

**Г О У «Т А Д Ж И К С К И Й Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й М Е Д И Ц И Н С К И Й
У Н И В Е Р С И Т Е Т И М Е Н И А Б У А Л И И Б Н И С И Н О»**

**Г У «Н А У Ч Н О - И С С Л Е Д О В А Т Е Л Ъ С К И Й Ф А Р М А Ц Е В Т И Ч Е С К И Й
Ц Е Н Т Р М И Н И С Т Е Р С Т В А З Д Р А В О О Х Р А Н Е Н И Я И С О Ц И А Л Ь Н О Й
З А Щ И Т Ы Н А С Е Л Е Н И Я Р Е С П У Б Л И К И Т А Д Ж И К И С Т А Н»**

УДК 615.322:615.07

На правах рукописи

СУЛТОНОВ РАУФДЖОН АЗИЗКУЛОВИЧ

**СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
КОМПЛЕКСОВ Zn (II) И Fe (II) С АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ**

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

**по специальности 14.04.02 -
фармацевтическая химия, фармакогнозия**

**Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Раджабов У.**

**Научный консультант:
д. фарм.н., профессор,
академик НАНТ
Юсуфи С.Дж.**

Душанбе 2023 г.

Оглавления

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. Комплексные соединения переходных металлов с аминокислотами.....	19
1.2. Исследование биokoординационных соединений аминокислот с использованием современных методов.....	24
1.3. Физико-химические методы исследования процессов комплексообразования	28
1.4. Некоторые практические аспекты использования координационных соединений.....	29
1.5. Заключение обзор литературы	32
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	33
2.1. Вещества, растворы и их анализ.....	33
2.2. Постановка эксперимента методом оксидметрии	33
2.3. Работа со стеклянным электродом.....	34
2.4. Определение электродной функции цинкового электрода.....	34
2.5. Исследование процессов комплексообразования в системе цинк (0) – цинк (II)- ацетилцистеин - вода.....	35
2.6. Исследование процессов комплексообразования в системе железо (0) – железо (II)-ацетилцистеин – вода.....	44
2.7. Синтез цинковой соли ацетилцистеина.....	52
2.8. Синтез железной соли ацетилцистеина.....	53
ГЛАВА 3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНК (II) И ЖЕЛЕЗО (II) С АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ.....	54
3.1. Физико-химические свойства координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.....	54

3.2. Инфракрасные спектры (ИК) координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	56
3.3. Методы криоскопии, уточнение молекулярное массы комплексных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	59
3.4. Элементный анализ синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	60
3.5. Зависимость молярной электрической проводимости коомплексных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.....	62
3.6. Рентгенофазовый анализ синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	66
3.7. Предполагаемая структура синтезированных координационных соединений.....	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СИНТЕЗИРОВАННЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА (II) И ЖЕЛЕЗА (II) С АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ.....	73
4.1. Стандартизация субстанции лекарственной формы.....	73
4.2. Стабильность координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	78
4.3. Общетоксические свойства комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	81
4.4. Изучение алергизирующих свойств комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	82
4.5. Изучение противомикробной активности комплексов цинка (II) и железа с (II) с ацетилцистеином	83
4.6. Изучение эмбриотоксичности и тератогенности комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	83
4.7. Биохимические анализы и гепатопротекторные свойства комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	87

4.8. Патоморфологические исследования комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	90
4.9. Определение методом спиновых меток антиоксидантных свойств комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином	93
4.10. Изучение механизма действия комплексов при терапии и профилактике болезней органов дыхания с помощью воздушной среды, содержащей координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.....	100
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	102
ВЫВОДЫ.....	120
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТО.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	139
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	143

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАт	аланинаминотрансфераза
АсАт	аспартатаминотрансфераза
АЦЦ	ацетилцистеин
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГФ	Государственная Фармакопея
ИК	инфракрасные спектры
РТ	Республика Таджикистан
ТП	температура плавления
ТСХ	тонкослойная хроматография
УФ	ультрафиолет
ЩФ	щелочная фосфатаза

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. В последние годы опубликовано много работ, посвященных синтезу и исследованию комплексных соединений переходных металлов с биологически активными лигандами [Новикова Г. А. и соавт., 1988; Конева Е.А., 2010]. Установлено, что переходные металлы с органическими лигандами являются важной частью живого организма и широко распространены в природе. Необходимо также обозначить, что комплексные химические соединения цинка и железа с биолигандами являются биологически активными веществами. Эффективность абсорбции цинка натошак варьирует от 40 до 90% [Бобиев Г.М., 2000; Иманкулова Е.А. и соавт., 2018]. Поэтому соединения этих биометаллов привлекают внимание не только химиков, но и биологов, фармакологов, медиков, а также специалистов других отраслей науки [Балышев А.В. 2005; Бобиев Г.М., 2012; Ничипоренко Ю. Д., 2015]. Активные сульфгидрильные группы, находящиеся в молекуле ацетилцистеина, разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. В свою очередь, деполяризация макромолекулы способствует стимуляции кашлевого рефлекса, разжижению вязкой мокроты и легкому его выделению. Общеизвестно, железо используют для повышения иммунной системы организма человека. Если в организме железо в достатке, то происходит синтез лизоцима, интерферона, которые обеспечивают бактерицидные свойства сыворотки крови. Наличие железа в составе ферментов пероксидаз усиливает антиоксидантные, метаболические свойства последних [Степанов Ю.М. и соавт., 2012; Ланкин В.З. и соавт., 2013; Selvakumaretfl., 2013].

В литературе отсутствуют сведения о биокоординационных соединениях муколитических активных микроэлементов с ацетилцистеином. Исходя из этого, исследование координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином актуальны.

Степень изученности научной задачи

В литературе много работ посвящено свойствам ацетилцистеина, производного серосодержащей аминокислоты цистеина [Исупов С.Дж. 2004; Fulghesu A. 2001]. В основе методик спектрофотометрического определения многих простых и селективных лекарственных средств лежит способность к образованию комплексных соединений [Исупов С.Дж. 2004; Данилова М.С., 2014]. Проведенный анализ результатов научных исследований [Cotgreave, I.A., 1997; Cuzzocrea S., 1999] показал, что соединение N-ацетилцистеин может нейтрализовать активные формы кислорода, из которых наиболее эффективен – гидроксильный радикал и кислота гипохлорат, что подтверждает антиоксидантные свойства данного препарата. Соединение N-ацетилцистеин относится к «скавенджерам» т.е. активным формам азота – оксида азота и пероксинитрита. По этой причине при использовании N-ацетилцистеина снижаются окислительные и нейтрализующие способности перечисленных активных форм азота. Если действие антиоксиданта является непрямой, тогда повышается свойство восстановленной формы глутатиона, которая содержится внутри клеток [Kleshov A. L., 2000; Bergamini S., 2001]. При использовании NO_2 выход продукции модулируется в сторону ее уменьшения, воздействуя на процессы внутриклеточной сигнализации. Координационное соединение с АЦЦ может действовать и влиять на процесс синтеза NO , выделяя из депонированных форм оксида азота [Cotgreave I. A., 1997; Kampf C., 2001]. Тиосульфидные группы восстанавливаются с помощью сульфгидрильных групп. Они могут быть использованы в качестве антиоксидантов при интоксикации веществами-окислителями АЦЦ. Парацетамол является примером этого антиоксиданта [Adhassi E., 2000]. Выделение оксида азота сопровождается превращением нитрозотиолов в тиолы. Результативность N-ацетилцистеина зависела от своевременного изменения функций протеинов при окислении или замещении нитрогруппы в сульфгидрильных группах в условиях «окислительного» и «нитрозилирующего» стресса, независимо от обратимости или необратимости

вида. Наличие в соединении N-ацетилцистеина свободной SH-группы способствует соединению металла с лигандами, которые позволяют использовать ее при отравлениях соединениями тяжелых металлов. Усиление концентрации внутриклеточного восстановленного глутатиона, сопровождается изменением редокс-состояния клеток, в конце изменяя их фенотипические свойства [Cabassi A. 2001]. В современной медицине соединение АЦЦ применяется для лечения бронхиальных заболеваний и хронических воспалений легких. С помощью соединения АЦЦ усиливается антиоксидантное действие легких у пациентов с признаками фиброзирующего альвеолита [АбеМ. 2008]. Также установлено, что АЦЦ благотворно действует на транскрипцию мозга, улучшая его функциональную активность. Но при повышенной концентрации пероксинитрита ацетилцистеина идет нарушение эндотелийзависимого расслабления кольца аорты [Галенко П. А., 2007]. Причиной возникновения некоторых заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, бронхолегочные, эндокринные) является недостаточное поступление кислорода в организм. Снижение удельного потребления кислорода, вследствие вынужденной конкуренции с химическими выбросами приводит к состоянию гипоксии и нарушению клеточного метаболизма в организме [Галенко-Ярошевский П. А. и соавт., 2001; Леонтьев В. К. и соавт., 2012; Гришин В. И. и соавт., 2013; Чазова И. Е. и соавт., 2014; Michiels C., 2004; Dushay J. R. et all. 2013].

Фармакологические свойства цинка (II) и железа (II) включают в себя не только фармакокинетику и фармакодинамику каждого элемента в отдельности, но и их взаимодействие между собой. Результаты многочисленных эпидемиологических, клинических исследований показали, что в организме нередко наблюдается недостаточное поступление цинка и железа. По этой причине при клинических и лабораторных проявлениях дефицита данных элементов у пациентов, возникает необходимость в дополнительном их назначении [Машковский М.Д., 2000; Кнорре Д.Г. и соавт., 2003]. Одновременное вхождение в состав препарата железа и цинка

чревато уменьшением положительного эффекта цинка и наоборот [Раджабов У.Р., 1988]. Это было основанием для проведения клинико-фармакологических испытаний лекарственных форм. В сложной системе гомеостаза были выделены только два компонента железа - это трансферрин и ферритин. Одним из факторов возникновения болезни гемохроматоза является взаимодействие белка трансферрина с рецепторами (вариации гена считаются). Другой, недавно отмеченной причиной может быть связывание железа с пептидом гепцидином [Tsou C.C. et al., 2011].

Теоретические и методологические основы исследования

В основу исследования положен синтез ранее неизвестных химических веществ, являющихся новыми, цинк с железосодержащими координационными соединениями. При взаимодействии ацетилцистеина с сульфатом цинка и железа при заданных условиях среды образуются координационные комплексы. Синтезированные соединения имеют отличный состав, поэтому, для их стандартизации было проведено исследование биологической активности, физико - химической характеристики.

Цель работы. Получить и исследовать состав и фармакологические свойства координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Объект исследования

Поставленная цель достигается использованием новых координационных соединений диацетилцистеината цинка (II) $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$ под названием Цинкас и Ферас – диацетилцистеинат железа (II) $[Fe(C_5H_8NO_3S)_2]$, которые синтезируются взаимодействием сульфата цинка и железа с ацетилцистеином (АЦЦ) и обладают муколитическим, антиоксидантным и противомикробным действием.

Предмет исследования

При этом будет выявлена роль растворителя в процессе комплексообразования, определены величины констант устойчивости, образующиеся в растворах комплексных частиц и области их доминирования, синтезированы новые координационные соединения и изучены их физико-химические свойства. По совокупности выполненных исследований будут предложены механизмы образования комплексных соединений и соответствующие химические процессы.

Задачи исследования

1. Исследовать процессы комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, установить состав, константы устойчивости и степень накопления координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с применением окислительной функции Юсуфова, разработать на их основе методику синтеза координационных соединений и провести целенаправленный синтез Цинкаса и Фераса.

2. Изучить структуру и идентифицировать координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с использованием методов элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа.

3. Изучить токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие и патоморфологические свойства, провести биохимический анализ и изучить гепатотоксические, противомикробные и антиоксидантные свойства Цинкаса и Фераса методом спиновой метки на приборе ЭПР.

4. Изучить муколитические свойства Цинкаса и Фераса, создать на их основе новые муколитические вещества при лечении болезней дыхательных путей.

Методы исследования

- Методом оксредметрии определялись предварительный состав, области доминирования, а константы образования полученных соединений и их степени доминирования рассчитывались методом итерации с помощью окислительной функции Юсуфова по программе Excel;
- Координационное соединение цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином синтезировались при pH 6,0–6,6 и мольном соотношении компонентов Zn (II): L, Fe (II): L 1:1; 1:2;
- С помощью элементного анализа, рентгенофазового анализа, криоскопии, ИК-спектроскопии и молярной электрической проводимости, определяли состав синтезированных соединений;
- Для расшифровки дифрактограммы в методе рентгенофазового анализа применялся разностный метод Липсона. Пропись дифрактограмм проводился в браговских углах с отметками через 0,1 град;
- Сняты ИК-спектры синтезированных координационных соединений при длинах волн от 400 до 4000 см⁻¹ и исходных лигандов на спектрометрах «SPECORDIR-75» и «SHIMADZU», образцы которых были подготовлены в виде таблеток с KBr в вазелиновом масле и в виде суспензий;
- На ячейке, закрытой стеклянной крышкой, проводились кондуктометрические исследования (P-5021, частота 1·10⁴ Гц);
- Антиоксидантные свойства Цинкаса и Фераса исследованы на приборе ЭПР

с помощью спиновых меток;

- С использованием метода серийных разведений и Першина определены противомикробная активность и токсичность соединений;
- Путем воздействия аэрозолем растворов диацетилцистеината цинка(II) - 1% и диацетилцистеината железа (II) - 1% (экзвиво) проводятся лечение и профилактика заболеваний органов дыхания пациентам с различными нозологическими формами заболеваний.

Область исследования. Работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

1. Определение и получение новых активных веществ, их природного происхождения, выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

2. Формулирование и развитие принципов стандартизации, и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств.

3. Изучение состава лекарственного растительного сырья, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Этапы исследования. Написание диссертации проводилось поэтапно. Первый этап был посвящён изучению отечественной и зарубежной литературы по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. С целью исследования комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином и выявления состава координационных соединений привлечен метод оксрeдметрии. Разработанная в результате исследования методика, с привлечением оксрeдметрии способствовала синтезу координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Для изучения структуры и идентификации координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

использованы методы элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа. Изучены также токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие, патоморфологические, биохимические, антиоксидантные, противомикробные и муколитические свойства Цинкаса и Фераса.

Основная информационная и исследовательская база. В работе были изучены результаты исследований диссертаций Раджабова У.Р., Ёрмамадовой С.Г., Назаровой Х.Д., Бобиева Г.М., защищённые в Республике Таджикистан и Российской Федерации, научные статьи журналов, конференций, симпозиумов. Исследования проводились на базе кафедры фармацевтической и токсикологической химии и ЦНИЛ ГОУ «ТГМУ им Абуали ибни Сино» города Душанбе, а также в ГУ «Научно - исследовательский фармацевтический центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан».

Достоверность результатов диссертации.

- Получены достоверные результаты с помощью эксперимента, проведен критический анализ с использованием современных способов статистики и математической обработки.
- Для подтверждения результатов исследования сопоставлены теоретические и экспериментальные данные.
- Выявленные показатели сопоставлены с литературными теоретическими по закономерности, а также согласованности общих выводов, полученных в результате проведённых исследований, с фундаментальными основами координационной химии.

Научная новизна

Впервые методом оксрeдметрии с применением окислительной функции изучены процессы комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Установлен состав, область существования и доминирования, а также максимальные выходы комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Разработана методика объединения и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином «Цинкас» и «Ферас».

Определён состав и изучена структура координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с использованием методов элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа и спиновых меток на приборе ЭПР.

Выявлены механизмы образования, а также закономерности изменения устойчивости физико-химических свойств координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Впервые изучены токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие и патоморфологические свойства цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином «Цинкас» и «Ферас», проведен биохимический анализ и изучены антиоксидантные свойства методом спиновых меток на приборе ЭПР.

Проведено исследование муколитических свойств «Цинкаса» и «Фераса» с целью создания на их основе новых муколитических веществ, предназначенных для лечения болезней дыхательных путей.

Теоретическая значимость исследования

Разработанная оценка по процессу комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином могут быть использованы для освещения и предвидения аффинажа комплексообразования с участием цинка (II) и железа (II).

Были разработаны методы получения координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Выявленные итоги констант устойчивости цинка (II) и железа (II) с АЦЦ могут быть использованы, как

справочный материал, заполняя имеющиеся пробелы в литературных источниках научного характера. Также вероятно задействование результатов исследования в научных целях, при проведении комплексообразования ионов d-переходных металлов с органическими лигандами для синтеза новых соединений в области координационной химии.

Полученные результаты могут быть использованы студентами кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фтизопульмонологии, ЦНИЛ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». Использование материалов исследования рекомендуется при чтении лекций по спецкурсам, при проведении научно-исследовательских работ аспирантами и соискателями, курсовых и дипломных работ - студентами вузов химического и медицинского профиля.

Практическая значимость. Предлагается использование методики синтеза координационных соединений, разработанных в диссертации, при целенаправленном объединении новых координационных соединений других d-переходных металлов с серо- и азот содержащими лигандами.

Синтезированные координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином под названием Цинкас и Ферас могут быть перспективными средствами использования для лечения болезней дыхательных путей - бронхоэктазии, пневмонии, бронхопневмонии, фиброзно-булёмной болезни, туберкулёза лёгких, поликистоза лёгких, абсцесса лёгких.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показатели исследования по изучению процессов комплексообразования, установлению состава, областей доминирования и максимального накопления координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином методом оксредметрии с использованием окислительной функции.

2. Выведенные уравнения теоретической и экспериментальной окислительной функции.

3. Численные значения констант устойчивости комплексов цинка(II) и железа (II) с ацетилцистеином.

4. Данные по разработке методики синтеза координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином по данным, полученным методом оксрeдметрии и целенаправленному связыванию Цинкаса и Фераса с установлением их физико-химических свойств.

5. Полученные результаты элементного анализа, ИК - спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа синтезированных соединений.

6. Разработанный анализ по составлению стехиометрических уравнений реакций и механизмы образования новых координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

7. Показатели по изучению токсических (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенных, раздражающих и патоморфологических свойств Цинкаса и Фераса.

8. Исследование биохимического анализа, противомикробных и антиоксидантных свойств Цинкаса и Фераса, которые получены методом спинновых меток на приборе ЭПР.

9. Оценка муколитических свойств Цинкаса и Фераса, создание на их основе новых муколитических веществ, при лечении болезней дыхательных путей.

Эксперименты и расчетные работы осуществлены на кафедре фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета (номер государственной регистрации № 0103 ТД 006), фтизопульманологии, Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», и ГУ «Научно - исследовательский фармацевтический центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан», Физико-техническом институте имени академика С.У.Умарова.

Личный вклад диссертанта. Автором диссертационной работы сформулированы цели и задачи исследования. Все экспериментальные данные получены им лично или при его непосредственном участии, проведена интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы, подготовлены и опубликованы статьи.

