

Kompleksni spojevi vanadija, zlata i žive: lijekovi i otrovi

Goluža, Anđela

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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:217:297924>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Anđela Goluža

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kompleksni spojevi vanadija, zlata i žive: lijekovi i otrovi

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Neposredni voditelj rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Zagreb, 2022.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15. Rujan 2022.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

23. Rujan 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marina Cindrić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD	1
§ 2. SPOJEVI VANADIJA I ZLATA KAO LIJEKOVI.....	3
2.1. Vanadij.....	3
2.2. Zlato	9
§ 3. SPOJEVI ŽIVE KAO OTROVI.....	17
3.1. Živa.....	17
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	XXVII

§ Sažetak

Kompleksni spojevi su složeni kemijski spojevi građeni od središnjeg atoma i liganada koji su koordinirani oko centralnog atoma. Svaki kompleksni spoj ima svoji koordinacijski broj tj., broj atoma ili molekula koji su vezani na središnji ili centralni metalni kation. Aktivnost kompleksnog spoja određuje metal koji je odgovoran za svojstva kompleksa i njegovu biološku aktivnost. Također, aktivnost kompleksnog spoja ovisna je o oksidacijskom stanju metala, broju i vrsti liganada te o koordinaciji samog metalnog iona. Kompleksni spojevi zlata imaju različita svojstva te nalaze široku primjenu kao lijekovi. S druge strane, kompleksni spojevi žive se također koriste kao lijekovi ali se mogu koristiti i za dezinfekciju. Nadalje, kompleksni spojevi vanadija imaju široku primjenu od npr., lijekova za liječenje dijabetesa do lijekova za tretiranje različitih bolesti uzrokovanih parazitima.

§ 1. UVOD

Kompleksni spojevi su složene kemijske vrste u kojima su skupine atoma međusobno povezane, a mogu biti povezani u veći broj stabilnih jedinica. Kompleksni spojevi građeni su od središnjeg (tj. metalnog) iona i liganada koji su koordinirani oko njega. Primjena kompleksnih spojeva određena je oksidacijskim brojem centralnog atoma kao i vrstom vezanih liganada. Zbog svojih različitih svojstava mogu se koristiti u razne svrhe npr., kao lijekovi ali i kao otrovi.

Središnji atomi su najčešće ioni nekog prijelaznog metala (tj. kationa) npr. Fe, Pd, Pt Cr, Ni, Co, a ligandi su najčešće anioni CN^- , OH^- , NO^{2-} , F^- i Cl^- , te mogu biti i manje molekule poput H_2O , NO, NH_3 , CO. Ligand je molekula koja donira par elektrona u vezu s kationom nekog prijelaznog metala (u d ili f-podljusku) stvarajući koordinacijske kompleksne spojeve. Koordinacijski broj kompleksnog spoja je broj molekula ili iona koordiniranih oko središnjeg metalnog kationa, a on ovisi o broju parova elektrona koje ligand donira u d ili f- podljusku kationa prijelaznog metala.

Ligande razlikujemo po broju veza koje mogu ostvariti sa središnjim atomom tj., dijelimo ih na monodentatne i polidentatne. Monodentatni ligandi doniraju samo jedan par elektrona u nepopunjenu ljusku metalnog kationa. Polidentatni ligandi mogu donirati više parova elektrona u nepopunjenu ljusku metalnog kationa (najčešće 2, 4, 6 ili 8), formirajući različite koordinacijske poliedre (tetraedar, oktaedar, dodekaedar). Polidentatni ligandi se kelatno vežu na središnji metalni kation (poput rakovih kliješta), pa se takvi kompleksi nazivaju kelatima.¹ Aktivnost metalnih kompleksa određena je prisutnošću metala. Metalni centri su vrlo važni za biološku aktivnost različitih metalnih proteina i enzima, te su ti centri često odgovorni za aktivnost organskih lijekova. Također kinetička labilnost, hidrofilnost, lipofilnost, redoks ponašanje kao i električni naboj također mogu utjecati na mehanizam djelovanja kompleksnih spojeva. Nadalje, aktivnost metalnog kompleksa ne ovisi samo o samom metalu, već ovisi i o njegovom oksidacijskom stanju, broju i vrsti vezanih liganada te o koordinaciji kompleksa koja je određena elektronskom konfiguracijom.²

Jedni od najpoznatijih lijekova su kompleksni spojevi zlata, koji se koriste za

djelovanje protiv virusa, bakterija pa tako i parazita. S druge strane, kompleksi žive se koriste i za liječenje protiv sifilisa ali i za dezinfekciju. Nadalje, kompleksni spojevi vanadija s organskim ligandima imaju različitu primjenu npr., za liječenje dijabetesa i različitih bolesti uzrokovanih parazitima.

§ 2. SPOJEVI VANADIJA I ZLATA KAO LIJEKOVI

2.1. Vanadij

Vanadij (slika 1.) je element 1. prijelazne serije koji se nalazi u 5. skupini Periodnog sustava elemenata, atomskog broja 23, elektronske konfiguracije $[\text{Ar}]3d^34s^2$. Radi se o metalu sive boje, otpornog na koroziju i relativno velike tvrdoće.³

Vanadij tvori spojeve s oksidacijskim stanjima -1, 0, +1, +2, +3, +4 i +5. Svaki ima karakterističnu boju, a oni s nižim oksidacijskim brojem jaka su redukcijska sredstva. Spojevi oksidacijskog broja +5 uglavnom su kovalentni, dok su vanadijevi (IV) spojevi ionskog karaktera zbog stabilnog $[\text{VO}]^+$ iona.⁴

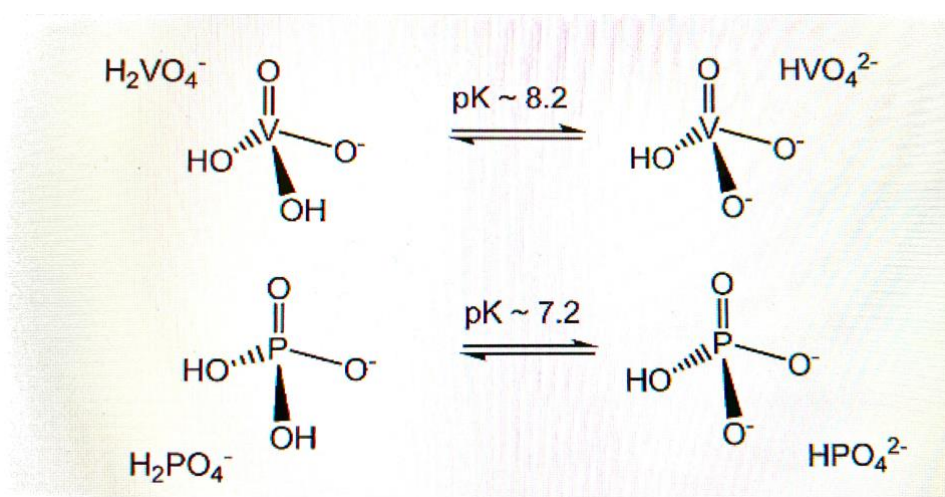


Slika 1. Vanadij u elementarnom stanju¹² (Izvor: <https://bs.delachieve.com/vanadij-hemijski-element-povijest-imena-struktura-atoma-valentni/>)

Vanadija ima u tlu, sirovoj nafti, vodi i zraku, a također je našao ulogu u biološkim sustavima i esencijalan je za većinu živih bića.⁶ Budući da je biološki značajan element, mnogi terapijski lijekovi na bazi vanadija se koriste u liječenju nekoliko vrsta bolesti. Vanadijevi spojevi,

osobito kompleksi s organskim ligandima koriste se u liječenju dijabetesa. U stanicama, zbog strukturne sličnosti vandata s fosfatom (Slika 2.), vanadijevi spojevi aktiviraju brojne signalne putove i transkripcijske čimbenike. Ubrzani razvoj koordinacijske i medicinske kemije vanadija potaknut je otkrićem regulacijskog utjecaja vandata na rad pojedinih enzima koji je posljedica strukturne sličnosti vandata i fosfata.⁶ Nastajanjem stabilnog kompleksa vandata blokira se ulazak fosfata u aktivno mjesto, čime se inhibira rad enzima. To je glavni mehanizam djelovanja vanadijevih koordinacijskih spojeva koji pokazuju antidijabetska svojstva.⁵ Ipak, ova nespecifična bioaktivnost također može dovesti i do štetnih nuspojava zbog Fentonovih reakcija tijekom redukcije V(V) u V(IV) pomoću NADPH. Pri tome se generiraju reaktivne vrste kisika koje sudjeluju u većini intracelularnih događaja izazvanih vanadijem, a koje su toksične za ljude, posebno pri dugoročnom uzimanju lijekova koji sadrže vanadij.⁷

