

УДК 54.04

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ В СИСТЕМЕ $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$

М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова, С.С. Рясенский

Тверской государственный университет
Кафедра неорганической и аналитической химии

Методом потенциометрического титрования исследована система при ионной силе фонового электролита NaCl 0.1 М и температуре 37 °С, основными компонентами которой, являются частицы: Ce^{3+} , Hep^{4-} .

Проведено математическое моделирование исследуемой системы на основе полученных рН-метрических данных. Составлена компонентная матрица для исследуемой системы; рассчитан логарифм константы образования для комплексной формы $[\text{CeHep}]$.

Ключевые слова: гепарин, РЗЭ, константа устойчивости, математическое моделирование, смешаннолигандные комплексы, рН-метрия.

DOI 10.26456/vtchem2019.2.9

Природный гепарин является полимером с молекулярной массой в диапазоне от 3 до 30 кДа, но средняя молекулярная масса для коммерческих препаратов высокомолекулярного гепарина, в большинстве случаев, составляет 12 - 15 кДа [1].

Гепарин – это гликозаминогликан, состоящий из вариабельно сульфатированного повторяющегося дисахаридного звена. Наиболее часто встречается мономерное звено 2-О-сульфатированной идуроновой кислоты и 6-О-сульфатированного N-сульфатированного глюкозамина, IdoA (2S) - GlcNS (6S) (рис. 1).

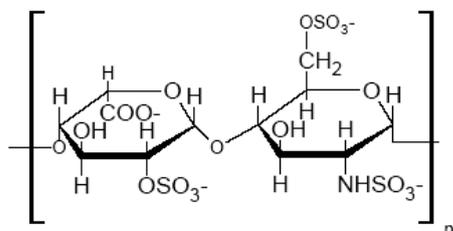


Рис. 1. Структурная формула мономерного звена гепарина

По экспериментальным данным 85 и 75 % гепаринатов, полученных из легких говядины и из слизистой оболочки кишечника свиньи соответственно, представляют собой IdoA (2S) - GlcNS (6S). Далее все расчеты и структурные предположения будут выполнены в предположении, что полимерная цепь построена из таких мономерных звеньев [1].

Так как гепарин является эффективным и нетоксичным антикоагулянтом, он имеет широкое распространение в медицинской практике [2]. Несмотря на то, что гепарин относится к одной из наиболее изученных в химическом отношении молекул нашего организма, исчерпывающей информации об его биологической активности и роли в биохимических процессах, протекающих в живых системах все еще нет.

При попадании в кровь сложноэфирные и амидсульфатные группы депротонируются и при взаимодействии с положительно заряженными противоионами образуют соли гепарина.

Наличие в структуре полимерной цепи гепарина достаточно большого количества кислородсодержащих донорных группировок (сульфатные и карбоксильные группы, гликозидные атомы кислорода, гидроксильные группы), а также сульфамидных групп определяет широкие координационные возможности этого соединения. Анализируя структуру мономерного звена гепарина, приведенную на схеме выше, можно предположить, что дентатность такого лиганда должна быть достаточно высокой, и быть равной, как минимум, четырем [2, 3].

Лантаноиды, в том числе и Се, оказывают различное физиологическое воздействие на растения и животных и в основном считаются низкотоксичными [4].

Существует гипотеза, что в живых организмах редкоземельные элементы выполняют одинаковую функцию с кальцием. Из-за этого они и скапливаются в органах, содержание кальция в которых больше по сравнению с остальными. В грунтах содержание РЗЭ достигает 0,24 %. Из грунтов данные элементы попадают в растения. Наблюдается повышенное содержание в люпине, сахарной свёкле, чернике, разных водорослях и некоторых других растениях. В молоке, крови и костях животных, выявлено присутствие металлов цериевой группы [5].

На данный момент использование лантаноидов в медицине принимает все больший размах. Фармакологические свойства лантаноидов таковы, что их содержание в организме снижает кровяное давление, уровень холестерина и глюкозы, уменьшает аппетит, препятствует свертыванию крови и предотвращает атеросклероз у подопытных животных. Потенциальное преимущество использования веществ в медицине с такими фармакологическими свойствами заставляет все больше исследователей обратить на них свое внимание. Некоторые комплексы лантаноидов оказывают противовоспалительное воздействие; например, флогодин (англ. phlogodyn) довольно широко применяется в Венгрии [6].

