

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Хлыстов И.А.¹, Штин Т.Н.¹, Гурвич В.Б.¹, Кузьмина Е.А.², Бугаева А.В.¹, Харьковская П.К.¹

Комплексообразующая способность органических соединений и их влияние на организм человека (обзор)

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург;

²ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 117105, Москва

Введение. Существует острая проблема увеличения содержания органических веществ в природных водах, расширения перечня поступающих веществ в водоёмы в связи с промышленной, хозяйственной деятельностью человека, изменениями климата. В этих условиях вероятно появление соединений с неизученными химическими и токсическими свойствами.

Цель работы – на основании имеющихся литературных данных собрать сведения о путях поступления органических соединений в водоёмы и организм человека, изучить данные о механизмах взаимодействия органических веществ с металлами, показать судьбу известных органических хелаторов, комплексообразователей и сформированных ими металлоорганических соединений внутри организма. Поиск литературы осуществлён по базам данных Scopus, Web of Science, CyberLeninka.

Источники поступления органических веществ в водоёмы, свойства органических веществ. Выделяют три группы органических веществ в водоёмах, разделяемых по источникам их появления (поступления): терригенного происхождения, образующиеся внутри водоёмов и поступающие из техногенных источников. Органические соединения способны образовывать растворимые и нерастворимые соединения с металлами и коллоидами.

Механизмы взаимодействия органических веществ с металлами. Образование связей органических веществ происходит по типу хелатирования и комплексообразования, зависит от наличия функциональных групп, молекулярной массы веществ, радиуса ионов, конкурирующих взаимодействий с сайтами связывания. К веществам, проявляющим связывающие свойства, относят фенольные соединения, карбоновые кислоты, полисахариды, флавоноиды. В связи с тем, что фенольные соединения в больших количествах содержатся в растительной и животной ткани, данная группа соединений с позиции взаимодействий с металлами и токсикометрии изучена более подробно.

Поступление органических и органометаллических соединений в организм, их кинетика, метаболизм и распад. Органические соединения, хелаты и комплексы поступают в организм с питьевой водой, продуктами и лекарствами, а также образуются в организме, в том числе путём замещения ионов. Представлена информация по биохимическим и токсикологическим исследованиям известных на сегодняшний день соединений.

К л ю ч е в ы е с л о в а : органические соединения; металлы; комплексообразование и хелатирование; водоёмы; риски для здоровья; токсичность; обзор

Для цитирования: Хлыстов И.А., Штин Т.Н., Гурвич В.Б., Кузьмина Е.А., Бугаева А.В., Харьковская П.К. Комплексообразующая способность органических соединений и их влияние на организм человека (обзор). Гигиена и санитария. 2020; 99 (12): 1365-1369. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1365-1369>

Для корреспонденции: Хлыстов Иван Андреевич, канд. биол. наук, науч. сотр., ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: hlystovia@ymrc.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Хлыстов И.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Штин Т.Н., Бугаева А.В., Харьковская П.К. – редактирование, написание текста; Гурвич В.Б. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Кузьмина Е.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Поступила 02.11.2020
Принята к печати 15.12.2020
Опубликована 25.01.2021

Ivan A. Hlystov¹, Tat'yana N. Shtin¹, Vladimir B. Gurvich¹, Elena A. Kuz'mina², Aleksandra V. Bugayeva¹, Polina K. Har'kova¹

Complexing ability of organic compounds and their influence on the human body (review)

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation;

²Center for Hygiene and Epidemiology, Moscow, 117105, Russian Federation

Introduction. Increased content of organic substances in natural waters, expanding the list of input substances to water bodies, owing to industrial and economic activities of a person, and climate changes is an urgent issue. Against this background, compounds with unknown chemical and toxic properties are likely to appear.

The purpose of this study is to collect data concerning the ways for organic compounds entering water bodies and the human body, study data on interaction mechanisms of organic substances with metals, reveal the fate of known organic chelators, complexing agents as well as organometallic compound shaped by them inside the body. The literature search was carried out in Scopus, Web of Science, CyberLeninka databases.

Sources of organic substances entering water bodies, properties of organic substances. There are three types of organic substances in water bodies, divided by the sources of their occurrence (inflow): terrigenous origin, shaped inside water bodies and coming from man-made sources. Organic compounds may produce soluble and insoluble compounds with metals and colloids.