Vanadijevi spojevi se koriste za liječenje dijabetesa tipa 2, dok antitumorske terapije i antiparazitske bolesti koje koriste vanadijeve spojeve se i dalje istražuju.⁶

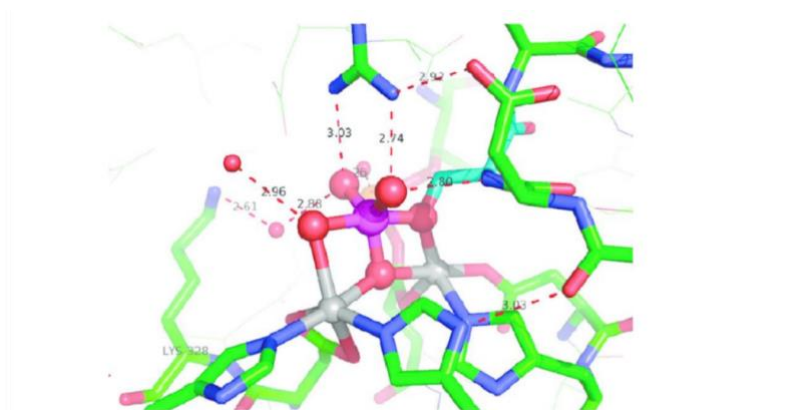


Slika 2. Analogija vandata i fosfata⁶ (Izvor: C.J. Pessoa, S. Etcheverry, D. Gambino, *Coord. Chem. Rev.*, 2015, **301**, 2)

Vanadij je prisutan u tlu, fosilima (točnije u sirovoj nafti), vodi, zraku i živim organizmima. U morskoj vodi vanadij postoji uglavnom u obliku H_2VO_4^- i drugi je po redu zastupljenosti, ima ga za dva reda veličine obilniji od željeza.⁶ Uobičajene vanadijeve koncentracije u vodi su u rasponu od 10 nmol dm^{-3} . Prosječna koncentracija vanadija u ljudskom tijelu je približno $0,3 \text{ mol L}^{-1}$ i postoji stalna ravnoteža između količine vanadija koja se izlučuje iz tijela i ulazi putem hrane i pitke vode.⁶

Mehanizam djelovanja vanadijevih kompleksnih spojeva koji pokazuju antiparazitska svojstva zasniva se na interakcijama vanadijevih koordinacijskih spojeva s DNA molekulom parazita.⁵ Vanadijevi spojevi pokazuju antitumorske učinke kao i toksične u stanicama, ali još uvijek mehanizmi njihovog djelovanja su slabo istraženi.⁶

Vanadati inhibiraju Na^+ i K^+ ATP-azu in vitro, stimuliraju proliferaciju koštanih stanica, pomažu u sintezi kolagena kostiju i oslobađanju noradrenalina iz plućne arterije, inhibiraju demetilacije lijeka, ali također imaju i toksična i citostatska djelovanja kao i antidijabetička djelovanja.⁶ Vanadijevi spojevi inhibiraju nekoliko ATPaza, različite fosfataze kao što su alkalna fosfataza, kisela fosfataza i tirozin-proteinske fosfataze. Ostali enzimi koje vanadij inhibira su ribonukleaza, fosfodiesteraza, fosfoglukomutaza i glukoza-6-fosfataza.⁶



Slika 3. Prikaz vanadata u aktivnom mjestu alkalne fosfataze *E. coli*¹¹ (Izvor: T. W. Elliot, N. Miti, L. R. Gahan, L. W. Guddat, G. Schenk, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2006, **17**, 1558)

Prevladavajuće vanadatne vrste pri neutralnom pH su monomer (H_2VO_4^-), dimer ($\text{H}_3\text{V}_2\text{O}_7^-$), tetramer ($\text{V}_4\text{O}_{12}^-$) i dekamer, poznat kao dekavanadat, s formulom ($\text{V}_{10}\text{O}_{28}^{6-}$).¹⁰

Mnogi istraživači koji koriste vanadate promatraju narančasto/žutu boju u otopinama zbog prisutnosti dekamernog vanadata: u staničnoj kulturi, pri pročišćavanju proteina, pri podešavanju pH vrijednosti reakcijskog medija i u metodama za kvantifikaciju vanadata.¹⁰

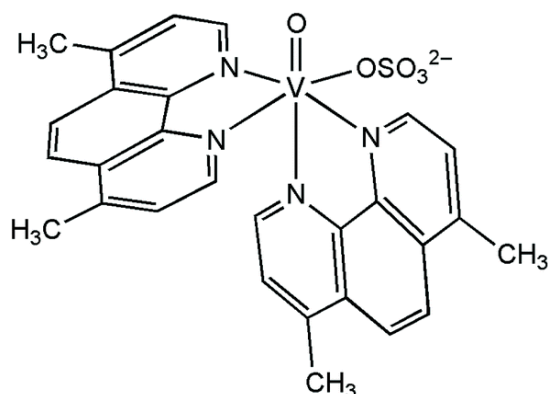


Slika 4. Fotografije otopina vanadata, pri sobnoj temperaturi, dobiven dekanadat pri koncentraciji 10 mmol L^{-1} , pH 6.8, prije (lijevo) i nakon dodatka HCl (desno) pH 6.6¹⁰ (Izvor: M. Aureliano, *Dalton Trans*, 2009, **42**, 9093)

Istraživanja su pokazala da oksovanadijevi(IV), dioksovanadijevi(V) spojevi te polioksovanadati inhibiraju rast i razvoj tumorskih stanica napadajući njihovu DNA te pokazuju relativno nisku toksičnost.⁵

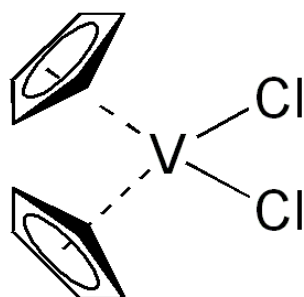
S obzirom da je za antitumorska djelovanja vanadijevih spojeva bila zaslužna oksovanadijeva vrsta, daljna istraživanja su usmjerena prema razvoju liganada čija je zadaća povećati aktivnost lijeka, njegovu stabilnost, topljivost i bioraspoloživost.⁵ Schiffove baze predstavljaju farmakološki aktivnu skupinu spojeva koja pokazuje širok spektar bioloških svojstava. Koordinirajući se na metalne ione preko kisikovih i dušikovih atoma stvaraju okruženja slična onima pronađenim u biološkim sustavima. Koordiniranjem 2-benzotiazolilhidrazonskih liganatnih sustava (Bzt-NH-N=C-Ar) na farmakološki aktivne oksovanadijeve vrste rezultirat će nastajanjem kompleksnih spojeva izražene biološke aktivnosti.⁵

Antikancerogena aktivnost Metvana (slika 5.) zajedno s farmakološkim potencijalom je pokazala da ovaj vanadijev spoj ima potencijal da bude prvi vanadijev kompleks kao alternativa kemoterapije na bazi platine. Pokazalo se da Metvan izaziva apoptozu u stanicama raka dojke, jajnika, prostate i testisa.⁶



Slika 5. Strukturna formula Metvana⁸ (Izvor: D. Sanna, V. Ugone, G. Micera, P. Burgylo, L. Biro, E. Garribba, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 8950)

Vanadocen diklorid (slika 6.) $[V(C_5H_5)_2]Cl_2$, je prvi vanadijev spoj koji je pokazao izraženu *in vitro* antitumorsku aktivnost prema stanicama raka testista.⁶ U vanadocen dikloridu vanadij je u oksidacijskom stanju +II, vezan je s dva kloridna iona te se nalazi na jednakoj udaljenosti od dva ciklopentadienska prstena (slika 6). Topljiv je u vodi i pokazuje hidrolitičku aktivnost. Ulaskom u organizam kloridni ioni disociraju, a ion $[V(C_5H_5)_2]^{2+}$ direktno se veže na DNA molekulu. Opisani proces uzrokuje prekid stanične diobe i apoptozu.⁵



