



**Масжиди РАХМАТҶУЛАЕВА,**

*На профессор Тошкентской фармацевтической академии, д.ф.н.*

*E-mail: rahmat99@mail.ru*

**Бусри МУХАМЕДОВА,**

*Директор кафедры аналитической химии, к.ф.н.*

*E-mail: busriya.muhamedova@gmail.com*

*Отчет на диссерт. доктора философии (PhD) по специальности науки ИУУ: Рухониев У.У.*

#### COORDINATION COMPOUNDS OF COBALT AS MEDICINES

Abstract

In vivo processes involving biogenic metals and pharmacophysiological active substances of organic nature play an extremely important role in human life. Changes of an exogenous nature or their endogenous synthesis, or in metabolism lead to a significant disruption of a number of vital processes. For example, a deficiency in the body of cobalt leads to a decrease in the absorption of a number of biogenic metal ions, including iron ions. Literature data confirm the effectiveness of the use of complex compounds of biogenic metal ions, which emphasize the importance of cobalt and iron in the treatment of diseases of the hematopoietic system. We have presented and analyzed data on the use of a mixed ligand complex of cobalt (II) with drugs.

**Key words:** cobalt, hematopoiesis, ligand, coenzyme, cobalox, cobalaminase, metal complex.

#### КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КОБАЛЬТА КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Аннотация

Процессы, протекающие in vivo, в которых участвуют биогенные металлы и фармако-физиологически активные вещества органической природы, играют исключительную важную роль в жизнедеятельности человека. Изменения экзогенного характера или эндогенное их синтезе, либо в метаболизме приводит к существенному нарушению ряда жизненно важных процессов. Например, дефицит в организме кобальта приводит к снижению усвоения ряда биогенных металлов, в том числе и ионов железа. Литературные данные подтверждают эффективность применения комплексных соединений биогенных металлов, где особо подчеркивается значение кобальта и железа при лечении заболеваний системы кроветворения.

Нами представлены и проанализированы данные по использованию смешаннолигандного комплекса кобальта (II) с лекарственными препаратами.

**Ключевые слова:** кобальт, гемопоз, лиганд, коэнзим, кобалин, кобальксин, металлокомплекс.

#### КОБАЛЬТНИИГ КООРДИНАЦИОН БИРКИМАДАРНИИ ДОРИ ВОСИТАСИ СФИТАИДА ИИЛАТИИНИИ

Аннотация

Органи табиатнинг биометаллари на фармако-физиологик актив моддалари каттирок эҳтиром in vivo тартида кичури карийларин инсон организмнинг ҳаёт фаолиятида гитди муҳим роль уйнайди. Уларнинг эсоник тартида карийлида жидок синтезининг ёки метаболизмининг ўзгарган бир катор ҳаётий муҳим жараёнларин жиддий ўзгартири олий қилиди. Масалан организмди кобальтнинг етишмаслиги бир катор био металловиларин шу жумладан темир ионларини усилтирилизацияси пасайтиради. Адибий маълумотлар биоген металловиларни, шу жумладан кобальт на темирин фармако-физиологик асига тағдиллар бири бирга сўзлашгани кон ҳосил бўлиши тиним касалликларини даволиди яқин самари беради. Ёти кобальтнинг аралаш лиганд комплексларин дорақар бири комплексларни бўйича маълумотлар тақдир қилиди.

**Калит сўзлар:** кобальт, гемопоз, лиганд, коэнзим, кобалин, кобальксин, металл комплекси.

**Йулдизи.** Лейкозениа – болети қрови, сопроноқдаси узунлашгани количества лейкоцити в қрови, и обусловлена сложными нейтрофилов. Лейкозениа могут вызвать пролиферации комбинированные клеточные средства, действие которых продолжается как правило, до развития выраженной депрессии кроветворения.

В настоящее время большое внимание уделяется координационным соединениям металлов с биологически активными органическими лигандами из числа аминокислот и витаминов, проявляющих высокую антипролиферативную активность в отношении злокачественной плазмы, сибирякования лейкоцита, стафилококков и активности при лечении злокачественных образований, ангина, гормональных нарушений, заболеваний печени и желудка [1,2].