Mechanisms of interaction of organic substances with metals. Bonding of organic substances takes place by the type of chelation and complexation. There are factors for bonding: functional group content, the molecular mass of substances, ion radius, and competitive interaction with binding sites. Substances having binding properties include phenolic compounds, carboxylic acids, polysaccharides, and flavonoids. Considering that phenolic compounds are located in large quantities in plant and animal tissues, this group of compounds has been researched more thoroughly in terms of interactions with metals and toxicometry.

Intake of organic and organometallic compounds into the body, their kinetics, metabolism and decay. Organic compounds, chelates, and complexes enter the body with drinking water, food, and drugs. They are also generated in the body, including by replacing ions. Data on biochemical and toxicological studies of currently known compounds is given

Keywords: organic compounds; metals; complexation and chelation; water bodies; health risks; toxicity; review

For citation: Hlystov I.A., Shtin T.N., Gurvich V.B., Kuz'mina E.A., Bugayeva A.V., Khar'kova P.K. Complexing ability of organic compounds and their influence on the human body (review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (12): 1365-1369. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1365-1369> (In Russ.)

For correspondence: Ivan A. Hlystov, Researcher (Non-Academic) - Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: hlistovia@ymrc.ru

Information about the authors:

Hlystov I.A., <https://orcid.org/0000-0002-4632-6060>; Shtin T.N., <https://orcid.org/0000-0002-8846-8016>; Gurvich V.B., <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>; Kuz'mina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0723-8674>; Bugayeva A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6562-2842>; Khar'kova P.K., <https://orcid.org/0000-0001-7927-0246>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: Hlystov I.A. – research concept and design, writing a text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; Shtin T.N., Bugayeva A.V., Khar'kova P.K. – writing a text, editing; Gurvich V.B. – research concept and design, editing, approval of the final version of the article; Kuz'mina E.A. – research concept and design, editing.

Received: November 2, 2020

Accepted: December 15, 2020

Published: January 25, 2021

Введение

В настоящее время существует острая проблема идентификации и классификации органометаллических соединений. Вода выступает в качестве универсального растворителя, а также среды для осуществления химических взаимодействий между органическими веществами и металлами, распада образовавшихся продуктов. В качестве резервуаров для осуществления подобных реакций выступают водоёмы, почвенный раствор либо жидкая среда внутри живого организма. С учётом большого разнообразия содержащихся в природе либо поступающих с промышленных предприятий органических и неорганических соединений, разнообразия условий среды допустимо появление новых продуктов взаимодействия с неизученными химическими и токсическими свойствами. Вместе с тем имеется точка зрения, согласно которой металлокомплексы проявляют умеренную токсичность по сравнению с растворителями и многими другими органическими соединениями [1]. Хозяйственная деятельность человека, работа предприятий, постоянные сбросы в водоёмы, климатические изменения и парниковый эффект создают условия для увеличения содержания органических веществ в водоёмах, в частности органического углерода.

Действующие нормативные документы в основном содержат химические элементы и соединения, такие как металлы, неорганические ионы и различные органические вещества. Известные на сегодняшний день металлоорганические соединения с установленными нормативными значениями – это вещества преимущественно техногенного происхождения. К ним относятся органические соединения с Hg (метилртуть, этилртуть, фенилртуть, диметилртуть), Sn (монобутил-, дибутил-, трибутилолово, монофенил-, дифенил-, трифенилолово), Pb (моно-, ди-, три-, тетраэтилсвинец) [2]. Так, соединения метилртуть и трибутилолово оказывают негативное воздействие на эмбриогенез синего краба (*Callinectes sapidus*) в дозах, меньших по сравнению с металлами в ионной форме [3]. Трёхзамещённые оловоорганические соединения растворимы в липидах и легко всасываются в жировые ткани морской биоты. Поскольку эти соединения могут перемещаться по трофическим уровням и представлять опасность для промысловых рыб, в отношении

них установлены низкие нормативные значения [4]. У подвергшихся воздействию диметилртути и метилртути людей отмечены повреждения коры головного мозга, в частности кальцинированной области, с некрозом нейронов и глиозом. Обнаруженная в мозге при вскрытии большая часть ртути была в неорганической форме, вероятно, не восприимчивой к хелатной терапии [5].

Соединения, относящиеся к группе органических комплексов и хелатов (на основе гумуса, органических кислот растительного и животного происхождения) с металлами, вместе с разнообразными продуктами их распада в большей степени остаются неидентифицированными и неизученными.

Цель работы – на основании имеющихся данных литературы собрать сведения о путях поступления органических соединений в водоёмы и организм человека, изучить данные о механизмах взаимодействия органических веществ с металлами, показать судьбу известных органических хелаторов, комплексообразователей и сформированных ими металлоорганических соединений внутри организма.

