

Renata Żelazowska, Kazimierz Pasternak

METALE SZLACHETNE: SREBRO (Ag), ZŁOTO (Au), PLATYNA (Pt) W BIOLOGII I MEDYCYNIE

Katedra i Zakład Chemii Medycznej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *K. Pasternak*

Hasła kluczowe: srebro, złoto, platyna, medycyna.
Key words: silver, gold, platinum, medicine.

Wielokrotnie słyszymy o metalach szlachetnych. Najczęściej wymienianymi są srebro (Ag), złoto (Au) i platyna (Pt). Obecnie wykorzystywane są głównie w jubilerstwie do wyrobu biżuterii. Dzięki swoim właściwościom leczniczym znalazły zastosowanie w medycynie. Srebro stosowane jest głównie w stomatologii do wypełniania ubytków, złoto w kosmetologii, zaś platyna ma szerokie spektrum działania w onkologii. Pomimo pozytywnego zastosowania metale szlachetne lub ich pochodne wykazują również działanie toksyczne. Chociaż znane są ich właściwości biostymulujące, w większości przypadków ich metaboliczna funkcja nie jest znana.

Srebro. Występuje w przyrodzie w stanie związanym, jak i wolnym, w stosunkowo niewielkim rozpowszechnieniu. Jego zawartość w glebach mieści się w granicach 0,03–0,1 ppm (1). Jest ono łatwo uruchamiane podczas procesów wietrzenia, a następnie wytrącane w środowiskach alkalicznych oraz wzbogaconych w związki siarki (2). Do najważniejszych minerałów srebra należą *argentyt* Ag_2S , *pirargiryt* Ag_3SbS_3 i *chlorargiryt* $AgCl$.

Obecność srebra stwierdzono we wszystkich tkankach organizmów morskich i lądowych w zakresie stężeń 0,005–0,6 ppm. Dzielne pobranie srebra przez człowieka szacuje się na 1,8–80 μg (1). Srebro może być absorbowane do organizmu zarówno z płuc, jak i przewodu pokarmowego. Osoby mające bezpośredni kontakt z metalicznym srebrem są w dużym stopniu narażone na jego wchłanianie do organizmu przez skórę. Wówczas po dostaniu się do krwiobiegu i połączeniu z albuminami osocza, trafia ono do wątroby odpowiedzialnej za wiązanie tego metalu w organizmie (2, 3). Srebro wiązane jest głównie przez metalotioneiny (niskocząsteczkowe białka odznaczają się wysoką zawartością reszt cysteinylowych) i inne białka o cechach metalotionein. Może ono powodować wzrost ich stężenia, co świadczy o właściwościach biostymulujących srebra. W badaniach na szczurach wykazano, że zarówno po iniekcji dożylniej, jak i podskórnej, wątroba jest narządem odpowiedzialnym za odkładanie Ag w ustroju (2).

Stwierdzono, że zdrowe osoby wydalają zaledwie 1 μg srebra/dobę. Odnotowano przypadki, gdzie poziom ten jest znacznie wyższy i wynosi ok. 10 μg srebra/dzień. Osoby te wykazują długotrwale podwyższony poziom Ag w tkankach, gdzie występuje w postaci siarczku srebra. Forma ta jest związkiem nierozpuszczalnym (2). Nadmierna dawka srebra prowadzi do *srebrzycy* – tzw. *argyrii* (1, 2, 3, 4) przewlekłej występującej pod postacią miejscową, bądź uogólnioną. Aby wywołać srebrzycę minimalna doustna dawka podawana przez pół roku musiałaby wynosić od 25 do 30 g (2). Tak zwiększona zawartość srebra w pożywieniu powoduje u człowieka przebarwienia skóry i błon w formie niebieskoszarych plamek (1) czasami łącznie z przebarwieniami oczu (2). Forma uogólniona srebrzycy odznacza się wystąpieniem rozpowszechnionej pigmentacji szczególnie w okolicach twarzy, a nawet czarnych plam z metalicznym połyskiem. Z upływem czasu u chorych dotkniętych srebrzycą pojawiają się stałe ubytki srebra w ściankach naczyń krwionośnych i tkankach powiązanych z nimi. Wysokie dawki koloidalnego srebra podawane dożylnie zwierzętom powodują śmierć na skutek obrzęku

i przekrwienia płuc (2). Toksyczne działanie srebra jest również znane u ryb słodkowodnych, u których stwierdzono zaburzenia transportu sodu i chloru przez membrany komórek skrzelii (1).