Кобальт играет важнейшую роль при эндогенном синтезе витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламина), который участвует в синтезе гемоглобина. Его недостаток вызывает первичную анемию и сопровождается снижением противоопухолевого иммунитета [3]. Влияние кобальта на организм не ограничивается только гемопозом, он также оказывает влияние на белковый, жировой и углеводный обмен, на размножение и рост организма. При экспериментальном введении кобальта лабораторным крысам с моделируемой анемией наблюдалось увеличение железа в эритроцитах. Вместе с тем, добавление солей кобальта к среде, в которой инкубировали костный мозг мышей подавляло синтез гемоглобина. Следовательно, биохимические действия кобальта на эритроциты является обусловленным и осуществляется не непосредственно через эритроциты или другие образующиеся в организме соединения.

Кроме того, установлено, что влияние ионов кобальта на синтез гемоглобина и ретикулоцитов зависит от содержания трансферрина и железа. В их присутствии кобальт (II) ингибирует процессы синтеза, в отсутствие – стимулирует, хотя уровень синтеза при этом падает.

Одним из первых синтезированных препаратов на основе кобальта является кобальт, обладающий выраженным провитамином действием, способствующий эффективному усвоению организмом железа [4]. Кобальт применяется в качестве гемостимулирующего средства для лечения больных с гипохромными эритроцитами, а также с анемией Аддисона-Бармера и анемией при сире. После его применения обычно у больных наблюдается как улучшение субъясного состояния, так и состава крови. Под влиянием кобальта нормализуется эритропоэтическая функция костного мозга: увеличивается количество эритроцитов, параллельно возрастает количество гемоглобина; наряду с этим имеет место замедление РСЭ и повышение цистного показателя. Процент ретикулоцитов увеличивается.

Искусственный комплекс кобальта (II) с фитином - фитат кобальта  $CoMg_2C_{12}H_{18}O_{18}P_{12}$ , применяемый как стимулятор провитамины и гемообразования при паразитах [5].

Гемитропостоксормыми свойствами обладает смешаннолигандный комплекс кобальта (II) с глицизиновой кислотой и металлом – кобальт [6,7]. Под влиянием препарата существенно повышается антиоксидантная функция печени и регенераторный потенциал тканей, в том числе и печеночных ферментов, маркером желтухи. Кобальт существенно уменьшает содержание билирубина в сыворотке крови и восстанавливает желчеобразовательную и желчегонительную функцию печени. Кобальт обладает антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью.

Результаты изучения влияния кобальта на гемопозиты показали, что включение препарата в комплекс лечения больных с хроническими гепатитами достоверно улучшает показатели красной крови, способствует повышению уровня гемоглобина, цистного показателя и количества эритроцитов, а также быстрее нормализуется билирубиновый обмен и прекращается цитолитический гемолиз. Осуществлен синтез комплексных соединений салицилата с ферментами кобальта, марганца, цинка и др. Установлено, что первая стадия разложения обескровленных комплексов сопровождается разрывом связи C – C боковой цепи амидной группы [8].

Исучено комплексобразование хлорида кобальта с диметилкарбамидом [9], определен состав комплексного соединения: хлорида кобальта 33,77%, диметила карбамиды 42,57% и воды 23,66%.

Синтезировано соединение сульфата кобальта с гексаметилентетрамином в водной диметилсульфоксидной среде состава  $2CoSO_4 \cdot 2(CN)_2N_2 \cdot (CN)_2SO \cdot 12H_2O$  и изучены фитин-лигандные свойства полученного комплекса [10].

В литературе встречается немногочисленные работы по изучению комплексных соединений пентотеновой кислоты. В водной среде синтезировано соединение состава  $Co(PTT - H)Cl \cdot 3,5H_2O$  [11].

Известны научные работы [12] по изучению смешаннолигандных комплексов с пентотеновой кислотой, аскорбиновой и аскорбиновой кислотой в растворе. По результатам потенциометрического титрования рассчитаны константы устойчивости комплексов, доказано образование в растворе смешаннолигандных соединений Co (II) с пентотеновой кислотой в  $\alpha$  и  $\beta$ -аллианном составе  $M(L - H)(PTT - H)$ .