Источники поступления органических веществ в водоёмы, свойства органических веществ

Традиционно органическое вещество природных вод подразделяют на группы – аллохтонное и автохтонное. Аллохтонное вещество – смесь органических компонентов гумусовой природы терригенного происхождения [6]. Аллохтонные органические компоненты образуются в результате разложения материала сосудистых растений, корневых выделений и остатков животных в почве [7]. Аллохтонный органический углерод попадает в водоёмы главным образом с поверхностным стоком во время осадков [8]. Автохтонное органическое вещество образуется в самом водоёме в результате процессов фотосинтеза и деструкции биомассы организмов (бактерий, фитопланктона, животных, погружённой водной растительности, водорослей) [6, 9]. Органическое вещество автохтонного происхождения в отличие от терригенного имеет большее количество растворённых органических молекул, характеризующихся меньшими размерами и более высокой растворимостью в октанолу [10]. Автохтонное органическое вещество имеет более низкое отношение C:N по сравнению с аллохтон-

ным [8, 11]. Развитие человеческой цивилизации, сопровождаемое научно-техническим прогрессом и ростом производства, приводит к различным негативным последствиям для планеты. В настоящее время увеличивается разнообразие и количество попадающих в воду органических загрязнителей, обладающих новыми свойствами [12]. В связи с этим можно выделить третью группу органических веществ в природных водоёмах — синтетические органические вещества промышленного происхождения. Вещества этой группы представлены гетерогенной смесью органических соединений с молекулярной массой от менее 100 до более 300 000 дальтон [13].

Автохтонный растворённый органический углерод играет важную роль во взаимодействии с металлами, особенно в поверхностном слое озёр, эстуариев, болот и океанов. В целом большинство растворённых органических соединений, таких как аллохтонные фульво- (ФА) и гуминовые (НА) кислоты сосудистого растительного происхождения, автохтонные фульвокислоты водорослевого или фитопланктонного происхождения, белки, ароматические аминокислоты (триптофан, тирозин и фенилаланин), внеклеточные полимерные вещества и т. д., проявляют флуоресцентные свойства и могут одновременно проявлять комплексообразующие свойства [13]. Природные воды содержат различные металлы. Это связано с геохимическим составом пород, а также поступлением их из техногенных источников. Подвижные органические вещества обладают общим свойством — способностью к мобилизации металлов, в частности Cu, Cd, Zn, Ni, Pb, Cr и Hg [14–17]. Вместе с тем возможно образование нерастворимых металлоорганических соединений. Поскольку НА имеют ограниченную сорбционную способность, слишком большая доза металла может вызвать насыщение отрицательного поверхностного заряда, что приводит к коагуляции растворимых соединений. Существует риск более высокого накопления металлов, в том числе тяжёлых металлов, осажённых в виде нерастворимых гумусом солей [18]. Исследовали коагулирующую способность солей FeCl₃ и Fe₂(SO₄)₃ по отношению к растворённым НА с концентрацией 500 мг/л. При концентрации Fe³⁺ 3,2 ммоль/л произошла коагуляция, и увеличивалась доля Fe²⁺ в растворе. Присутствие железа (II) в образцах является результатом процессов окисления и восстановления, которые сопровождают реакцию между растворённым органическим веществом и ионами железа (III) [19]. Связанные и растворённые в придонном слое воды загрязнители могут воздействовать на организмы через поверхность тела либо путём заглывания частиц осадка [20]. Сорбция растворённых органических веществ минеральными коллоидами может усиливать или ингибировать их растворение, в зависимости от механизма сорбции органическим веществом и состава раствора. При этом растворённые органические вещества замедляют агрегацию суспензий наночастиц и препятствуют осаждению наночастиц в насыщенных пористых средах [21].

