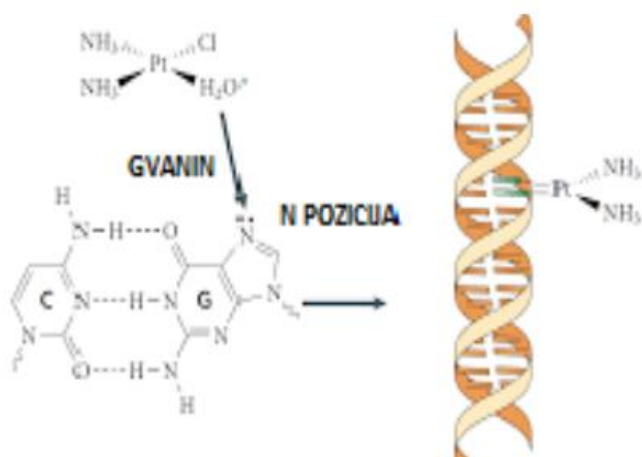
Platina je element desete skupine elemenata periodnog sustava ($[\text{Xe}]4f^{14}5d^96s^1$) te je jedan od plementih metala. U elementarnom stanju je sive metalne boje (slika 3).



Slika 3. Platina⁶ (izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Platinum>)

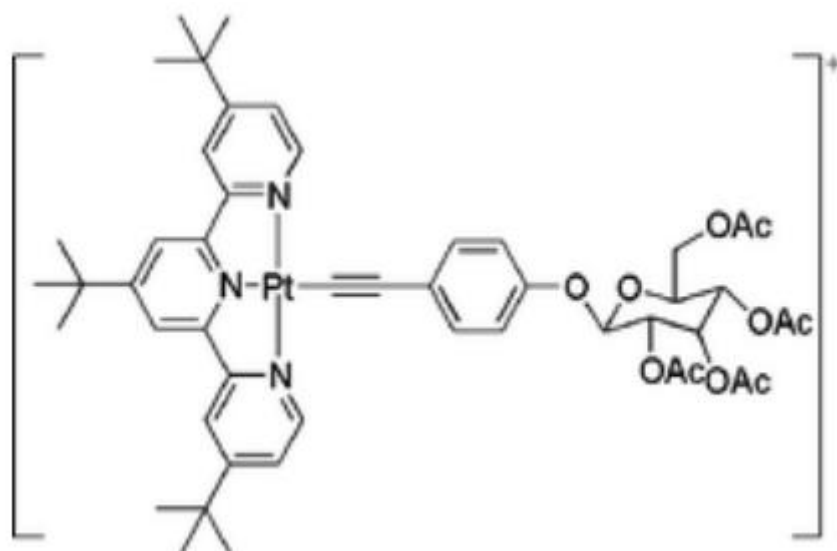
Platina može postojati u tri oksidacijska stanja: +II, +IV, +VI. Najzastupljenije oksidacijsko stanje platine u lijekovima je +II. Najznačajniji predstavnik kompleksa platine(II) koji se koristi kao lijek je *cisplatin*.

Cisplatin je lijek koji ima antitumorsko djelovanje. Istraživanja su pokazala da on djeluje kao prolijek. Prolijek je tvar čija se struktura može promijeniti kemijskim ili metaboličkim reakcijama biotransformacije kako bi tvar iskazala terapijski učinak⁷. To znači da *cisplatin* može hidrolizirati u vodenom mediju pri čemu nastaju kvaplatinove(II) vrste koje se u konačnici mogu kovalentno vezati na molekule DNA^[8] (slika 4). Kao antitumorski lijek može se koristiti i *cis*-etilendiamindikloroplatina(II), [*cis*-Pt(en)Cl₂].



Slika 4. Kovalentno vezanje cisplatina na zavojnicu DNA⁸ (preuzeto i prilagođeno iz: R. W. – Yin Sun, D. – Lung Ma, E. L. – Ming Wong, C. – Ming Che, *Dalton Trans* (2007))

Postoji i platinov(II) kompleks koji sadrži terpiridinglikozilirani arilacetilid (slika 5). Također, se koristi kao antitumorski lijek. On će se na molekulu DNA vezati preko tercbutilnih supstituenata. Takvo vezanje spoja na DNA se može opisati mehanizmom restriksijsko-endonukleazne fragmentacije. Restriksijsko-endonukleazna fragmentacija je cijepanje fosfodiesterске veze u polinukleotidnom lancu DNA⁸.