Анализируя свойства лантаноидов, стоит подчеркнуть их высокую антикоагулянтную активность. При внутривенном введении растворов солей РЗЭ эффект наступает практически мгновенно и продолжается в убывающей степени около суток [7].

На основе вышеизложенных фактов понятно, что необходимо тщательное и более полное исследование комплексообразования РЗЭ (Ce^{3+}) с гепарином. Последнее обеспечит безопасное применение антикоагулянтной терапии гепарином, снизит риски, повысит эффективность и удешевит процесс лечения.

В данной работе для изучения химических равновесий в системах, содержащих гепарин и ионы Ce^{3+} использовался стандартный фармакологический раствор гепарина (12000 Да) в форме тетранатриевой соли, производства РУП «Белмедпрепараты» - каждый миллилитр такого раствора содержал 5000 ЕД (1 ЕД = 0,0077 мг гепарина) или 38.5 мг соли [8].

Титрант — раствор 0.05 N соляной кислоты, который готовили из фиксаля на кипяченной бидистиллированной воде с последующим установлением коэффициента поправки по ГОСТ 25794.1-83.

Раствор 0.102 М хлорида церия (III) готовили растворением из навески ее кристаллогидрата в бидистиллированной, кипяченой воде. Полученный раствор был стандартизирован по ГОСТ 10398-2016.

Для приготовления «рабочего» раствора в колбу на 100 мл были добавлены 2 мл 5000 ЕД гепарина и 1.2 мл Ce^{3+} , навеска фонового электролита NaCl («ч.д.а.») для поддержания постоянной ионной силы 0.1 М. После чего раствор довели по объему бидистиллированной, кипяченой водой до 100 мл и опускали в ультратермостат UTU-2/77 на 15 минут, далее приступали к титрованию.

Измерения значений рН проводили с помощью И-160МП, укомплектованного измерительным комбинированным электродом ЭСЛК-01.7 «Аквилон» и автоматическим термокомпенсатором ТКА-1000.1. Перед началом титрования была проведена калибровка рН-метра с помощью стандартных буферных растворов с величинами рН, равными 1.65 и 9.18, с учетом поправки на температуру.

Было учтено, что высокомолекулярный гепарин образует с ионами Ce^{3+} как монолигандные комплексы, так и смешаннолигандные (обуславливается рядом факторов: конформация полимерной цепи, стерические факторы), мономерное звено гепарина выступает в данном случае в качестве четырехдентатного лиганда [9].

По уравнению материального баланса и закона действующих масс для функции рН по базисным компонентам для всех имеющихся систем была составлена математическая модель. Расчеты моделей химических равновесий и определение соответствующих констант выполнены с помощью комплекса вычислительных программ New DALSFЕK (КСМ Soft, 2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования системы $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ было необходимо исследовать подсистему $\text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ при однотипных условиях (температура, объем, сила фонового электролита). Было сделано ряд допущений: мономерное звено гепарина IdoA (2S) - GlcNS (6S) взаимодействует с Ce^{3+} 1:1, дентатность гепарина равна 4, высокая плотность отрицательного заряда препятствует сворачиванию полимерной цепи в клубок. Кривая титрования обеих систем приведена на рисунке 2.