Апробация работы и информация о результатах их применения

Результаты работы были доложены и обсуждены на: 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им Абуали ибни Сино» с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2018); VI Международной конференции «Современные проблемы физики», посвящённой 110-летию академика Академии наук Республики Таджикистан С.У. Умарова и 90-летию академика Академии наук Республики Таджикистан А.А. Адхамова (Душанбе, 2018); 66 годичной международной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им Абуали ибни Сино» с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018), IV международной научной конференции «Вопросы физической и координационной химии», посвящённой форуму изобретателей Республики Таджикистан и памяти докторов химических наук, профессоров Якубова Хамида Мухсиновича и Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича, (Душанбе, 2019); 5 международной всеукраинской научно-практической конференции (Харьков, 2019); 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им Абуали ибни Сино», посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)»; В кн.: Научная дискуссия: «Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- (Душанбе, 2019).

Публикации результатов диссертации. По результатам диссертационной работы опубликовано 22 научных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 10 тезисов докладов в материалах международных, республиканских,

региональных конференций, 2 малых патента РТ, 1 Евразийский патент, 2 проекта фармакопейных статей на разработанные координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином (справка прилагается).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 146 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 5-тых глав, заключения, списка использованной литературы, включающего 143 источника (из них 95 отечественных и 48 зарубежных). Работа содержит 30 таблиц и 22 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Комплексные соединения переходных металлов с аминокислотами

Анализ обзора литературы по данному направлению показывает, что очень много работ посвящено использованию комплексных соединений переходных металлов с аминокислотами. Несмотря на это, в литературе отсутствуют критические анализы результатов работ по данной проблеме, например, координационные соединения Mn (II), Co (III), Fe (II) и Zn (II) с гетероциклическими соединениями и аминокислотами, являющимися физиологически активными веществами и донорами микроэлементов, жизненно необходимые для растений. Комплексные соединения, полученные биометаллами в процессе окисления, выполняют роль катализаторов. Они входят в состав многих ферментов, белков являются переносчиками кислорода, участвуют в окислительно-восстановительных и биохимических реакциях, протекающих в живой клетке [64]. Т - лимфоциты созревают за счёт препаратов, которые имеют свойства иммунорегуляторов и они взаимодействуют с Т-лимфоцитами и клетками костного мозга, увеличивают активность главного компонента противовирусного иммунитета и зависимость кислородной системы нейтрофильных бактерий, что в свою очередь приводит к антиоксидантной активности [86].

Комплексные соединения на основе биометаллов легко восстанавливают нарушенные показатели плазматических клеток, которые являются потомками В - лимфоцитов и клеточного вида Т – иммунитета. Химические гормоны иммунитета могут нарушаться, но эти препараты стимулируют проявленные нарушения.

Если в растворе находятся гидроксиды Co (II), Ni (II), Сb (II) и Zn (II) β-гидразин изатина конденсируется с 5-нитрофурфуролом, а в результате образуется 5-нитрофурил-2-метиленигидразина изатина (L) лактимной формы, который реагируя с металлом образует координационное соединение в виде Me (Лиганд-Н)₂·2H₂O (Me=Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺) [36]. Для вычисления равновесной концентрации системы с окислительно-восстановительным

равновесием и лигандами, которые имеют протолитические свойства, используется общее уравнение окислительного потенциала [76].

Изучение иммуностимулирующей активности водно-спиртового раствора комплексных соединений цинка и дипептида изолейцил-триптофан с концентрацией 0,04%, которое было проведено предварительными экспериментами, выявило, что такие соединения относятся к препаратам высокой иммунной активности. Комплексные соединения с предложенными количественными характеристиками повышают уровень иммунного ответа организма в случае смешивания его с противотейлериозной вакциной КРС [9, 10].

Проведено определение и изучение физико-химических характеристик состава энергетической устойчивости молекулярных комплексов карбоксизамещенных фталоцианинатов цинка (II) с пиридином [38]. Предоставлены более устойчивые молекулярные комплексы с пиридином, которые удерживают карбоксильные заместители в положениях 4 и 5 комплекса $Zn(4.5 - COOH)_8 Pc$. Из-за образования шарообразной структуры идёт препятствие и возникновение водородной связи между атомом водорода карбоксильной группы и мезоатомом азота, что препятствует сольватации карбоксильных заместителей в составе $Zn(3 - COOH)_4 Pc$ с пиридином. Однако, молекулярное координационное соединение тетразамещенного $Zn(4 - COOH)_4$ с пиридином относится к слабым кислотам.

Препарат, который со временем не только не ослабевает, но и усиливается это ацетилцистеин - производное серосодержащей аминокислоты цистеина. В методиках спектрофотометрического определения многих простых и селективных лекарственных средств лежит способность к комплексообразованию [72]. Анализ результатов научных исследований [110, 112] выявил, что соединение N-ацетилцистеин может нейтрализовать активные формы кислорода, из которых наиболее эффективным является гидроксильный радикал и кислота гипохлорат, что указывает на антиоксидантные свойства данного препарата. Поэтому при использовании у

N-ацетилцистеина снижаются окислительные и нейтрализующие способности. Если действие антиоксиданта является непрямой, тогда повышается восстановленная форма глутатиона, которая содержится внутри клеток [105].

Используя, NO₂ выход продукции модулируется, как в сторону уменьшения, так и ее повышения, происходит влияние на процессы внутриклеточной сигнализации. Координационное соединение с АЦЦ может действовать и влиять на процесс образования синтеза NO₂, выделяя из депонированных форм оксид азота [100, 102]. Тиосульфидные группы восстанавливаются с помощью сульфгидрильных групп. Их могут использовать в качестве антиоксиданта во время интоксикации веществами - окислителями N-АЦЦ. Парацетамол является примером этого антиоксиданта [106].

Когда выделяется оксид азота, тогда нитрозотиолы легко превращаются в тиолы. Их используют в качестве катализатора при реакции обмена «тиол-дисульфид». Доказано, что активация N-АЦЦ возможна при изменении функции протеинов или замещении нитро группы в сульфгидрильные. В составе вещества N-АЦЦ содержится SH-группа, при помощи которой соединяются металл комплексобразователь с лигандами, поэтому его используют при отравлениях соединениями тяжелых металлов [116]. В современной медицине соединения ацетилцистеина принимают для лечения заболеваний бронхолегочной системы и хронических болезнях легких. С помощью соединений ацетилцистеина с биометаллами антиоксидантные свойства легких у больных с признаками фиброзирующего альвеолита усиливаются [105].

Помимо этого было установлено, что N-АЦЦ, действуя на транскрипцию мозга, приводит к изменению его функциональной активности. Большая повышенная концентрация пероксинитрита ацетилцистеин приводит к недостаточной релаксации кольца аорты [99]. Ацетилцистеин по сравнению с ацетилхолином оказывает непосредственное кардиопротекторное действие

при сердечной недостаточности [119]. Ряд заболеваний возникает из-за недостатка кислорода: сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных, эндокринных и др. Кислород вынужден конкурировать с химическими выбросами, так как при этом снижается его удельное потребление, которое способствует гипоксии организма [98, 111, 112, 141].

Имидазол имеет гистидиновую группу. Поэтому, гистидиновые группы имидазола используются для эффективной установки защитной функции как лекарственный препарат, основную роль которой играют модифицированные сигнальные молекулы белков, структурную метку сигнальной трансдукции составляют специальные участки аминокислотной цепи. Следовательно, актуальной задачей современной фармакологии является поиск новых химических веществ с высоким антигипоксическим действием и активностью, с отсутствием нежелательных побочных эффектов [19, 41, 102, 105, 119].

Исследователями было выявлено почти 200 нозологических форм, сопровождаемых окислительным стрессом [98, 110, 118, 134]. Патологические изменения в организме зависят ещё от увеличения концентрации восстановителей или антиоксидантов [44].

В организме человека железо является очень распространенным биоэлементом. По этой причине, в некоторых странах лечение анемии проводилась настоем железных опилок в красном вине. Еще в XIII в. были определены некоторые функции железа. Физиологическая роль железа огромна и многообразна, что подтверждает его эссенциальность. Железо участвует в транспорте кислорода, Red-Ox-реакциях, является индуктором ПОЛ, имеется в составе 100 ферментов, которые являются хорошими активаторами кроветворения, основным элементом гемоглобина, миоглобина, ферритина, гемосидерина, лактоферрина и других белков, которые обеспечивают основной уровень системного и клеточного метаболизма. Железо в процессах выделения энергии играет немаловажную роль, участвует в ферментативных реакциях, метаболизме холестерина [19, 32, 132, 136].

В организме количество железа составляет около 90%, оно входит в состав геминных соединений, доминирующее в основном в гемоглобине и миоглобине. Разновидности депротонированного железа это ферритин и гемосидерин, которые расположены в макрофагах и гепатоцитах, в малом количестве железо (примерно 0,1%) транспортируется в плазме [59, 73, 127, 132]. Железо входит в состав иммунных клеток, обеспечивает их стабильное функционирование [60, 123].

Трицать два элемента могут участвовать в метаболизме нейрона коры головного мозга [89, 124]. При изучении фармакологических свойств цинка (II) и железа (II) учитывают не только фармакокинетику и фармакодинамику каждого элемента в отдельности, но и их взаимодействие между собой. Исследования последних лет показывают, что в организме недостаток цинка и железа встречается очень часто. Наблюдается потребность больных в лекарственных препаратах на основе цинка [71].

Однако научный анализ показал, что если в составе лекарства находятся одновременно и железо и цинк, то эти препараты имеют отрицательные стороны, а элемент железа может понизить положительные эффекты цинка или увеличить их [142]. По этой причине были проведены клинико-фармакологические испытания лекарственных форм. Имеются два компонента - это трансферрин и ферритин. При взаимодействии белка HFE с трансферрином появляется болезнь гемохроматоз с рецепторами (вариации гена HFE считаются). Новым открытием центрального фактора является смешивание железа с пептидом гепцидином, которое приводит к увеличению количества последнего [98].

Установлено, что на уровне дыхания и регуляции pH крови физиологическое взаимодействие является наиболее фундаментальным [123]. Авторами изучена и доказана экспериментально фармакокинетика железа и цинка. Аминоацетат улучшает метаболизм, нормализует тонус сосудов головного мозга [126].

Для балансирования микроэлементного статуса большую роль играет цинк. Соединения цинка также используют и при инфекционных заболеваниях. Цинк и его соединения используются во фтизиатрии как противотуберкулезные лечебные препараты, что подтверждено экспериментальными исследованиями при заражении микобактериями туберкулеза [136]. Соединения, содержащие медь, цинк, метионин относятся к биологически активным добавкам [137].

Определено, что при разжижении диметилацетона координационное связывание моноядерной формы $\text{Fe}(\text{SR})(\text{NO})_2$ и $\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{NO})_4$, биядерной формы N-ацетилцистеин является важным средством для подавления рака и прекращает быстрое старение, обладает гипотоническим свойством, вызывает расслабление интимы кровеносных сосудов, улучшает кровоток, защищает печень от воздействия токсических веществ [101, 105, 135].

В литературе имеются сведения о механизмах действия координационных соединений цинка и связывания $\pi\text{Q-1983}$, которое позволит данному комплексу обратимо ингибировать тканевое дыхание митохондрий клеток [26].

При нарастающей гипоксии большое внимание уделяли комплексным соединениям биометаллов с биологически активными лигандами, как фармакологическим протекторам. Выявлено, что наиболее эффективными из числа изученных соединений, являются препараты на основе Zn^{2+} . Доказано, что ион цинка является весьма энергичным комплексным соединением [27].

1.2. Исследования биokoординационных соединений аминокислот с использованием современных методов

Все большее внимание исследования последних лет отводится фармакологическому действию аминокислоты, как одному из препаратов потенциального действия. При синтезе белка аминокислоты играют большую роль. Самой важной составной частью клетки являются биомембраны. Наличие в составе лекарства аминокислоты, способствует действию его на уровне клеток, выводя из организма излишки кальция, приводя в норму

трансмембранный транспорт ионов кальция и натрия, увеличивая уровень ГАМК [67].

Аминокислоты, кроме белков, образуют внушительный спектр соединений небелкового происхождения, выполняющих специальные функции, примером которого является ацетилхолин, входящий в состав гемма гемоглабина. Первостепенным требованием к лекарственным средствам на основе аминокислот является наличие соответственной величины в их составе незаменимых кислот, что делает их наиболее востребованными (процент к общему числу - около 45–46 %). Нет необходимости приводить аргументы незаменимости некоторых аминокислот. Незаменимые аминокислоты в организме принимают участие во многих физиологических процессах и в норме, и в патологии. До 30 % аминокислот в связанном и свободном состоянии, находятся в растительных организмах, и они обладают эффективной биологической активностью, оказывая улучшающее действие на организм растения и полученный из него продукт. Биokoординационные соединения - это комплексные соединения, составляющие наиболее обширный и разнообразный класс неорганики, кроме того, к ним относятся некоторые металлоорганические соединения, в том числе витамины В₁₂, гемоглобин, хлорофилл и другие препараты, которые в физиологических и биохимических процессах играют большую роль [43, 44].

Комплексообразователем совокупного соединения называется один из ионов, который занимает центральное место или является центральным ионом. По теории координации (А. Вернер.,1893), в молекуле любого комплекса имеются положительно заряженные ионы. Лигандами называют координированный ион или количество противоположно заряженных ионов или молекулы, имеющие большую электроотрицательность и составляющие внутреннюю координационную сферу. А все остальные ионы находятся чуть дальше от центрального иона, составляя внешнюю координационную сферу. Координационное число - это количество лигандов, образующих внутреннюю сферу, обусловленное природой лиганда, его электронными свойствами [50].

Лиганды, которые занимают одно место во внутренней координационной сфере, называются монодентатными. Помимо этого наблюдаются лиганды, которые занимают во внутренней сфере 2 или несколько мест, такие лиганды называют би- и полидентатными [51]. Хелатные комплексы имеют особую прочность, так как атом-комплексообразователь в них как бы блокирован циклическим лигандом. Пяти- и шестичленные хелаты с циклами отличаются наибольшей устойчивостью. Результаты исследования, полученные в современное время различными группами учёных, свидетельствуют о том, что в кислой среде устойчивость хелатов снижается [36], в основном, при реакции Zn^{2+} с аспарагиновой кислотой [45], глицином [73], метионином и цистеином [136, 137], гистидином [31, 72], треонином [49].

При сопоставлении полученных результатов в большинстве случаев было выявлено, что по второй ступени отмечается упрочнение комплексов: это реакция между ионом серебра и аминоксетаом, триптофаном, гистидином, реакция Ni^{2+} с фенилаланином и другими белками. Это показывает, что [37], согласование идёт за счёт внесферной координации карбоксильного фрагмента. Кроме этого, известно комплексообразование некоторых производных аминокислот: 2-дигидроксифенилаланина с ионом кадмия [23, 105], N-(карбоксиметил) аспарагиновой и N,N-бис(карбоксиметил) аспарагиновой кислот с ионом Pb^{2+} [57], комплексное соединение с органическими лигандами метилцистеина и нитролотриацетата с ионами Pb (II) и U (II) [83], N-АЦЦ и Pb^{2+} [61].

При получении соединений пептидов или аминокислот с ионами металлов, тут же происходит изменение конформации. В результате меняется гидрофильность (или гидрофобность) полученных соединений. Исходя из этого, большое значение имеет исследование координационных соединений аминокислот с ионами металлов в водно-органических смесях. [128].

Если в смеси содержание органического растворителя усиливается, то стабильность комплексов увеличивается, и это указывает на то, что

координация идёт за счет усиления взаимодействия ацетилцистеина с металлом по группе COOH [86]. Изучены растворимость аминокислот и пептидов, а также реакции их с ионами металлов в различных водно-органических средах: аминокислоты глицина с ионом меди Cu^{2+} в смеси вода-пропанол-2 [139], и с ионом никеля Ni^{2+} в нейтральных и водно-диметилкетонных растворах [78], аминокислот DL-триптофана и β -фенилаланина с ионом Zn [79], иона Cu [46]. Анализ Гусевой Г.В. относится к смешанно лигандному комплексообразованию [24]. Он заключается в определении реакции между билирубином 4,4,5,5 – тетраметил - 3,3 - дибутилпирролметеном (HL) и валинатов кобальта (II). Проведена оценка координативного соединения глицина с ампициллином, амоксициллином и цефалексином с ионом Ni^{2+} [21].

Подобные исследования были проведены Панюшкиной В.Т. и др. [28], которые выявили, что растворы лития хлорида и кальция хлорида изменяют строение растворов комплексных соединений иттрия с гистидином в воде, разрушая гидратную оболочку иона Yb^{3+} методами pH-метрического титрования [60, 61], ИК-спектрофотометрией, ЯМР-спектроскопией [50, 63]. Переменноточковой полярографией исследовано взаимодействие аминокислот с ионами металлов в растворе [4].

Путем рентгеноструктурного анализа были исследованы комплексные соединения, выделенные в кристаллическом состоянии [3]. С целью изучения комплексообразования аминокислот с ионами металлов с различной степенью окисления был использован метод ИК - спектроскопии [36, 92].

Многочисленные научные исследования были посвящены изучению такого направления комплексообразования, как взаимодействие аминокислоты с металлом. Квантовохимический метод и развитие компьютерной техники вовлечены в процесс синтеза новых химических веществ с органическими лигандами [66, 79,]. Данные меры несколько адаптировали работы по направлению координационных соединений с лигандами.

1.3. Физико-химические методы исследования процессов комплексообразования

Было проведено изучение состава и энергетической устойчивости молекулярных комплексов карбоксизамещенных фталоцианинатов цинка (II) с пиридином [5]. Соединение ацетат цинка имеет карбоксильные заместители, которые с гетероциклом не сольватируются, потому что у них имеется сферические препятствия. Между атомом водорода карбоксильной группы и мезоатомом азота образуется водородная связь. Соединение $Zn(4-COOH)_4Pc$ с пиридином имеет слабые кислотные свойства из-за карбоксильных групп в положениях 4 и 5 комплекса $Zn(4.5-COOH)_8Pc$.

Разработаны комплексные соединения на основе ацетатов кобальта (II) и цинка (II) с 1,5,7,9,11,13 – гексаметил 4,6,8,10–тетрабутилбиладиеном (H_2L) с диметилмуравьиной кислотой (298,15 К) методами фотометрического и калориметрического титрования [21].

Учёными выявлено, что форма (H_2L) образует с кобальтом и цинком (II) одноядерное соединение ZnL , с кобальтом (II) биядерный комплекс Co_2L_2 со строением «двойного переплетения». Кроме этого, найдены термодинамика реакции координационных соединений кобальта (II) и Zn (II) с ладиеном и диметилформамидом. Многолигандные комплексы определяли по потенциометрическому методу. Вычислены константы образования этих комплексов Cd (II) и Zn (II) с анионом ампицилина. Температура 20°C и ионная сила 0,1, 0,4, 0,7 и 1,0 моль/л. С помощью уравнения Хюнкеля методом экстраполяции найдены значения концентрационных констант к нулевой ионной силе.