Oprócz negatywnego oddziaływania srebra na organizm ma ono dodatnie właściwości odgrywające znaczącą rolę w leczeniu – jest silnie antibakteryjne i silnie immunostymulujące (3, 4, 5, 6). Lokalizacja i czas trwania procesu w trudno gojących się ranach decydują o intensywności mechanizmów obronnych i rozprzestrzenianiu się zakażenia. Strategia terapeutyczna dąży do usunięcia tkanek martwiczych i optymalizacji mechanizmów obronnych w zainfekowanych ranach. Stosowanie odpowiednich preparatów pełni kluczową rolę w tej strategii. Jak wiadomo jony srebra nie wykazują toksyczności wobec komórek ludzkich (6). Leczenie i eliminacja w ranie bakterii polega m.in. na stosowaniu opatrunków ze srebrem kationowym (5), ponieważ samo srebro jest biologicznie nieaktywne (4). Zakres działania jonów tego metalu obejmuje liczne bakterie Gram (+) i Gram (–), a także grzyby. Można tutaj zastosować kilka rodzajów opatrunków. Znany jest m.in. *Aquacel*, zbudowany z włókien karboksymetylocelulozy sodowej i spełniający wymogi koncepcji leczenia ran w środowisku wilgotnym, a także stwarzający korzystne warunki dla procesu autolizy i gojenia się ran nie powodując objawów ubocznych (4, 6). Znanymi w medycynie preparatami nowej generacji są także: *Acticoat* (poliuretan inkorporowany jonami srebra) i *Actisorb Plus* zawierający srebro impregnowane w węglu aktywnym zamknięte w nylonowym rękawie. Inne zalety tego metalu to zdolność jego jonów do wiązania z grupami sulfhydrylowymi (SH), co hamuje oddychanie bakteryjne. Interferuje z transferem elektronów bakterii, uszkadza replikację komórek przez wiązanie z bakteryjnym DNA. Srebro *in vitro* ma szerokie spektrum przeciwbakteryjne i nie powoduje powstawania oporności (3, 4).

Najczęściej używanym w leczeniu związkami srebra jest azotan srebra, AgNO_3 , stosowany w zakresie stęż. od 0,01% do 10% (2, 7). W roztworach o stęż. 0,1% działa bójczo głównie na bakterie Gram (+), natomiast roztwór dziesięciokrotnie rozcieńczony działa ściągająco i jest stosowany na błony śluzowe.

Od wielu lat stomatologia wykorzystuje proszki metali szlachetnych, w tym srebra (8, 9). *Bojar* i współpracownicy (8) opracowali wyniki wstępnych prób doświadczeń wykorzystujących proces konsolidacji polegający na spajaniu na zasadzie zgrzewania cząsteczek i poddaniu ich działaniu rozcieńzonego kwasu w temperaturze otoczenia. Zastosowanie tego procesu daje nadzieję na opracowanie pozabawionego metali toksycznych, metalicznego srebrowego kompozytu do bezpośredniego wypełniania ubytków (8).