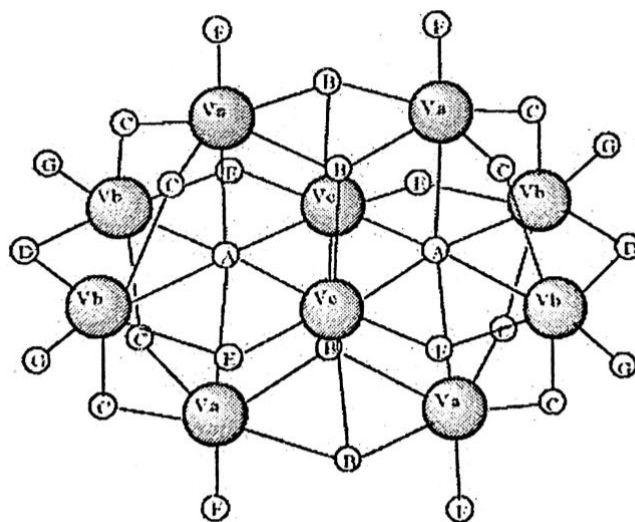
Slika 6. Strukturna formula vanadocen diklorida⁹ (Izvor:

https://en.wikipedia.org/wiki/Vanadocene_dichloride#/media/File:Vanadocene_dichloride.png)

Vanadijevi koordinacijski spojevi, naročito oksovanadijevi(IV) kompleksi, pokazali su velik potencijal u liječenju parazitskih oboljenja. Analogno antitumorskim svojstvima, mehanizam njihovog djelovanja zasniva se na interakcijama oksovanadijevih(IV) kompleksa s molekulom DNA tumorske stanice, odnosno parazita.⁵ Kombinacija vanadijevih spojeva s drugim lijekovima za poboljšanje terapijskog učinka je obećavajuće.⁶

Različite studije ljekovitosti vanadijevih spojeva pokazale su porast aktivnosti antidijabetičkih vanadijskih kompleksa; korištenje vanadijevih spojeva kao antitumorskih lijekova i antiparazitskih agensa; poboljšanje aktivnosti bioaktivnog liganda kroz kompleksaciju s vanadijem; istraživanje osteogenog djelovanja vanadijevih spojeva i njihova citotoksičnost, sve kako bi vanadij bio siguran za kliničku uporabu.¹⁰

Zbog negativnog naboja dekavanadata (slika 7.) on može reagirati s mnoštvom molekula kao što su proteini, kationi ili lipidne strukture, utječući na mnoge biološke procese kao što su kontrakcija mišića, homeostaza kalcija, potrošnja mitohondrijskog kisika, depolarizacija mitohondrijske membrane i unos glukoze.¹³ Provedena su istraživanja kako bi vanadij bio dostupan i siguran za kliničku uporabu, na primjer sa spojevima dekavanadata koji imaju zanimljiva farmakološka svojstva, korisna za liječenje dijabetesa.¹⁰



Slika 7. Struktura dekavanadatnog iona ($V_{10}O_{28}^{6-}$)¹⁰ (Izvor: M. Aureliano, *Dalton Trans.*, 2009, **42**, 9093)

Koordinacijski spojevi vanadija su sve više popularni zbog svog potencijala u liječenju dijabetesa i raka, lišmanijaze i HIV-a. Time, među vanadatnim spojevima, istraživači su istaknuli dekavanadate kao alternativne antitumorske agense s obećavajućim rezultatima u inhibiciji rasta tumora. Iako antikancerogeno djelovanje dekavanadata nije još u potpunosti razjašnjeno, vjerojatno je posljedica inhibicije različitih enzima kao što su alkalne fosfataze, ektonukleotidaze i P-tip ATPaze.¹³

Prvi spoj s dekanadatnim anionom koji *in vitro* prikazuje veću inhibiciju rasta tumorskih stanica raka jetre i jajnika od 5-fluorouracila, antitumorskog lijeka koji se inače klinički koristi bio je spoj $\text{Na}_4\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$.¹³

Počela se istraživati potencijalna anti-SARS-CoV-2 aktivnost vanadijevih spojeva što predstavlja obećavajuću budućnost spojeva vanadija kao metalolijekova.¹³

2.2. Zlato

Zlato (slika 8.) je element 3. prijelazne serije koji se nalazi u 11. skupini Periodnog sustava elemenata, atomskog broja 79, elektronske konfiguracije $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^1$. Odlikuje se visokom vodljivošću topline i električne struje.³ Ogromna stabilnost $\text{Au}(0)$ glavna je značajka njegove kemije, stoga lako se dobiva u čvrstom metalnom stanju.¹⁴



Slika 8. Zlato u elementarnom stanju¹⁵ (Izvor: <https://www.fxstreet.cz/mitrade-zlato-jakou-cenu-ma-nevedomost.html>)

Najraniji otkriveni lijek zlata je zlato(I) dicijanidni kompleks. $K[Au(CN)_2]$ koji se koristio u liječenju plućne tuberkuloze. Međutim, zbog mnogih neuspjeha, za liječenje plućne tuberkuloze korišteni su manje toksični tiolatni kompleksi zlata(I).²

Tiolatni kompleksi zlata(I) koristili su se intenzivno tijekom "zlatnog desetljeća" od 1925.-1935. godine za liječenje tuberkuloze. Ubrzo je otkriveno da je zlato učinkovito za liječenje reumatoidnog artritisa (slika 9.), ali tek tri desetljeća kasnije kontrolirana klinička ispitivanja dokazala su učinkovitost terapije zlatom.¹⁴



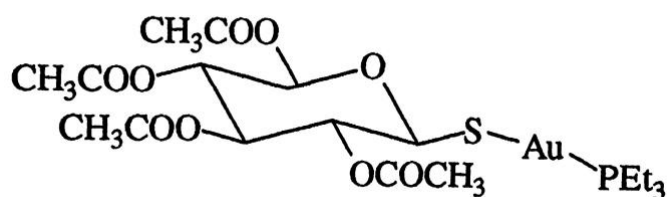
Slika 9. Rematoidni artritis³³ (Izvor: <https://krenizdravo.dnevnik.hr/zdravlje/reumatoidni-artritis-simptomi-lijecenje-i-prehrana>)

Koordinacija fosfinskih liganada na zlato(I) pokazalo se da vrlo dobro stabiliziraju njegovo oksidacijsko stanje 1+. Trietilfosfinski spojevi imaju optimalnu farmakološku aktivnost kod reumatoidnog artritisa, i kao rezultat toga, stvoren je novi lijek, auranofin (slika 10.).² To je antiartristični lijek, koji je također citotoksičan za tumorske stanice. Ne mijenja diobu stanica ni raspodjelu ciklusa, već inhibira proteinske sinteze, DNA i RNA što dovodi do smrtnosti stanice.¹⁴

Primjećeno je da auranofin i ostali spojevi zlata(I), u prisutnosti kalcijevih iona, mogu izazvati mitohondrijsko oticanje, tako da smanjuju membranski potencijal i stimuliraju disanje ovisno o propusnosti mitohondrijskog materijala kroz membranu.²

Nažalost, nemaju svi pacijenti koristi od auranofina jer je problem toksičnosti i dalje prisutan. Iz tog razloga, lijekovi s zlatom(I) trenutno se više koriste kao krajnja mjera liječenja teških slučajeva reumatoidnog artritisa.² Postoje različita objašnjenja o antireumatskom djelovanju zlata(I), a svode se na djelovanje superoksidnog iona, O^{2-} uz degradaciju proteina djelovanjem slobodnih radikala ili na inhibiciju stvaranja neželjenih antitijela.¹⁴

Auranofin se također koristi u klinici za liječenje psorijaze, juvenilnog reumatoidnog artritisa i nalazi se na kliničkom ispitivanju kao antiasmatik.¹⁴



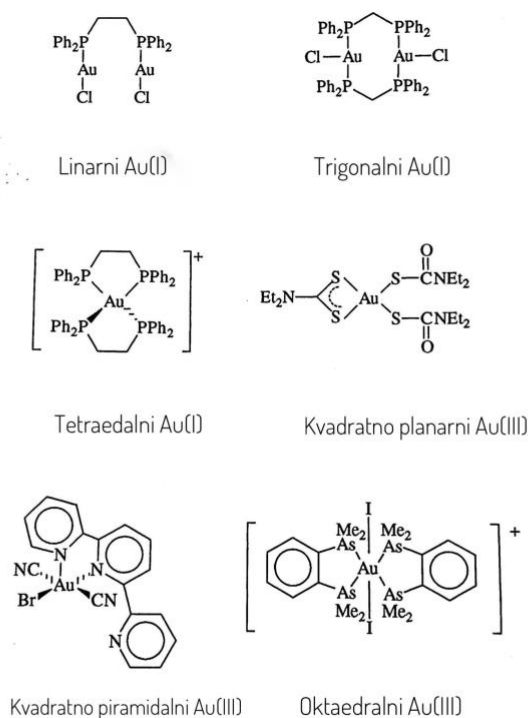
Slika 10. Strukturna formula Auranofina¹⁴ (Izvor: P.J. Sadler, E. S. Rodney, *Met.-Based drugs*, 1993, **1**, 107)