Проведено изучение смеси цинка с глутаминатом pH – метрическим титрованием. Вычисление проводилось методом математического моделирования на ЭВМ [107], показано взаимодействие комплексного соединения цинка с H_2glu в интервале pH = 2,2 – 8,3. Путем компьютерной идентификации определены 5 молекулярных видов соединений, которые не

отмечены в литературных источниках - это - $ZnLlu^+$, $ZnLlu^{2+}$, $Zn(OH)L_2^{3-}$, $Zn(OH)_2glu_2^{2-}$ и $(ZnOH)_2glu$. Проведена оценка константы их образования.

Спектральными методами изучены строение комплексов координационных соединений цинка (II), меди (II), железа (II), никеля (II) с шиффовым основанием, которые были получены при взаимодействии мета – орта диоксибензальдегида с тиокарбазоном (ДБТС). Проведено исследование бактерицидных свойств комплексов и эффективность разложения аниона кислорода полученными комплексами [89].

1.4. Координационные соединения и некоторые практические аспекты их использования

Многочисленные комплексные соединения являются биологически активными веществами, которые помогают стимулировать деятельность полимеров, как композиционный материал. Выявлено, что комплексные соединения Fe (II) с никотинамидом используются при анемии и железодефицитах различного происхождения, а при гипохромных анемиях применяют соединение железа двухвалентного с аскорбиновой кислотой [15, 43].

Биометаллы в ионном виде являются важными в биологических процессах в организме человека [41, 115]. Наиболее распространенными переходными металлами, которые играют роль жизненно важных элементов в организме человека, являются ионы никеля (II), меди (II) и цинка (II), которые используются в качестве структурных компонентов различных ферментов [19, 77].

По данным различных литературных источников изучение комплексных соединений биометаллов с органическими лигандами относятся к важнейшим достижениям в области бионеорганической химии. Соединения на основе пиридина и его производных играют важную роль во многих биологических системах, как основной компонент витаминов, органических кислот,

ферментов и белков [93], в результате которых образуются смешанно лигандные соединения.

Координационные соединения, содержащие донорные атомы азота и серы, в мире исследованы и оказались потенциальными антимикробными и антигрибковыми агентами [2], а также составляющими ряда витаминов и препаратов [82]. Скучными являются сведения об антимикробной активности биометаллов переменной валентности.

Соотношение макро- и микроэлементов в почве нормализует питание растений и усиливает качество продукции растениеводства. Эффективность сельскохозяйственной продукции и интенсивность конверсии способов к биометаллам возрастает, по этой причине меняется коэффициент использования растениями микроудобрений. Для того чтобы усилить подвижность микроэлементов и их выход в растения большое значение имеет характер структуры почвы. Если количество цинка, железа, молибдена, никеля и кобальта в составе почвы недостаточно, то в листьях растения возрастает процент общего азота, следовательно, наблюдается повышение количества нитратов в листьях и плодах из - за отсутствия биометаллов в почве [39].

Препараты, которые содержат цинк используются для предпосевной обработки семян хлопчатника и при опрыскивании растений. Для усиления посевных качеств, полевой всхожести необходимо проведение обработки перед посевными, что благоприятствует улучшению урожайности хлопка [65]. Химические вещества на основе цинка используются для профилактики и лечения различных заболеваний растений. Доказано, что нехватка цинка влияет даже на окислительно - восстановительные процессы, оказывает отрицательный эффект на развитие растения, в результате чего они слабо растут, а это приводит к уменьшению количества хлорофилла в листьях. Цинк влияет также на качество цитрусовых культур [131]. В растениях цинк играет разные функции. Нехватка цинка приводит к нарушению процесса замещения углеводов. Недостаточное количество цинка в листьях накапливает соединения фенола, которое считается продуктом неполного окисления

углеводов и белков. Дефицит цинка в растениях и citrusовых приводит к увеличению количества сахара, при этом одновременно снижается процент крахмала. Наиболее пагубным является недостаток цинка для растений с повышенным количеством углевода [122].

В составе ферментов, функции которых связаны с процессом дыхания, цинк служит как активный центр. Карбоангидраза - это первый фермент, в котором содержится цинк 0,33-0,34%, активизирует реакцию $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$. Карбоангидразы менее активны в растениях, чем в организме животных. В этом направлении проведено множество исследований, где доказывается корреляция между избытком в растениях цинка и содержанием в них ауксинов. Этого свойства другие микроэлементы не имеют [66].

В сельском хозяйстве координационные соединения цинка широко используются. Однако, с полной уверенностью говорить о масштабном использовании в народном хозяйстве салицилатов, аспарагинатов, хлоридов и сульфатов цинка преждевременно. Рекомендуется применение цинка в растениеводстве [43].

С целью повышения живого веса животных, улучшения состояния цыплят, лечения анемий и искусственного осеменения применяют цинковые соединения [10]. В области животноводства применяются комплексные соединения металлов с переменной валентностью, с анионами многоосновных органических кислот.

Таким образом, в настоящее время в качестве микроудобрений, стимуляторов роста, микродобавок к кормам авторы множества исследований использовали координационные соединения цинка с кислотами в следующих комбинациях: оксиэтилидендифосфонатом, этилендиаминдиантаратом, аспарагиновой, никотиновой, салициловой и т.д. А в качестве биостимуляторов в литературе приведены органические лиганды: белки, аминокислоты, также кислота аскорбиновая, лимонная, янтарная, гибберелиновая [31].

Анализируя литературный обзор по применению комплексных соединений цинка и железа в медицине, сельском хозяйстве и в животноводстве, необходимо отметить их неопределимую роль.

В качестве сырья для производства этих комплексных соединений представляется возможным использование отходов разных цинкосодержащих производств.

1.5 Заключение, обзор литературы

Опираясь на вышеизложенные концепции необходимо отметить, что в настоящий момент сведений о комплексообразовании цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином в литературе недостаточно. Поэтому, на основе вышеизложенного нами сделаны следующие выводы.

1. Недостаточными являются сведения в источниках о комплексных соединениях цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, которые получены в водной среде, отсутствуют описания их физико-химических, биологических и физиологических свойств, содержащие различные лиганды. До сих пор нет сведений о реакции замещения координационных лигандов аминокислоты и координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.
2. Полученные новые комплексные соединения ацетилцистеина с цинком (II) и железом (II), определение доминирования этих комплексных частиц при разных температурах и концентрациях раствора, является актуальной. Совпадение теоретических и экспериментальных значений, изучение термодинамических характеристик процессов комплексообразования имеют как теоретическое, так и практическое значение.
3. Проведенный анализ литературных источников по изучению параметров физических, химических и биологических свойств комплексообразования показал необходимость рассмотрения в полном объеме области использования координационных соединений металлов, по причине ежегодного обновления веществ и их характеристик.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Вещества, растворы и их анализ

Перед проведением экспериментов были предусмотрены и выполнены некоторые подготовительные мероприятия: контроль рабочего состояния хлорсеребряного, цинкового и железного электродов; приготовление стеклянного электрода, с целью дальнейшего его применения для определения рН - раствора, амальгмировании цинкового и железного электродов, по значениям окислительного потенциала от силы концентрации двухвалентного цинка и железа.

Методом комплексонометрии определялась концентрация цинка (II). Для этого 0,5 г соли сульфата цинка (II) смешивали с 50 мл воды. Полученную смесь дополняли 10 мл буферного раствора аммиака. Титрование было выполнено с помощью 0,1 моль/л раствора этилендиамина в присутствии индикатора эриохром черного до синего окрашивания. Концентрация железа (II) определялась методом бихроматометрии, в присутствии индикатора дифениламина и титранта 0,1 моль/л бихромат калия. Органическое соединение ацетилцистеина очистили неоднократной декантацией и перекристаллизацией в воде, с раствором гидроокиси натрия, титрование проводили серной кислотой марки «ХЧ» [78].

2.2. Постановки эксперимента методом оксидометрии

Методом оксидометрии, в зависимости от окислительного потенциала и активности ионов водорода, концентрации лиганда и металло - комплексообразователя (pH , pC_L , $pC_{Zn(II)}$), были измерены электродвижущая сила химического гальванического элемента с переносом заряда: цинкового окислительно-восстановительного и сравнительного хлорсеребряного, с целью измерения электродвижущей силы (ЭДС) рабочего раствора - индикаторного стеклянно - сравнительного хлорсеребряного электрода (для определения активности ионов водорода - pH раствора).

Электродвижущая сила гальванического элемента была измерена на рН - иономере ЭВ-74 с точностью $\pm 1 - 2$ мВ. Были использованы постоянные значения потенциала сравнительного электрода, и постоянное v из уравнения Нернста при различных температурах [79].

2.3. Работа со стеклянным электродом

Определение активности ионов водорода (рН) исследуемых растворов электрохимическим методом связано с измерением электродвижущей силы гальванической цепи, которая выражается уравнением 2.1:

$$E = \varphi_{\text{Ag} / \text{AgCl}, \text{Cl}} - \varphi_{\text{ст.}} \quad (2.1)$$

где: E – электродвижущая сила гальванической цепи;

$\varphi_{\text{Ag} / \text{AgCl}, \text{Cl}}$ - потенциал хлорсеребряного электрода сравнения;

$\varphi_{\text{ст.}}$ - потенциал индикаторного стеклянного электрода;

Для поддержания водородной функции, стеклянные электроды выдерживали в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты. В эксперименте были использованы стеклянные электроды марки ЭСП-65 /07 и МСП-47—06 при 308 К. Калибровка стеклянных электродов выполнена при температуре 308 К, при этом угловой наклон зависимости окислительного потенциала от рН составлял 61 мВ, что по теоретическому значению соответствует температуре 308 К.

2.4. Определение электродной функции цинкового электрода

Поверхность цинкового электрода для амальгамирования с тонкой наждачной бумагой многократно шлифовали, промывали дистиллированной водой и обрабатывали пастой магнезия для обезжиривания. Таким образом, поверхность электрода путём погружения его в сосуд с чистой ртутью амальгамировалась.

Ртуть, применяемая для амальгамирования, очищалась периодически декантацией 0,5% - ным раствором HNO_3 . Электрод амальгамированный хранили в 0,15 моль/л растворе HNO_3 . В исследовании было использовано два раствора при одних значениях рН и ионной силы с неоднозначной концентрацией Zn (II). С помощью уравнения Нернста, осуществлялось

измерение электродвижущей силы гальванической цепи рабочего цинкового и сравнительного хлорсеребряного электродов

2.5. Исследование процессов комплексообразования в системе цинк (0) – цинк (II)- ацетилцистеин - вода

Единственными структурными единицами пептидов и белков являются аминокислоты. Участие данных единиц в процессе комплексообразования являются моделями химического сродства функциональных групп к ионам металлов. Поэтому, исследования координационных соединений переходных металлов с ацетилцистеином актуальны и имеют практическую значимость.

Комплексные соединения металлов, в частности железа, марганца, цинка, меди, серебра с кислородом, азотом и серосодержащими лигандами, в частности с аминокислотами, ацетилцистеином играют важную роль в сфере координационных соединений с биометаллами. Возможным является всестороннее использование данных соединений в разных отраслях народного хозяйства. Синтезированные координационные соединения получают прямым взаимодействием железа, цинка, серебра с аминокислотами в органических растворителях. Несмотря на разработку новых путей получения координационных соединений с различными биометаллами и органическими лигандами, изучение термодинамических характеристик комплексных соединений, определение оптимальных условий их выделения из раствора остаются значимыми и по сей день.

Мы использовали метод ОКС/RED, для получения предварительных комплексных частиц.

Анализ кривых зависимостей окислительного потенциала (φ) от концентрации цинка, лиганда, показал, что в системе цинк – ацетилцистеин в состоянии равновесия находятся аква - и ацетилцистеиновые комплексы (рисунок 2.1). Состав комплексных соединений Zn (II) в водном растворе ацетилцистеина выполнен в области концентрации иона

комплексообразователя $2 \cdot 10^{-3}$ - $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л, ионной силы 0,25 моль/л, лиганда $3 \cdot 10^{-2}$ - $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л и при температуре 318 К.

Установлено, что область рН от 4,0 до 8,0 на линейных участках φ от концентрации окисленной формы цинка (II) угловой коэффициент равен $-\nu/2$. Производное окислительного потенциала φ от $pC_{Zn(II)}$ вычитывают по следующему уравнению 2.2:

$$[\partial\varphi/\partial pC_{Zn(II)}]_{pH, pCHL} = -\nu/2q \quad (2.2)$$

где: $\partial\varphi[\partial\varphi/\partial p]$ - дифференциальный потенциал по дифференциальной концентрации

$pH, pCHL$ - показатель водорода и концентрация лиганда

$-\nu/2$ - угловой коэффициент

q - ядерность

Полученный угловой коэффициент экспериментальным φ от обратного логарифма концентрации цинка (II) имеет значение равное $-\nu$, подставляя эти результаты с теоретическим уравнением (2.2) получаем $q=1$. Это свидетельствует о том, что в комплексе участвует один металл комплексообразователь, т.е. комплекс моноядерный (рисунок 2.1.).

Анализ зависимостей φ от $-pC_{АЦЦ}$ показывает, что при рН 7,0 с повышением (АЦЦ) уменьшается потенциал системы, образуются прямолинейные участки с угловым коэффициентом равным 2ν и ν . Это показывает, что в системе находятся комплексные соединения состава ZnL , ZnL_2 .

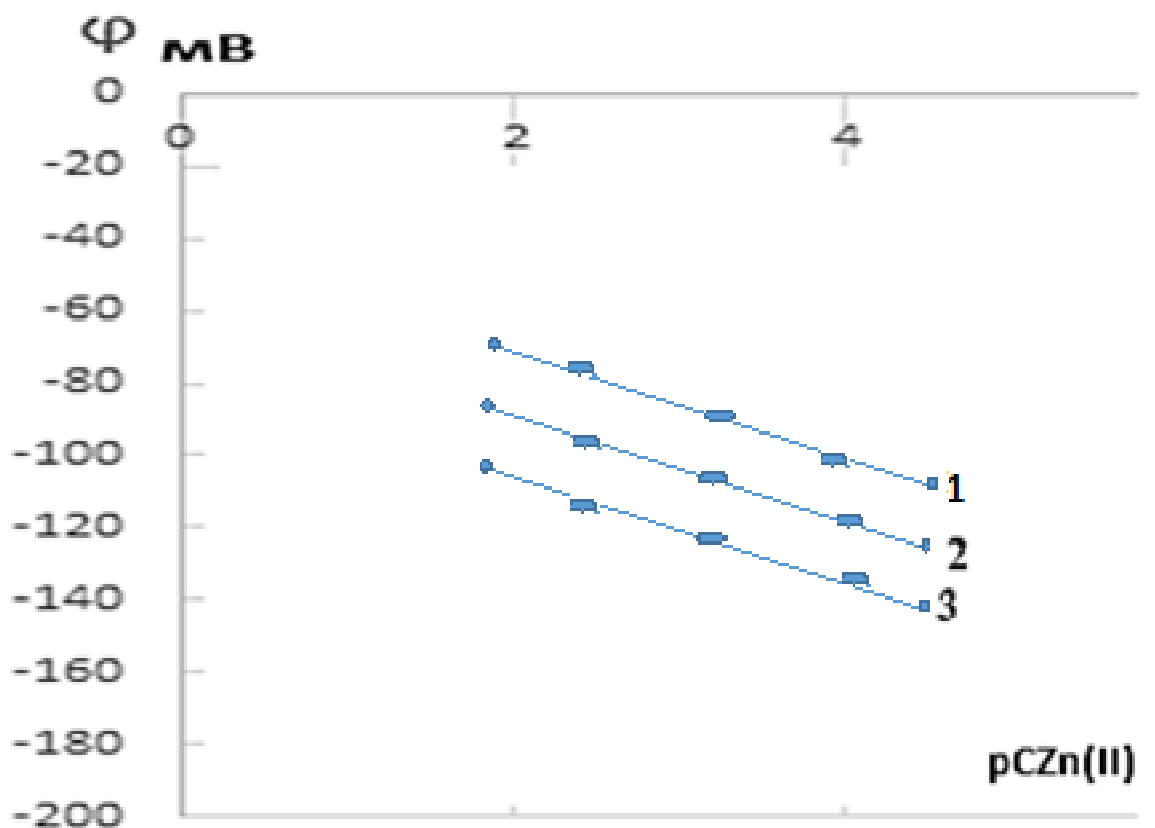


Рисунок 2.1. - Зависимость φ – $pC_{Zn^{2+}}$ Система: $Zn(II)$ - АЦЦ - $Na(H)SO_4$ - H_2O 308K; $I=0,1$ моль/л; pH: 1)5,0; 2)6,0; 3)7,0; $C_{АЦЦ}=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

С целью наблюдения, комплексобразующий состав сопоставляется с экспериментально полученными параметрами теоретически зависимого частного производного φ от концентрации лиганда ($pC_{АЦЦ}$), которое выражается следующим образом:

$$\left[\frac{\partial \varphi}{\partial pC_{АЦЦ}} \right]_{pH, pC_{Zn(II)}} = \nu/2n \cdot (x/q-u/p) \quad (2.3)$$

где $\partial \varphi / \partial pC_{АЦЦ}$ - дифференциальный потенциал по дифференциальной концентрации ацетилцистеина:

pH – показатель водорода

$pC_{Zn(II)}$ – концентрация металла цинка

$\nu/2$ - угловой коэффициент;

$x/q-u/p$ – ядерность комплексов

Также исследована зависимость окислительного потенциала (φ) от обратного логарифма концентрации ацетилцистеина ($-pC_{\text{АЦЦ}}$) и количество входящего лиганда ацетилцистеина в комплексе (рисунок 2.2.).