В водной среде получены комплексы пентотеновой кислоты состава  $Co(PTT - H)Cl \cdot nH_2O$  [13]. Авторы допускают координацию металла через атом азота боковой группы лиганда с однокорректным замещением водорода карбоксильной группы, при котором образуется прочный ковалентный металл-лиганд [14,15].

Кюускоджан А.Н. с соавторами впервые синтезировали и исследовали комплексы кобальта (II) с пиридатом [16]. Полученные комплексы идентифицированы с помощью элементного анализа и молекулярной электропроводности. Строение соединений устанавливали методом ковалентной спектроскопии.

Х.О.Ходжаевым с соавторами разработаны способы синтеза новых координационных соединений пиридин- и динитропиридин кобальта (II), меди (II), цинка и др. с гистадином состава  $Mn(RCOO)_2(Гист) \cdot nH_2O$ , где  $n=1; 3; n=1; 4$ . Комплексные соединения синтезированы взаимодействием гистадина с водной суспензией карбоксилатов металлов или в водно-диметилформамидном растворе [17]. В научной статье представлены результаты синтеза биологически активных координационных соединений кобальта (II) с пиваврином, фитином, гистадином и паридоксином [18]. Установлен состав полученных соединений и подобраны оптимальные условия синтеза [19]. Введение препаратов в терапевтической дозе не оказывает эмбриотоксического и тератогенного воздействия [20]. Соединения кобальта с гистадином стимулирует регенераторные процессы в печени и способствует ускоренному восстановлению из паразитических элементов при хроническом гепатите [21].

В работе доказывается образование двух окислительных комплексов кобальта с гистадином состава:  $[Co(HisH)_2(O_2)]$  и  $[Co(HisH)(His)_2(O_2)]^+$ , где HisH – молекула гистадина [22]. Установлено, что кислород обратимо связывается тремя комплексами: бисдлинным, бис- гистадиновым и смешаннолигандным динитропиридиновым. Установлен выраженный гемостимулирующий эффект препарата кобальт [23] на основании многочисленных исследований биологических показателей крови (Белок, лиганда, глюкоза, активность ферментных систем), индикатора маркерами функционального состояния внутренних органов.

ИК спектроскопическое изучение строения комплексных соединений хлорида кобальта, никеля и меди с  $n$ -5-нитрофенил-1,3,4-оксидиолом-2-тионом, показало, что лиганд выступает как монодентатный, координируясь с атомом серы тыльной части оксидиолома [24].

Способность аминокислот и витаминов к образованию комплексных соединений возрастает с усилением основности амино- и карбоксильных групп аминокислот и электроотрицательных атомов витаминов [25].

В работе [26] показано, что с ростом константы устойчивости и кинетической инертности координационных соединений металлов скорость выведения их из организма увеличивается. При прочих равных условиях с ростом склонности лигандов к комплексобразованию растет их токсичность. Известно, что биоконплата, в отличие от исходных компонентов, проявляют меньшую токсичность, более высокие показатели специфической активности и др. Исследования по определению особенностей взаимодействия в системе "биоконплата – сывороточный альбумин человека" показали, что одним из основных факторов, определяющих особенности биотранспорта является природа центрального атома, координированных лигандов. Результаты исследований особенностей взаимодействия белка и комплексов двухвалентных 3d-металлов с витамином U ( $Met-SCH$ ) общего состава  $M (MetSCH)_2 \cdot nH_2O$  показали, что комплексы на

Кроме того, установлено, что влияние ионов кобальта на синтез гемоглобина и ретикулоцитов зависит от содержания трансферрина и железа. В их присутствии кобальт (II) ингибирует процессы синтеза, в отсутствие – стимулирует, зато уровень синтеза при этом падает.

Одним из первых синтезированных препаратов на основе кобальта является коэнзим, обладающий выраженным проветорным действием, способствующий эффективному усвоению организмом железа [4]. Коэнзим применяется в качестве гемостимулирующего средства для лечения больных с гипохромными эритроцитами, а также с анемией Аддисона-Бармера и анемией при спру. После его применения объективно у больных наблюдается как улучшение субъэквивалентного состояния, так и состава крови. Под влиянием коэнзима нормализуется эритропоэтическая функция костного мозга: увеличивается количество эритроцитов, параллельно возрастает количество гемоглобина; ввиду с этим имеет место замедление РОЭ и повышение цветного показателя. Процент ретикулоцитов увеличивается.