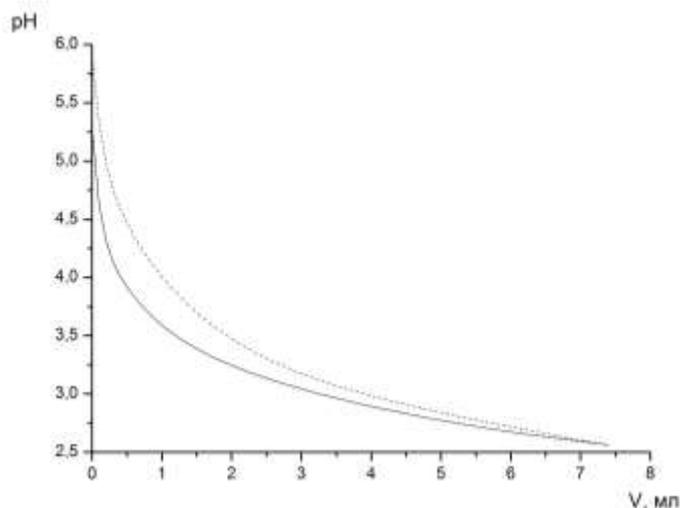


Рис. 2. Кривые титрования исследуемых систем. Температура 37°C , фоновый электролит 0.1 M NaCl . На графике пунктир – система $\text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$, линия – $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ ($C_{\text{Ce}^{3+}} = 1.26 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $C_{\text{Hep}^{4-}} = 1.26 \cdot 10^{-3} \text{ M}$)

На графике (рис. 1) видно достаточно заметное расхождение кривых титрования систем $\text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ и $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$, что может являться признаком образования комплексных форм в интервале pH приблизительно от 3 до 5.

При исследовании систем авторы тщательно следили за однородностью системы, так как термодинамическая модель, на которой работает комплекс вычислительных программ New DALSFEK (КСМ Soft, 2000), построена только лишь для гомогенных систем, оценка величин логарифмов констант образования комплексных форм в негомогенной системе будет неправомерной.

Возможностью образования полимерных гидроксокомплексов лантаноидов пренебрегли, так как такие формы существуют только в концентрированных растворах: $C_{\text{Ln}^{3+}}$ от 0.1 до 1.0 моль/л [8].

Авторы данной работы предполагали наличие в системе трех основных видов комплексных форм (кислой, средней и основной). Однако последняя, если и будет находиться в растворе, то в весьма незначительном количестве.

Спектр возможных молекулярных форм исследуемой системы Ce^{3+} - Hep^{4-} - H_2O задан расширенной компонентной матрицей стехиометрических коэффициентов этих форм в термодинамическом базисе H^+ , Ce^{3+} , Hep^{4-} (Таблица 1).

Таблица 1.

Компонентная матрица системы: Ce^{3+} - Hep^{4-} - H_2O .

№	Комплексная форма	$\lg(\beta_i)$	H^+	Ce^{3+}	Hep^{4-}	Источник
1	H^+	0	1	0	0	—
2	Ce^{3+}	0	0	1	0	—
3	Hep^{4-}	0	0	0	1	—
4	OH^-	-13.5	-1	0	0	[9]
5	$[\text{CeOH}]^{2+}$	-8.1	-1	1	0	[10]
6	$[\text{HHep}]^{3-}$	3.84 ± 0.04	1	0	1	наши данные
7	$[\text{CeHep}]^-$	4.20 ± 0.05	0	1	1	наши данные
8	$[\text{CeOHep}]^{2-}$	-2.21 ± 0.08	-1	1	1	наши данные

Для оценки адекватности математического моделирования авторы руководствовались величиной суммы квадратов отклонений, которая для системы CeCl_3 - Na_4Hep - H_2O составила 0.016, что может говорить о достаточно высокой достоверности результатов. Сходимость графиков моделирования и опыта можно посмотреть на рисунке 3.

В результате математического моделирования на основе данных рН-метрии были установлены следующие комплексные формы $[\text{HHep}]^{3-}$, $[\text{CeHep}]^-$, $[\text{CeOHep}]^{2-}$ и рассчитаны их логарифмы констант устойчивости (Таблица 1). Для $[\text{HHep}]^{3-}$ было установлено значение 3.84, которое совпадает с большинством литературных данных по этой формы. Система CeCl_3 - Na_4Hep - H_2O ранее не была изучена, однако полученные логарифмы констант для $[\text{CeHep}]^-$, $[\text{CeOHep}]^{2-}$ соответствуют ожидаемыми нами значениям (значения предполагались на основании данных из других работ, где были исследованы системы РЗЭ с ВМС гепарином) [8, 11].