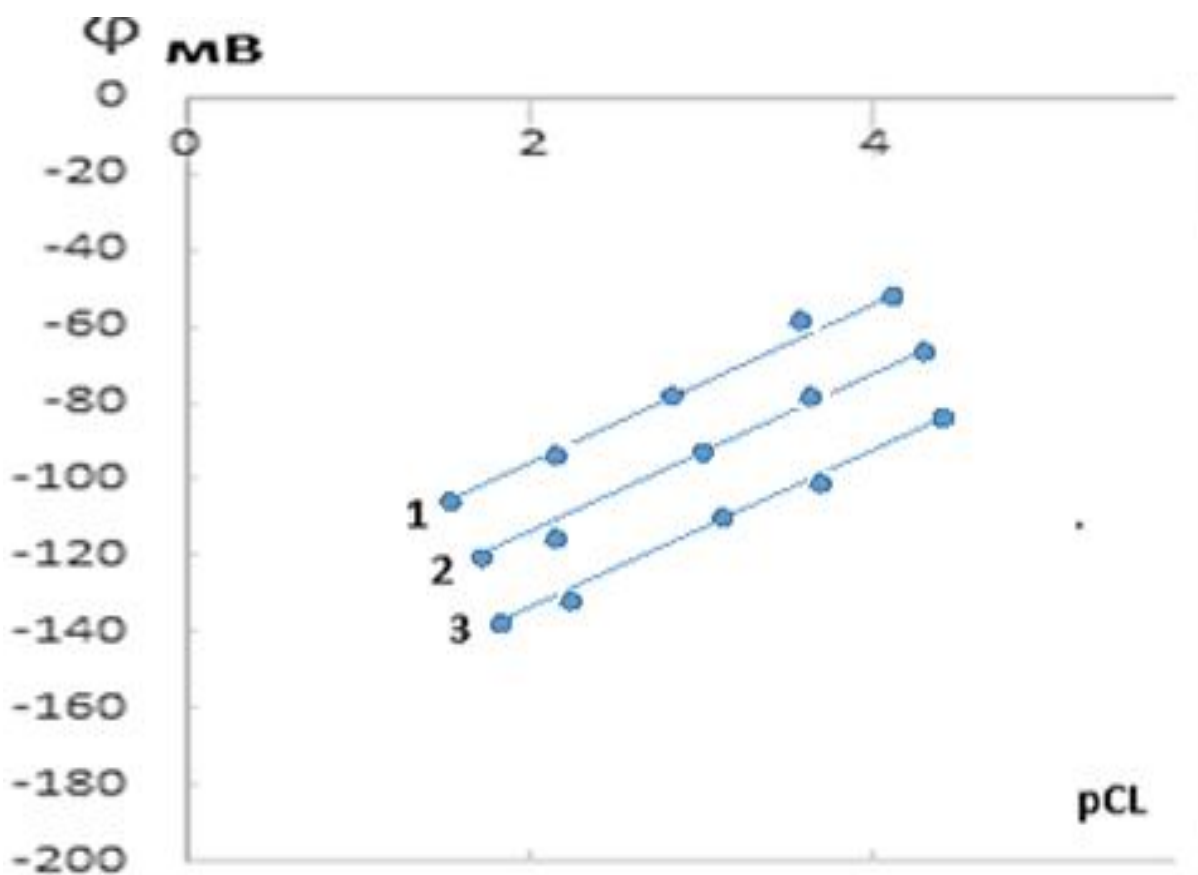


Рисунок 2.2.-Зависимость φ – $pC_{\text{АЦЦ}}$; Система: Zn (II) - АЦЦ – Na (H)SO₄ - H₂O; 308 К; I=0,1моль/л; pH: 1)5,0; 2)6,0; 3)7,0; C_{Zn²⁺}- 1•10⁻³ моль/л;

Теоретически полученные значения сравнивают с экспериментальными данными, т.е. $v/2(x/q) = v/2$, если $x=1$, значит к цинку присоединяется только один лиганд. При значении угловых коэффициентов $x=2$, состав образующихся координационных соединений обретает следующий вид 1:1 и 1:2.

Для нахождения места накопления комплекса и общего количества лигандов сняты зависимости φ от pH.

При помощи этой зависимости φ от pH находят константы устойчивости и составляют матрицу и диаграмму распределения комплексов (рисунок. 2.3.).

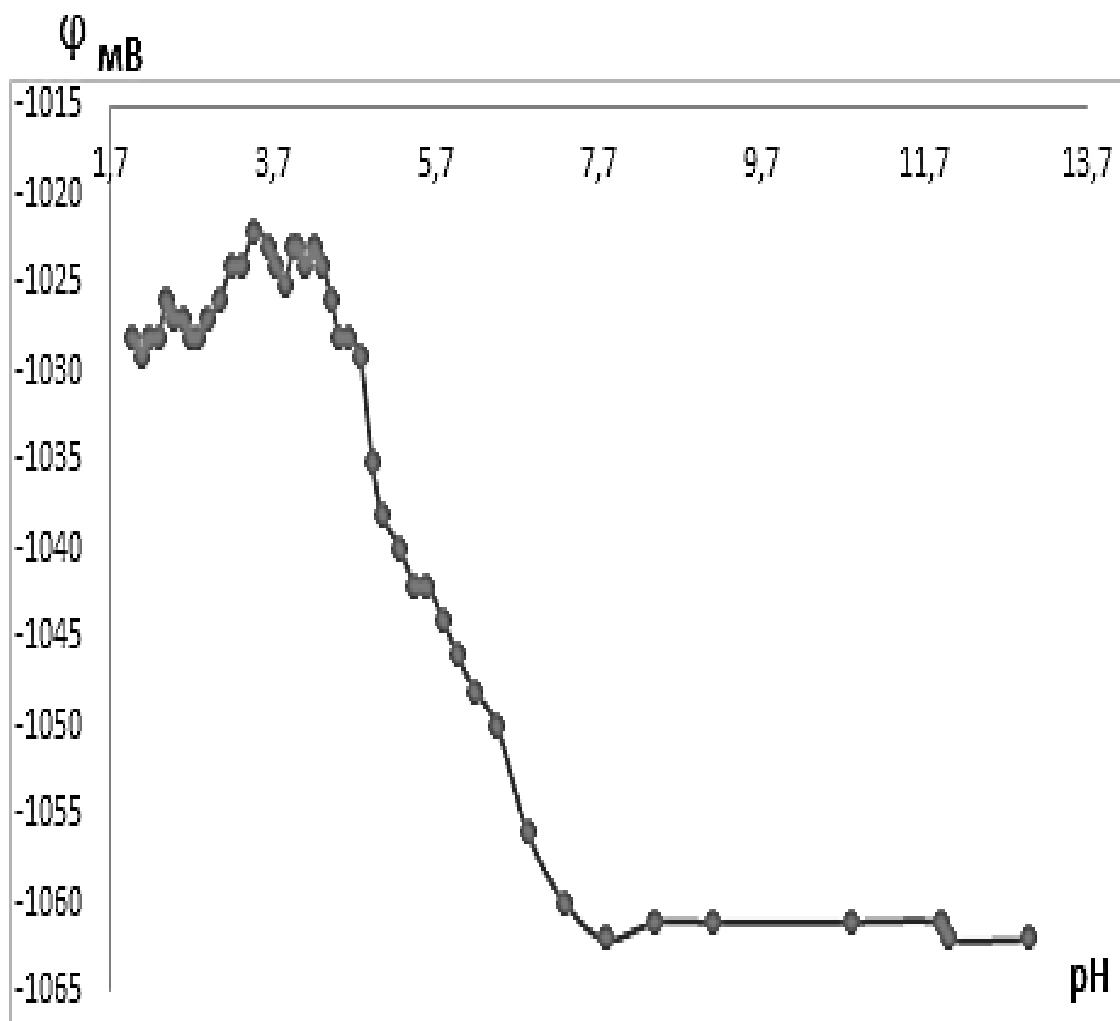


Рисунок 2.3.-Система: Zn (II) – ацетилцистеин- вода; 308 К; J=0.1 моль/л; $C_{Zn(II)}=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $C_{АЦЦ}=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

Для определения устойчивости и областей доминирования комплексов необходимо вести расчет равновесия комплексообразования с помощью окислительной функции. Итерационным методом найдены теоретическая окислительная функция f_T^0 и экспериментальная f_S^0 , уточнены численное значение константы устойчивости комплексов и диаграмма распределения.

Таким образом, оценка зависимости окислительного потенциала φ от активности ионов водорода, концентрации лиганда и металла комплексообразователя свидетельствуют о том, что в водных растворах ацетилцистеина образуются мооядерные координационные соединения цинка (II) различного состава (таблица 2.1.).

Таблица 2.1.- Состав комплекса, тангенсы углов наклона в системе цинк (II) АЦЦ-вода при 308 К, J=0.1 моль/л, $C_{Zn(II)}=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $C_{АЦЦ}=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

рН	Зависимость тангенс угла наклонов			Состав комплексов
	φ -рН	φ -р $C_{Zn(II)}$	φ -р $C_{АЦЦ}$	
2.5 – 4.5	0; - $\nu/2$	- $\nu/2$	0	$Zn (H_2O)_6^{2+}$
4.5 – 6.0	- $\nu/2$; - ν	- $\nu/2$	- $\nu/2$	$ZnАЦЦ$; $ZnАЦЦ(OH)$
6.0 – 8.0	- $\nu/2$; - ν	- $\nu/2$	- $\nu/2$ - ν	$ZnАЦЦ^+$; $ZnАЦЦ_2$
8.0– 12.0	- $\nu/2$;	- $\nu/2$;	Y	$ZnАЦЦ^+$

Предварительно по результатам окредметрических измерений из зависимости φ от рН, вычисляется экспериментальная окислительная функция.

$$f_3^0 = Cr/C_0 \exp(\varphi - \varphi^0) n/\nu \quad (2.4)$$

где: f_3^0 - окислительная экспериментальная функция

Cr/C_0 - окисленная и востановленная форма

φ - окислительный потенциал

φ^0 - стандартный окислительный потенциал

n – число моль

ν – угловой коэффициент

С помощью уравнения (2.4) вычислено значение экспериментальной окислительной функции и построен график значения зависимости

экспериментальной (Igf_3^0), теоретической (Igf_T^0) и окислительной функции от рН (рисунок 2.4.).

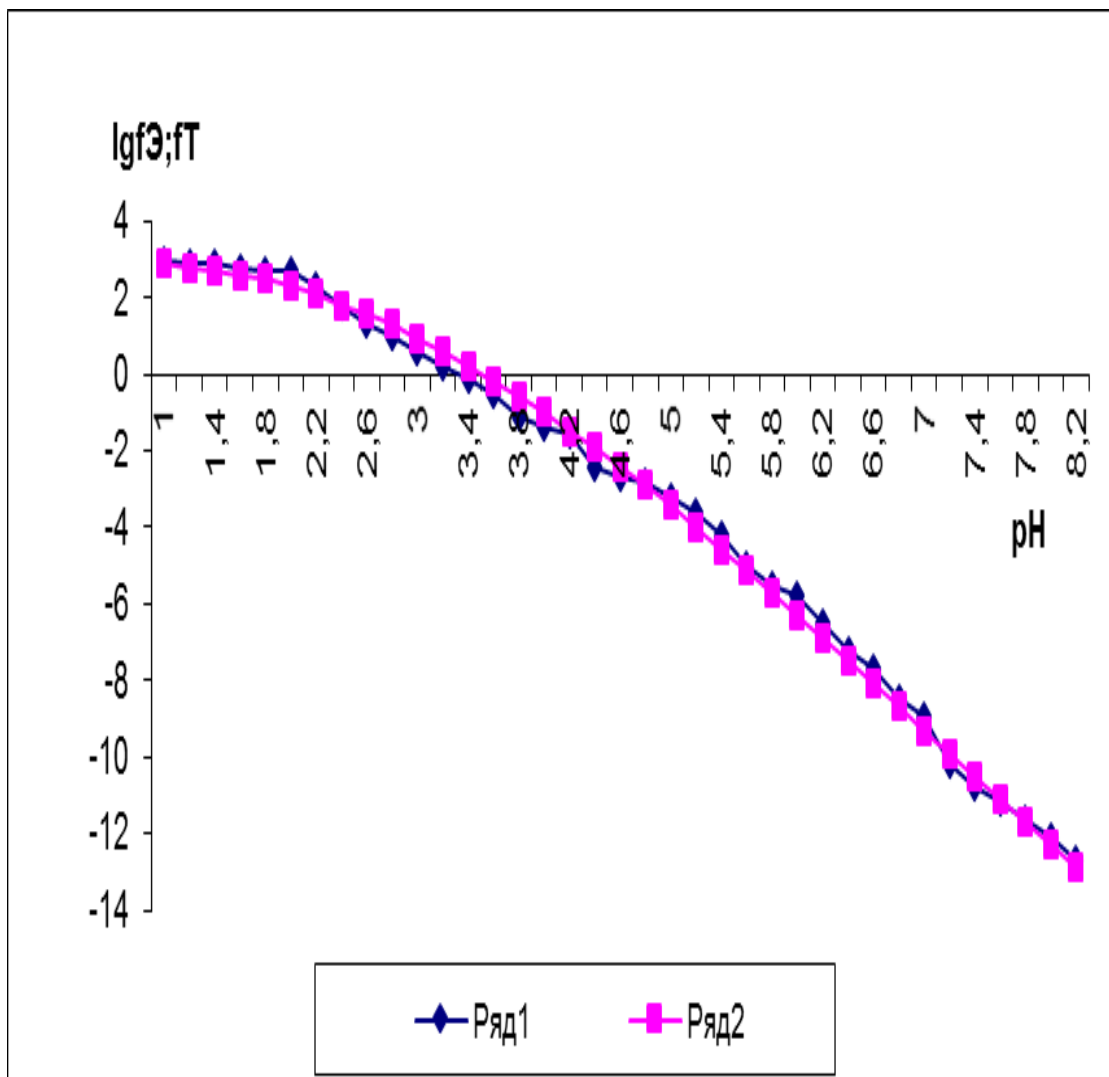


Рисунок 2.4.-Зависимость экспериментальной (Igf_3^0) и теоретической (Igf_T^0) окислительной функций от рН в системе: Zn (II)-Zn (0)-АЦЦ-Н₂O, 308 К, J=0,1 моль/л, C_{Zn(II)}=1·10⁻³ моль/л, C_{АЦЦ}=1·10⁻² моль/л.

Исходя из этого, для вычисления констант образования, определения состав комплексов, используют общее уравнение теоретической окислительной функции, которое составляется на основании (таблица 2.2.).

Таблица 2.2. - Стехиометрическая матрица для системы Zn (0)-Zn (II)-АЦЦ-Н₂O

№	Zn(II)	Zn(0)	H	L	OH	СОСТАВ	lgβ _{q,p,s,l,k}
---	--------	-------	---	---	----	--------	--------------------------

	Q	P	s	L	k		
1	1	0	0	0	0	$Zn(H_2O)_6^{3+}$	$lg\beta_{10000}$
2	1	0	0	0	1	$ZnOH^{2+}$	$lg\beta_{10001}$
3	1	0	0	1	0	$ZnAЦЦ^+$	$lg\beta_{10010}$
4	1	0	0	2	0	$Zn(AЦЦ)_2$	$lg\beta_{10020}$

$$f_T = \{1 + \alpha_{10010} [AЦЦ] + \beta_{10020} [AЦЦ]^2 + K_{10001} \cdot h^{-1}\} \quad (2.5)$$

где: f_T^0 - окислительная теоретическая функция

α_{10010} - ступенчатое комплексообразование ацетилцистеина

β_{10020} - состав комплекса ацетилцистеина

φ^0 - стандартный окислительный потенциал

K_{10001} - гидролизная форма ацетилцистеина

h^- - антилогарифма от pH - раствора

На основании намеченных действий, определяют число накопившихся частиц, которые свидетельствуют об областях доминирования и определяют равновесные концентрации всех частиц в растворах. (рисунок 2.5.).

Zn(II)- АЦЦ

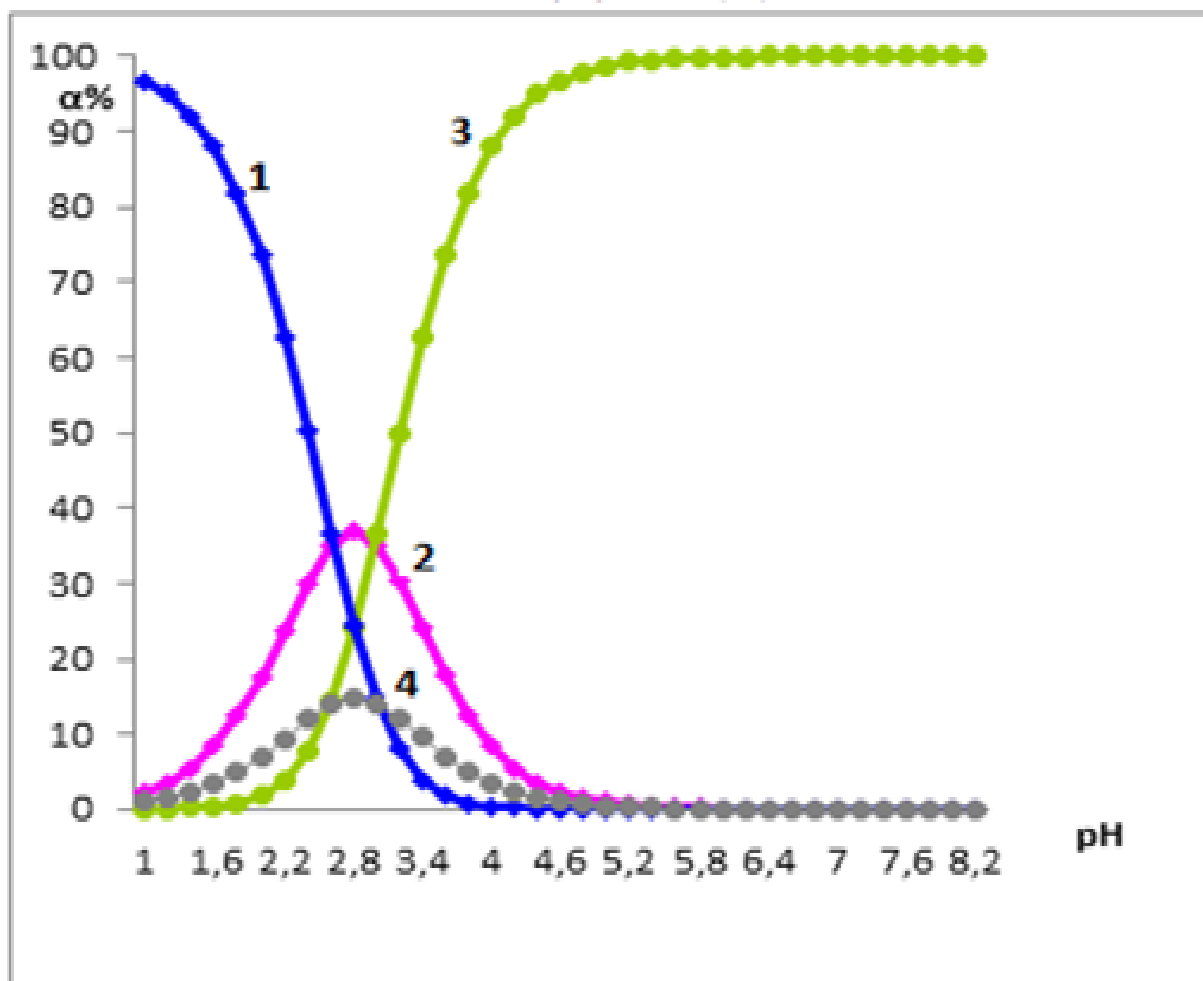


Рисунок 2.5. - Содержание ионов Zn (II) и его комплексных форм в системе: Zn (II)-Zn (0)-АЦЦ-Н₂O; 308 К; J = 0, 1 моль/л.

