

**УДК 541.6;541.49;54.057:544.176**

Мавжуда Рахматуллаева

И.о профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии

email: farmi69@ mail.ru

Тел. (90) 988 91 09

Бусора Мухамедова

email:busora.muhammedova@gmail.com

Тел. (90) 916 96 13

**Отзыв на доцент кафедры аналитической химии, доктора философии (PhD) по химическим наукам УзМУ Рузметов У.У.**

### **COORDINATION COMPOUNDS OF COBALT AS MEDICINES**

**Abstract.** In vivo processes involving biogenic metals and pharmacophysiologically 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, coamide, cobavit, cobasparinose, 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 исключительно важную роль в жизнедеятельности человека. Изменения экзогенного характера или эндогенном их синтезе, либо в метаболизме приводят к существенному

нарушению ряда жизненно важных процессов. Например, дефицит в организме кобальта приводит к снижению усвоения ряда биогенных металлоионов, в том числе и ионов железа. Литературные данные подтверждают эффективность применения комплексных соединений биогенных металлоионов, где особо подчеркиваются значения 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, коамид, кобавит, кобаспариноза, металлокомплекс.

## КОБАЛЬТНИНГ КООРДИНАЦИОН БИРИКМАЛАРИНИ ДОРИ ВОСИТАСИ СИФАТИДА ИШЛАТИЛИШИ

Органик табиатнинг биометаллари ва фармако-физиологик актив моддалари иштирок этувчи *in vivo* таризда кечувчи жараёнларни инсон организмнинг ҳаёт фаолиятида ғоятда муҳим роль уйнайди. Уларнинг экзоген таризда киришида эндоген синтезининг ёки метаболизмининг ўзгариши бир қатор ҳаётий муҳим жараёнларни жиддий узгаришга олиб келади. Масалан организмда кобальтнинг етишмаслиги бир қатор био металлоионларни шу жумладан темир ионларини узлаштирилишини пасайтиради. Адабий маълумотлар биоген металлоионларни, шу жумладан кобальт ва темирни фармако-физиологик актив лигандлар билан бирга қўлланиши қон ҳосил бўлиши тизими касалликларини даволашда яхши самара беради. Биз кобальтнинг аралаш лиганд комплексини дорилар билан композицияси бўйича маълумотлар тақдим қилдик.

Калит сўзлар: кобальт, гемопоз, лиганд, коамид, кобавит, кобаспариноза, металл комплекси.

**ВВЕДЕНИЕ.** Лейкопения – болезнь крови, сопровождаемая уменьшением количества лейкоцитов в крови, и обусловлена снижением нейтрофилов. Лейкопению могут вызвать применяемые комбинированные

цитостатические средства, действие которых продолжается как правило, до развития выраженной депрессии кроветворения.

В настоящее время большое внимания уделяются координационным соединениям металлов с биологически активными органическими лигандами из числа аминокислот и витаминов, проявляющих высокую антимикробную активность в отношении кишечной палочки, сибиреязвенных бацилл, стафилококков и активность при лечении злокачественных образований, анемии, гормональных нарушений, заболеваний печени и желудка [1,2].

Кобальт играет важнейшую роль при эндогенном синтезе витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламина), который участвует в синтезе гемоглобина. Его недостаток вызывает пернициозную анемию и сопровождается снижением противоопухолевого иммунитета [3]. Влияние кобальта на организм не ограничивается только гемопоэзом, он также оказывает влияние на белковый, жировой и углеводный обмен, на размножение и рост организма. При экспериментальном введении кобальта лабораторным крысам с моделированной анемией наблюдалось увеличение железа в эритроцитах. Вместе с тем, добавление солей кобальта к среде, в которой инкубировали костный мозг вызвало подавление синтеза гемма. Следовательно, благоприятное действие кобальта на эритропоэз является обоснованным и осуществляется не непосредственно через эритропоэтины или другие образующиеся в организме соединения.

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

Одним из первых синтезированных препаратов на основе кобальта является коамид, обладающий выраженным кроветворным действием, способствующий эффективному усвоению организмом железа [4]. Коамид применяют в качестве гемостимулирующего средства для лечения больных с гипохромными анемиями, а также с анемией Аддисон-Бирмера и анемией при

спру. После его применения объективно у больных наблюдается как улучшение субъективного состояния, так и состава крови. Под влиянием коамида нормализуется эритропоэтическая функция костного мозга: увеличивается количество эритроцитов, параллельно нарастает количество гемоглобина; наряду с этим имеет место замедление РОЭ и повышение цветного показателя. Процент ретикулоцитов увеличивается.