Механизмы взаимодействия органических веществ с металлами

Механизмы взаимодействия растворённых органических веществ с металлами хорошо изучены в опытах с соединениями гумуса. Взаимодействия ионов лёгких металлов (K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺) с НА обычно основаны на простых реакциях, приводящих к образованию ионной связи. В этом процессе в основном участвуют функциональные группы, такие как карбоксильные и гидроксильные группы фенолов [18]. Был выявлен ряд стабильности комплексов металлов с фракциями ФА: ФА-Cu > ФА-Pb > ФА-Cd. О-содержащие функциональные группы и молекулярная масса являются доминирующими факторами для связывания ФА с ионами металлов. Показано, что фенольные группы ФА имеют больший вклад в связывание Pb²⁺, чем Cd²⁺ и Cu²⁺, в то время как карбоксильные и N-содержащие группы имеют более силь-

ное сродство к Cu²⁺, чем другие [22]. В опытах с НА показан аналогичный ряд стабильности комплексов с металлами: Cu-НА > Pb-НА > Cd-НА. Cu²⁺ и Pb²⁺ являются промежуточными акцепторами и, как ожидается, образуют более стабильные комплексы с гуминовыми кислотами по сравнению с Cd²⁺, который представляет собой мягкую кислоту Льюиса с довольно высоким сродством к сульфгидрильным группам, а не к кислородсодержащим донорам гуминовых кислот [23]. Вместе с тем гуминовые вещества также способны взаимодействовать с пестицидами. В опытах было установлено, что альдикарб, метомил и аметрин образуют стабильные комплексы с НА и ФА. Сила комплексообразования увеличивается в следующем порядке: альдикарб < метомил < аметрин. Комплексы альдикарба и метомила с НА и ФА сильнее, чем комплексы НА и ФА с Co²⁺, Zn²⁺ и Sr²⁺, эти пестициды вытесняют ионы металлов [24].

Реакционная способность ионов обусловлена следующими факторами: уменьшением радиуса гидратированных ионов и конкурентным взаимодействием сайтов связывания с ионами металлов [25]. При взаимодействии гуминовых кислот и катионов происходит образование внутримолекулярных и межмолекулярных агрегатов — компактных структур с относительно гидрофобными внутренностями и гидрофильными поверхностями [18, 26]. Возможно образование двух типов связей в металлоорганических агрегатах: комплексообразование и хелатирование. Металлический комплекс — это химическое соединение, содержащее атом или ион металла, связанный с большим числом ионов или молекул (лигандов), чем количество потенциально возможных связей, определяемых его валентностью. Возможно два типа связей между лигандами и металлами: 1) ковалентные связи, в которых каждый из соединённых атомов обеспечивает один из двух связывающих электронов, и 2) координационные связи, в которых атом металла принимает электронную пару от каждого неметаллического атома, то есть донорный атом отдаёт оба электрона [27]. Хелатные соединения — это внутрикомплексные циклические соединения металла с органическими реагентами, содержащими солеобразующую и комплексообразующую группировки, в которых центральный атом входит в один или в несколько циклов. В отличие от обычных комплексных соединений, где каждый радикал соединён с центральным ионом только одной координационной связью, во внутрикомплексных соединениях радикал органической молекулы соединён с центральным ионом несколькими координационными связями, причём в пределах радикала образуется кольцевая связь [28].

В результате активности микроорганизмов и грибов, деструкции растительного и животного материала, деятельности предприятий в почву и водоёмы поступает большое количество соединений. На основании анализа литературных данных наибольшего внимания заслуживает группа веществ — фенольных соединений, таких как галловая кислота, протокатеховая кислота, пирокатехин, ванилиновая кислота, сиреневая кислота, 2,4-дигидроксibenзойная, п-гидроксibenзойная и бензойная кислоты, сиреневый альдегид, феруловая кислота, салициловая кислота, синаповая кислота, п-гидроксикоричная кислота, танины [29–33]. Исходными материалами при образовании гумусовых веществ служат кислоты ароматического ряда. Фенольные соединения в почвах играют важную роль в контроле многих аспектов взаимодействия растений с почвой, являются важными промежуточными звеньями в образовании гумуса [29], при этом метаболизируются в почве гораздо медленнее, чем углеводы и аминокислоты [30]. По отношению к металлам (Fe²⁺, Fe³⁺, Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Al³⁺) перечисленные выше соединения также выступают в роли комплексообразователей и хелаторов [34–37]. В целом перечень потенциальных хелато- и комплексообразователей, растворимых в воде, охватывает такие классы соединений, как фенольные соединения, карбоновые кислоты, полисахариды, флавоноиды [38].