Przedmiotem badań przeprowadzonych przez *Losterę* i współpracowników na zwierzętach laboratoryjnych było określenie rodzaju i reakcji tkankowej żywego organizmu na bezpośredni kontakt ze stopami metali szlachetnych w tym srebra stosowanego m.in. w implantoprotetyce (9). Trzymiesięczne badania stanowiły rodzaj testu biologicznego dla stopów srebrowo-palladowych i stopów złota ze srebrem, przeprowadzonych w warunkach wszczepów zlokalizowanych w tkankach miękkich zwierząt. Niski stopień korozji powierzchniowej nie stanowi biologicznych przeciwwskazań do stosowania tych stopów jako materiałów protetycznych. Potwierdzeniem tych badań jest analiza chemiczna stopu srebr-palladowego wykonana przez *Otulakowską* (10).

Srebro koloidalne posiada działanie antyreumatyczne i przeciwwzapalne. Mechanizm działania na bakterie oraz wirusy polega na swobodnym przenikaniu metalu przez błony komórkowe i blokowaniu ich potencjału elektrycznego. Badania nad srebrem pozwalają twierdzić, że jest ono lekiem przyszłości m.in. w leczeniu raka (11). Onkologia ginekologiczna stosuje metodę AgNORs (argyrophylic nucleolar organizer regions), polegającą na jedностopniowym srebrozeniu koloidalnym regionów organizatorów jąderkowych do oceny ploidii i proliferacji komórkowej. Metoda ta jest mało kosztowna i bardzo użyteczna (11).

Srebro, podobnie jak i inne metale w tym złoto znalazło zastosowanie w kosmetyce w leczeniu trądziku czy też łojotokowego zapalenia skóry (2, 12). Stosując srebro koloidalne jako główny składnik kremów do twarzy uzyskuje się perłową barwę skóry przy jednoczesnym wykorzystaniu jego właściwości przeciwbakteryjnych (2).

Złoto. Występuje w przyrodzie najczęściej w stanie wolnym i w niewielkich stężeniach. W wodzie morskiej jego zawartość szacuje się na 3–4 mg/złota/tonę wody, w roślinach ustalono jego obecność na <1 ppb (1), natomiast produkty żywnościowe zawierają od 0,03–1 mg% złota (2).

Najczęściej złoto używa się w postaci stopów, głównie ze srebrem lub miedzią. Zawartość złota określa się w karatach (2). Metal ten jako najczystszy 24-karatowy jest najcenniejszy i głównie stosowany w biżuterii. Do nielicznych rud złota zaliczyć można *kalweryt* AuTe_2 i *sylnit* AuAgTe_4 .

Zawartość złota w tkankach organizmów zwierzęcych określa się od 0,1–1 ppb, zaś w organizmie ludzkim znajduje się tego metalu ok. 10 mg, z czego połowa zgromadzona jest głównie w kościach (1). Złoto wydalane jest z organizmu wraz z moczem i kałem bardzo powoli, odpowiednio 0,1 i 1 mg/dzień. W przypadku zastosowania leczenia rozpuszczalnymi solami złota wydalane jest ono głównie z moczem. Ze względu na długi biologiczny okres półtrwania złota, wykrywalne jest ono nawet po 10 miesiącach od ukończenia terapii. Złoto, podobnie jak srebro i inne metale np.: Zn, Cu, Cd, Hg ulega w organizmie związaniu przez metalotioneiny (2). Wykazano, że złoto podawane w postaci związków rozpuszczalnych, zarówno w organizmie ludzkim, jak i zwierzęcym gromadzi się głównie w wątrobie, nerkach, śledzionie i szpiku (1). Podobnie, jak w przypadku srebra znane są również właściwości biostymulujące złota, natomiast jego metaboliczna funkcja nie jest znana (1).

Złoto i jego preparaty odznaczają się znaczną toksycznością (13, 14, 15) i coraz częściej określane są jako „alergeny kontrowersyjne”. Najczęściej występującymi reakcjami toksycznymi na złoto są: dermatozy, zapalenie i owrzodzenie jelit, rogówki oka, uszkodzenie nerek, obwodowe zapalenie nerwów (2). Wykorzystywane w protetyce stopy złota z takimi metalami, jak: miedź, platyna, ind, selen mogą powodować reakcje uczuleniowe na skutek dyfuzji jonów metali do otaczających tkanek (16). Dzisiejsza medycyna przedstawia wiele przypadków, gdzie alergie wywołuje złota biżuteria, co prowadzi do licznych ognisk rumieniowych. Wyniki badań podają, że złoto uczula łatwo, ale wywołuje wyprysk na skórze dopiero wówczas, gdy w dużym stopniu zostaje zjonizowane, a to zależy od dodatkowych czynników np.: od pocenia się (14).