Zlato(I) ima vrlo visoki afinitet prema ligandima koji su π - akceptori kao što su fosfati i sulfati, a mali afinitet prema kisiku i dušiku nekog liganda. Lako disproporcionira u vodenoj otopini na Au i Au(0). U kemiji Au(I) geometrija s koordinacijskim brojem 2 ali moguća je trigonalna ili tetraedarska koordinacija (slika 11.).¹⁶

Prethodno spomenute glavni lijekovi zlata koje su u kemijskoj uporabi:

- (1) Zlato(I) tiolati kao što su: aurotiomalat, aurotioglukoza i aurotiopropanol sulfonat.
- (2) Kompleks: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glukopiranozid-S trietilfosfinzlato(I) (auranofin)

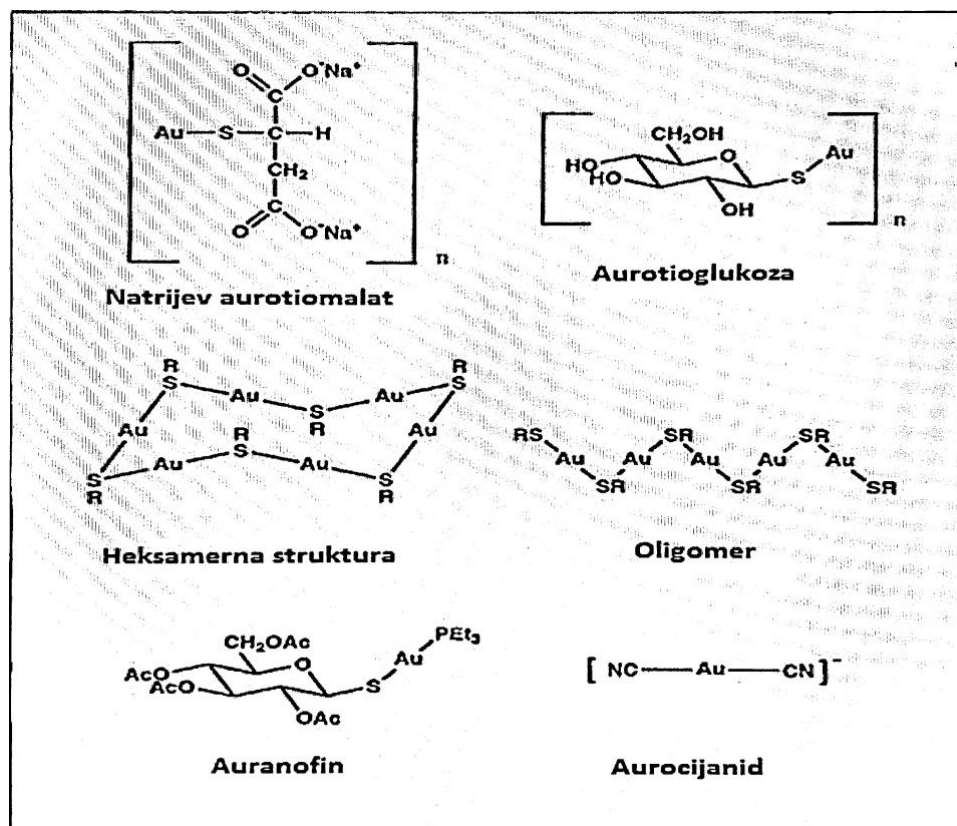
Auranofin ima dobro definiranu linearnu strukturu Au(I) s koordinacijskim brojem 2, dok su tiolati amorfne krutine koje sadrže tiolatne oligomere i prstene premoštene sumporom.¹⁶



Slika 11. Tipične strukture Au(I) i Au(III)¹⁴ (Izvor: P.J. Sadler, E. S. Rodney, *Met.-Based drugs*, 1993, **1**, 107)

Aurotiomalat pokazuje djelovanje anti-lišmanijaze (infekcija uzrokovana parazitom), dicijanoaurat(I) se koristi za liječenje AIDS-a zbog svoje sposobnosti brzog prodiranja u stanicu i niske toksičnosti, te bis(tioglukoza)zlatu(I) je namijenjen za djelovanje protiv virusa HIV-a, tako da inhibira replikaciju virusa, zbog interakcije zlata(I) s aminokiselinom cisteinom (Cys) na površini proteinske virusne ovojnice.³

Tri široko korištena zlatna lijeka (slika 12.), aurotiomalat, aurotioglukoza i auranofin, inhibiraju protein kinazu C. To je metaloenzim koji sadrži cink(II) vezan za cisteinske i histidinske ostatke enzima, a igraju ključnu ulogu u unutarstaničnoj transdukciji signala fosforiliranjem ostataka serina i treonina u proteinima. Inhibicija protein kinaze C predložena je kao mogući način mehanizama djelovanja za terapijsko antireumatsko liječenje.¹⁶



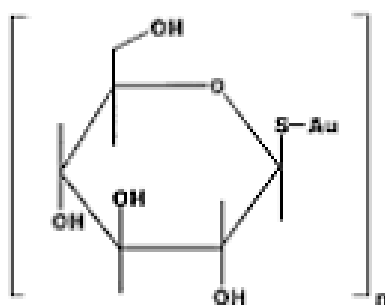
Slika 12. Primjer antiartrističnih lijekova zlata³ (Izvor: M. Stojić, *Kompleksni spojevi prijelaznih metala: lijekovi i otrovi*, Stručni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019.)

Aurotiomalat se velikim dijelom prenosi po tijelu preko serumskih proteina albumina.¹⁶ Nakon konzumiranja zlatnih lijekova preko 80% zlata je vezano za proteinski albumin.¹⁴

Albumin je glavni protein u krvnoj plazmi. Prisutan je u koncentraciji 0,63 mmol dm⁻³. Sastoji se od jednog polipeptidnog lanca koji ima 585 aminokiselina raspoređenih u tri velike helikalne domene. U svakoj domeni se nalazi šest disulfidnih mostova, osim u domeni I u kojoj nedostaje, pa u njoj cistein (Cys) ostaje sa slobodnom tiolnom skupinom (RSH) na poziciji 34. Vezanje Au(I) iz auranofina na slobodnu tiolnu skupinu pozicije 34, može izazvati strukturnu promjenu u kojoj cistein-34 prelazi iz unutrašnjosti domene na vanjsku stranu, dok susjedna aminokiselina prolin (Pro) na poziciji 35, prelazi iz vanjske strane domene u unutrašnjost.³ Kinetička su istraživanja pokazala da reakcija albumina s auranofinom u plazmi, pokazuje

reakciju prvog reda u odnosu na albumin i nultog reda u odnosu na auranofin. Reakcija se brzo odvija tako da auranofin ima kratko vrijeme poluživota u plazmi.³

Reakcije izmjene koje uključuju cijanid također su od fiziološke važnosti. Pušenje je pokazalo da povećava unos zlata u crvena krvna zrnca.¹⁴ To se može pripisati udisanju HCN koji se nalazi u dimu. Cijanid reagira s aurotiomalatom stvarajući kompleks miješanih liganda $[\text{Au}(\text{CN})(\text{tm})]^-$, i zatim metabolički zlatni lijek $[\text{Au}(\text{CN})_2]$. Potonji kompleks lako preuzima crvene krvne stanice, dok aurotiomalat ne. $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ otkriven je kao metabolit u urinu pacijenata liječenih i aurotiomalatom i auranofin.¹⁴ Primjer, 36% zlata u uzorku urina pacijenta (pušača) liječenog Solganolom (slika 13.) je bio prisutan kao $[\text{Au}(\text{CN})_2]$. $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ je uobičajeni metabolit za sve zlatne antiartrističke komplekse. Budući da je cijanid također prirodni metabolit (pretvoren u SCN u jetri) može igrati važnu ulogu u djelovanju zlata i nekih drugih metalolijekova.¹⁴



Slika 13. Strukturna formula Solganola¹⁸ (Izvor:<http://www.speciation.net/Glossary/solganol-;639>)