Поступление органических и органометаллических соединений в организм, их кинетика, метаболизм и распад

Исследования кинетики и метаболизма металлоорганических соединений проводятся достаточно длительное время. Например, достаточно хорошо изучены катализаторы на основе металлов (металлоферменты) в природных биологических системах. К таким соединениям относят основные классы ферментов оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы на основе марганца, железа, меди, цинка и молибдена [39]. Такие ферменты можно отнести к естественным металлоорганическим комплексам. По мере развития биохимической и фармацевтической индустрии стали применяться разнообразные комплексные соединения. Например, $\text{Cu(II)-1,10-фенантролинаренсульфонамид}$ может воздействовать на карбоангидразу и катализировать гидролитическое расщепление белка. Комплекс Co(II) , $[\text{Co(циклен)}(\text{OH})_2]^{3+}$ может расщеплять пептид-деформилазу в определённых физиологических условиях и может использоваться в качестве антибиотического препарата. Металлоорганические бипиридиновые комплексы Rh(III) эффективно восстанавливают НАД^+ [39]. Помимо свойства гидролитической стабильности в плазме человека металлопрепараты, такие как противоопухолевые агенты на основе рутения, могут связываться с белками плазмы – сывороточным трансферрином и альбумином [40].

Помимо фармацевтических препаратов различные вещества попадают в организм в растворённой или коллоидной форме с питьевой водой, продуктами питания – овощами, фруктами, напитками. Фактор переноса пыли и отложений также следует рассматривать как один из путей экспозиции*. Токсикологические исследования часто связаны с различными трудностями из-за сложности процессов в живом организме. Токсичность обычно проявляется в виде каскада реакций, и понимание механизмов, вызывающих окончательный токсический эффект, часто имеет решающее значение для правильного определения и прогнозирования токсического потенциала данного вещества [1]. Далее будут охарактеризованы перечисленные ранее фенольные соединения с позиции химических взаимодействий и влияния на биохимические процессы организма.

Дубильные вещества способны гидролизываться под действием кислот или ферментов (например, танназы) и распадаться на соединения с меньшей молекулярной массой; к ним принадлежат леканоровая, галловая, эллаговая кислоты [41]. В организме человека вероятно наличие подобных процессов трансформации, так как танназы были выделены из бактерий рода *Lactobacilli*, присутствующих в фекалиях [42]. Активность кислой фосфатазы повышается после реакции с танинами, присутствующими в низких концентрациях. Исследование показало, что низкие концентрации танинов увеличивают спиралевидные структуры ферментов, тем самым повышая их каталитическую активность. Высокие концентрации танинов приводят к

противоположным результатам за счёт снижения каталитической активности, хотя комплексы фермент-танин проявляют некоторую остаточную активность [43]. В опытах с грызунами дубильная кислота снижала мутагенность и канцерогенность некоторых производных аминов и полициклических ароматических углеводородов [44]. Связывание металлов с поступающими танинами происходит по конкурентному принципу: в первую очередь осуществляется взаимодействие с железом в противоположность Zn , Cu и Mn [45]. В эксперименте ионы меди в составе комплексов с дубильной кислотой в меньшей степени способны индуцировать окисление аскорбата через ингибирование последовательности реакций, приводящих к деградации 2-дезоксирибозы [46].

Под воздействием метаболитов бензола, таких как катехол (пирокатехин), гидрохинон, и соединений, образующих супероксидные радикалы – пирогаллола, фенилгидразина, фениленидамина, возможно высвобождение железа из ферритина. Высвобождение железа из ферритина этими соединениями является результатом прямого восстановления ферритина железом путём переноса электронов либо восстановления с участием супероксидного радикала [47]. Тяжёлые металлы могут катализировать окислительно-восстановительные реакции, в которых также участвуют катехины. В результате химических реакций катехинов с биомолекулами, такими как ДНК, белки и мембраны, может происходить множество различных реакций, в конечном счёте приводящих к невосполнимым повреждениям [37]. Было обнаружено, что в присутствии 10 мкМоль Cu(II) катехол в количестве 40 мкМоль индуцировал разрывы цепей ДНК, причём процент открытых круговых и линейных форм составлял 79 и 21 соответственно. Используемые в эксперименте 2-гидроксиэстрадиол, катехол, Cu(II) сами по себе не проявляли активности по расщеплению ДНК [48].

Ванилиновая, сиреневая, п-гидроксибензойная, феруловая кислоты обладают антидиабетическими свойствами [49]. Взаимодействие фенольных соединений с белками может приводить к образованию растворимых или нерастворимых комплексов [50]. Комплексы металлов (Co , Ni , Cu , Zn) и п-кумаровой кислоты проявили антимикробную активность в отношении дрожжей и грамотрицательных бактерий [51].

Заключение

Ускоренное развитие производства, активная хозяйственная деятельность человека, изменение климата создают условия для увеличения содержания органических веществ в водоёмах, расширения перечня классов поступающих веществ в составе стоков и сбросов.