Кривые относятся к: 1 - Zn²⁺; 2 – Zn АЦЦ⁺; 3 - Zn (АЦЦ)₂; 4 - ZnОН⁺

Для вычисления констант устойчивости необходимо выполнить следующее действие: вычислить приближенные значения констант устойчивости; определить значение равновесных концентраций металла комплексообразователя Zn (II); найти постоянство стабильности комплексов; составить диаграмму распределения устойчивости комплексных соединений.

Методом итерации после 6-8 циклов определяют истинные значения констант устойчивости координационных соединений. (таблица 2.3.).

Таблица 2.3.- Значения логарифмов констант образования, образующихся в системе Zn (0)- Zn (II)-АЦЦ-Н₂O при 308 К; J = 0,1 моль/л

№	Состав	Константа устойчивости	Максимальное накопление по рН	Процентное содержание
1	Zn АЦЦ ⁺	2,61	2,8	40%
2	Zn АЦЦ ₂	4,87	5,0-8,0	100%
3	ZnОН ⁺	-3,02	2,8	18%

Константы образования и содержание объединенных форм были использованы при синтезе комплексных соединений цинка (II) с ацетилцистеином.

2.6. Исследование процессов комплексообразования в системе железо (0) – железо (II)-ацетилцистеин - вода

Проведено вычисление состава координационных соединений железа (II) в водном растворе АЦЦ, где [1.10⁻³-1.10⁻⁴] моль/л, ионной силы 0,1 моль/л, лиганда [1.10⁻²-1.10⁻³] моль/л в широкой области рН и температуре 318 К.

Уравнение окислительного потенциала φ от рС_{Fe(II)} имеет следующий вид уравнения 2.6:

$$[\partial\phi/\partial\text{p}C_{\text{Fe(II)}}]_{\text{pH}, \text{pCAЦЦ}} = -\nu/2q \quad (2.6)$$

где: $\partial\phi/\partial\text{p}C_{\text{Fe(II)}}$ - дифференциальный потенциал по дифференциальной концентрации железа

pH – показатель водорода

pC АЦЦ – концентрация лиганд

$\nu/2$ - угловой коэффициент

$x/q-\nu/p$ – ядерность комплексов

Кроме того, изучена ядерность железа (II) в составе полученных координационных соединений. Как видно из рисунка 2.6, в области рН от 4,0

до 8,0 на кривых зависимости φ от CFe(II) образуются угловые наклоны, относящиеся к металлу.

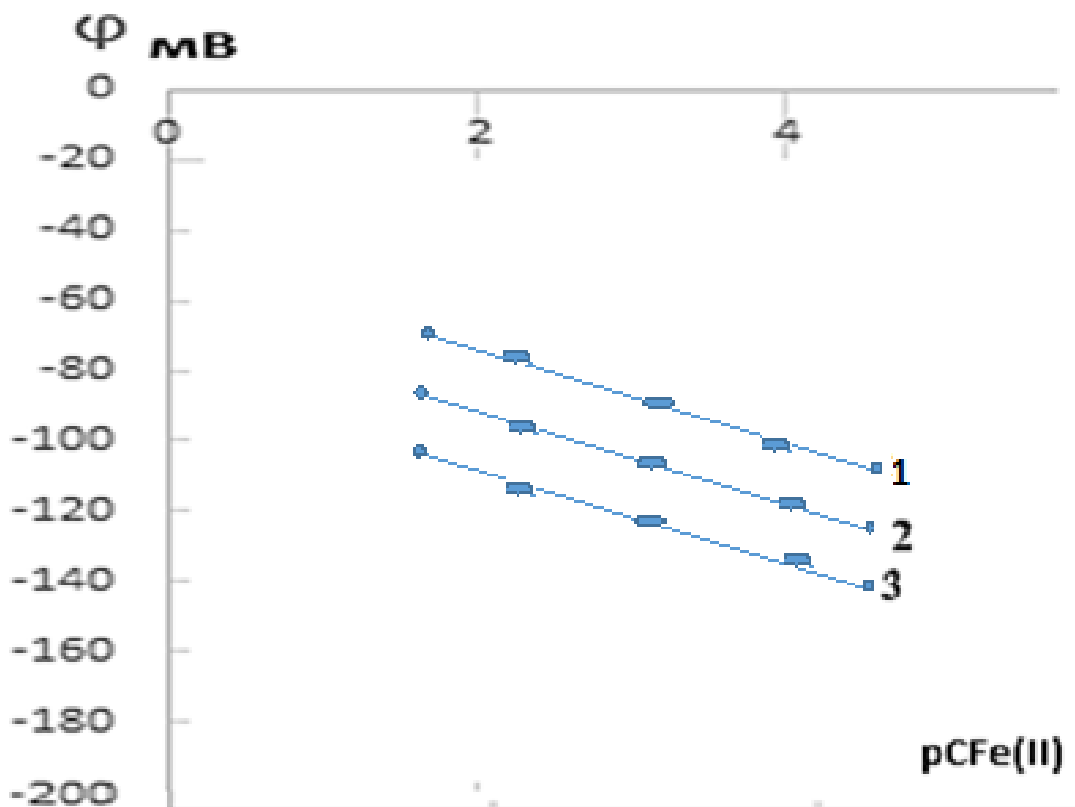


Рисунок 2.6.- Зависимость φ – $p\text{CFe}^{2+}$ Система: Fe (II) - АЦЦ – Na (H)SO₄ - H₂O 308К; I=0,1моль/л; pH: 1)5,0; 2)6,0; 3)7,0; C_{АЦЦ} = 1•10⁻² моль/л

При сравнении углового коэффициента экспериментально полученного значения φ от обратного логарифма концентрации железа (II) с кривым наклоном $-\nu/2$ с уравнением 2.6 получаем $-\nu/q = -\nu/2$ и $q=1$. Так в комплексообразовании участвует один металл комплексообразователь, т.е. комплекс моноядерный.

По результатам изучения зависимости окислительного потенциала (φ) от обратного логарифма концентрации лиганда ($-p\text{C}_{\text{АЦЦ}}$) было установлено количество входящего лиганда ацетилцистеина рисунок 2.7. Оценка зависимости φ от $-p\text{C}_{\text{АЦЦ}}$ показывает, что при pH 6,5 увеличение показателя АЦЦ уменьшает φ систему и образует в растворе комплексные частицы ν : $\text{FeL} = 1:2$ и $\text{FeL} = 2:2$.

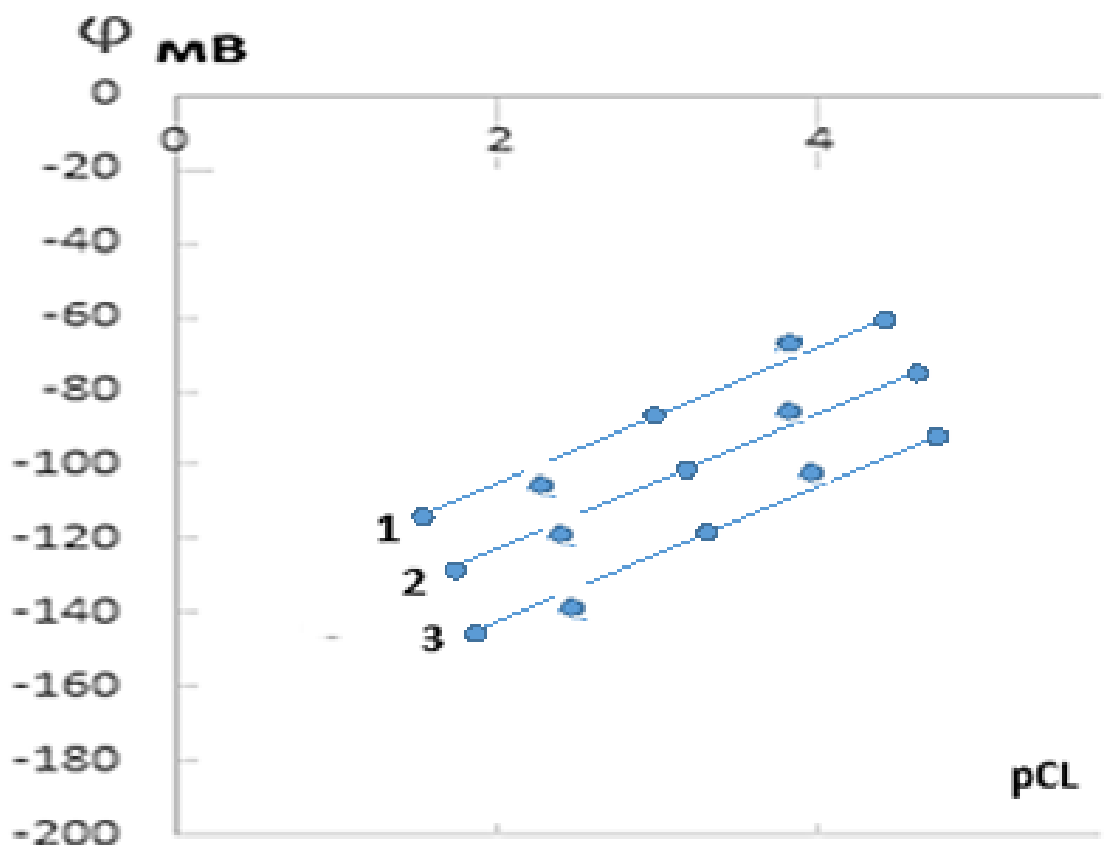


Рисунок 2.7. - Зависимость φ – $p_{\text{АЦЦ}}$ Система: Fe (II) - АЦЦ - Na(H)SO₄ - H₂O 308K; I=0,1моль/л; pH: 1)5,0; 2)6,0; 3)7,0; C_{Fe²⁺} = 1•10⁻³моль/л

С целью выявления диапазона существования комплекса по шкале pH и общего количества лигандов, которые приходятся к металлу комплексообразователю была определена зависимость окислительного потенциала φ от pH.

Корреляция φ от pH способствует ведению расчёта констант устойчивости, составлению диаграммы распределения комплексов (рисунок 2.8.).

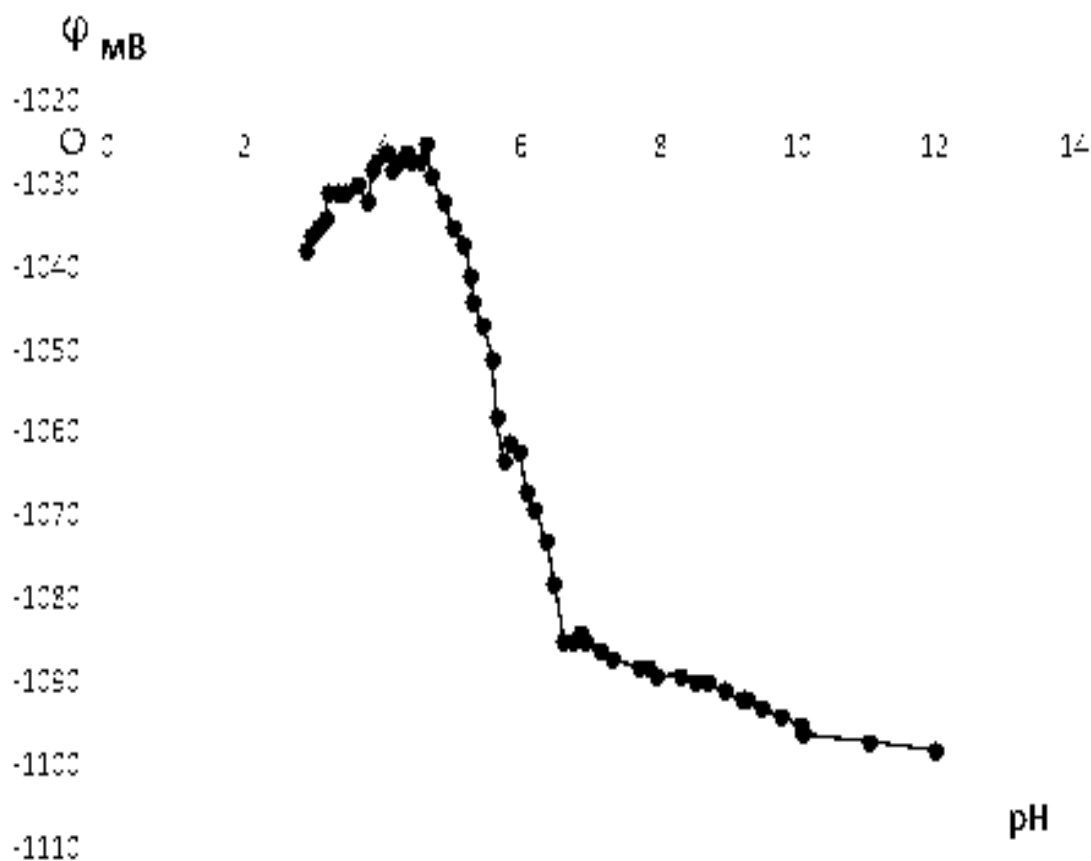


Рисунок 2.8. -Зависимость φ–рН Система: Fe (II) – АЦЦ – Na(H)SO₄ H₂O; 308 К; I= 0,1моль/л; C_{Fe²⁺} = 1•10⁻³ моль/л; C_{АЦЦ} = 1•10⁻² моль/л;

Необходимо отметить, что единая оценка всех зависимостей окислительного потенциала φ от активности ионов водорода, концентрации лиганда и металла комплексообразователя говорит о том, что в водных растворах ацетилцистеина образуются мооядерные координационные соединения железа (II) многообразного состава (таблица 2.4.).

Результаты проведенного эксперимента, сравнительный анализ теории показал, что при рН от 3,0 до 7,0 в растворе образуются одномерные комплексные формы железа (II) с ацетилцистеином состава металл: лиганд 1:1 и 1:2.

Для определения устойчивости и диапазона доминирования комплексов, необходимо ведение расчета равновесия процесса комплексообразования, с помощью окислительной функции методом

итерации, который основан на приближении теоретической окислительной функции f_T^0 к экспериментальной f_3^0 с созданием диаграммы распределения.

Таблица 2.4. - Тангенсы угловых наклонов и состав комплексных соединений, образующихся в системе железа (II) - ацетилцистеин-вода при температуре 308К, J=0.1 моль/л, $C_{Fe(II)}=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $C_{АЦЦ}=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

рН	Тангенсы углов наклона зависимостей			Состав комплексов
	φ -рН	φ -р $C_{Fe(II)}$	φ -р $C_{АЦЦ}$	
2.5 – 4.5	0; - $\nu/2$	- $\nu/2$	0	$Fe (H_2O)_6^{2+}$
4.5 – 6.0	- $\nu/2$; - ν	- $\nu/2$	- $\nu/2$	$FeАЦЦ$; $FeOH^+$; $FeАЦЦОН$
6.0 – 8.0	- $\nu/2$; - ν	- $\nu/2$	- $\nu/2$ - ν	$FeАЦЦ^+$; $FeАЦЦ_2$
8.0 – 12.0	- $\nu/2$;	- $\nu/2$;	- $\nu/2$;	$FeАЦЦ^+$

Предварительно, по результатам оксрeдметрических измерений из зависимости φ от рН, вычисляется экспериментальная окислительная функция

Результаты экспериментальной окислительной функции вычислялись с помощью уравнения 2.7.

$$f_3^0 = Cr/C_0 \exp(\varphi - \varphi_0) n/\nu \quad (2.7)$$

где: f_3^0 - окислительная экспериментальная функция

Cr/C_0 - окисленная и восстановленная форма

φ - окислительный потенциал

φ^0 - стандартный окислительный потенциал

n – число моль

ν – угловой коэффициент

Эти параметры способствовали построению логарифмической зависимости экспериментальной (Igf_3^0) и теоретической (Igf_T^0) окислительной функции от pH, которая приведена на рисунке 2.9.

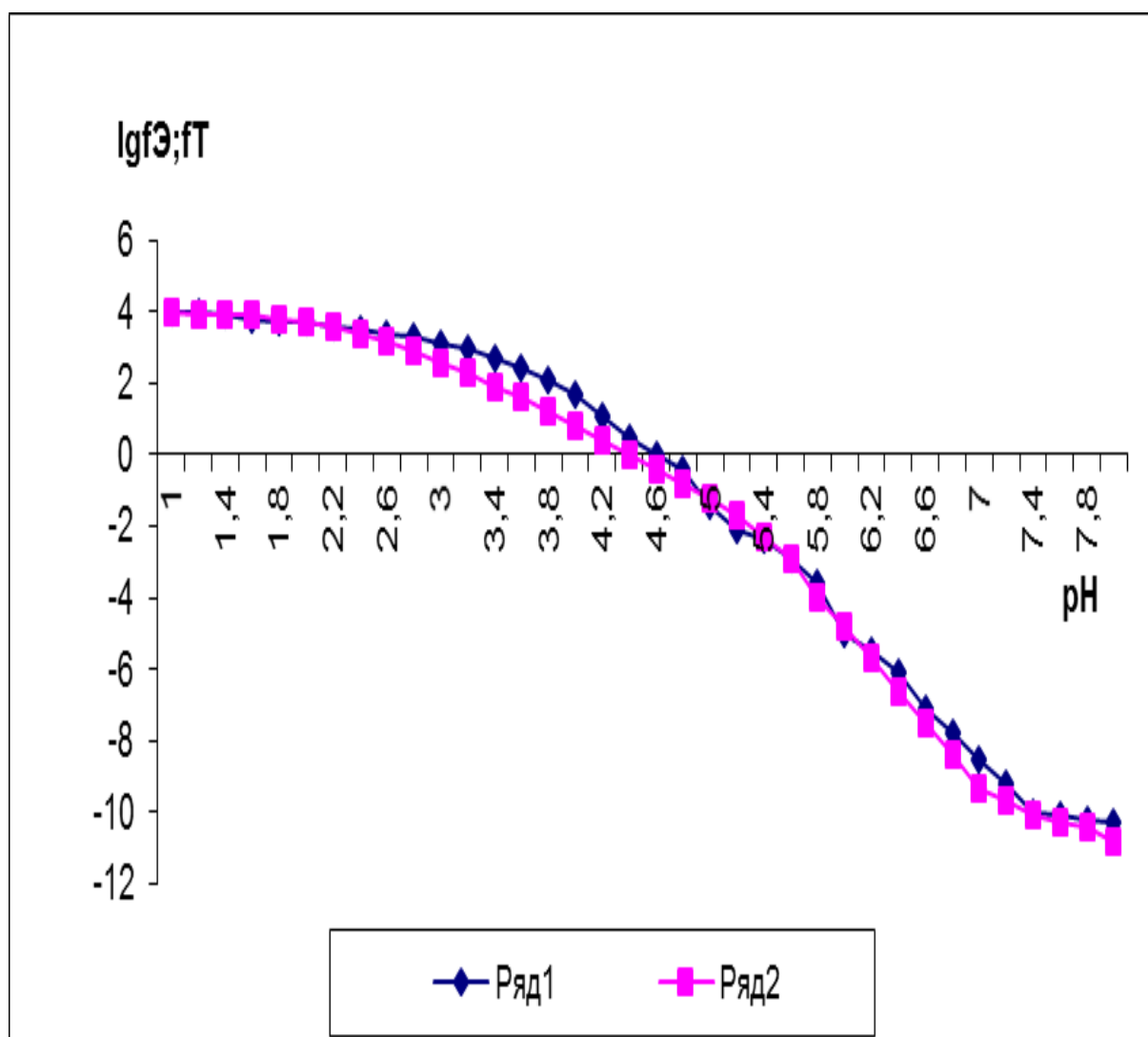


Рисунок 2.9. - Зависимость экспериментальной (Igf_3^0) и теоретической (Igf_T^0) окислительной функции от pH в системе: Fe (II)-Fe (0)-АЦЦ-Н₂O; 308 К; J=0,1 моль/л; C_{Fe (II)}=1·10⁻³ моль/л; C_{АЦЦ}=1·10⁻² моль/л.