Liczne badania na zwierzętach, u których stosowano organiczne związki Au (I) wykazały, że złoto może prowadzić do degradacji kanalików nerkowych i kory nerek. Ponadto stwierdzono, że sole złota mają toksyczny wpływ na mitochondria komórek wyścielających kanaliki proksymalne oraz mitochondria komórek warstwy kłębuszkowej. Procesowi temu towarzyszy gromadzenie się złota w bezpocciowych fagolizosomach oraz autofagocytoza (2).

Związki złota takie, jak chlorek i kwas chlorozłotowy używane w galwanizacji oraz organiczne preparaty zawierające złoto koloidalne stosowane w leczeniu schorzeń reumatoidalnych (RZS) mogą powodować zatrucia (1). Z piśmiennictwa (17, 18) wynika, że leki przeciwreumatyczne zawierające sole złota w odznaczają się wysoką skutecznością w leczeniu RZS, ale i dużą liczbą objawów niepożądanych. U pacjentów mogą wystąpić objawy uboczne terapii jak: białkomocz, zmiany hematologiczne i zmiany błony śluzowej jamy ustnej o typie liszaja płaskiego. Najlepsze rezultaty osiąga się w leczeniu wczesnych okresów RZS i jak podaje literatura stosując preparaty zawierające organiczne połączenia złota (2, 17, 18). Są to m.in.: tiojabłczan-złotawy (zawierające 46% złota), połączenie soli złota z L-tioglukozą (zawierający 50% złota). Wymienione niebezpieczne powikłania po stosowaniu preparatów ze złotem porównywalne z toksycznością podawanego metotreksatu budzą wątpliwość, co do słuszności stosowania tych leków (2, 18).

Złoto i jego preparaty połączone z ziołami posiadają właściwości antybakteryjne i dlatego też znalazły zastosowanie w homeopatii i kosmetyce. W badaniach doświadczalnych wykazano, że złoto doskonale nawilża skórę, poprawia jej zdolności regeneracyjne oraz spowalnia procesy starzenia. Medycyna chińska wprowadziła na rynek czyste złoto w postaci kremów, dzięki którym opóźnione zostają procesy tworzenia zmarszczek. Czynne naturalne substancje zawarte w tych kosmetykach posiadają przeciwzapalne i bakterioobójcze właściwości, które pokrywają się z działaniem złota (2, 19).

Platyna. W ostatnich latach pojawiło się wiele prac opisujących badania platyny. Ze względu na swoje właściwości fizyczne i chemiczne znalazła ona zastosowanie w jubilerstwie, medycynie, przemyśle motoryzacyjnym. Platyna występuje na +2 i +4 stopniu utlenienia, tworzy kompleksy z anionami i związkami organicznymi. Otrzymuje się ją jako produkt uboczny przy wydobywaniu niklu i miedzi. Najważniejsze minerały, jakie tworzy to *sperylit* PtAs₂ i *kuperyt* PtS (1).

Platyna akumulowana jest w organizmie ludzkim w wątrobie i nerkach, a głównym ogniwem przedostawania się tego metalu do łańcucha pokarmowego są rośliny. Wiadomo, że związki platyny wykazują szerokie spektrum toksyczności na organizm ludzki. Toksyczność platyny zależy od jej stopnia utlenienia. Najmniej szkodliwa jest metaliczna platyna, natomiast najsilniej działają jej kompleksy reagujące z cząsteczkami DNA i grupami tiolowymi. Obecnie najbardziej narażeni na działanie platyny są pracownicy rafinerii, zakładów chemicznych, jubilerskich, szpitali. Personel medyczny w oddziałach ginekologicznych średnio przygotowuje dziennie w postaci leku dożylnego 3260 mg platyny. U tych osób stwierdzono podwyższone stężenie platyny we krwi i moczu (20).