Изучен комплекс кобальта (II) с фитином – фитат кобальта  $\text{CoMg}_5\text{C}_{12}\text{H}_{104}\text{O}_{88}\text{P}_{12}$ , применяемый как стимулятор кроветворения и костеобразования при переломах [5].

Гепатопротекторными свойствами обладает смешаннолигандный комплекс кобальта (II) с глутаминовой кислотой и метионином – кобавит [6,7]. Под влиянием препарата существенно повышается антитоксическая функция печени и регенераторный потенциал тканей, в том числе и печеночных ферментов, маркеров холестаза. Кобавит интенсивно уменьшает содержание билирубина в сыворотке крови и восстанавливает желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени. Кобавит обладает антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью.

Результаты изучения влияния кобавита на гемопоэз показали, что включение препарата в комплекс лечения больных с хроническими гепатитами достоверно улучшает показатели красной крови, способствуя повышению уровней гемоглобина, цветного показателя и количества эритроцитов, а также быстрее нормализуется билирубиновый обмен и прекращается цитолиз гепатоцитов. Осуществлен синтез комплексных соединений салициламида с формиатами кобальта, марганца, цинка и др. Установлено, что первая стадия разложения обезвоженных комплексов сопровождается разрывом связи С – С боковой цепи амидной группы [8].

Изучено комплексообразование хлорида кобальта с диметилкарбамидом [9], определен состав комплексного соединения: хлорида кобальта 33,77%, диметил карбамида 42,57% и воды 23,66%.

Синтезировано соединение сульфата кобальта с гексаметиленetetрамином в водной диметилсульфоксидной среде состава  $2\text{CoSO}_4 \cdot 2(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{SO} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  и изучены физико-химические свойства полученного комплекса [10].

В литературе встречаются немногочисленные работы по изучению комплексных соединений пантотеновой кислоты. В водной среде синтезировано соединение состава  $\text{Co}(\text{ПТТ} - \text{H})\text{Cl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$  [11].

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

В водной среде получены комплексы пантотеновой кислоты состава  $\text{Co}(\text{ПТТ} - \text{H})\text{Cl} \cdot n\text{H}_2\text{O}$  [13]. Авторы допускают координацию металла через атом азота амидной группы лиганда с одновременным замещением водорода карбоксильной группы, при котором образуется прочный шестичленный металлоцикл [14,15].

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

Х.О.Ходжаевым с сотрудниками разработаны способы синтеза новых координационных соединений пиридин- и аминокислот кобальта (II), меди (II), цинка и др. с гистидином состава  $\text{Me}(\text{RCOO})_2(\text{Гист})_n \cdot m\text{H}_2\text{O}$ , где  $n=1; 3$ ;  $m=1; 4$ . 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 папаверином, фенатином, гистидином и пиридоксином [18]. Установлен состав

полученных соединений и подобраны оптимальные условия синтеза [19]. Введение препаратов в терапевтической дозе не оказывает эмбриотоксического и тератогенного воздействия [20]. Соединение кобальта с гистидином стимулирует регенераторные процессы в печени и способствует ускоренному восстановлению ее паренхиматозных элементов при хроническом гепатите [21].

В работе доказывается образование двух оксигенированных комплексов кобальта с гистидином состава:  $[\text{Co}(\text{HisH})_2)_2\text{O}_2]$  и  $[(\text{CoHisNHHis})_2\text{O}_2]^{2-}$ , где HisH – молекула гистидина [22]. Установлено, что кислород обратимо связывается тремя комплексами: бисдиаминным, бис- гистидинатным и смешаннолигандным диаминогистидинатным. Установлен выраженный гемостимулирующий эффект препарата когистин [23] на основании многочисленных исследований биохимических показателей крови (белок, липиды, глюкоза, активность ферментных систем), являющихся маркерами функционального состояния внутренних органов.

ИК спектроскопическое изучение строения комплексных соединений хлоридов кобальта, никеля и меди с *p*-5-нитрофенил-1,3,4-оксадиазолин -2-тионом, показало, что лиганд выступает как монодентатный, координируясь с атомом серы тионной части оксидиазолина [24].

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

В работе [26] показано, что с ростом константы устойчивости и кинетической инертности координационных соединений металлов скорость выделения их из организма увеличивается. При прочих равных условиях с ростом склонности лигандов к комплексообразованию растет их токсичность. Известно, что биокомплексы, в отличие от исходных компонентов, проявляют меньшую токсичность, более высокие показатели специфической активности и др. Исследования по определению особенностей взаимосвязи в системе “биокомплекс – 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 (MetSCH) общего состава  $M(\text{MetSCH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  показали, что комплексы по найденным значениям константы связывания располагаются в последовательности  $\text{Co}^{2+}(d^7) > \text{Cu}^{2+}(d^9) > \text{Zn}(d^{10}) > \text{Ni}(d^8)$ . [27].