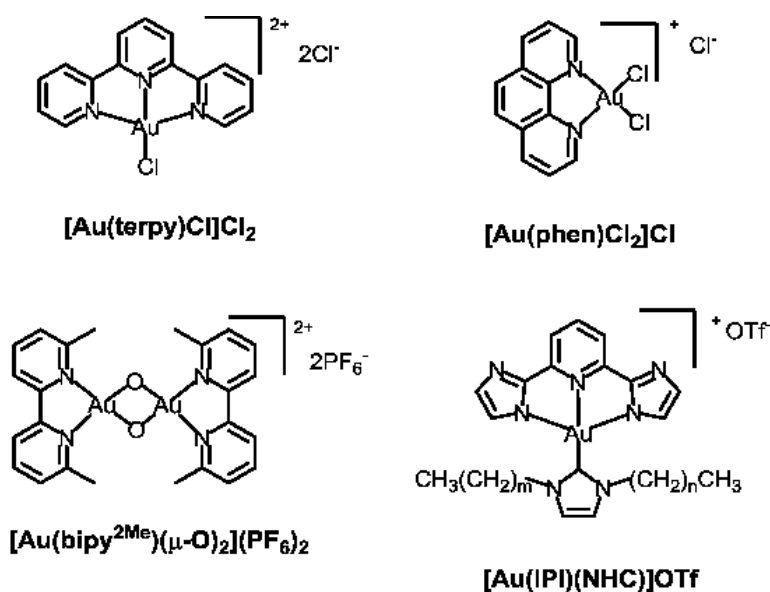
Au(III) ima visok redukcijski potencijal i nije stabilan stoga se tek kasnije počela istraživati njegova kemija.² Izoelektronski je s Pt(II) i kompleksi tetrakoordinatnog Au(III) imaju isto kvadratnu geometriju kao cisplatin koji služi kao antikancerogena tvar, stoga se krenula istraživati antikancerogena aktivnost spojeva Au(III).²

Moglo bi se pretpostaviti da biološko djelovanje kompleksa zlata(III), konkretno njihova antitumorska aktivnost je možda uzrokovana izravnom interakcijom s DNA.² Au(III) ditiokarbamatni kompleks se pokazao da znatno inhibira rast tumora dojke jer inhibira

proteasome te tako inducira apoptozu.² Prvi obećavajući rezultat dobiven je s Au(III) kompleksom s 2-[(dimetilaminom)metil]fenil] ligandom. Ovi kompleksi su pokazivali citotoksične učinke protiv nekoliko ljudskih tumora koji su otporni na cisplatin.² Također derivati zlata(III) [Au(DMDT)X₂] i [Au(ESDT)X₂] (gdje je X = Cl, Br; DMDT = N,N-dimetilditiokarbamat; ESDT = etilsarkozinditiokarbamat), su pokazali četiri puta veću citotoksičnost od cis-platina.¹⁹

Au(III) kompleksi, [Au(en)₂]Cl₃, [Au(dien)Cl]Cl₂, [Au(ciklam)] (ClO₄) Cl₂, [Au(terpy)Cl]Cl₂ i [Au(phen)Cl₂]Cl, (slika 14.) se koriste u liječenju raka jajnika (koji je inače otporan na cisplatin).²

Relativni poredak citoksičnosti kompleksa je: Au(terpy) >> Au(phen) > Au(en), Au(dien) >> Au(ciklam).²



Slika 14. Struktura Au(terpy) i Au(phen)¹⁷ (Izvor:

https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-goldIII-complexes-containing-NN-NNN-or-NNNN-ligands_fig10_274966303)

Međutim zlato(III) također inducira antitijela u organizmu. Lijekovi zlata(I) proizvode toksične nuspojave putem oksidacije u Au(III), na primjer u lizosomima. Proteini ili peptidi postaju modificirani zlatom(III) i stvaraju T-limfocite (bijele krvne stanice) i neželjene imunološke

reakcije. Zbog porasta broja T-limfocita razvijaju se toksične kožne reakcije na zlato.¹⁴ Auranofin također potiče širenje T limfocita.¹⁴

S obzirom na to da su neki lijekovi zlata već u upotrebi u medicini, iznenađujuće je da njihovi mehanizmi djelovanja još uvijek nisu objašnjeni. Ubrzo nakon konzumiranja lijekova zlata(I), počnu se stvarati farmakološki aktivne vrste. Pokazalo se da unutar 20 minuta nakon primjene auranofina, zlato(I) se veže za proteine u serumu i reagira s albuminom.² Kompleksi zlata(III) vežu se na serumski albumin čineći vrlo stabilne adukte koje se mogu ukloniti samo dodavanjem liganada kao što je cijanid.²

Kompleksi zlata (I) fosfina su obećavajući antitumorski lijekovi, posebno kao dopune drugim lijekovima koji su već u kliničkoj uporabi, no potrebno je još istražiti njihov razvoj za daljnje liječenje.² Bolje razumijevanje fiziološke obrade spojeva zlata omogućit će daljnji razvoj u novih antikancerogenih lijekova, povećanje učinkovitosti i bolju kontrolu tih spojeva.²

§ 3. SPOJEVI ŽIVE KAO OTROVI

3.1. Živa

Živa (Slika 15.) je element 12. skupine Periodnog sustava elemenata, atomskog broja 80, elektronske konfiguracije $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^2$. To je sjajni, srebrno bijeli metal koji je hlapljiva tekućina pri sobnoj temperaturi, a karakterizira ju velika napetost površine. Najteža je tekućina, otapa mnoge metale i s njima stvara legure – amalgame (osim sa željezom), kemijski je otporna gotovo poput plemenitih metala (ima pozitivan standardni elektrodni potencijal).²⁰



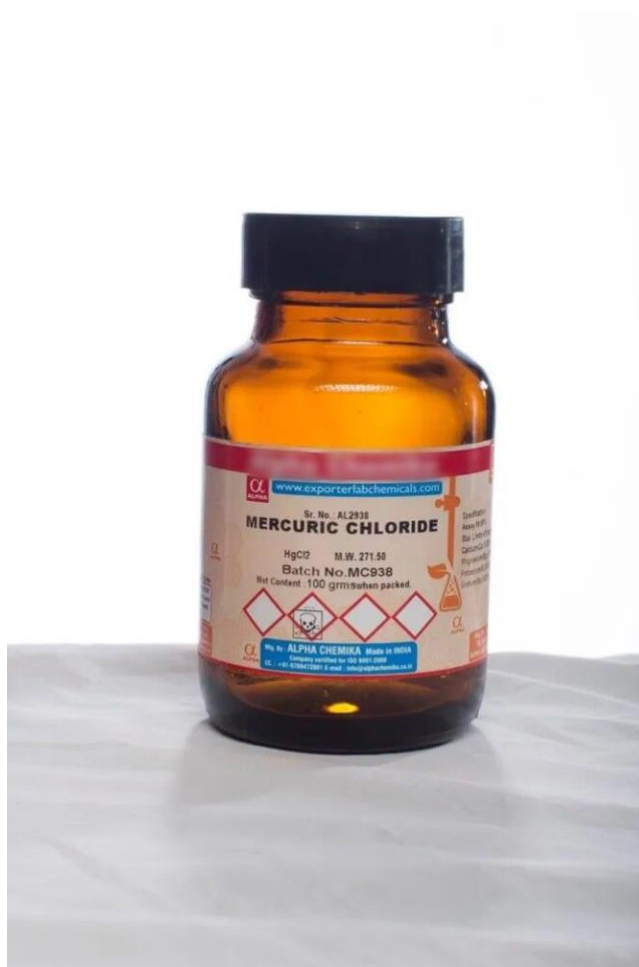
Slika 15. Živa²¹ (Izvor:

<https://www.bing.com/images/search?q=Mercury+Metal&form=RESTAB&first=1&tsc=ImageHoverTitle>)

Toksični učinak vezan je za anorganske, a poglavito organoživine spojeve. Osim vrste spoja, na toksičnost utječe i oksidacijsko stanje žive (+I ili +II). Anorganski spojevi žive(II) su toksičniji od analognih spojeva žive(I), jer su bolje topljivi u vodi (npr. HgCl_2 i Hg_2Cl_2) i brže se apsorbiraju kroz probavni trakt. Osim toga, spojevi žive(II) su skloniji kompleksiranju, nego spojevi žive(I) koja postoji u anorganskim spojevima samo kao dikation Hg_2^{2+} .²² Anorganski spojevi žive uključuju živin sulfid HgS i živin klorid HgCl_2 . Organski živini spojevi uključuju metil živu CH_3Hg , živin acetat $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, metil živin klorid CH_3ClHg , dimetil živu $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ i fenilživin acetat $\text{C}_6\text{H}_5\text{HgO}_2$.²²