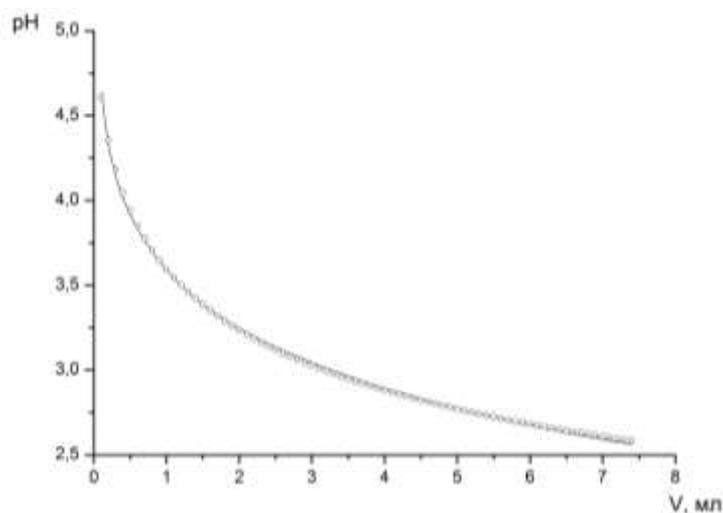


Рис. 3. Экспериментальная кривая титрования системы $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Nep} - \text{H}_2\text{O}$ — линия; кривая математического моделирования этой же системы в New DALSFEK (КСМ Soft, 2000) — точки

По данным математического моделирования было установлено, что образуется средний комплекс $[\text{CeNep}]^-$, который, вероятнее всего, будет преобладать в системе до $\text{pH} < 7$ (рис. 4). Также в системе образуется основной комплекс $[\text{CeOHNep}]^{2-}$, который на представленной концентрационной диаграмме только начинает образовываться и, предположительно, при $\text{pH} > 7$ будет находиться в системе в значимом количестве.

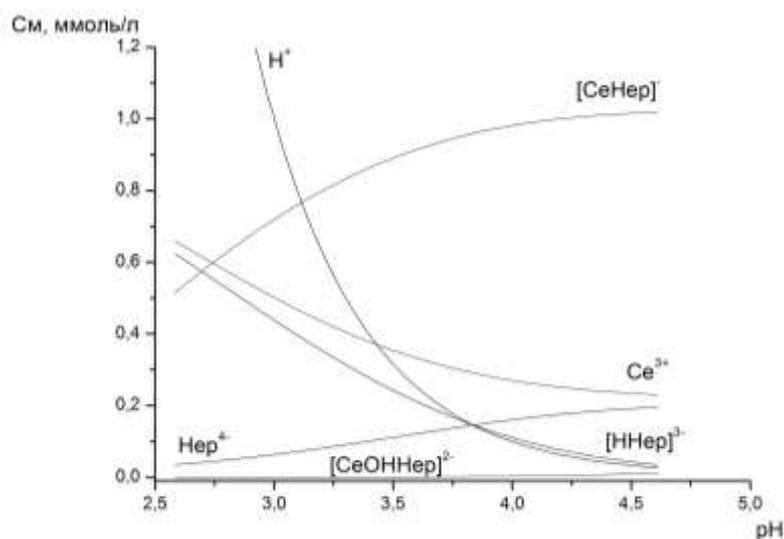


Рис. 4. Концентрационная диаграмма системы $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Nep} - \text{H}_2\text{O}$