Синтезирован целый ряд координационных соединений кобальта, марганца, меди и др. с гексаметилентетрамином (уротропин), аминопиридином, формамидом, диметилацетамидом, ацетилмочевинной, амидами пиколин-, никотин- и изоникотиновой кислот и др. Установлено строение и способы координирования лигандов с металлами. Выявлены соединения с антитуберкулезными и фунгицидными свойствами [28].

А.А. Шабилаловым и др. был получен комплексы кобальта различного состава  $\text{Co}(\text{ПН})_3\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{Co}(\text{ПН})_n\text{SO}_4 \cdot m\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{Co}(\text{ПН})_2(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot m\text{H}_2\text{O}$  [29]. Установлено, что координирование пиридоксина происходит через атомы кислорода фенольной и  $\alpha$ -расположенной спиртовой групп с образованием шестичленного металлоцикла [30].

Изучено образование в растворах и твердых фазах смешаннолигандных соединений 3d-металлов с витаминами группы В, В<sub>с</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  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  и  $\text{LiOH}$  взаимодействием хлоридов кобальта с пиридоксином и глутаминовой (ГК) или аспарагиновой – АК кислотой получены смешанные комплексы состава  $\text{Co}(\text{ПН} - \text{H})(\text{ГК} - \text{H}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Co}(\text{ПН})(\text{АК} - 2\text{H}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$  Установлена бидентатная координация пиридоксина в комплексах, причем с глутаминовой кислотой лиганд координируется в депротонированной форме, а с аспарагиновой кислотой – цвиттерионной форме [33].

Проведено изучение радиозащитного действия препарата кобаспариноза, содержащего кобальт, аспарагиновую кислоту и инозин, 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, аспарагином и др., изучению их биологической активности.

Одна из основных причин 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 низкую токсичность и высокий лечебный эффект лекарственных форм соответствующих комплексных соединений.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, рассмотрение вопросов качественного и количественного анализа лекарственных препаратов на основе металлокомплексов в сравнительном аспекте с одновременной характеристикой возможностей каждого из рассматриваемых методов и области их применения в фармацевтическом анализе позволяет сделать вывод о том, что для комплекса лекарственных препаратов наиболее целесообразным является использование таких методов как селективные и универсальные (УФ-спектрофотометрию, ТСХ и ВЭЖХ).

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Лекарственные препараты в России: Справочник “Видаль<sup>®</sup>”. М.: Астра Фарм Сервис, 2001. - С.1396.
2. Крисс Е.Е., Волченкова 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. Азизов М.А. О комплексных соединениях некоторых микроэлементов с биоактивными веществами. Ташкент: Медицина, 1969. -С.199.

5. Юнусходжаев А.Н. Некоторые аспекты взаимосвязи между химическими и биологическими свойствами микроэлементов// Мат. Всесо. симп.– М., 1989. – С. 321.

6. Временная фармакопейная статья 42 Уз-0182-97. Таблетки кобавит 0,01 г. – Введ. 04.12.97 до 04.12.2000. – Ташкент, 1997. – 5 с.

7. Исламбеков У.С. Влияние коамида и кобафитина на сращение переломов длинных трубчатых костей: Дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, ТашГосМи, 1974. - С. 261.

8. Зупаров М.В., Азизов Т.А., Парпиев Н.А. Координационные соединения салициламида с формиатами металлов // Тез. докл. IX Всес. конф. Кишинев, 1981.- С. 259.

9. Бообекова С., Жумалиев С. Комплексообразование хлорида кобальта с диметилкарбамидом// Тез. докл. – Бишкек, 1991. – С. 11.

10. Аманбаева Д.Т., Иманакумов И.Б., Казыбаев С.А. Взаимодействие солей кобальта и никеля с гексаметилентетрамином в водноорганической среде // Тез. докл. Бишкек, 1991. -С. 7.

11. Мецлер Д. Биохимия: Перевод с англ. В 2-х т. М.: Мир. 1980. Т. I. С. 407.

12. Фридман Я.Д., Молдогазиева А.М., Сарбаев Дж.С. // Журнал неорг. химии. – Москва, 1980. – Т. 25. – №7. – С. 1866-1869.

13. Шабилалов А.А., Юнусходжаев А.Н., Файзутдинова З.Ш. Комплексные соединения никеля и кобальта с пантотеновой кислотой // Второй съезд фармацевтов Узбекистана: Тез. докл. Ташкент, 1982. С. 148.