Toksičnost žive, poglavito njezinih alkilnih i arilnih derivata zasniva se na: lipofilnosti (lagan prolazak kroz moždane membrane) i tiofilnosti (sklonost stvaranju izrazito stabilnih Hg-S kovalentnih veza sa –SH skupinama aminokiselina u tijelu i time sprječavanju funkcije odgovarajućih proteina u organizmu).²⁰

Prije otkrića antibiotika živa se upotrebljavala kao lijek protiv sifilisa u formi sirupa živinog oksida HgO.²⁰ Donedavno se živin(II) klorid (HgCl₂) upotrebljavao za dezinfekciju, a danas još uvijek za liječenje spolne bolesti sifilisa. Kalomel (Hg₂Cl₂) se koristi kao purgativ (slika 16.).²⁰



Slika 16. Živin(II) klorid²⁵ (Izvor: <https://www.indiamart.com/proddetail/mercuric-chloride-22411973033.html>)

Taloženje i apsorpcija aerosola anorganske žive ovisi o veličini čestica, topljivosti itd. 10–15% oralne, netoksične doze žive apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta u odraslih i zadržava se u tjelesnim tkivima. Izlučivanje apsorbiranih anorganskih spojeva žive uglavnom se odvija putem urina i stolice, a poluvrijeme detoksikacije cijelog tijela kod odraslih je oko 40 dana.²³ Anorganski spojevi dvovalentne žive su korozivni otrovi. Akutne jednokratne oralne doze mogu izazvati tešku gastrointestinalnu toksičnost i sistemski šok. Može doći do naknadne smrti zbog zatajenja bubrega. Međutim, izvješća o učincima na zdravlje zbog kronične izloženosti anorganskim spojevima žive su rijetka.²³

Dokazano je da profesionalna izloženost živinom oksidu oštećuje periferni živčani sustav. Izloženost anorganskim spojevima dvovalentne žive kao i Hg⁰ poznato je da proizvode akrodiniju ("ružičastu bolest") kod osjetljive djece (slika 17.).²⁰

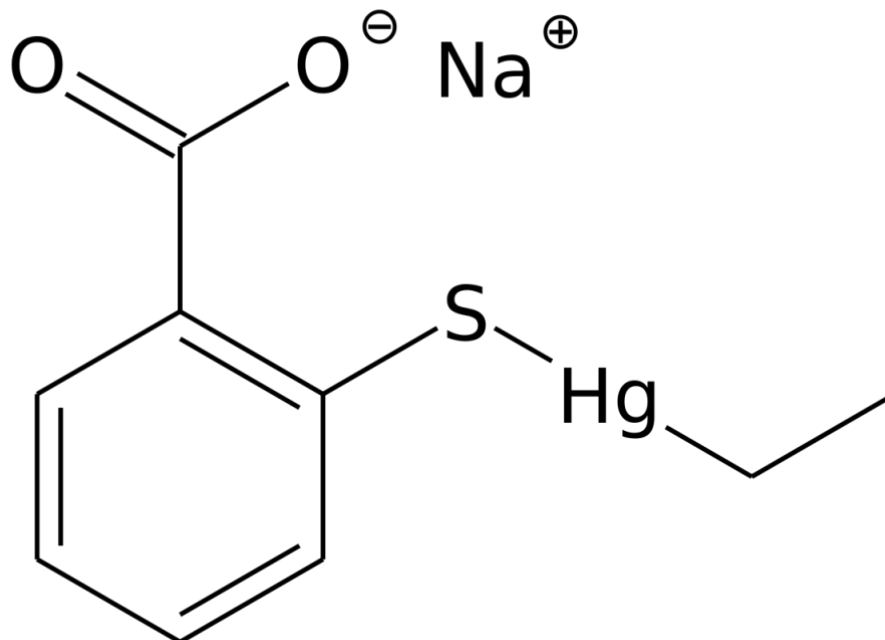


Slika 17. Akrodinija²⁶ (Izvor: <https://thyroidgland.ru/hr/prevention/zabolevanie-reino-simptomiy-chem-sindrom-reino-otlichaetsya-ot/>)

Merkurijalizam je otrovanje živom, a posljedica je trajne izloženosti živinim parama ili živinim spojevima u laboratoriju. Udisanjem živinih para dolazi do oštećenja živčanog sustava, a kao posljedica može se pojaviti Alzheimerova bolest.²⁰ U organizmu živu vežu proteini preko tiolne skupine (-SH) slobodne molekule cisteina. Tijekom trovanja živinim parama, u početku se živa brzo izlučuje iz organizma urinom, a potom se brzina smanjuje.²⁰

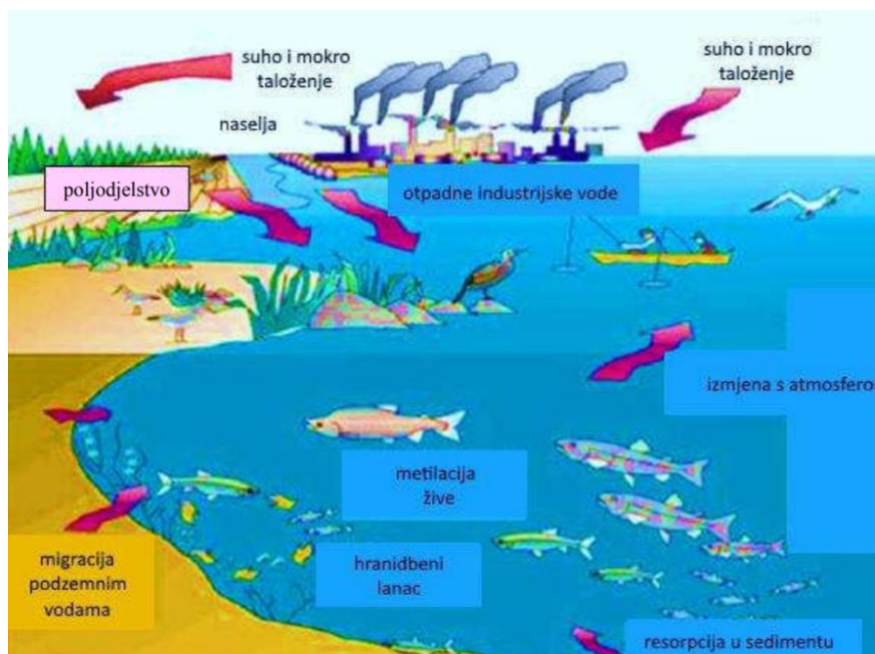
Erupcija vulkana, erozija tla samo su neki od primjera oslobađanja žive u prirodi, a tada se ona nakuplja i metabolizira u biosferi.²⁰

Živini spojevi imaju antibakterijska i antifungalna svojstva, zato se koriste kao konzervansi ili antiseptici u bojama, kozmetici, lijekovima i cjepivima. Najpoznatiji organoživini spojevi kao fungicidi su fenilživin acetat ($C_6H_5HgOCOCH_3$) i fenilživin klorid (C_6H_5HgCl).²⁰ Timerosal (slika 18.) sadrži živin spoj koji se koristi kao konzervans kod hepatitisa B, difterije, acelularnih cjepiva protiv pertusisa i tetanusa. Upotreba žive u cjepivima je još upitna. Kreme i sapuni za izbjeljivanje kože, u siromašnim zemljama, su poznati izvor kroničnog trovanja živom.²⁴



Slika 18. Strukturna formula timersala²⁷ (Izvor: <https://sh.wikipedia.org/wiki/Tiomersal>)

Pošto se živa često nalazi u fungicidima i pesticidima kojima čovjek tretira svoje plodove shodno tome ju unosi u svoj organizam hranom (Slika 19.). Elementarna živa prolazi kroz tjelesne barijere zbog dobre topljivosti u mastima te se skladišti u bubrezima, mozgu, srcu i jetri. Također se dobro skladišti na kosi jer se veže za proteine.²⁸

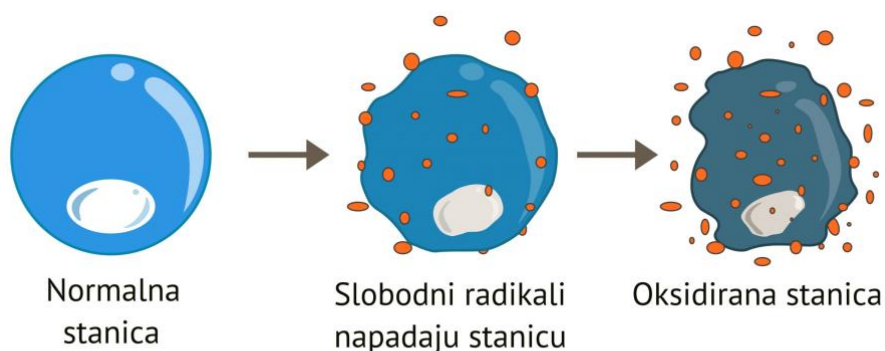


Slika 19. Onečišćenje okoliša živom i njezinim spojevima²⁸ (Izvor: T. Sofilić, *Ekotoksikologija*, Metalurški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, 17-19)