Кривые: 1. – экспериментальная окислительная функция

2. – теоретическая окислительная функция

Исходя из этого, для вычисления констант образования, определения состав комплексов, используют общее уравнение теоретической окислительной функции, которое составляется на основании (таблица 2.5.).

Таким образом, для расчёта констант образования и уточнения состава комплексов используют общее уравнение теоретической окислительной функции, которое составляется на основании следующего уравнения 2.8:

$$f_T = \{1 + \alpha_{10010} [\text{АЦЦ}] + \beta_{10020} [\text{АЦЦ}]^2 + K_{10001} \cdot h^{-1}\} \quad (2.8)$$

где; $f_T = \{1 + \alpha_{10010} [\text{АЦЦ}] + \beta_{10020} [\text{АЦЦ}]^2 + K_{10001} \cdot h^{-1}\}$

f_T^0 - окислительная теоретическая функция

α_{10010} - ступенчатое комплексообразование

β_{10020} - состав комплекса

φ^0 - стандартный окислительный потенциал

K_{10001} - гидролизная форма

H – антилогарифма от pH - раствора

Таблица 2.5. - Стехиометрическая модель, состав и обозначения констант образования координационных соединений, образующихся в системе Fe(0)- Fe(II)-АЦЦ-Н₂O

№	Fe(II)	Fe(0)	H	L	OH	СОСТАВ	lg $\beta_{q,p,s,l,k}$
	Q	P	s	l	K		
1	1	0	0	0	0	Fe(H ₂ O) ₆ ²⁺	lg β_{10000}
2	1	0	0	0	1	FeOH ⁺	lg β_{10001}
3	1	0	0	1	0	FeАЦЦ ⁺	lg β_{10010}
4	1	0	0	2	0	Fe(АЦЦ) ₂	lg β_{10020}

Для вычисления констант устойчивости необходимо выполнить ряд действий: вычисление приближенных значений констант устойчивости; определение равновесных концентраций металла комплексообразователя

железа (II); расчет количественного значения констант устойчивости комплексов; построение диаграмм распределения комплексов, приведены (рисунок 2.10.).

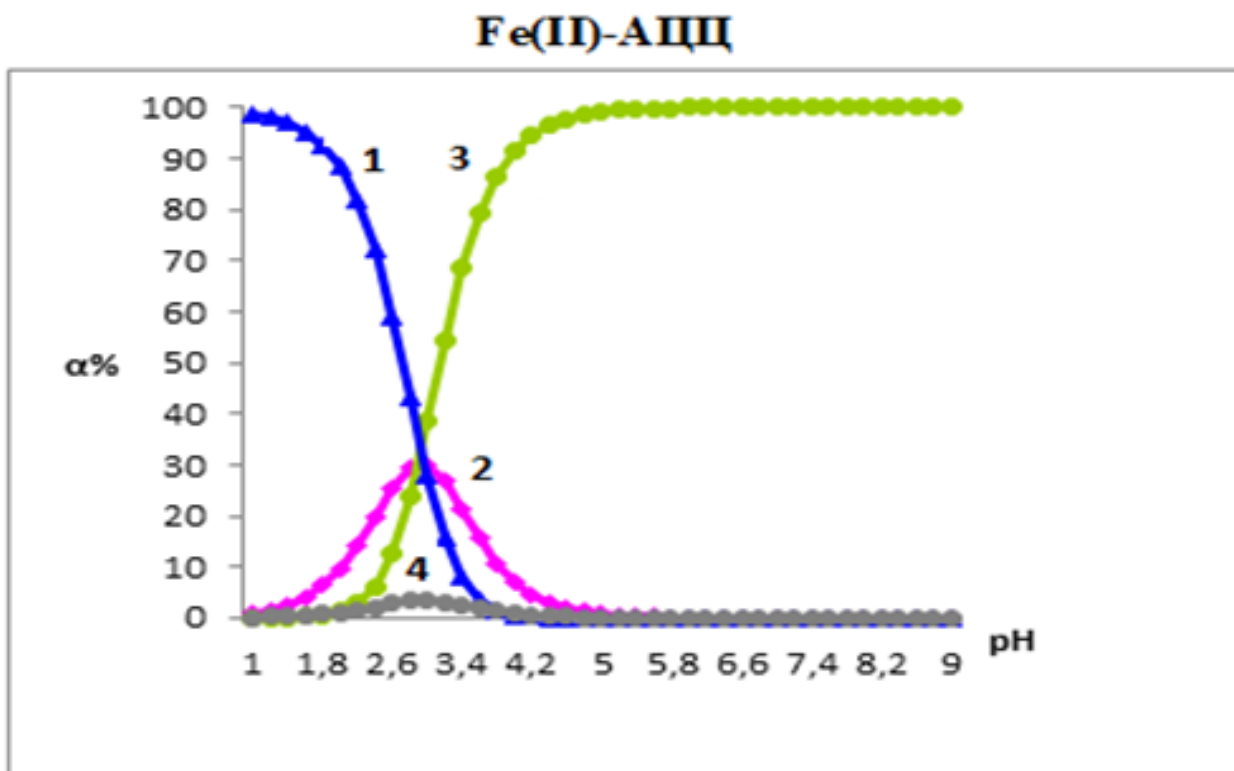


Рисунок 2.10. - Процентное количество частиц Fe (II) в системе: Fe (II) - Fe (0)-АЦЦ-Н₂O; 308 К; J = 0,1 моль/л.

Кривые относятся к: 1 - Fe²⁺; 2 - FeАЦЦ⁺; 3 - Fe (АЦЦ)₂; 4 -FeОН⁺

Методом итерации после 6 - 8 циклов определяют истинное значение констант устойчивости координационных соединений (таблица 2.6.).

Таблица 2.6.- Результаты констант образования комплексов в системе Fe (II)- Fe (0)-АЦЦ-Н₂O при 308 К; J = 0,1 моль/л

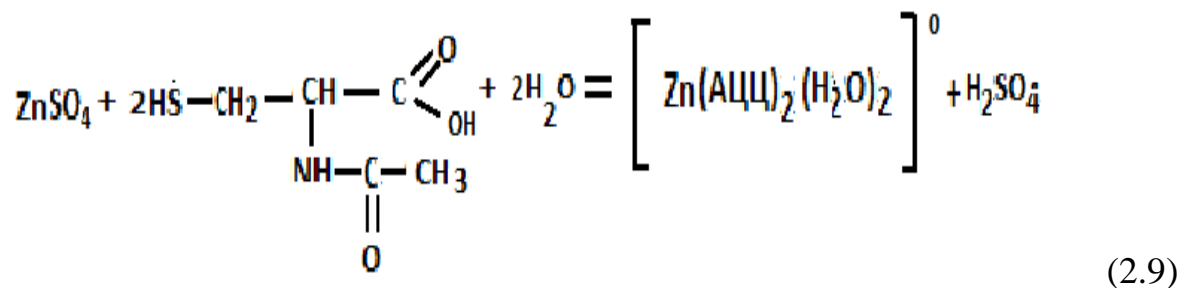
№	Состав	Константа устойчивости	Максимальное накопление по pH	Процентное содержание
1	FeАЦЦ ⁺	2,81	2,6	30%
2	FeАЦЦ ₂	5,69	5,0-9,0	100%
3	FeОН ⁺	-3,92	2,6	5%

Константа образования и содержание комплексных форм были использованы при синтезе координационных соединений железа (II) с ацетилцистеином.

2.7. Синтез цинковой соли ацетилцистеина.

Порядок выполнения: 4.88 г. $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ разводили в 50 мл воды, смешивая в течение 10 минут. К полученному раствору добавляли 5,54 г (0.034 моль) лиганд ацетилцистеина. Приготовленный раствор оставляли при температуре $60^\circ C$ на 30 минут. Полученная смесь была охлаждена при $7-10^\circ C$. При этом, образовавшиеся белые кристаллы, профильтрованы и промыты водой и спиртом, высушены и оставлены в эксикаторе. В выходе получен 89% комплекс, с большей частью Цинкаса. Данное соединение хорошо растворяется в воде, недостаточно растворимо в спирте и органических растворителях. Не растворим в диметилформамиде и диметилсульфоксиде.

Механизм образования координационного соединения можно представить следующим образом:

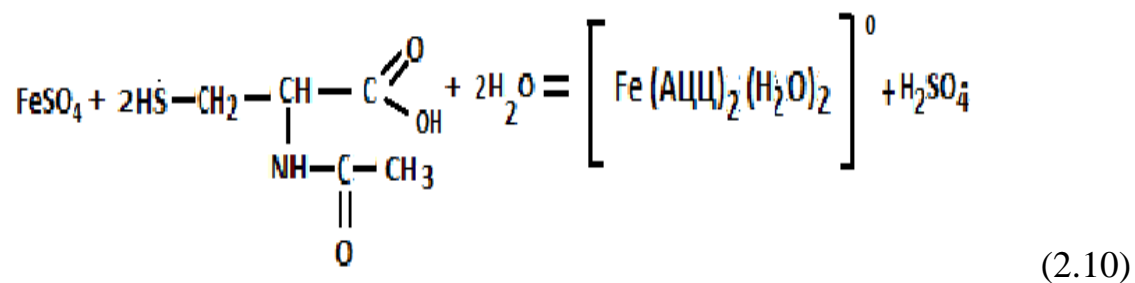


2.8. Синтез железовой соли ацетилцистеина.

Алгоритм приготовления заключается в следующем: 4.73 г $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ в 50 мл воды растворяли, перемешивали в течение 15 минут. К полученному раствору добавляли 5,54 г (0,034 моль) лиганда ацетилцистеина и оставляли при температуре $40^\circ C$ на 35 минут. Смесь охлаждали до $8-12^\circ C$. Образовавшиеся белые кристаллы фильтровали, промывали водой и спиртом, высушивали и оставляли в эксикаторе. Выход комплекса 86% соединения приходился на долю Фераса. Соединение хорошо растворяется в воде, мало

растворим в спирте и органических растворителях. Не растворим в диметилформамиде и диметилсульфоксиде.

Механизм образования координационного соединения представлен следующим образом:



ГЛАВА 3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА (II) И ЖЕЛЕЗА (II) С АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ

3.1. Физико-химические свойства координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Комплексное соединение железа с ацетилцистеином имеет кристаллический вид, белого цвета и без запаха. Комплексное соединение цинка с ацетилцистеином имеет кристаллический вид, белый цвет, с отсутствием запаха.

Для комплексных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином характерным является способность изменения окраски в разных растворителях, что и подтверждается наблюдениями в приведенных таблицах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1. - Зависимость окраски растворов координационного соединения цинка с ацетилцистеином (Цинкас) в разных растворителях

Применяемые растворители	Растворимость 0,1 г комплексных соединений в 10 мл растворителя (T=const)	Окраска раствора
диметилформамид	малорастворимый	прозрачный, слегка желтоватый
диметилсульфоксид	малорастворимый	прозрачный, бесцветный
этиловый спирт 96%	малорастворимый	прозрачный, бесцветный
Вода	Растворимый	прозрачный, бесцветный
Нитробензол	малорастворимый	прозрачный, бесцветный
Бензол	Нерастворимый	прозрачный, бесцветный
Хлороформ	Нерастворимый	прозрачный, бесцветный

Таблица 3.2. - Зависимость окраски растворов координационного соединения железа с ацетилцистеином (Ферас) в разных растворителях

Применяемые растворители	Растворимость 0,1 г комплексных соединений в 10 мл растворителя (T=const)	Окраска раствора
диметилформамид	малорастворимый	прозрачный, желтовато-зеленый
диметилсульфоксид	не растворимый	прозрачный, желтовато-зеленый
этиловый спирт 96%	малорастворимый	прозрачный, бесцветный
вода	растворимый	прозрачный, бесцветный
ацетон	малорастворимый	желто – красный
уксусная кислота	малорастворимый	желтый – светло
бензол	не растворим	желтый – слабо
толуол	малорастворимый	желтый – слабо
хлороформ	слаборастворимый	прозрачный, бесцветный
метанол	разлагается	прозрачный, бесцветный
аммиак	нерастворимый	мутный, темный
эфир для наркоза	нерастворимый	бесцветный

Физико-химические свойства комплексных соединений изучены проведением эксперимента в разных температурных интервалах - от 20 до 360⁰С, с помощью аппарата для определения температуры плавления – ПТП-М с электрическим обогревом. В течении 24 часов в эксикаторе с серной кислотой хранили тонко - измельченные высушенные порошки цинкаса и фераса.

Предполагаемая температура плавления комплексных соединений определялась пробным методом. Начальная температура была задана в пределах 30⁰С, повышение ее проводилось постепенно, на 2⁰С каждую минуту. В процессе плавления наблюдали за отношением этих веществ во время нагревания. Температура плавления измерялась многократно, а после этого вычислялось среднее значение комплексных частиц. (таблица 3.3.).

Таблица 3.3. - Среднее значение температуры плавления координационных соединений

№ п/п	Комплексные соединения	Температура плавлений, °С
1	Цинкас	182-184.5
2	Ферас	167,5-170

3.2. Инфракрасные спектры (ИК) координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Полоса средней интенсивности при 1550см⁻¹ в ИК - спектре ацетилцистеина обнаружена в области 4000-400 см⁻¹. По литературным источникам молекула ацетилцистеина, в которой отсутствует молекула воды, обладает способностью ее поглощения. В некоторых исследованиях разработаны методы вычисления частоты нормальных колебаний ацетилцистеина. Разработанная программа предназначена для вычисления спектра колебаний, определения кванта и использования библиотеки молекулярных фрагментов. Полоса при 1593 см⁻¹ была рассчитана теоретически и перенесена к деформационному колебанию $\delta_{(COO)}$ – группы. Установлено, что полоса 1764 см⁻¹ молекулы ацетилцистеина относится к $\delta_{(COO)}$. Существенное значение имеет изменение положения этой полосы при координации ацетилцистеина с цинком (II) и железом (II). В области 1750-1668см⁻¹ наблюдалось появление одной полосы средней интенсивности при 1380 см⁻¹ и 1288 см⁻¹ ИК - спектрах комплексов $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2(H_2O)_2]$ и

[Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂]. Полученный экспериментальный факт свидетельствует о низкочастотном смещении полосы $\delta_{(\text{COO})}$ в ИК - спектрах комплексов.

Определение ИК - спектров комплексных соединений Zn(II) - Fe(II) с ацетилцистеином и их последующее сравнение со спектром несогласованных органических лиганд, способствовало выявлению количества металла присоединившегося к данному комплексу. Установлено, что присутствие растворителей не влияет на координацию иона цинка (II), железа (II) с ацетилцистеином, координация происходит монодентатно посредством донорных атомов серы тиольной группы и кислорода карбоксильной группы. (рисунок 3.1.).

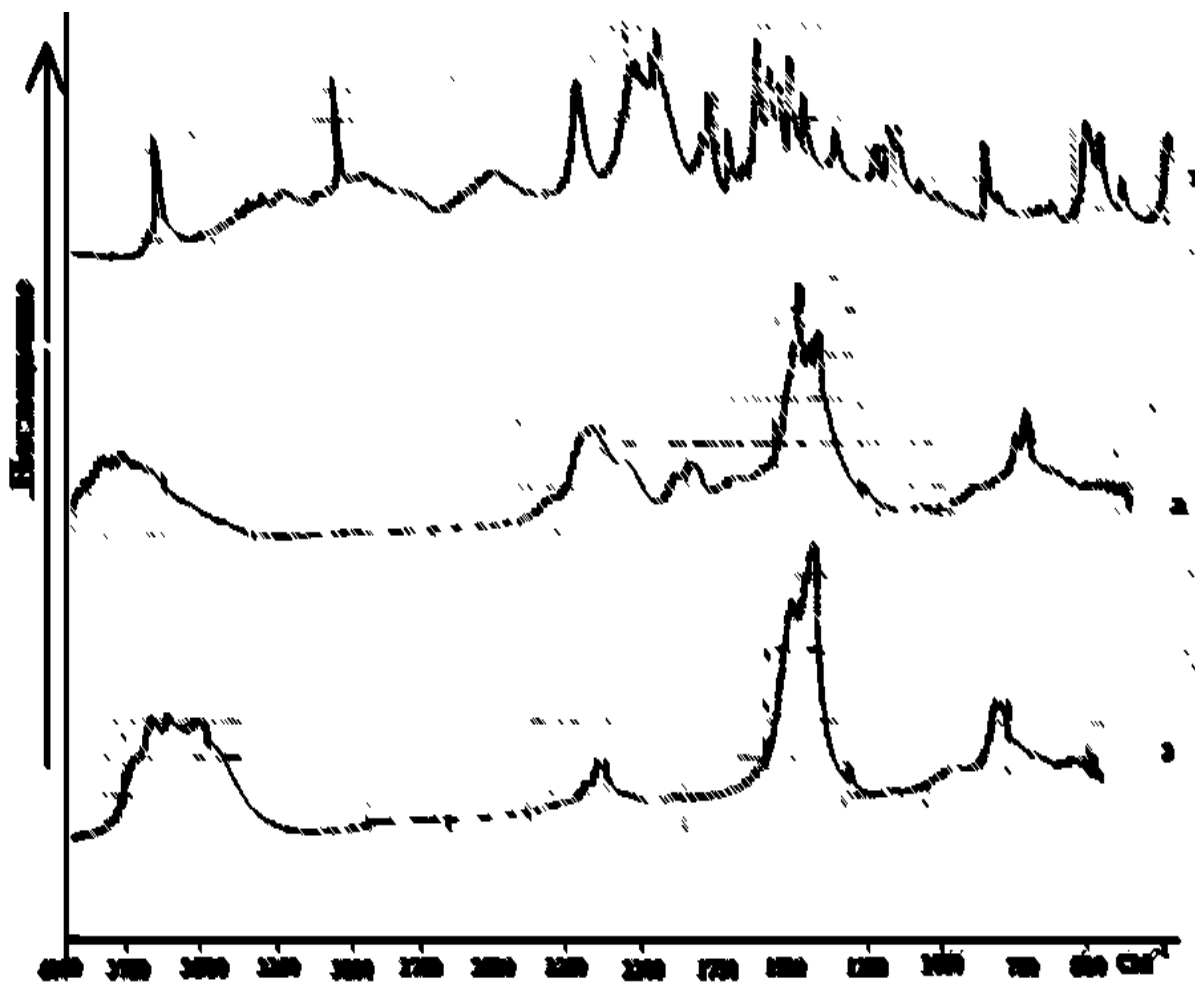
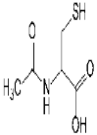


Рисунок 3.1. ИК - спектр: 1-ацетилцистеин; 2-[Zn(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂]; 3-[Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂]

В случае добавления в молекулу ацетилцистеина радикала, возникает образование новых и разнообразных полос аннигиляции в структуре ацетилцистеина. В ИК – спектре при 1700-1720 см⁻¹ и 1310-1298 см⁻¹ в соединениях [Zn(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂] и [Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂], проявляются новые полосы, которые относятся к бензольному кольцу.