Slika 4. Prikaz strukture platinova(II) kompleksa koji sadrži terpiridinglikozilirani arilacetilid⁸ (izvor: R. W. – Yin Sun, D. – Lung Ma, E. L. – Ming Wong, C. – Ming Che, *Dalton Trans* (2007))

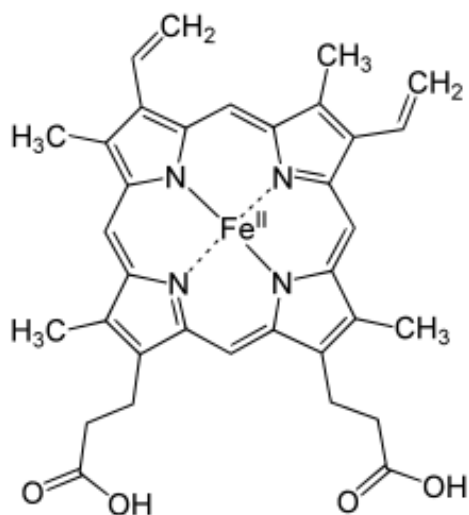
2.2. Željezo

Željezo je metal sive boje koji se nalazi u osmoj skupini elemenata periodnog sustava ($[\text{Ar}]3d^64s^2$). Jedan od minerala koji se nalazi u prirodi, a sadrži željezo je magnetit, Fe_3O_4 (slika 5). Stvara spojeve u različitim oksidacijskim stanjima, ali ona najvažnija su +II i +III. Nalazi se u sastavu hema gdje sudjeluje u prijenosu kisika u stanicama organizma⁹.



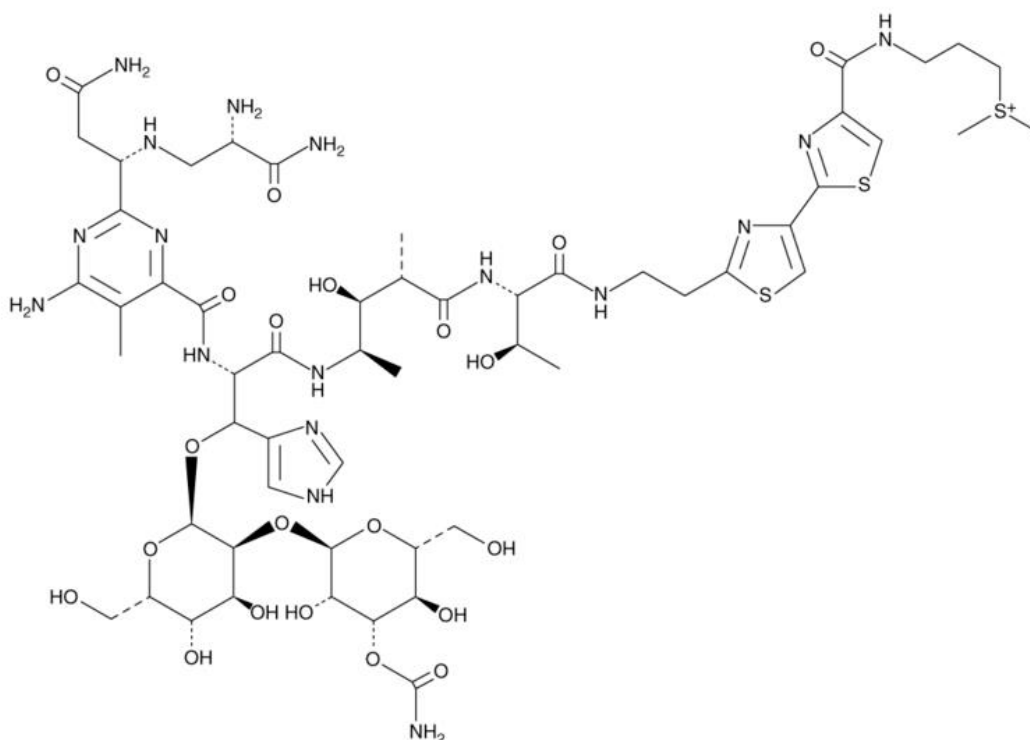
Slika 5. Magnetit¹⁰ (izvor: <https://mineralexpo.hr/magnetit>)

Hem (slika 6) je prostetička skupina koja sadrži željezo i protoporfirinski prsten. On daje mišićima i krvi crvenu boju. Protoporfirinski prsten je organska komponenta koja se sastoji od pirolnih prstena povezanih metinskim mostovima. Na prstenovima se nalaze metilne i vinilne skupine te propionatni bočni ogranci. Ion željeza(II) nalazi se u središtu takvog jednog prstena te njegov koordinacijski broj iznosi četiri. Na slobodno peto koordinacijsko mjesto veže se imidazolni prsten histidina, a na šesto mjesto se može vezati molekula kisika. Međutim, neke molekule poput ugljikova monoksida ili dušikova monoksida se mogu vezati na šesto koordinacijsko mjesto željeza i to sa puno većim afinitetom od molekule kisika što ih čini izrazito toksičnima¹¹.