Искусственный комплекс кобальта (II) с фитином – фитат кобальта  $CoMg_2C_{12}H_{10}O_{18}P_{12}$ , применяемый как стимулятор проветорина и гемообразования при паразитах [5].

Гепатопротекторными свойствами обладает смешаннолигандный комплекс кобальта (II) с глюконовой кислотой и иононом – кобант [6,7]. Под влиянием препарата существенно повышается антиоксидантная функция печени и ретикуляторный потенциал тканей, в том числе и печеночных форматов, маркеров холестаза. Кобант активно уменьшает содержание билирубина в сыворотке крови и восстанавливает желчеобразовательную и желчевыводительную функции печени. Кобант обладает антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью.

Результаты изучения влияния кобальта на гемологические показатели, что исключает препараты в комплексе лечения больных с хроническими гепатитами достоверно улучшает показатели красной крови, способствует повышению уровней гемоглобина, цветного показателя и количества эритроцитов, а также быстрее нормализуется билирубиновый обмен и превращается цитолитический гепатитоз. Осуществлен синтез комплексных соединений салицилата с форматами кобальта, марганца, цинка и др. Установлено, что первая стадия разложения органических комплексов сопровождается разрывом связи C – C боковой цепи амидной группы [8].

Искусственно синтезированные хлориды кобальта с диметилкарбамидом [9], определен состав комплексного соединения: хлорид кобальта 33,77%, диметил карбамид 42,57% и вода 23,66%.

Синтезировано соединение сульфата кобальта с гексаметилентетраминном в водной диметилсульфоксидной среде состава  $2CoSO_4 \cdot 2(CH_2)_6N_4 \cdot (CH_3)_2SO \cdot 12H_2O$  и изучены физико-химические свойства полученного комплекса [10].

В литературе встречается немногочисленные работы по изучению комплексных соединений пantoнонковой кислоты. В водной среде синтезировано соединение состава  $Co(PTT - H)Cl \cdot 3,5H_2O$  [11].

Известны научные работы [12] по изучению смешаннолигандных комплексов с пantoнонковой кислотой, аминокислотами и аскорбиновой кислотой в растворе. По результатам потенциометрического титрования рассчитаны константы устойчивости комплексов, доказано образование в растворе смешаннолигандных соединений Co (II) с пantoнонковой кислотой и  $\alpha$  и  $\beta$ -амином состава  $M(L - H)(PTT - H)$ .

В водной среде получены комплексы пantoнонковой кислоты состава  $Co(PTT - H)Cl \cdot nH_2O$  [13]. Авторы допуская координацию металла через атом азота амидной группы лиганда с одновременным замещением водорода карбоксильной группы, при котором образуется прочный шестичленный металлоцикл [14,15].

Кнуссондран А.Н. с соавторами впервые синтезировали и исследовали комплексы кобальта (II) с пирацетамом [16]. Полученные комплексы идентифицированы с помощью элементного анализа и молекулярной электророндности. Строение соединений устанавливали методом колебательной спектроскопии.

Х.О.Ходжаевым с соавторами разработаны способы синтеза новых координационных соединений пирацетам- и аминокислот кобальта (II), меди (II), цинка и др. с гистидином состава  $M_2[CoCuO]_2(Gist)_n \cdot nH_2O$ , где  $n=1$ ; 3;  $n=1$ ; 4. Комплексные соединения синтезированы взаимодействием гистидина с водной суспензией карбоксилатов металлов или в водно-диметилформамидном растворе [17]. В научной статье представлены результаты синтеза биологически активных координационных соединений кобальта (II) с панаверном, фитином, гистидином и пирацетамом [18]. Установлен состав полученных соединений и подобраны оптимальные условия синтеза [19]. Введение препаратов в терапевтической дозе не оказывает мембраноактивного и термического воздействия [20]. Соединение кобальта с гистидином стимулирует ретикуляторные процессы в печени и способствует ускоренному восстановлению из паразитомных элементов при хроническом гепатите [21].