Kritični organi kod akutnog trovanja živinim parama su pluća. Akutno trovanje se razvija kada se udahnu velike količine žive, što može dovesti do akutnog bronhitisa i upale pluća, te zatajenje disanja.²⁴ Kod kronične izloženosti živinim parama prvenstveno je pogođen središnji živčani sustav. Najraniji simptomi uključuju slabost, glavobolju i bol u udovima, a popraćeni su upalom sluznice i desni, gubitka zuba, suhoćom usne šupljine i zatajenja bubrega.²⁴

Jedan od prvih molekularnih mehanizama opisanih koji objašnjava genotoksične posljedice žive bio je oksidativni stres (oštećenje DNA uzrokovano djelovanjem slobodnih radikala koje stvara metal, slika 20.).²⁴ Slobodni radikali su visoko reaktivne kemijske vrste koje, osim svoje važne fiziološke uloge također mogu izazvati oštećenje DNA i posljedično, oštećenje stanica koje vode kancerogenim procesima. Spojevi žive mogu izazvati oštećenje stanica povećanjem razine rosova.²⁴

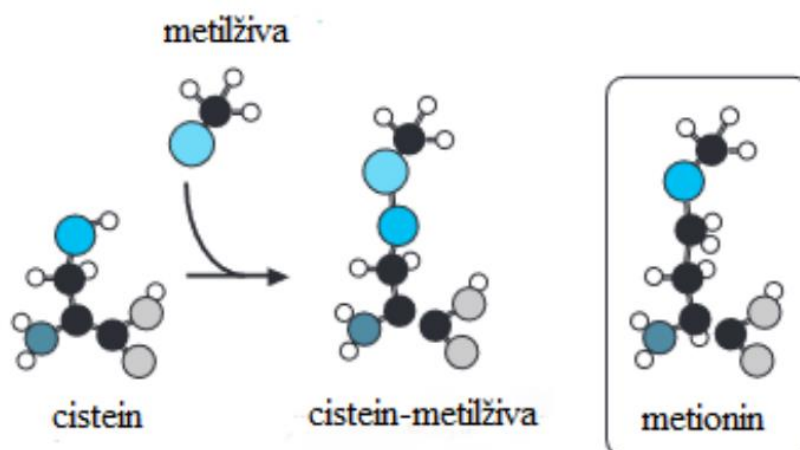
Oksidacija i odumiranje stanice



Slika 20. Oksidativni stres²⁹ (Izvor: <http://kucazdravlja.hr/novosti/kako-antioksidansi-djeluju-na-proces-starenja-koze/>)

Metilživa HgCH_3 je glavni oblik žive u okolišu i glavni oblik koji se nakuplja u životinjskom i ljudskom organizmu. Ulazi u hranidbene lance i kruži biosferom. S vodenih površina i tla isparava u atmosferu i ponovo se taloži u vodi i tlu. Veći dio se taloži u mulju koji je toksičan kao sredstvo za gnojidbu tla te uzgoj voća i povrća.³⁰

S vremenom dolazi do povećanja koncentracije živinih spojeva u vodi, pretežito metilžive, što je opasno za čovjeka jer njegova prehrana uključuje i morske organizme kojima se postepeno truje. Metilživa veže se na cistein prilikom čega nastaje cistein-metilživa (slika 21.) koja je strukturno veoma slična metioninu i iz tog razloga može prolaziti kroz staničnu membranu. Posljedice trovanja žive na ovaj način je kronični umor, gubitak pamćenja i oštećenje unutarnjih organa, a nekada čak i smrt. Ovaj način trovanja živom naziva se Minamata sindrom čije ime potječe od Minamata zaljeva u Japanu gdje se dogodilo prvo masovno trovanje živom.²⁸



Slika 21. Vežanje metilžive na cistein te usporedba strukture cistein-metilžive sa metioninom²⁸ (Izvor: T. Sofilić, *Ekotoksikologija*, Metalurški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, 17-19)

Metilživa reagira sa sulfhidrilnom skupinom po cijelom tijelu, stoga potencijalno ometa funkciju bilo koje stanične strukture. Vjeruje se da živa ometa transkripciju DNA i sintezu proteina, uključujući sintezu proteina u razvoju mozga, uništavanjem endoplazmatskog retikuluma i nestankom ribosoma.³¹ Dokazi ukazuju na poremećaj brojnih substaničnih elemenata u središnjem živčanom sustavu i drugim organima te u mitohondrijima; također su opisani nepovoljni učinci na sintezu hema, uništavanje stanične membrane na mnogim mjestima, poremećaj neurotransmitera i stimulacije neuralnih ekscitoksina, što dovodi do oštećenja mnogih dijelova mozga i perifernog živčanog sustava (Slika 22.).³¹

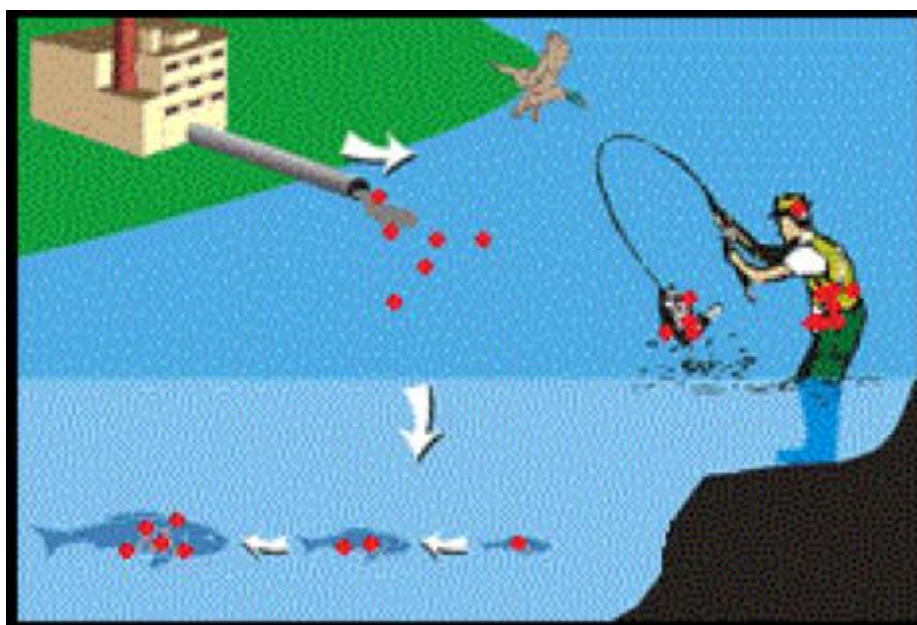


Slika 22. Oštećenje perifernog živčanog sustava³⁴ (Izvor:

<https://www.adiva.hr/zdravlje/neurologija/periferna-neuropatija-uzroci-simptomi-i-lijecenje/>)

Metilživa također je povezana sa smanjenjem aktivnosti antitijela što pogoduje autoimunosti. Afinitet žive prema sulfhidrilnim skupinama mitohondrijskog oksidativnog fosforilacijskog kompleksa povezan je s razaranjem mitohondrijskih membrana što pridonosi sindromu kroničnog umora.³¹

Dimetilživa ($(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$) je zapaljiva, bezbojna tekućina, neurotoksin kao i metilživa. Slatkast miris ukazuje da je količina kojoj je netko izložen prevelika. Apsorpcija 0,001 ml dimetilžive predstavlja fatalnu dozu. Ima linearnu strukturu koja ekspresno prolazi kroz moždane barijere i izraženu tendenciju bioakumulacije (nakupljanje metala, slika 23.).²⁰ Zbog liofilnosti i stvaranja kompleksa sa cisteinom, prolazi lako iz krvi u moždane membrane, ali se zbog tendencije akumulacije vrlo teško uklanja iz organizma. Vrlo brzo prođe kroz lateks i PVC te se apsorbira kroz kožu. Sigurna zaštita su visokootporne višeslojne rukavice u kombinaciji s neoprenskim rukavicama, te rad u dobro prozračenom prostoru.²⁰



Slika 23. Bioakumulacija žive³⁵ (Izvor: <http://ekoblog.info/bioakumulacija-biomagnifikacija/>)