Slika 6. Prikaz strukture hema¹² (izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Hemoglobin>)

U oksidacijskom stanju +II željezo može stvarati komplekse s ligandima kao što je na primjer bleomicin (slika 7). Takav kompleks željeza(II) i bleomicina imat će antitumorski učinak, odnosno uništavat će DNA tumorske stanice u prisutnosti kisika i vodikova peroksida⁸.



Slika 7. Struktura liganda bleomicina¹³ (izvor: [https://www.caymanchem.com/product/13877/bleomycin-\(sulfate\)](https://www.caymanchem.com/product/13877/bleomycin-(sulfate))))

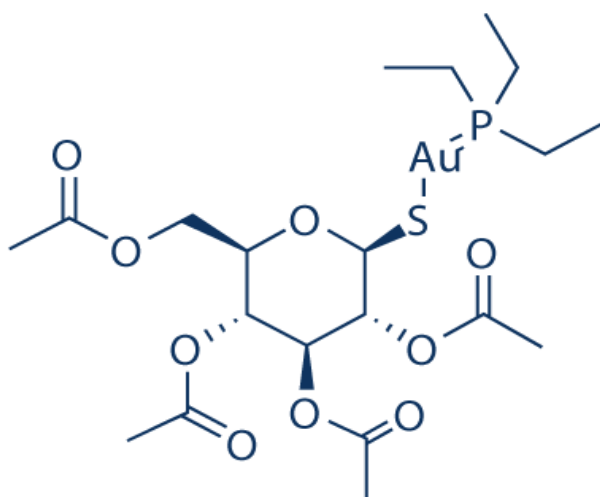
2.3. Zlato

Zlato je prijelazni metal jedanaeste skupine elemenata periodnog sustava ($[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$) (slika 8). Stvara spojeve u oksidacijskim stanjima +I, +II, +III i +V. Međutim, najstabilniji spojevi će biti oni u kojima je zlato u oksidacijskom stanju +I te se takvi spojevi mogu koristiti kao lijekovi.



Slika 8. Zlato¹⁴ (izvor: <https://mineralexpo.hr/zlato>)

Lijekovi koji u svojem sastavu sadrže komplekse zlata koriste se kao antireumatici, odnosno kod liječenja reumatskog artritisa. Najpoznatiji takav lijek je auranofin (slika 9). Auranofin će djelovati tako da inhibira ulogu proteina kinaze C, a to je fosforilacija serinskih i treoninskih ostataka u proteinu. Auranofin se također može koristiti i kao antitumorski lijek prilikom čega dolazi do inhibicije stanica tumora¹⁵.



Slika 9. Struktura auranofina¹⁶ (izvor: <https://www.selleckchem.com/products/auranofin.html>)

Osim kod liječenja reumatskog artritisa, kompleksi zlata mogu se koristiti i za druge bolesti. Primjerice, aurotiomalat može služiti kao lijek protiv infekcija uzrokovanih parazitima dok se dicijanoaurat(I) koristi kod liječenja sindroma stečene imunodeficijencije, odnosno AIDS-a. Kompleks *bis*(tioglukoza)zlato(I) inhibira replikaciju virusa humane imunodeficijencije jer zlato(I) može stvarati interakcije s cisteinom na površini proteinske virusne ovojnice što znači da se navedeni kompleks također može koristiti prilikom liječenja AIDS-a¹⁵.

Međutim, liječenje kompleksima zlata(I) može imati i negativne posljedice. U organizmu zlato(I) može oksidirati do zlata(III). Zlato u oksidacijskom stanju +III može reagirati s aminokiselinama koje sadrže sumporov atom (cistein i metionin). Oksidirat će disulfidne mostove koje navedene aminokiseline mogu stvarati i kao krajnji produkt reakcije nastat će elementarno zlato¹⁵.