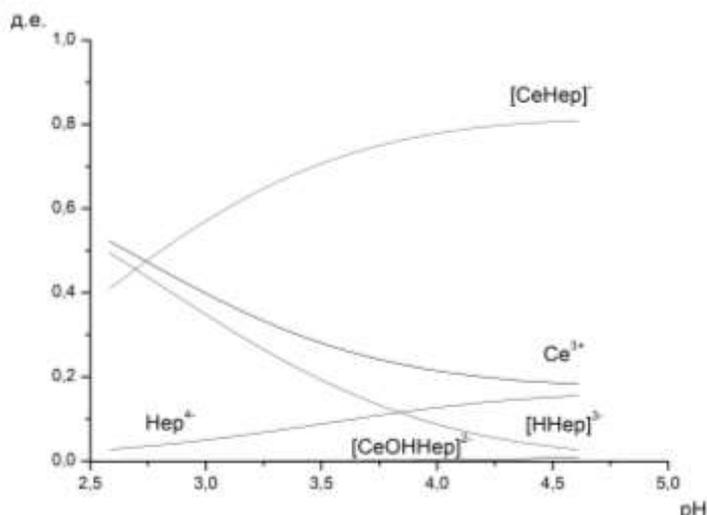


Рис. 5. Диаграмма равновесного выхода значимых комплексных форм и некоторых базисных частиц системы $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$

Для оценки выходы комплексных формы была построена диаграмма равновесного выхода (рис.5), где на шкале «у» 1 соответствует максимальному 100% выходу. По нашим оценкам, выход комплексной формы $[\text{CeHep}]^-$ при $\text{pH} = 4.5$ составит около 80%, выход же $[\text{CeOHep}]^{2-}$ в представленном интервале pH является незначительным.

Список литературы

1. Bentolila A., Vlodavsky I., Haloun C. and Domb A. J. // *Polymers for Advanced Technologies*. 1978. V. 11, Issue 8–12. P. 377–387
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум, 1993. 398 с.
3. Rudd T.R., Skidmore M.A. et al // *Carbohydrate Res.* 2008. V. 343. P. 2184 – 2193.
4. Franz Goecke, Celia G. Jerez, Vilém Zachleder, Félix L. Figueroa, Kateřina Bišová, Tomáš Řezanka and Milada Vítová // *Frontiers in Microbiology*. 2015. V. 6.
5. Голуб, А. М. Общая и неорганическая химия. Киев: Высшая школа, 1971. Т. 2. С. 416.
6. Evans, C. H. *Biochemistry of the Lanthanides*. Springer US, 1990. V. 8. P. 444.
7. Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства М.: Медицина, 1975.
8. Семенов А.Н. «Физико-химические закономерности образования металлокомплексов ионов некоторых s-, d- и f-элементов с гепарином»: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук: Тверь, ТвГУ, 2010. 130 с.

9. Яцимирский К.Б. Костромина Н.А. и др. Химия комплексных соединений редкоземельных элементов. Киев: Наукова думка. 1966.
10. Kragten JDecnop-Weever, L.G. // Talanta. 1978. V. 25, Issue 3. P. 147–150 ([https://doi.org/10.1016/0039-9140\(78\)80103-9](https://doi.org/10.1016/0039-9140(78)80103-9)).
11. Martell A.E., Smith R.M. Critical stability constants. V.4: Inorganic complexes New-York.: Plenum Press. 1976.

COMPLEX FORMATION IN THE SYSTEM CeCl_3 - Na_4Hep - H_2O

M.I. Skobin, T.V. Kryukov, M.A. Feofanova, S.S. Ryasenskiy

Tver State University

The aim of this work was to study complexation processes in this system using potentiometric titration method. This system was studied in the following conditions: background electrolyte 0.1 M NaCl; temperature 37°C. Basic forms in this system can be chosen as following: Ce^{3+} , Hep^{4-} . As the result, after processing of titration curves using methods of mathematical modeling were obtained equilibria models, including the most likely possible forms in pH interval from 2 to 5. This data helped us to estimate the $\lg(\beta_i)$ of the complex forms $[\text{CeHep}]^-$, $[\text{CeOHep}]^{2-}$.

Keywords: *heparin, rare-earth elements, stability constants, mathematical modeling, mixed ligand complexes, pH-metric titration.*

Об авторах:

СКОБИН Михаил Игоревич – аспирант, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», e-mail: Skobin.MI@tversu.ru

КРЮКОВ Тимофей Владимирович – аспирант, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», e-mail: tvkryukov@edu.tversu.net

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – к.х.н., доцент, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», e-mail: Feofanova.MA@tversu.ru

РЯСЕНСКИЙ Сергей Станиславович – к.х.н., доцент, ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», e-mail: Ryasenskiy.SS@tversu.ru

Поступила в редакцию 21 мая 2019 года.