Ввиду способности органических веществ взаимодействовать с металлами через механизмы хелатирования и комплексообразования возникают новые соединения, которые требуют идентификации, изучения их химических, токсикологических свойств.

Для большинства металлов установлена биологическая роль, а также опасности при поступлении их из окружающей среды. Металлы, поступающие в организм в виде комплексных соединений, могут вызывать изменения в биохимических процессах и влиять на здоровье. Это также требует проведения тщательного исследования.

Литература

(п.п. 1–27, 29–37, 39, 40, 42–51 см. References)

28. Попов А.И. *Гуминовые вещества: свойства, строение, образование*. СПб.: 2004.
38. Лазарев А.И. *Органические реактивы в анализе металлов*. М.: Металлургия; 1980.
41. Кононова М.М. *Органическое вещество почвы, его природа, свойства и методы изучения*. М.: 1963.

References

- Egorova K.S., Ananikov V.P. Toxicity of metal compounds: knowledge and myths. *Organometallics*. 2017; 36(21): 4071–90. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>
- Kovacs M.H., Kovacs E.D. Concerning Organometallic Compounds in Environment: Occurrence, Fate, and Impact. In: Rahman M., Asiri A.M., eds. *Recent Progress in Organometallic Chemistry*. 2017. <https://doi.org/10.5772/67755> Available at: <https://www.intechopen.com/books/recent-progress-in-organometallic-chemistry/concerning-organometallic-compounds-in-environment-occurrence-fate-and-impact>
- Lee R., Oshima Y. Effects of selected pesticides, metals and organometallics on development of blue crab (*Callinectes sapidus*) embryos. *Mar. Environ. Res.* 1998; 46(1–5): 479–82. [https://doi.org/10.1016/S0141-1136\(97\)00072-X](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(97)00072-X)
- Cole R.F., Mills G.A., Parker R., Bolam T., Birchenough A., Kröger S., et al. Trends in the analysis and monitoring of organotin in the aquatic environment. *Trends Environ. Anal. Chem.* 2015; (8): 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2015.05.001>
- Nierenberg D.W., Nordgren R.E., Chang M.B., Siegler R.W., Blayney M.B., Hochberg F., et al. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N. Eng. J. Med.* 1998; 338(23): 1672–6. <https://doi.org/10.1056/nejm199806043382305>
- Lozovik P.A., Morozov A.K., Zobkov M.B., Dukhovicheva T.A., Osipova L.A. Allochthonous and autochthonous organic matter in surface waters in Karelia. *Water Res.* 2007; 34(2): 204–16.
- Mostofa K.M.G., Liu C.Q., Mottaleb M.A., Wan G., Ogawa H., Vione D., et al. *Dissolved Organic Matter in Natural Waters. Photobiogeochemistry of Organic Matter. Principles and Practices in Water Environments*. New York, Dordrecht, London: 2013.
- Park H.K., Byeon M.S., Shin Y.N., Jung D.I. Sources and spatial and temporal characteristics of organic carbon in two large reservoirs with contrasting hydrologic characteristics. *Water Resour. Res.* 2009; 45(11): W11418. <https://doi.org/10.1029/2009WR008043>
- Toming K., Tuvikene L., Vilbaste S., Agasild H., Viik M., Kisand A., et al. Contributions of autochthonous and allochthonous sources to dissolved organic matter in a large, shallow, eutrophic lake with a highly calcareous catchment. *Limnol. Oceanogr.* 2013; 58(4): 1259–70. <https://doi.org/10.4319/lo.2013.58.4.1259>
- Al-Reasi H.A., Wood C.M., Smith D.S. Characterization of freshwater natural dissolved organic matter (DOM): Mechanistic explanations for protective effects against metal toxicity and direct effects on organisms. *Environ. Int.* 2013; 59: 201–7. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.005>
- Findley W.G. *Aquatic Ecosystems: Interactivity of Dissolved Organic Matter (Aquatic Ecology)*. San Diego: Academic Press; 2003.
- Hossain M.M., Islam K.M.N., Rahman I.M.M. *An Overview of the Persistent Organic Pollutants in the Freshwater System. Ecological Water Quality – Water Treatment and Reuse*. Rijeka, Croatia; 2012: 455–70.
- Mostofa K.M., Yoshioka T., Mottaleb A., Vione D., eds. *Photobiogeochemistry of Organic Matter: Principles and Practices in Water Environments*. New York, Dordrecht, London; 2013.