2.4. Vanadij

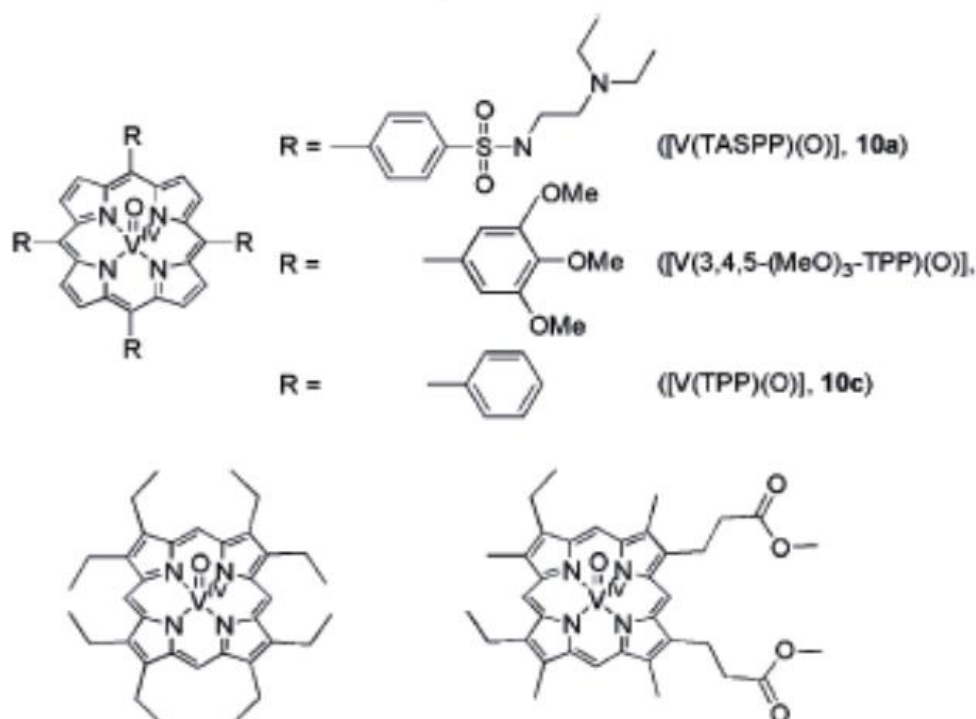
Vanadij (slika 10) je element prve prijelazne serije te pripada petoj skupini elemenata periodnog sustava ($[\text{Ar}]3d^34s^2$). Za vanadij je karakteristično da stvara spojeve u mnogobrojnim oksidacijskim stanjima. Prema boji kompleksa može se odrediti o kojem oksidacijskom stanju vanadija se radi.



Slika 10. Vanadij¹⁷ (izvor: <https://periodic-table.com/vanadium/>)

U oksidacijskom stanju +V vanadij u otopinama postoji kao vanadan kation (VO_2^+). Upravo taj kation pokazuje svojstva slična onima kod inzulina što znači da se može primjenjivati kod šećernih bolesti, odnosno dijabetesa. Oralnom primjenom kompleksa koji sadrže vanadan kation doći će do željene reakcije što se neće dogoditi oralnom primjenom inzulina¹⁸.

Vanadij može stvarati i čitav niz kompleksa koji kao ligande sadrže porfirine (slika 11). Porfirinski prstenovi stabiliziraju vanadil kation (VO^{2+}). Takvi kompleksi pokazivat će jako antivirusno djelovanje.

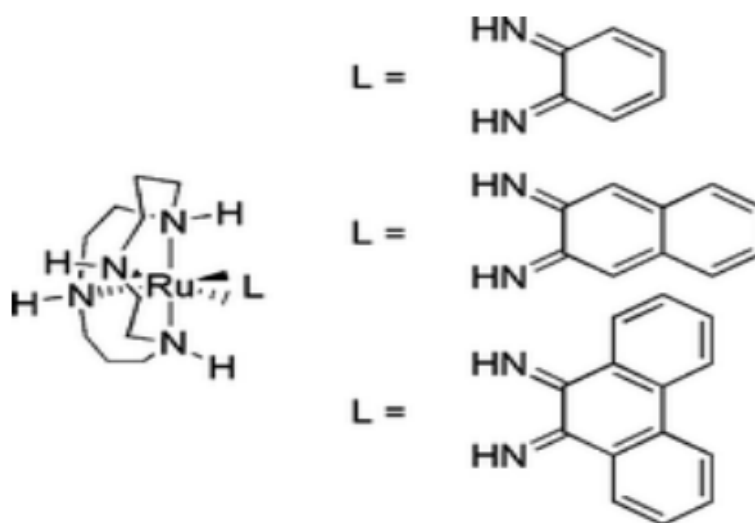


Slika 11. Porfirinski kompleksi vanadija(IV) (izvor: R. W. – Yin Sun, D. – Lung Ma, E. L. – Ming Wong, C. – Ming Che, *Dalton Trans* (2007))