Kompleksy platyny(II) i platyny(IV) mają szerokie zastosowanie w medycynie. Badania eksperymentalne dowiodły, że kompleks platyny Pt(II)C12 histamina znakowany radionuklidami I-125 i I-131 posiada aktywność przeciwnowotworową *in vivo* (21). W leczeniu nowotworów jąder i jajników oraz nowotworów głowy, pęcherza moczowego znalazła zastosowanie *cis-platyna* (cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]), wprowadzona do lecznictwa w 1978 r. (20, 22, 23). Jest podawana dożylnie, a jej niewielka część wiązana jest z białkami surowicy a następnie usuwana częściowo z organizmu. Pozostałość transportowana przez krew przenika do komórek nowotworowych, gdzie następuje hydroliza leku. Działanie cytotoksyczne mają następujące formy: jony cis-[Pt(NH₃)₂(H₂O) Cl]⁺ i cis-[Pt(NH₃)₂(H₂O) OH]⁺. Reakcja *cis-platyny* z grupami tiolowymi aminokwasów powoduje wiązanie leku z białkami osocza oraz wywołuje negatywny wpływ na działanie enzymów m.in. peroksydazy glutationowej, co jest przyczyną nieprawidłowego funkcjonowania nerek, narządu słuchu, oraz niekorzystnego wpływu na układ krwiotwórczy (20). Lekami o niższej toksyczności są *karboplatyna* (JM-8, parapatyna), *oksaliplatyna* i *topotekan* (22). Nowe metody leczenia raka zalecają stosowanie *karboplatyny* w dużych dawkach, ponieważ w 75% wydalana jest z organizmu w ciągu doby po iniekcji. *Schierl* podaje, że stężenie platyny w moczu chorych poddawanych chemioterapii jest 40 razy wyższe od poziomu fizjologicznego nawet po 8 latach po upływie leczenia (20).

Przemysł motoryzacyjny jest głównym źródłem emisji platyny do środowiska. Na zanieczyszczenie w największym stopniu narażona jest gleba, która ma wpływ na biodostępność, ponieważ zachodzące w niej procesy decydują o migracji tego pierwiastka w środowisku. Rośliny są pierwszym ogniwem łańcucha pokarmowego człowieka. Medycyna środowiskowa prowadzi badania nad wielkością i ilością emitowanych cząstek z katalizatorów zawierających platynę. Wykazano, że metaliczna platyna o rozmiarze cząstek 200–600 nm rozpuszcza się tylko 0,9% NaCl w 0,001%, a jej forma mocno zdyspergowana (3–25 nm) może być biodostępna. Badania na szczurach doniosły, że ilość wchłanianej platyny zależy od sposobu jej dostarczenia. Na przykład po 1 dniu od podania dostępne jest 4% platyny, po 7 dniach – od 11–12% platyny, po 90 dniach ilość ta wzrasta do 16%, a po inhalacjach dostępność w zależności od podanej dawki jest większa i wynosi od 22,7–31,4% (20).