В работе доказывается образование двух оксигенированных комплексов кобальта с гистидином состава:  $[Co(His)_2(O_2)]$  и  $[(CoHis)_2(O_2)]^2+$ , где HisH – молекула гистидина [22]. Установлено, что кислород обратимо связывается тремя комплексами: бис-дигистидиновым и смешаннолигандным димитрагидиновым. Установлен выраженный гемостимулирующий эффект препарата коэнзима [23] на основании многочисленных исследований биохимических показателей крови (белок, липиды, глюкоза, активность ферментных систем), влияющих маркерами функционального состояния внутренних органов.

ИК спектроскопическое изучение строения комплексных соединений хлоридов кобальта, никеля и меди с  $n$ -3-нитрофенил-1,3,4-оксидиридин-2-тионом, показало, что лиганд выступает как монодентатный, координируясь с атомом серы тионой части оксидиридина [24].

Способность аминокислот и витаминов к образованию комплексных соединений возрастает с увеличением основности амино- и карбоксильных групп аминокислот и электродонорных атомов витаминов [25].

В работе [26] показано, что с ростом константы устойчивости и кинетической инертности координационных соединений металлов скорость выщелачивания их из организма увеличивается. При прочих равных условиях с ростом склонности лигандов к комплексообразованию растет их токсичность. Известно, что биоконплексы, в отличие от исходных компонентов, проявляют меньшую токсичность, более высокие показатели специфической активности и др. Исследования по определению особенностей взаимодействия в системе "биоконплекс – сывороточный альбумин человека" показали, что одним из основных факторов, определяющих особенности биотранспорта является природа центрального атома, координационных лигандов. Результаты исследований особенностей взаимодействия белка и комплексов двухвалентных 3d-металлов с витамином U ( $MetSCH$ ) общего состава  $M (MetSCH)_2 \cdot nH_2O$  показали, что комплексы по

найденным значением константы связывания располагаются в последовательности  $Co^{2+}(d^7) > Ca^{2+}(d^0) > Zn(d^{10}) > Ni(d^8)$  [27].

Синтезирован целый ряд координационных соединений кобальта, марганца, меди и др. с гексаметиленотетраминами (уротропам), аминокислотами, форминами, диметилсульфидом, ацетилацетиленом, амидом никотино-, никотино- и изоникотиновой кислот и др. Установлено строение и способы координарования лигандов с металлами. Выявлены соединения с антигиперурическими и фунгицидными свойствами [28].

А.А. Шабилловым и др. был получен комплекс кобальта различного состава  $Co(III)(Cl)_2 \cdot 2H_2O$ ;  $Co(III)(SO_4)_2 \cdot nH_2O$ ;  $Co(III)_2(CH_3COO)_4 \cdot nH_2O$  [29]. Установлено, что координарование пиродоксина происходит через атомы кислорода фенольной и  $\alpha$ -расположенной спиртовой группы с образованием шестичленного металлосцикла [30].

Исучено образование в растворах и твердых фазах смешаннолигандных соединений Zr-металлов с витаминными группами В, В<sub>2</sub>, С и  $\alpha$ -аминокислотами. Установлено, что при этом изменяется не только прочность координационных связей, но и свойства самих витаминов, в частности, увеличивается их биологическая активность [31,32].

В водной среде в присутствии  $Li_2CO_3$  и LiOH взаимодействием хлоридов кобальта с пиродоксином и глутаминовой (ГК) или аспаргиновой – АК кислотой получены смешанные комплексы состава  $Co(III) - H_2GK - H$  и  $Co(III)(AK - 2H) \cdot nH_2O$ . Установлено биодаттная координация пиродоксина в комплексах, причем с глутаминовой кислотой лиганд координируется в депротонированной форме, а с аспаргиновой кислотой – кватерной форме [33].

Проведено изучение радионуклидного действия препарата кобальтаренала, содержащего кобальт, аспаргиновую кислоту в животях, на некоторые показатели крови облученных животных [34]. Установлено, что препарат положительно влияет на морфофункциональное состояние форменных элементов крови. Таким образом, в последнее время большое внимание уделяется исследованиям координационных соединений кобальта с  $\alpha$ -аминокислотами, в частности, с гистидином, аланином, лейцином, тирозином, лизином, аспаргином и др., изучению их биологической активности.