2.5. Rutenij

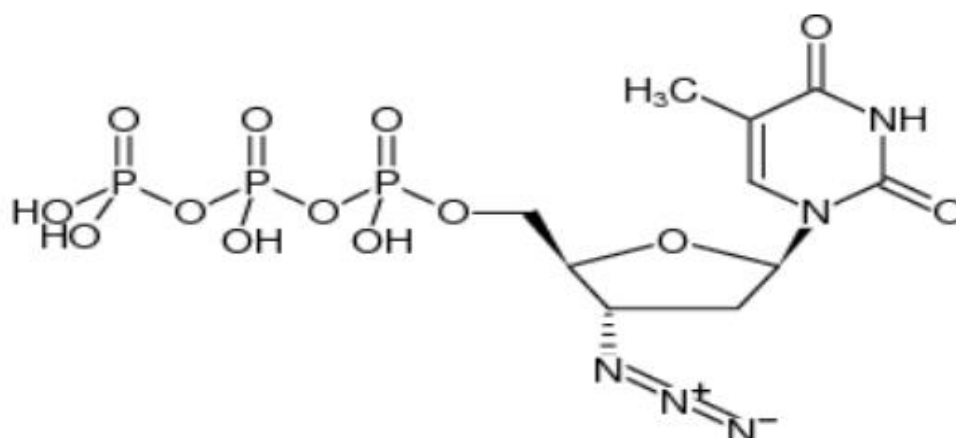
Rutenij je prijelazni metal osme skupine periodnog sustava elemenata, $[Kr]4d^75s^2$. Radi spojeve u raznim oksidacijskim stanjima, ali ona najstabilnija su +III i +IV. Stabilni kompleksi koriste se kao antitumorski lijekovi. Najznačajniji kompleksi rutenija koji se koriste kao antitumorski lijekovi su oni koji sadrže: 1,4,8,11-tetraazaciklotetradekan i oksalatni klaster⁸.

Rutenijev kompleks s 1,4,8,11-tetraazaciklotetradekanom kao ligandom se prilikom vezanja na molekulu DNA cijepa na tri fragmenta (slika 12), a to su niz skupinu na slici: benzendiimin, naftalen diimin i 9,10-fenantrenkinon diimin.



Slika 12. Kompleks rutenija(II) s 1,4,8,11-tetraazaciklotetradekanom i prikaz fragmenata koji se dobiju cijepanjem kompleksa (izvor: R. W. – Yin Sun, D. – Lung Ma, E. L. – Ming Wong, C. – Ming Che, *Dalton Trans* (2007))

Kompleks rutenija koji sadrži oksalatni klaster ima jako antivirusno djelovanje. Njegovo antivirusno djelovanje se može usporediti s antivirusnim djelovanjem inhibitora 3-azid-3-deoksitimidin-5-trifosfata (ATZ-TP) (slika 13)⁸. Dovoljna mjera doze (IC_{50}) kompleksa rutenija protiv virusa HIV-1 reverzne transkriptaze iznosi $1,9 \text{ nmol dm}^{-3}$, a kod ATZ-TP 68 nmol dm^{-3} .



Slika 13. Prikaz strukture inhibitora ATZ-TP (izvor: R. W. – Yin Sun, D. – Lung Ma, E. L. – Ming Wong, C. – Ming Che, *Dalton Trans* (2007))

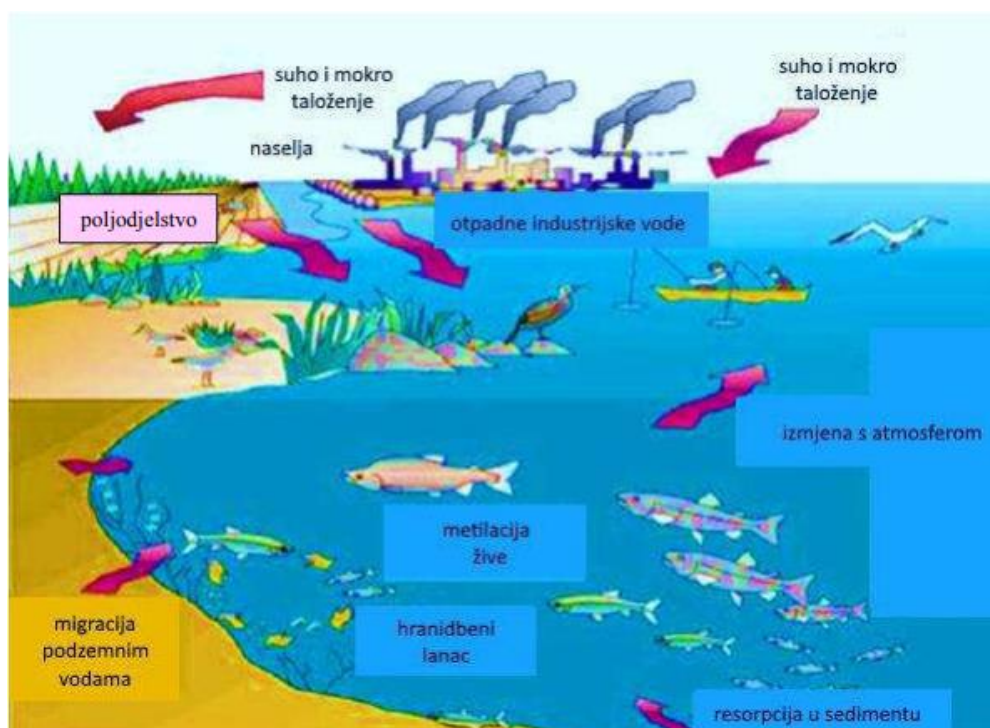
§ 3. OTROVI

3.1. Živa

Živa je element dvanaeste skupine elemenata periodnog sustava ($[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^2$). Za nju je karakteristično da se na sobnoj temperaturi nalazi u tekućem stanju dok se ostali elementi d-bloka nalaze u čvrstom stanju.