Метод ИК - спектроскопии использован для установления координации ацетилцистеина с цинком (II) и железом (II). Динамика колебания ИК - спектров ацетилцистеина и комплексов цинка (II), железа (II) приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.-Частота колебаний (см⁻¹) в ИК - спектрах ацетилцистеина, синтезированных комплексов состава [Zn(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂] и [Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂]

Соединение	$\nu(\text{H}_2\text{O})$	$\nu(\text{N-H})$	COOH	COO	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\delta(\text{C-SH})$	$\delta_{\text{op}}(\text{O-H})$	-SH
	-	3375 (с)	1718 (с)	1593- 1579 (с)	1718 (с)	1338 (сл)	1197(с)	939 (ср)	2548 (с)
[Zn(АЦЦ) ₂ (H ₂ O) ₂] ⁰	3469 (с)	3365 (с)	1720 (сл)	1624 (ср)	1720 (сл)	1381 (сл)	1165(с)	975 (сл)	2350 (сл)
[Fe(АЦЦ) ₂ (H ₂ O) ₂] ⁰	1471 (с)	3367 (с)	1700 (сл)	1620 (ср)	1700 (сл)	1298 (сл)	1143(с)	989 (сл)	2300 (сл)

На основании полученных экспериментальных данных о низкочастотном смещении полос, ответственных за колебания $\nu_{(SH)}$, $\nu_{(C=O)}$ и $\delta_{(C-N-H)}$ в спектрах комплексов по сравнению с ацетилцистеином, а так же литературных данных о распределении электронной плотности в молекуле данного лиганда, можно предположить, что атом азота, находящийся в четвёртом положении его молекулы участвует в координации с цинком (II) и железом (II).

3.3. Методы криоскопии, уточнение молекулярной массы комплексных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Оценка результатов экспериментальных данных, сравнительный анализ теоретических показателей содействовали получению цифровой характеристики изучаемого вещества. Молярная масса соединения, полученного с железом и ацетилцистеином, была определена с помощью распространенного в настоящее время метода - криоскопии [12]. Растворителем в данном случае является вода. Данный метод способствует измерению температуры замерзания растворов, с последующим составлением уравнения для вычисления:

$$DT = K * w_2 * 1000/w_1 * Mr \quad (3.1)$$

где; D – относительная плотность

w_2 . температура замерзания растворов

Mr – молекулярная масса

Откуда имеем:

$$Mr = K * w_2 * 1000/w_1 * DT \quad (3.2)$$

где: K – криоскопия

Mr – молекулярная масса

W_1 . температура замерзания растворов

В таблице 3.5. приведены экспериментальные (полученные) результаты молекулярных масс, синтезированных координационных соединений.

Таблица 3.5. - Молекулярная масса Фераса и Цинкаса (результаты, вычисленные по формуле 3.2 молекулярной массы)

Варианты	Масса, г.	Изменение температуры (ΔT)	Молекулярная масса		
			3	Ср. знач.	Теоретич.
Ферас растворитель - вода, 10мл	0,02	0,01	372	412 \pm 2	416
	0,03	0,01	372		
	0,04	0,02	372		
	0,05	0,02	465		
	0,06	0,03	372		
	0,07	0,03	434		
	0,08	0,03	496		
Цинкас растворитель - вода, 10мл	0,04	0,02	372	428 \pm 2	425
	0,05	0,02	465		
	0,06	0,03	372		
	0,07	0,03	434		
	0,08	0,03	496		
	0,07	0,03	434		
	0,08	0,03	496		

3.4. Элементный анализ синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Методы исследования и аппаратура, образцы монтировались на двухстороннем углеродном скотче и напылялись термическим испарением в

вакууме углеродом. Изучение структуры было проведено с использованием электронного микроскопа JSM-35 CFJEOL с Si(Li) энергодисперсионной спектрометрией и при помощи анализатора ISIS Link Oxford, ускоряющего напряжения 20 кВ и токе зонда 1 нА. В таблице 3.6. приведены результаты по количеству данных оценки элементов, входящих в структуру координационных соединений.

Таблица 3.6. - Результаты элементного анализа Цинкаса и Фераса

<i>№ n\п</i>			<i>Цинкас</i>		<i>Ферас</i>	
			<i>Теоретич</i>	<i>Практич</i>	<i>Теоретич</i>	<i>Практич</i>
1.	<i>N</i>	<i>к-во</i>				
		%	6,59	6,63	6,73	6,28
2.	<i>H</i>	<i>к-во</i>				
		%	4,70	4,43	4,71	4,60
3.	<i>C</i>	<i>к-во</i>				
		%	27,23	27,80	27,85	27,49
4.	<i>O</i>	<i>к-во</i>				
		%	33,12	38,35	38,77	38,42
5.	<i>Zn</i>	<i>к-во</i>			—	—
		%	14,29	15,04	—	—
6.	<i>Fe</i>	<i>к-во</i>	—	—		
		%	—	—	13,46	13,70
7.	<i>S</i>	<i>к-во</i>				
		%	15,06	14,90	15,38	15,17
8.			100%	99,04%	100%	98,81%

Показатели, приведенные в таблицах 3.5 - 3.6 свидетельствуют о том, что вычисленные экспериментально и найденные теоретически молярные

массы, количество элементов анализа, входящих в состав комплексов совпадают.

3.5. Зависимость молярной электрической проводимости коомплексных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

С помощью кондуктометра изучена электрическая проводимость полученного комплексного соединения. Измеряя значение молярной электрической проводимости водных растворов цинкаса и фераса от концентрации и температуры, составили таблицу и график изменения этих параметров. Также, установлена электропроводность координационных соединений в водных растворах разработанными методами [13, 27].

Происходит частичная диссоциация и замещение ионов внутренней сферы молекулами воды. В динамике, значение молярной электрической проводимости (μ) возрастает от времени в изученных координационных соединениях $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (таблица 3.7.).

Таблица 3.7. - Зависимость концентрационной молярной электрической проводимости комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином в воде при 308 К

Соединение	Концентрация комплексов моль/л				
	$1 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$1,25 \cdot 10^{-4}$	$6,25 \cdot 10^{-5}$
$\mu, \text{Ом}^{-1} \text{см}^2 \text{моль}^{-1}$ $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	93	103	109	125	151
$\mu, \text{Ом}^{-1} \text{см}^2 \text{моль}^{-1}$ $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	82	91	101	120	148

Добавление воды помогает повышению значения молярности. Процесс разведения при участии моноядерной электрической проводимости

способствует сближению значения μ , и является тем, что соединение относится к неэлектролитам типа 1:2.

Установлено, что молярная электрическая проводимость коррелирует от скопления общего количества координационных соединений в растворах воды.

На рисунках 3.2-3.3 приведена зависимость $\mu = f(C)$ для комплексных соединений состава $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. По причине слабого процесса вытеснения лигандов из внутренней сферы комплексов, их концентрация на значение μ не существенна. Определение зависимости $\mu=f(\sqrt{C})$ позволяло вычислить $\lambda_{\infty} \cdot \frac{1}{\lambda^2 \cdot K_{\text{дисс}}}$.

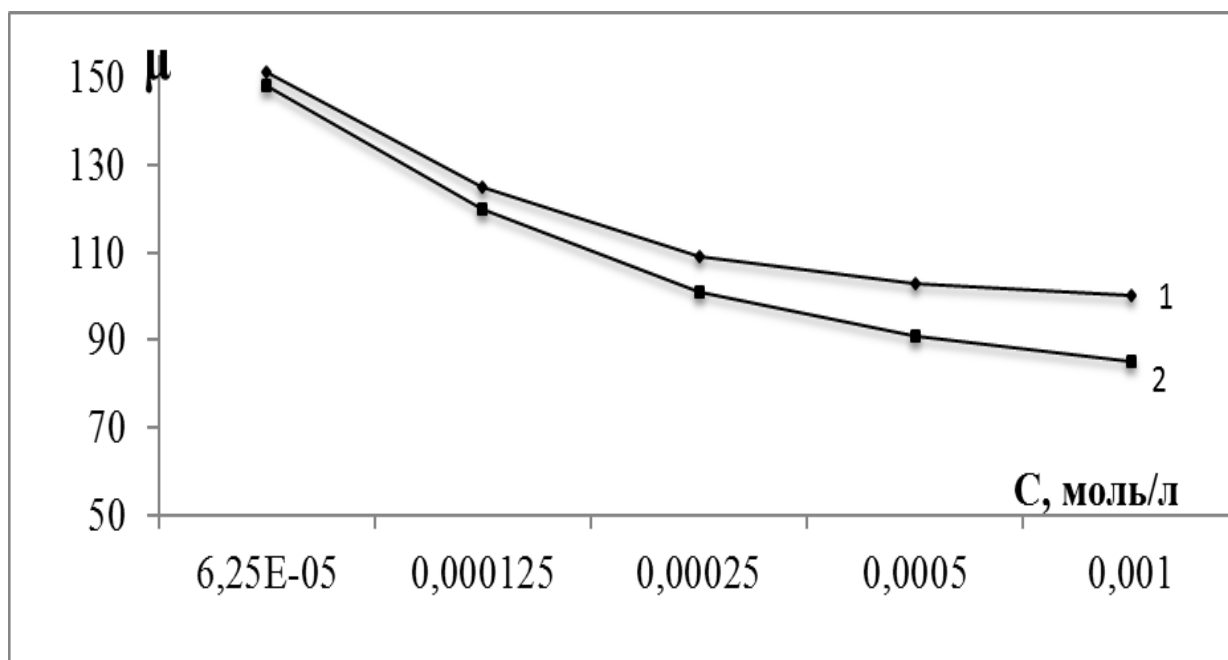


Рисунок 3.2.-Зависимость молярной электрической проводимости (μ) от \sqrt{C} . Кривые относятся 1- $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$; 2- $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$

Нами доказано, что при помощи исследования молярной электрической проводимости, в зависимости от концентрации всех координационных соединений в водных растворах представлены в (таблица 3.8.).

Таблица 3.8. - Молярная электрическая проводимость растворов комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином в воде при 25-65°

С. $C_{\text{комп.}}=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Соединение	Растворитель	Температура, °С, μ , Ом ⁻¹ ·см ² ·моль				
		25	35	45	55	65
[Zn(C ₅ H ₈ NO ₃ S) ₂ (H ₂ O) ₂]	H ₂ O	91	108	132	139	145
[Fe(C ₅ H ₈ NO ₃ S) ₂ (H ₂ O) ₂]	H ₂ O	83	92	118	125	137

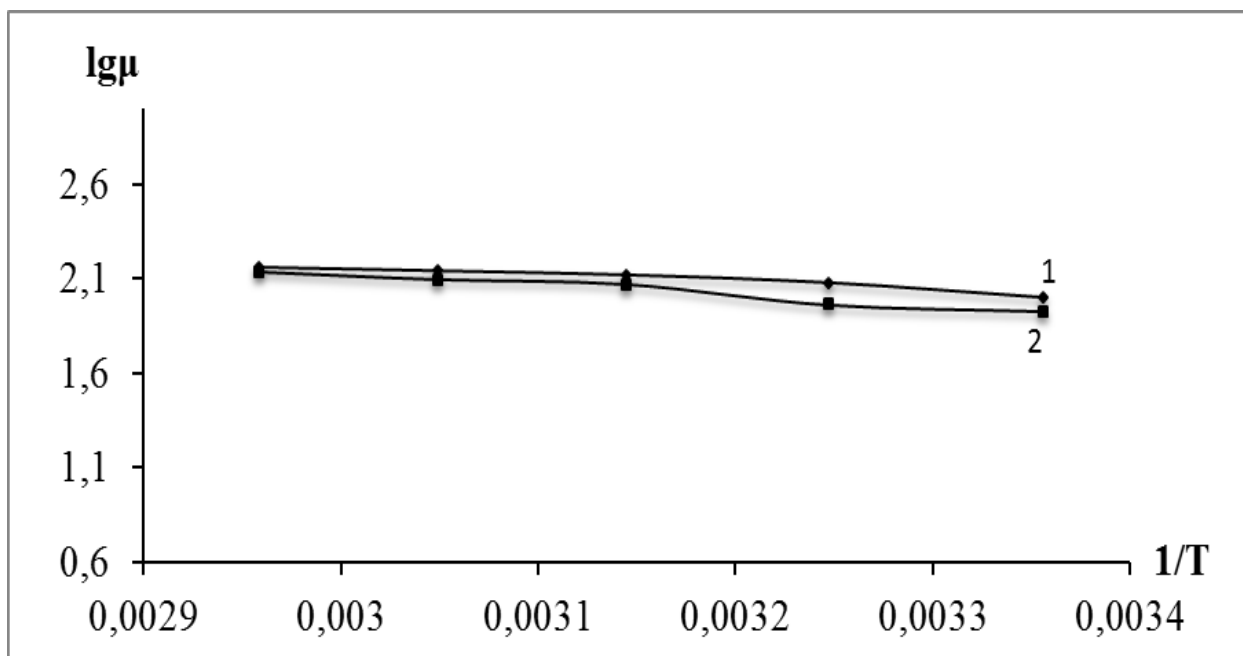


Рисунок 3.3. - Зависимость $lg\mu$ от $1/T$ для комплексных соединений

1-[Zn(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂] ; 2-[Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂]

Исходя из данных (таблица 3.9.) можно сделать вывод, что состав координационных соединений соответствует [Zn(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂] и [Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂].

Таблица 3.9. - Значения $\text{tg } \alpha$, $E_{\text{акт.}}$ для комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

№, п/п	Состав	Растворитель	$\text{tg } \alpha$	$E_{\text{акт.}}$, кДж/моль
1	$[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	H_2O	-800	15297,76
2	$[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	H_2O	-750	14341,65

Эквивалентная электрическая проводимость изучена по методу Фуосса и Брэя. Данный метод вычисления был использован при изучении значений констант диссоциации полученных комплексов с использованием $K_{\text{дис}}$

$$= \frac{c\lambda^2}{\lambda_{\infty} \cdot (\lambda_{\infty} - \lambda)} \text{ а и величины } \text{tg } \alpha \text{ и } \alpha \text{ в уравнении } \kappa \cdot 10^{-3} = \text{tg } \alpha \frac{1}{\lambda} + a \text{ определили}$$

графическим методом. На координате появляются отрезки, свидетельством которых является величина α , однако $\frac{1}{\lambda_{\infty}}$ вычислили с помощью угла наклона

$$- \text{tg } \alpha. \text{ Так как } K_{\text{дис}}(\lambda_{\infty})^2 = \text{tg } \alpha, \text{ то } K_{\text{дис}} = \frac{\text{tg } \alpha}{(\lambda_{\infty})^2} \text{ представлены в (таблица 3.10.).}$$

Таблица 3.10. - Значения $\text{tg } \alpha$, λ_{∞} , $K_{\text{д}}$ и степень диссоциации (α) для комплексов цинка (II) и железа (II) с производными ацетилцистеина

№, п/п	Комплексное соединение	$\text{tg } \alpha$	λ_{∞}	$K_{\text{д}}$	α
1	$[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	162	0,0016	$5,94 \cdot 10^{-8}$	$7,70 \cdot 10^{-6}$
2	$[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	154	0,0018	$7,37 \cdot 10^{-8}$	$8,5 \cdot 10^{-6}$

Результаты проведенного эксперимента по поводу определения корреляции между скоплением и температурным режимом молярной электрической проводимости растворов воды, установили существование

внешней и внутренней поверхности разработанной формулы, характер неэлектролитной природы координационных соединений Цинкаса и Фераса.

3.6. Рентгенофазовый анализ синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Продукты питания характеризуются минимальным содержанием различных микроэлементов. Создание необходимой концентрации микроэлементов в организме достигается путем использования неорганических солей, оксидов. Комбинации, в состав которых входят микроэлементы с неорганическими свойствами являются чрезвычайно вредными, и тяжело перевариваемыми [56].

По этой причине, основной задачей исследования при синтезе координационных соединений цинка (II) железа (II) с ацетилцистеином было изучение патогенеза возникновения координационных соединений с вовлечением в данный процесс рентгенофазового анализа.

Свойства полученного комплексного соединения в твёрдом виде изучались на установке «Дрон-2» методом рентгенофазового анализа с использованием меди. На рисунке 3.4. приведены результаты рентгенофазового анализа исходных веществ и полученных координационных соединений.

Снята штрих рентгенограмма кристаллов гидрата сульфата железа (II) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (рисунок 3.4.а) и проявляется линией, которая относится к данному веществу, что свидетельствует о правильности работ.

Для соответствия требованиям приводим штрих рентгенограмму ацетилцистеината (рисунок 3.4.б), которая проявляется линией. Протекание химических реакций с образованием новых комплексов на штрих рентгенограмме доказывается новыми линиями полученного комплекса (рисунок 3.4.в), к которым относится диацетилцистеинат железа (II).