- Ashworth D.J., Alloway B.J. Influence of dissolved organic matter on the solubility of heavy metals in sewage-sludge-amended soils. *Commun. Soil Sci. Plant Anal.* 2008; 39: 538–50. <https://doi.org/10.1080/00103620701826787>
- Cory R.M., Green S.A., Pregitzer K.S. Dissolved Organic Matter concentration and composition in the forests and streams of Olympic National Park, WA. *Biogeochemistry*. 2004; 67: 269–88.
- Kalbitz K., Wennrich R. Mobilization of heavy metals and arsenic in polluted wetland soils and its dependence on dissolved organic matter. *Sci. Total Environ.* 1998; 209(1): 27–39. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(97\)00302-1](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(97)00302-1)
- Paunovic I., Schulin R., Nowack B. Fractionation of dissolved organic carbon from soil solution with immobilized metal ion affinity chromatography. *Eur. J. Soil Sci.* 2008; 59(2): 198–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2389.2007.00975.x>
- Boguta P., Sokołowska Z. Interactions of humic acids with metals. *Acta Agroph. Monograph*. 2013; (2).
- Libecki B., Dziejowski J. Changes in iron(II) and iron(III) content in a solution of humic acids during coagulation by means of monomeric iron(III) salts. *Polish J. Environ. Study*. 2010; 19(5): 1089–93.
- Riedhammer C., Schwarz-Schulz B. The newly proposed EU risk assessment concept for the sediment component. *J. Soils Sediments*. 2001; 1(2): 105–10. <https://doi.org/10.1007/BF02987715>
- Aiken G.R., Hsu-Kim H., Ryan J.N. Influence of dissolved organic matter on the environmental fate of metals, nanoparticles, and colloids. *Environ. Sci. Technol.* 2011; 45(8): 3196–201. <https://doi.org/10.1021/es103992s>
- Zhang Z., Shi W., Ma H., Zhou B., Li H., Lü C., et al. Binding mechanism between fulvic acid and heavy metals: integrated interpretation of binding experiments, fraction characterizations, and models. *Water Air Soil Pollut.* 2020; 231(284). <https://doi.org/10.1007/s11270-020-04558-2>
- Ghosh R., Banerjee D.K. Complexation of trace metals with humic acids from soil, sediment and sewage. *Chem. Speciat. Bioavailab.* 1997; 9(1): 15–9. <https://doi.org/10.1080/09542299.1997.11083279>
- Helal A.A., Imam D.M., Khalifa S.M., Aly H.F. Interaction of pesticides with humic compounds and their metal complexes. *Radiochemistry*. 2006; 48(4): 419–25. <https://doi.org/10.1134/S1066362206040199>
- Huang G., Wang D., Ma S., Chen J., Jiang L., Wang P. A new, low-cost adsorbent: Preparation, characterization, and adsorption behavior of Pb(II) and Cu(II). *J. Colloid Interface Sci.* 2015; 445: 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.12.099>
- von Wandruszka A., Ragle C., Engebretson R. The role of selected cations in the formation of pseudomicelles in aqueous humic acid. *Talanta*. 1997; 44(5): 805–9. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(96\)02116-9](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(96)02116-9)
- Boggs S.J., Livermore D., Seitz M.G. *Humic Substances in Natural Waters and Their Complexation with Trace Metals and Radionuclides: a Review*. Lemont, IL: Argonne National Lab; 1985.
- Popov A.I. *Humic Substances: Properties, Structure, Formation [Guminovye veshchestva: svoystva, stroenie, obrazovaniye]*. St. Petersburg; 2004. (in Russian)
- Malá J., Cvikrová M., Hrubcová M., Máchová P. Influence of vegetation on phenolic acid contents in soil. *J. Forest Sci.* 2013; 59(7): 288–94.
- Rimmer D.L., Abbott G.D. *Phenolic Compounds in NaOH Extracts of UK Soils and Their Contribution to Antioxidant Capacity*. Brisbane, Australia; 2010: 167–70.
- Banach-Szott M. Content of phenolic compounds in humus acids of forest soil. *Polish J. Soil Sci.* 2007; 40(1): 68–79.
- Kassim G., Stott D.E., Martin J.P., Haider K. Stabilization and incorporation into biomass of phenolic and benzenoid carbons during biodegradation in soil. *Soil Sci. Soc. Am. J.* 1982; 46(2): 305–9. <https://doi.org/10.2136/sssaj1982.03615995004600020018x>
- Hernes P.J., Hedges J.I. Determination of condensed tannin monomers in environmental samples by capillary gas chromatography of acid depolymerization extracts. *Anal. Chem.* 2000; 72(20): 5115–24. <https://doi.org/10.1021/ac991301y>