14. Фридман Я.Д., Аликоева С.В., Долгашова Н.В., Нанаева М.Т., Сабирова Т.С., Атарская Л.И. //Хим-фарм. журнал. – Москва, 1988. – №4. – С. 425-428.

15. Фридман Я.Д., Молдогазиева А.М. //Хим-фарм. журнал. – Москва. 1988. – №9. – С. 1064.

16. Юнусходжаев А.Н., Дусматов А.Ф. Синтез и исследование комплексов кобальта (II) с пирарцетамом // Сб. науч. трудов. Ташкент, 1991. -С. 124-128.

17. Ходжаев Х.О., Шабилалов А.А., Ходжаев О.Ф. Координационные соединения биометаллов на основе гистидина//Науч.практ. конф. Тез. докл. – Ташкент, 2007. – С. 195.
18. Файзиева С.С. Координационные соединения кобальта и меди с азотсодержащими лигандами // Сб. науч. трудов МЗ РУз. Ташкент, 1977. -С. 81-83.
19. Аллаева М.Ж., Набиева Н.М., Салиходжаев З.С. и др. Исследование эмбриотоксичности и тератогенности координационного соединения кобальта // Тез. докл. Бишкек, 1991. -С. 6.
20. Мельникова Е.В., Тарасова И.С., Юлдашев А.Х. Действие координационных соединений кобальта с биологически активными веществами при экспериментальном хроническом гепатите // Сб. науч. трудов Ташфарми МЗ РУз. Ташкент, 1987. С. 59-65.
21. Хакимов Х.Х. Влияние координации на некоторые биологические свойства комплексных соединений //XVIII Выездная сессия секции бионеорганической химии Научного Совета по неорганической химии АН СССР: Тез. докл. – Бишкек, 1991. – С. 63.
22. Садыкова Н.Д., Салиходжаев З. К хронической токсичности координационного соединения кобальт-50 (когистин) // Тез. докл. Бишкек, 1991. -С. 109.
23. Рахмонова Д.С., Парпиев Н.А., Суюнова Ф., Кадырова З.Ч. Комплексные соединения биспроизводных аминобензимидазола с переходными металлами//Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации: Матер.науч.практ. конф. – Ташкент: Ташфарми МЗ РУз, 2008. – С. 246.
24. Парпиев Н.А., Алиева М.Т., Кулмирзаева О.Д. и др. Изучение строения комплексных соединений некоторых d-металлов с 5-нитрофенил-1,3,4-оксадиазолин-2-тионом // Матер.науч.практ.конф.Ташкент: Ташфарми МЗ РУз, 2008. - С. 353-354.

25. Фридман Я.Д., Левина М.Г. О смешанных соединениях меди с аминокислотами и витамином В<sub>6</sub> и Н<sub>1</sub>//Журнал неорг. химии. – Москва, 1974. – Т. 9. – С. 2422-2426.
26. Хакимов Х.Х. Влияние координации на некоторые биологические свойства комплексных соединений//XVIII Выездная сессия секции бионеорганической химии Научного Совета по неорганической химии АН СССР: Тез. докл. – Бишкек, 1991. – С. 63.
27. Акбаров А.Б., Харитонов Ю.Я. Бионеорганическая химия металлов, аминокислот и биокомплексов. – Ташкент: Фан, 1994. – 320 с.
28. Яцимирский К.Б. Введение в бионеорганическую химию. – Киев: Наукова думка, 1976. – 16 с.
29. Акбаров А.Б., Камиллов Х.М. //Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2005. – №2. – С. 20-25.
30. Цинцадзе Г.Б., Нариманидзе А.П., Куртанидзе Р.Ш. и др. Координационные соединения некоторых металлов с азот- и кислородсодержащими биоактивными лигандами (амины, амиды, азометины)// Тез. докл. – Бишкек, 1991. – С. 62.
31. Шабилалов А.А. Координационная химия биосоединений 3d-металлов с некоторыми витаминами группы В, их изомерами и производными: Дис. ... д-ра хим. наук. – Ташкент: Ин-т удобрений АН УзССР. 1991. – 46 с.
32. Фридман Я.Д. Окислительно-восстановительные свойства комплексных соединений металлов и их устойчивость в растворах. Фрунзе: Илим, 1966. - С. 311.
33. Фридман Я.Д. Координационные соединения биометаллов с витаминами и аминокислотами – новый класс биологически активных соединений // Коорд. соед. металлов с биолигандами. Фрунзе: Илим, 1987. - С.185.
34. Атабеков Т.А., Смаглюк Н.Г., Садриддинов А.Ф. Действие нового препарата “кобаспариноз” на некоторые показатели крови // Матер.науч.прак.конф.Ташкент, 2002. -С. 201-202.