R. Żelazowska, K. Pasternak

NOBLE METALS: SILVER (Ag), GOLD (Au) AND PLATINUM (Pt)
IN BIOLOGY AND MEDICINE

PIŚMIENNICTWO

1. *Kabata-Pendias A., Pendias H.*: Biogeochemia pierwiastków śladowych. PWN, Warszawa 1999.
2. *Szymańska J.A., Sala M.*: Wybrane metale i ich związki stosowane w formach farmaceutycznych i kosmetycznych: złoto i srebro. *Biul. Kosmetol.* 2002; 4: 260-268. – 3. *Schierholz J.M., Lucas L.J., Rump A., Pulverer G.*: Efficacy of silver-coated medical devices. *J. Hosp. Infect.*, 1998; 40: 257-262. – 4. *Sopata M., Łauczek J.*: Profilaktyka i leczenie zachowawcze odleżyn. *Zakażenia*, 2004; 1:105-112. – 5. *Russel A.D., Hugo W.B.*: Antimicrobial activity and action of silver. *Prog. Med. Chem.*, 1994; 31:351-371. – 6. *Staszkiwicz W., Madycki G., Pawlik K.*: Znaczenie zakażeń w trudno gojących się ranach. *Zakażenia*. 2005; 5(3): 76-82. – 7. *Hidalgo E., Dominguez C.*: Study of cytotoxicity mechanisms of silver nitrate in human derma fibroblasts. *Toxicol. Lett.*, 1998; 98:169-179. – 8. *Bojar W., Kaliszuk K., Kobylecki W.*: Metallic direct restorative material. Preliminary report. *Protet. Stom.*, 1997; 47(4); 239-243. – 9. *Loster B., Majewski S., Majewski P.*: Tissue reaction around precious metal alloy implants in experimental animals. *Protet. Stom.*, 1999; 49(3): 131-136. – 10. *Orulakowska J., Józwiak K., Dorocka-Bobkowska B.*: Jakościowa analiza chemiczna korozji biologicznej stopu srebro-palladowego Spall. *Czas. Stom.*, 2003; 56(4): 274-278.
11. *Gottwald L., Danilewicz M., Korczyński J., Bieńkiewicz A.*: Zastosowanie oceny stref organizatorów jąderkowych (AgNORs) w onkologii ginekologicznej. *Prz. Menopauz.*, 2005; 4(1): 28-32.
12. *Xiao Xian S.*: Study of gold efficiency in skin care. *Biul. Kosmetol.*, 1998; 3: 137-141. – 13. *Rudzki E.*: Alergeny. Odcinek 80: złoto (uzupełnienie). *Med. Prakt.*, 2002; 11: 188-189. – 14. *Pietruski J.K., Pietruska M.D.*: Zastosowanie techniki galwanoformingu w protetyce. *Prot. Stom.*, 2004; 54(5):

352-356. – 15. Ziętek M., Szechiński J., Świerczyńska-Kowalska A., Kowalski M.: Liszaj płaski jako powikłanie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów solami złota. Obserwacje własne. Mag. Stom., 1997; 1: 10-11. – 16. Pytko H., Mazurek M.: Miejsce chryzoterapii we współczesnym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatologia, 2000; 38(1): 83-86. – 17. Xiao Xian S.: O skuteczności złota w pielęgnacji skóry. Biul. Kosmetol., 1998; 3: 137-141. – 18. Leśniewska B., Pyrzyńska K., Godlewska-Żytkiewicz B.: Platyna i jej związki w środowisku naturalnym człowieka – czy stanowią zagrożenie? Wiad. Chem., 2001; 55(3/4): 331-351. – 19. Garnuszek P., Licińska I.: Badanie aktywności przeciwnowotworowej kompleksów platyny (II) [125I/131I] z histaminą na mysim modelu raka sutka. Prob. Med. Nukl., 2003; 17(34): 83-92. – 20. Potemski P., Jaworski T., Płużańska A.: Postępowanie u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Okol. Pol., 2002; 5 (3/4): 159-165.

21. Alderden R.A., Mellor H.R., Modok S., Hambley T.W., Callaghan R.: Cytotoxic efficacy of an anthraquinone linked platinum. Biochem. Pharmacol., 2006; 71: 1136-1145. – 22. Jackowska I., Bojanowska M.: Platinum ions on heavy metals ions In the loessial soil. Ochr. Zasobów Nat., 1999; 18: 187-193. – 23. Jackowska I., Bojanowska M.: Effect of platinum ions on the heavy metals ions in loessial soil. Acta Agrophys., 2001; 51: 181-187.

Adres: 20-081 Lublin, ul. Staszica 4.