Kiselina (DMSA) je bezbojna kruta tvar sa dvije karboksilne i dvije tiolne skupine gdje se preko tiolnih skupina veže na metal, a one kod kompleksiranja ioniziraju. DMSA predstavlja

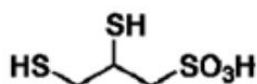
najučinkovitiji ligand kada se radi o izbacivanju žive iz jetre, kostiju, mozga, pluća, slezene i bubrega. Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FAD), 1992. godine DMSA je klasificiran kao siguran lijek i kupuje se u ljekarnama bez recepta.²⁰

Jednom kada se apsorbira, elementarna živa i njeni anorganski spojevi stupaju u oksidacijsko–redukcijski ciklus. Elementarna živa se oksidira do dvovalentnih anorganskih kationa u eritrocitima i plućima. Apsorbirani dvovalentni kation od izloženosti živinim spojevima reducira u metalni ili jednovalentni oblik i oslobađa se kao izdahnuti elementarna živina para. Jednom udahnuta u pluća, pare elementarne žive brzo ulaze u krvotok. Otopljene pare mogu brzo oksidiraju u eritrocitima, u njihov anorganski dvovalentni oblik, pomoću vodikovog peroksida i katalaze.³² Vjeruje se da stopa oksidacije ovisi o koncentraciji katalaze u tkivu, proizvodnji vodikova peroksida i dostupnosti živinih para na mjestu oksidacije. Utvrđeno je da stimulacija proizvodnje vodikovog peroksida u crvenim krvnim stanicama povećava unos živine pare u eritrocite. Ovaj put oksidacije elementarne žive može se inhibirati etanolom, jer je etanol kompetitivni supstrat za vodikov peroksid i stoga može blokirati unos žive u eritrocite.

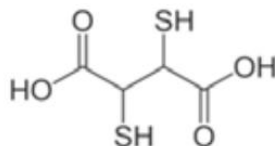
32

U slučaju trovanja živom (a i drugim teškim metalima) provodi se kelatacijska terapija na osnovi izrazite sklonosti iona Hg^{2+} kao i alkilživinih i arilživinih kationa da stvaraju kompleksne spojeve.²⁰

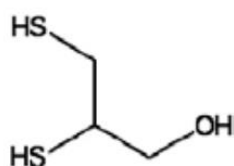
Kelatacijska terapija zasniva se na unošenju tvari u organizam koje će vezati ion Hg^{2+} Protuotrovi, u ovim slučajevima su ligandi - spojevi koji se vežu za katione metala (poput kliješta raka) dajući koordinacijske spojeve.²⁰ Molekule koje djeluju u primjeni kelatacijske terapije ponajčešće sadrže već spomenute tiolne skupine s kojima živa stvara jaku kovalentnu vezu, a nastali kompleks izlučuje se iz organizma urinom što ima popratnu pojavu oštećenja bubrega. Kelatacijska terapija provodi se infuzijom ili hemodijalizom. Najpoznatiji ligandi (slika 24.) koji lako kelatiraju živu su: dimerkaprol (BAL), dimerkaptopropan sulfonat (DMPS) i dimerkaptojantarna kiselina (DMSA), a kelatni kompleksi se odlikuju velikom stabilnošću.²⁰



dimerkaptopropan sulfonat (DMPS)



dimerkaptosukcinska kiselina (DMSA)



dimerkaprol (BAL)

Slika 24.. Strukturne formule liganada koji se koriste u kelatacijskoj terapiji pri trovanju živom²⁰ (Izvor: G. Pavlović, S. Siketić, *Kemijski aspekti ekotoksikologije žive i njezinih spojeva*, 2010, **53**, 1)

Općenito, doza manja od 0,5 grama topljivih živinih spojeva može biti kobna pri trovanju. Trovanja živom u krvi javljaju se pri koncentraciji 3-11 µg na 100 ml, a najveća dopuštena koncentracija organoživih spojeva u zraku je 0,01 mg/m³. Istraživanja procjenjuju da ukupni unos žive iz svih prehrambenih proizvoda varira između 6500 i 13 000 ng.²³

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. D. Grdenić, *Molekule i kristali*, Školska knjiga, Zagreb, 1987
2. V. Milacic, D. Fregona, Q.P. Dou, *Histol Histopathol.*, 2008, **23**, 101
3. M. Stojić, *Kompleksni spojevi prijelaznih metala: lijekovi i otrovi*, Stručni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
4. <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/v/spojevi.html> (datum pristupa 15.8.2022.)
5. R. Katava, *Kompleksni spojevi vanadija s derivatima 2- benzotiazolilhidrazona*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2020.
6. C.J. Pessoa, S. Etcheverry, D. Gambino, *Coord. Chem. Rev.*, 2015, **301**, 24
7. A.M. Evangelou, *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, **42**, 249
8. D. Sanna, V. Ugone, G. Micera, P. Burgylo, L. Biro, E. Garribba, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 8950
9. https://en.wikipedia.org/wiki/Vanadocene_dichloride#/media/File:Vanadocene_dichloride.png (datum pristupa 15.8.2022.)
10. M. Aureliano, *Dalton Trans.*, 2009, **42**, 9093
11. T. W. Elliot, N. Miti, L. R. Gahan, L. W. Guddat, G. Schenk, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2006, **17**, 1558
12. <https://bs.delachieve.com/vanadij-hemijski-element-povijest-imena-struktura-atoma-valentni/> (datum pristupa 10.9.2022.)
13. A. Garcia, L. Noriega, *Inorganics*, 2021, **9**, 67
14. P.J. Sadler, E. S. Rodney, *Met.-Based drugs*, 1993, **1**, 107
15. <https://www.fxstreet.cz/mitrade-zlato-jakou-cenu-ma-nevedomost.html> (datum pristupa 23.8.2022.)
16. S.L. Best, P.J. Sadler, *Gold Bull*, 1996, **29**, 87
17. https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-goldIII-complexes-containing-NN-NNN-or-NNNN-ligands_fig10_274966303 (datum pristupa 1.9.2022.)
18. <http://www.speciation.net/Glossary/solganol-:639> (datum pristupa 23.8.2022.)
19. F.K Keter., I.A. Guzei, M. Nell, E. Werner, J. Darkwa, *Inorg. Chem.*, 2014, **53**, 2058
20. G. Pavlović, S. Siketić, *Kemijski aspekti ekotoksikologije žive i njezinih spojeva*, 2010, **53**, 1
21. <https://www.bing.com/images/search?q=Mercury+Metal&form=RESTAB&first=1&tsc=ImageHoverTitle> (datum pristupa 12.7.2022.)
22. https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-12/mercury-compounds_12-3-2021_final.pdf (datum pristupa 1.9.2022.)

23. [https://www.euro.who.int/ data/assets/pdf file/0004/123079/AQG2ndEd_6_9Mercury.PDF](https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/123079/AQG2ndEd_6_9Mercury.PDF) (datum pristupa 1.9.2022.)
24. A. Osinka, K. Pasternak, *Indian J Occup Environ Med*, 2010, **14**, 45
25. <https://www.indiamart.com/proddetail/mercuric-chloride-22411973033.html> (datum pristupa 10.9.2022.)
26. <https://thyroidgland.ru/hr/prevention/zabolevanie-reino-simptomy-chem-sindrom-reino-otlichaetsya-ot/> (datum pristupa 10.9.2022.)
27. <https://sh.wikipedia.org/wiki/Tiomersal> (datum pristupa 23.8.2022.)
28. T. Sofilić, *Ekotoksikologija*, Metalurški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, 17-19
29. <http://kuczdravlja.hr/novosti/kako-antioksidansi-djeluju-na-proces-starenja-koze/> (datum pristupa 23.8.2022.)
30. S. Mudrovičić, *Toksičnost metalnih iona prisutnih na tekstilu*, 2014, **4**, 54
31. R.A. Bernhoft, *J Environ Public Health*, 2012, **2012**, 10
32. J. F Risher., *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*, 2003, World Health Organization & International Programme on Chemical Safety.
33. <https://krenizdravo.dnevnik.hr/zdravlje/reumatoidni-artritis-simptomi-lijecenje-i-prehrana> (datum pristupa 10.9.2022.)
34. <https://www.adiva.hr/zdravlje/neurologija/periferna-neuropatija-uzroci-simptomi-i-lijecenje/> (datum pristupa 10.9.2022.)
35. <http://ekoblog.info/bioakumulacija-biomagnifikacija/> (datum pristupa 10.9.2022.)