- Kakkar S., Bais S. A review on protocatechuic acid and its pharmacological potential. *ISRN Pharmacol.* 2014; 2014: 952943. <https://doi.org/10.1155/2014/952943>
- Singh K., Kumar A. Kinetics of complex formation of Fe(III) with syringic acid: Experimental and theoretical study. *Food Chem.* 2018; 265: 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.071>
- Khvan A.M., Kristallovich E.L., Abduazimov K.A. Complexation of caffeic and ferulic acids by transition-metal ions. *Chem. Nat. Compd.* 2001; 37(1): 72–5. <https://doi.org/10.1023/A:1017662812611>
- Schweigert N., Zehnder A.J.B., Eggen R.I.L. Chemical properties of catechols and their molecular modes of toxic action in cells, from microorganisms to mammals. *Environ. Microbiol.* 2001; 3(2): 81–91. <https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2001.00176.x>
- Lazarev A.I. *Organic Reagents in Metal Analysis [Organicheskie reaktivy v analize metallov]*. Moscow: Metallurgiya; 1980. (in Russian)
- Soldevila-Barreda J.J., Sadler P.J. Approaches to the design of catalytic metallo-drugs. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2015; 25: 172–83. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2015.01.024>
- Keller S., Ong Y.C., Lin Y., Cariou K., Gasser G. A tutorial for the assessment of the stability of organometallic complexes in biological media. *J. Organomet. Chem.* 2019; 906: 121059. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.121059>
- Kononova M.M. *Soil Organic Matter, its Nature, Properties and Methods of Study [Organicheskie veshchestva pochvy, ego priroda, svoystva i metody izucheniya]*. Moscow; 1963. (in Russian)
- Osawa R., Kuroiso K., Goto S., Shimizu A. Isolation of tannin-degrading lactobacilli from humans and fermented foods. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66(7): 3093–7. <https://doi.org/10.1128/aem.66.7.3093-3097.2000>
- Adamczyk B., Simon J., Kitunen V., Adamczyk S., Smolander A. Tannins and their complex interaction with different organic nitrogen compounds and enzymes: old paradigms versus recent advances. *ChemistryOpen*. 2017; 6(5): 610–4. <https://doi.org/10.1002/open.201700113>
- Krajka-Kuźniak V., Baer-Dubowska W. The effects of tannic acid on cytochrome P450 and phase II enzymes in mouse liver and kidney. *Toxicol. Lett.* 2003; 143(2): 209–16. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00177-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00177-2)
- Afsana K., Shiga K., Ishizuka S., Hara H. Reducing effect of ingesting tannic acid on the absorption of iron, but not of zinc, copper and manganese by rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004; 68(3): 584–92. <https://doi.org/10.1271/bbb.68.584>
- Andrade R.G., Dalvi L.T., Silva J.M.C., Lopes G.K.B., Alonso A., Hermes-Lima M. The antioxidant effect of tannic acid on the in vitro copper-mediated formation of free radicals. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005; 437(1): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.02.016>
- Agrawal R., Sharma P.K., Rao G.S. Release of iron from ferritin by metabolites of benzene and superoxide radical generating agents. *Toxicology*. 2001; 168(3): 223–30. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00412-7](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00412-7)
- Li Y., Trush M.A., Yager J.D. DNA damage caused by reactive oxygen species originating from a copper-dependent oxidation of the 2-hydroxy catechol of estradiol. *Carcinogenesis*. 1994; 15(7): 1421–7. <https://doi.org/10.1093/carcin/15.7.1421>
- Kiran P., Denni M., Daniel M. Antidiabetic principles, phospholipids and fixed oil of kodo millet (*Paspalum scrobiculatum* Linn.). *Ind. J. Appl. Res.* 2014; 4(2): 13–5.
- Kosińska A., Karamać M., Penkacik K., Urbalewicz A., Amarowicz R. Interactions between tannins and proteins isolated from broad bean seeds (*Vicia faba Major*) yield soluble and non-soluble complexes. *Eur. Food Res. Technol.* 2011; 233(2): 213–22. <https://doi.org/10.1007/s00217-011-1506-9>
- Koç S., Köse D.A., Avci E., Köse K. Synthesis and thermal characterization of p-coumaric acid complexes of Co II, Ni II, Cu II and Zn II metal cations and biological applications. *Hiite J. Sci. Eng.* 2016; 3(1): 15–22.