Один из основных аспектов повышенного интереса к этим исследованиям состоит в том, что микроэлементы играют положительную биологическую роль в организме, а аминокислоты представляют собой наиболее адаптированные к живому организму вещества, и поэтому можно ожидать некую токсичность и высокой лечебный эффект лекарственных форм соответствующих комплексных соединений.

**Выводы.** Таким образом, рассмотрев вопросы качественного и количественного анализа лекарственных препаратов на основе металлосоединений в сравнительном аспекте с одновременной характеристикой возможностей каждого из рассмотренных методов в области их применения в фармацевтическом анализе позволяет сделать вывод о том, что для комплексов лекарственных препаратов наиболее целесообразным является использование таких методов как селективные и универсальные (УФ-спектроскопия, ТСХ и ВЭЖХ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные препараты в России: Справочник "Видаль®". М.: Астра Фарм Сервис, 2001. - С.1396.
2. Крисс Е.Е., Воевонова А.С. Координационные соединения металлов в медицине. Киев: Наукова думка, 1986. - С. 187.
3. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С.11-9.
4. Алиев М.А. О комплексных соединениях некоторых микроэлементов с биологическими веществами. Ташкент: Медицина, 1969. -С.199.
5. Юнусходжаев А.Н. Некоторые аспекты взаимосвязи между химическими и биологическими свойствами микроэлементов // Мат. Восток. симп. – М., 1989. – С. 321.
6. Промышленная фармацевтическая статья 42 Уз-0182-97. Таблетки кобальт 0,01 г. – Введ. 04.12.97 до 04.12.2000. – Ташкент, 1997. – 5 с.
7. Незамбилов У.С. Влияние кобальта и кобальтата на сращивание переломов длинных трубчатых костей: Дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, ТашГосМед, 1974. - С. 261.
8. Зупаров М.В., Алиев Т.А., Парвизов Н.А. Координационные соединения салицилата с форматами металлов // Тел. докл. IX Всес. конф. Казань, 1981. - С. 259.
9. Баобкова С., Жульникова С. Комплексообразование хлорида кобальта с диметилкарбонилем // Тел. докл. – Башкир, 1991. – С. 11.
10. Аманбаева Д.Т., Ниязимулов Н.К., Клыбаев С.А. Взаимодействие солей кобальта и никеля с гексаметиленотетраминами в водноорганической среде // Тел. докл. Башкир, 1991. -С. 7.
11. Мадлер Д. Витамин: Перевод с англ. В 2-х т. М.: Мир, 1980. Т. 1. С. 407.
12. Фридман Я.Д., Молдогазина А.М., Сарбаев Д.С. // Журнал теор. химии. – Москва, 1980. – Т. 25. – №7. – С. 1866-1869.
13. Шабиллов А.А., Юнусходжаев А.Н., Файзулдинов Э.Ш. Комплексные соединения никеля и кобальта с глутаминовой кислотой // Второй съезд фармацевтов Узбекистана: Тел. докл. Ташкент, 1982. С. 148.
14. Фридман Я.Д., Алиева С.В., Далгатова Н.В., Ниязова М.Т., Сабирова Т.С., Атарская Л.Н. //Хим-фарм. журнал. – Москва, 1988. – №4. – С. 425-428.
15. Фридман Я.Д., Молдогазина А.М. //Хим-фарм. журнал. – Москва, 1988. – №9. – С. 1064.
16. Юнусходжаев А.Н., Дусматов А.Ф. Синтез и исследование комплексов кобальта (III) с парацетамол // Сб. науч. трудов. Ташкент, 1991. -С. 124-128.
17. Ходжаев Х.О., Шабиллов А.А., Ходжаев О.Ф. Координационные соединения биометаллов на основе гистидина //Науч.докл. конф. Тел. докл. – Ташкент, 2007. – С. 195.
18. Файзова С.С. Координационные соединения кобальта и меди с азотсодержащими лигандами // Сб. науч. трудов МТРУз. Ташкент, 1977. -С. 81-83.
19. Алиева М.Ж., Набиева Н.М., Салиходжаев Э.С. и др. Исследование эфферентности и термостабильности координационного соединения кобальта // Тел. докл. Башкир, 1991. -С. 6.