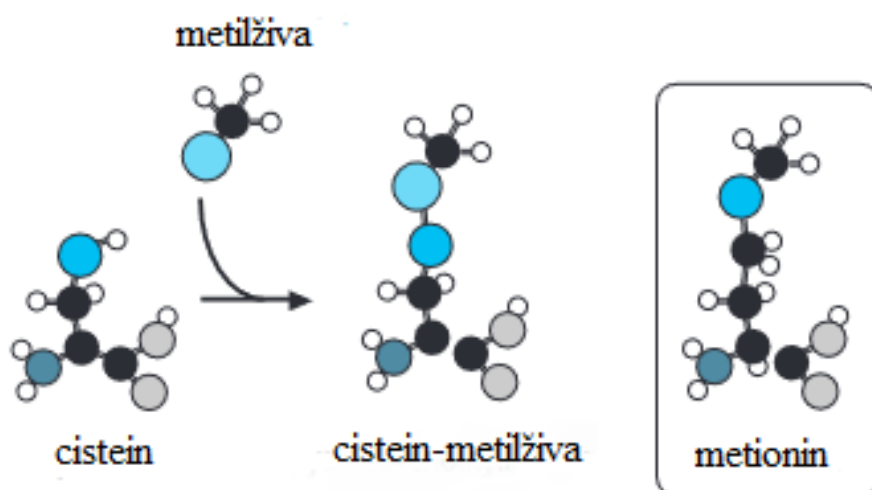
Živa može stvarati spojeve u oksidacijskom stanju +I i +II. Spojevi koji sadrže živu(I) manje su otrovni od onih u čiji sastav ulazi živa(II). Udisanjem živinih para može doći do oštećenja živčanog sustava što može kao posljedicu imati pojavu Alzheimerove bolesti¹⁷.

U prirodi živa se oslobađa erupcijom vulkana, erozijom tla i sličnim prirodnim procesima. Problem kod oslobađanja žive je taj da se ona nakuplja i metabolizira u biosferi. Koristi se i u mnogim fungicidima i pesticidima kojima čovjek tretira svoje plodove koje kasnije unosi u organizam (slika 14)⁴.



Slika 14. Prikaz načina onečišćenja okoliša živom⁴ (izvor: T. Sofilić, Ekotoksikologija, Metalurški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014)

Otpadne vode koje nastaju u industrijskoj proizvodnji najčešće završe u oceanima. Takva situacija je izrazito štetna jer se neprimjetno smanjuje kvaliteta morske vode. Naime, dolazi do povećanja koncentracije živinih spojeva (posebice metilžive) u vodi²⁰. To je opasno za čovjeka s obzirom da njegova prehrana uključuje i morske organizme te se na taj način postepeno truje. Doći će do vezanja metilžive na cistein prilikom čega nastaje cistein-metilživa (slika 15). Cistein-metilživa je strukturno slična metioninu i iz tog razloga može prolaziti kroz staničnu membranu²⁵. Posljedice takvog trovanja mogu biti od kroničnog umora pa sve do gubitka pamćenja i oštećenja unutarnjih organa. U nekim situacijama može čak dovesti i do smrti. Takvo trovanje živom naziva se Minamata sindrom. Ime potječe od Minamata zaljeva u Japanu gdje se i dogodilo prvo masovno trovanje živom²¹.



Slika 15. Vezanje metilžive na cistein te prikaz strukturne sličnosti cistein-metilžive sa metioninom²² (preuzeto i prilagođeno iz: N. Hachiya, *The History and the Present of Minamata Disease* **49** (2006))

Poznato je trovanje metilživom i u Republici Hrvatskoj. U Kaštelanskom zaljevu je došlo do taloženja žive i njenih spojeva prilikom industrijske proizvodnje polivinilklorida. Iako se nesreća dogodila u prošlom stoljeću, na području se još uvijek mogu pronaći tragovi žive²³.

3.2. Kadmij

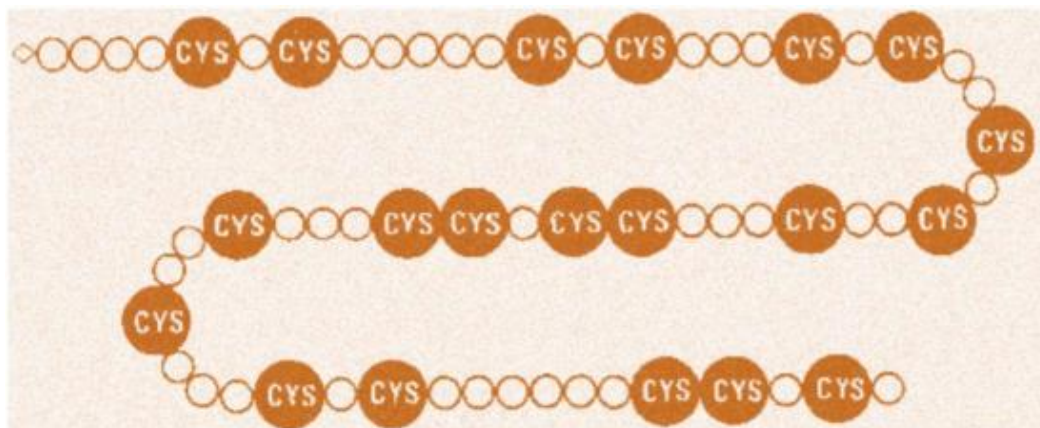
Kadmij se nalazi u dvanaestoj skupini elemenata periodnog sustava ($[\text{Kr}]4d^{10}5s^2$) te pripada drugoj prijalznoj seriji (slika 16). Koristi se kao pigment u bojama, u proizvodnji Ni-Cd baterija i u nuklearnim reaktorima u regulacijskim šipkama²⁴.



Slika 16. Kadmij²⁵ (izvor: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Kadmij>)

Otrovnost kadmija proizlazi iz toga da može zamijeniti cink koji je koordiniran cisteinom u raznim enzimima ili pak kalcij u koštanom tkivu. Trovanje kadmijom uzrokuje krhke kosti. U organizmu se može zadržati i nekoliko desetljeća što će rezultirati deformacijom čitavog kostura čovjeka²⁴.

Unosi se u organizam putem hrane ili konzumacijom bilja koja su rasla na onečišćenom tlu. Može se unositi u organizam i putem dima cigarete. Male količine kadmija u organizmu ne predstavljaju problem s obzirom da se sam kadmij akumulira u jetri i bubrezima. Čak 30% proteina bogatih cisteinskim ostacima vežu ione kadmija(II) umjesto cinka(II) i bakra(I). To su takozvani metalotioneini (multifunkcionalni proteini) koji posjeduju tipičan cisteinski slijed u aminokiselinama (slika 17). Uloga metalotioneina je homeostatska kontrola i detoksikacija iona metala u organizmu. Navedeni proteini se nalaze u jetri, bubrezima, tankom crijevu i gušterači²⁴.



Slika 17. Tipičan raspored cisteina u aminokiselinskom slijedu metalotioneina²⁴ (izvor: W. Kaim, B. Schwederski, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, J. Wiley, New York (1991))

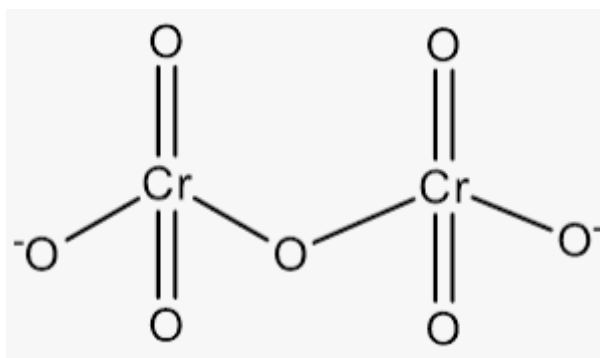
3.3. Krom

Krom je element prve prijelazne serije, a nalazi se u šestoj skupini elemenata periodnog sustava ($[\text{Ar}]3d^54s^1$) (slika 18).



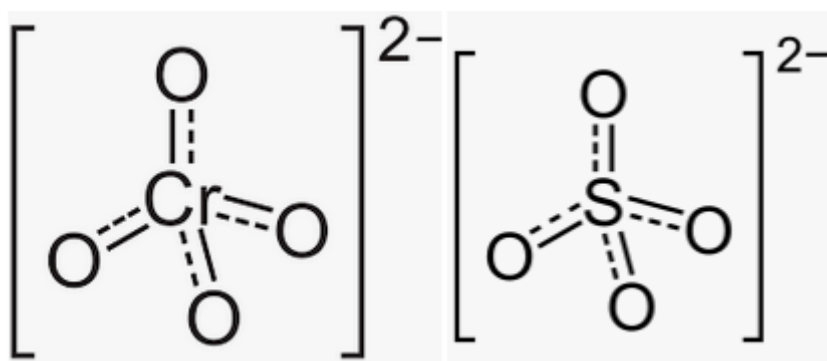
Slika 18. Krom²⁶ (izvor: <https://www.biofarm.hr/krom-cr/>)

Spojevi kroma(VI) izrazito su otrovni, primjerice dikromat, $\text{Cr}_2\text{O}_4^{2-}$ (slika 19). Toksičnost tih spojeva temelji se na oštećenju DNA molekula. Mehanizam navedene reakcije nije poznat, ali se pretpostavlja da toksičnost potječe od kroma(V) koji nastaje kao međuprodukt prilikom redukcije kroma(VI) u krom(III).



Slika 19. Strukturni prikaz dikromatnog aniona (izvor: <https://www.vedantu.com/question-answer/identify-the-correct-structure-of-dichromate-ion-class-12-chemistry-cbse-5f569c22ec70530520289256>)

Kromatni anion, CrO_4^{2-} , strukturno je sličan sulfatnom anionu (slika 20) i zbog toga može prelaziti preko stanične membrane i na taj način dospjeti do stanične jezgre i oštetiti ju²⁰. Trovanje kromom(VI) rezultirat će oštećenjem sluznice dišnog sustava te akutnom bubrežnom nekrozom koja može dovesti do zatajenja bubrega²⁷.



Slika 20. Strukturna sličnost kromatnog i sulfatnog aniona^{28, 29} (izvori: https://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_chromate, https://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_sulfate)

Kromovim spojevima mogu se onečistiti i podzemne vode zbog propuštanja spojeva iz rudnika ili nepropisnog odlaganja rudarskog alata i industrijske opreme. Takva situacija može rezultirati uništavanjem organizama koji žive u vodenim medijima, a u konačnici može utjecati i na čovjeka (oštećenja kod nerođene djece, neplodnost, nastanak tumora).

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. C. Orvig, J. Abrams, *Chem. Rev.* **9** (1999) 2202-2203.
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cisplatin> (datum pristupa 10. srpnja 2021.)
3. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=61610> (datum pristupa 10. srpnja 2021.)
4. T. Sofilić, Ekotoksikologija, Metalurški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, str. 17-19
5. K. Dralle Mjos, C. Orvig, *Chem. Rev.* **21** (2013)
6. <https://en.wikipedia.org/wiki/Platinum> (datum pristupa 10. srpnja 2021.)
7. S. Rendić, M. Medić-Šarić, *Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika*, Medicinska naklada, Zagreb, 2013, str. 1
8. R. W. – Yin Sun, D. – Lung Ma, E. L. – Ming Wong, C. – Ming Che, *Dalton Trans* (2007) 4884-4892
9. <https://en.wikipedia.org/wiki/Iron> (datum pristupa 11. srpnja 2021.)
10. <https://mineralexpo.hr/magnetit> (datum pristupa 11. srpnja 2021.)
11. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2013, str. 183–194
12. <https://en.wikipedia.org/wiki/Hemoglobin> (datum pristupa 20.09.2021.)
13. [https://www.caymanchem.com/product/13877/bleomycin-\(sulfate\)](https://www.caymanchem.com/product/13877/bleomycin-(sulfate)) (datum pristupa 16. srpnja 2021.)
14. <https://mineralexpo.hr/zlato> (datum pristupa 16. srpnja 2021.)
15. Sabine L. Best, Peter J. Sadler, *Gold Bulletin* **29**(3) (1996) str. 87-92
16. <https://www.selleckchem.com/products/auranofin.html> (datum pristupa 16. srpnja 2021.)
17. <https://periodic-table.com/vanadium/> (datum pristupa 23. srpnja 2021.)
18. N. Farrell, *Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents* **9** (2003) str. 833
19. G. Pavlović, S. Siketić, *Kemijski aspekti ekotoksikologije žive i njezinih spojeva* (2011) str. 17-28
20. <http://www.hzt.hr/book/otrovno/pages/assets/downloads/page0310.pdf> (datum pristupa 17.09.2021.)
21. https://en.wikipedia.org/wiki/Minamata_disease (datum pristupa 17.09.2021.)
22. N. Hachiya, *The History and the Present of Minamata Disease* **49** (2006) str. (112-114)

23. M. Bertanjoli, *Zagađenost Kaštelanskog zaljeva* (2016)
24. W. Kaim, B. Schwederski, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, J. Wiley, New York (1991) str. 330-374
25. <https://hr.wikipedia.org/wiki/Kadmij> (datum pristupa 03.09.2021.)
26. <https://www.biofarm.hr/krom-cr/> (datum pristupa 03.09.2021.)
27. <http://veterina.com.hr/?p=40074> (datum pristupa 07.09.2021.)
28. https://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_chromate (datum pristupa 13.09.2021)
29. https://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_sulfate (datum pristupa 13.09.2021)