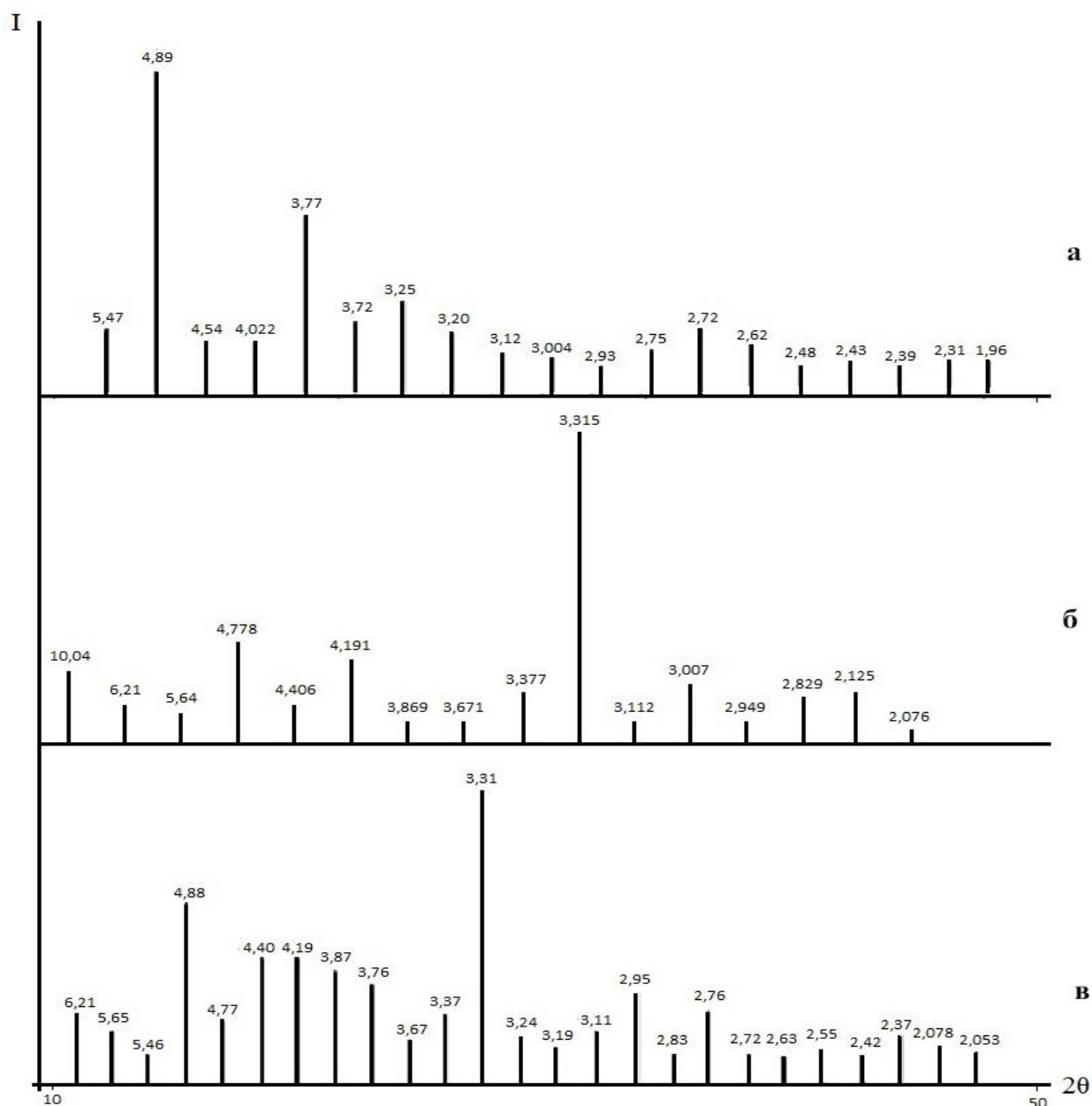


Рисунок 3.4. - Штрих рентгенограммы: а) сульфат железа; б) АЦЦ; в) $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (Ферас)

Превалирующими несомненными факторами штрих рентгенограммы, при изучении рентгенофазового анализа, являются расстояние между плоскостями, линиями, шириной спектра и точностью исследования пика.

Выявлено, что соединение - $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ соответствует полностью параметрам межплоскостных расстояний, интенсивности линий и точности анализа (таблица 3.11.).

Таблица 3.11. - Основные параметры рентгенограммы комплекса [Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂] (Ферас)

№	2θ Измеренный угол	d Межплоскост. расстояния	I Интенсив- ность	Ширина спектра	Точность анализа (пика)
1	14.262	6,21	22	0.091	100%
2	15.670	5,65	17	0.097	100%
3	16.235	5,46	10	0.078	99.6%
4	18.175	4,880	62	0.111	100%
5	18.572	4,775	20	0.088	100%
6	20.140	4,409	39	0.092	100%
7	21.203	4,191	39	0.092	100%
8	22.980	3,870	35	0.093	100%
9	23.651	3,760	31	0.090	100%
10	24.249	3,672	14	0.089	100%
11	26.395	3,376	22	0.093	100%
12	26.886	3,317	100	0.094	100%
13	27.496	3,246	15	0.096	100%
14	27.906	3,198	12	0.094	100%
15	28.664	3,115	17	0.100	100%
16	30.297	2,950	29	0.097	100%
17	31.601	2,831	10	0.095	100%
18	32.428	2,760	23	0.107	100%
19	32.909	2,722	10	0.104	100%
20	33.971	2,638	9	0.077	99.5%
21	35.164	2,552	11	0.086	100%
22	37.036	2,427	10	0.109	100%
23	37.824	2,379	16	0.094	100%
24	43.548	2,078	12	0.111	100%
25	44.119	2,053	11	0.088	99.9%

Исходные вещества, полученный комплекс и процессы, происходящие при их объединении, изучены с помощью рентгенофазового исследования (рисунок 3.5.).

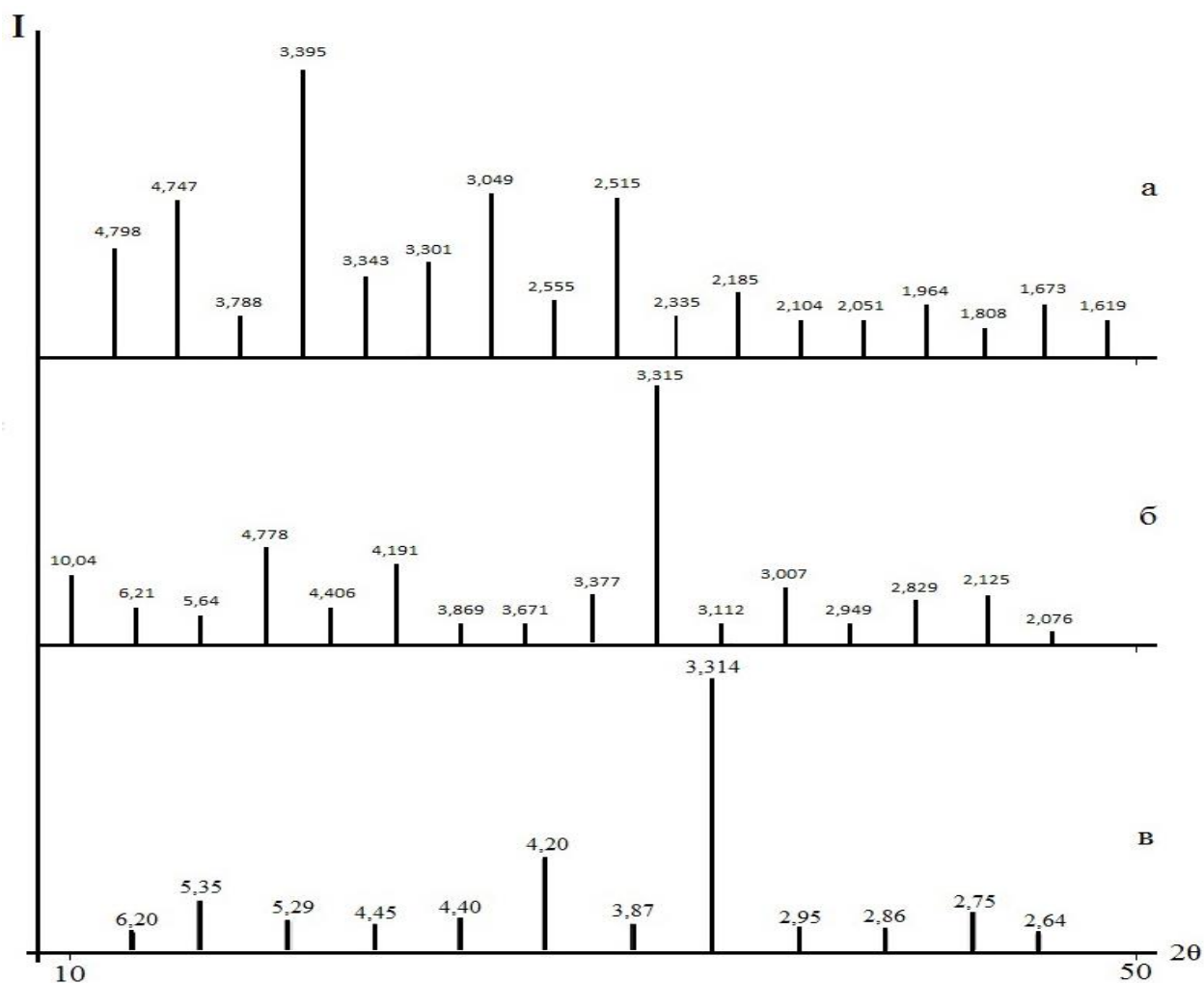


Рисунок 3.5. - Штрих рентгенограммы: а) сульфат цинка; б) АЦЦ; в) $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2(H_2O)_2]$ (Цинкас)

Основными фазами на штрих рентгенограмме являются сульфат цинка (II) - $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ и АЦЦ (рисунок 3.5 а, б).

Как видно из рисунка (рисунок 3.5.в), на штрих рентгенограмме полученного нового соединения появляется новая фаза, которая указывает на присутствие комплекса диацетилцистеината цинка (II), которая показывает происходящую реакцию на основе гептагидрата сульфата цинка и ацетилцистеина. Расчёт межплоскостных расстояний, ширина спектра и точность анализа результатов представлены в (таблица 3.12.).

Таблица. 3.12. - Основные параметры рентгенограммы комплекса [Zn(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂] (Цинкас)

№	2θ Измеренный угол	d Межплоскостные расстояния	I Интенсивность	Ширина спектра	Точность анализа (пика)
1	14.282	6,20	8	0.088	100%
2	16.546	5,35	19	0.088	100%
3	16.782	5,29	12	0.080	100%
3	19.930	4,453	11	0.082	100%
4	20.146	4,409	13	0.082	100%
5	21.104	4,206	34	0.114	100%
6	22.974	3,870	11	0.087	100%
7	26.900	3,314	100	0.087	100%
8	30.286	2,952	8	0.096	100%
9	31.220	2,865	9	0.100	100%
10	32.485	2,757	16	0.093	100%
11	33.839	2,649	7	0.095	100%

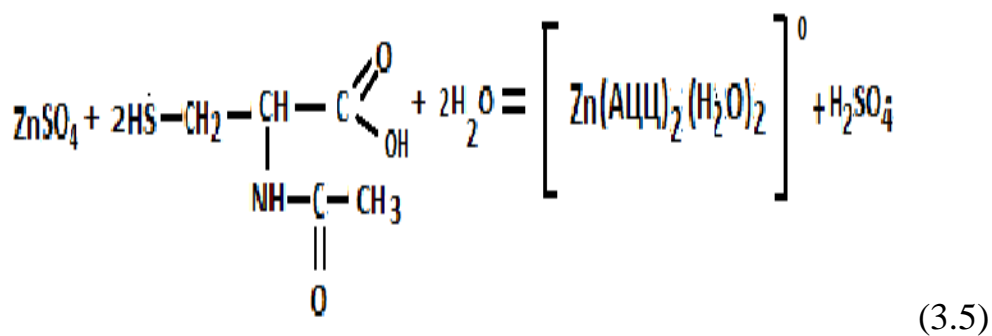
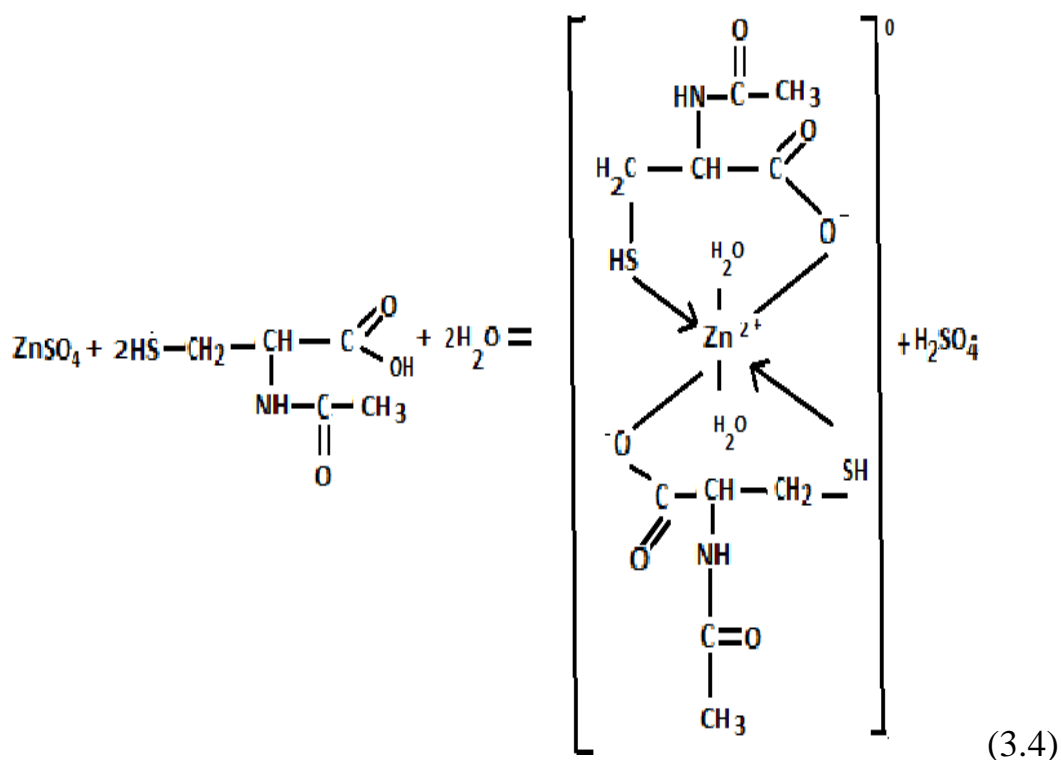
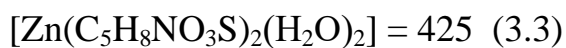
Исходя из данных, таблица 3.12. определяет, что по основным изучаемым параметрам комплекс Цинкас соответствует требованиям рентгенограммы. Анализ проведенных рентгенофазовых исследований определил, что синтезированные новые соединения с АЦЦ имеют высокую степень чистоты, поэтому совпадают по всем требованиям фармакопейности.

3.7. Предполагаемая структура синтезированных координационных соединений

По показателям проведенных исследований: оксрелметрии, методом Фишера, термогравиметрии, гравиметрии, кондуктометрии, криоскопии, ИК - спектроскопии можно предположить структуру полученных координационных соединений.

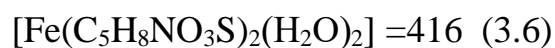
Химическое название: химическое название Цинкаса: - ди (N-атцетилцистеинат) цинка (II).

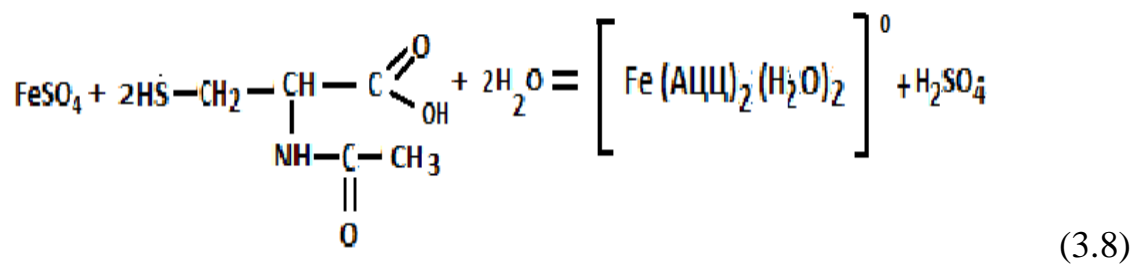
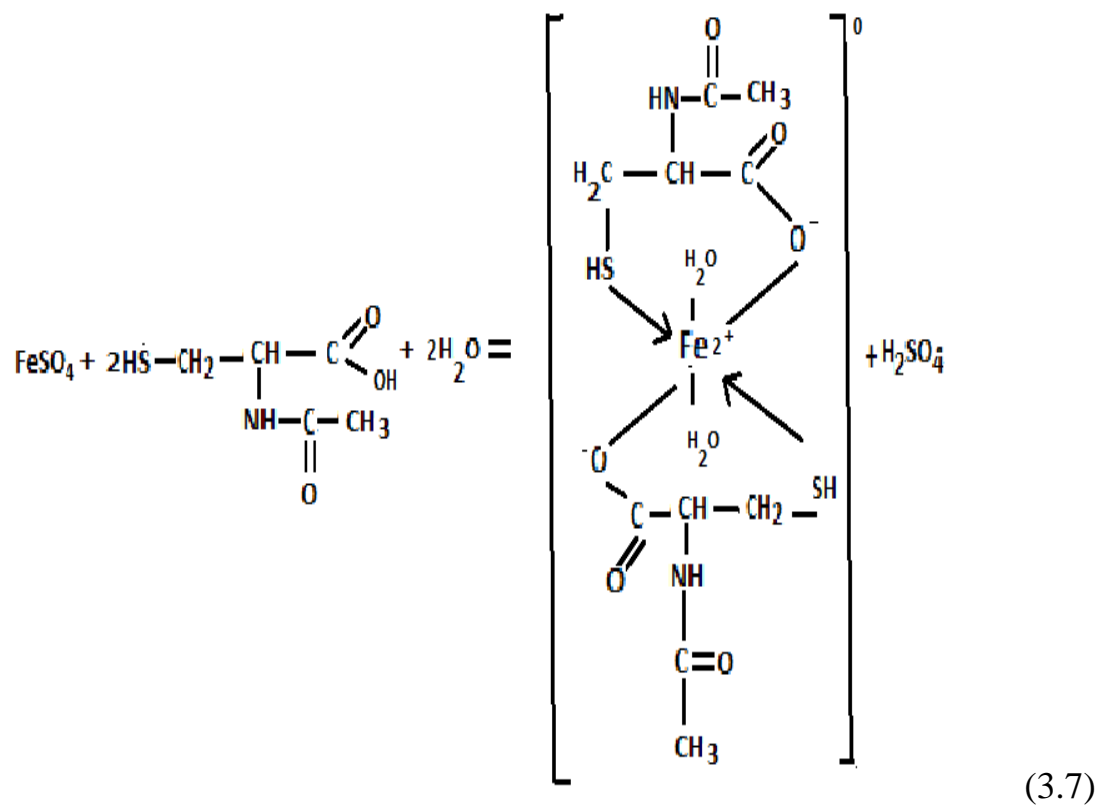
Реакция образования координационного соединения Цинкаса происходит следующим уравнением 3.3-3.4-3.5:



Химическое название: Фераса согласно номенклатуры координационных соединений –ди (N-атцетилцистеинат) железа (II)

Реакция образования координационного соединения Фераса происходит следующим уравнением 3.6-3.7-3.8:





**ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
АНАЛИЗА СИНТЕЗИРОВАННЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА (II) И ЖЕЛЕЗА (II) С АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ**

4.1. Стандартизация субстанции лекарственной формы

С помощью УФ - спектра выявлен спектр поглощения цинка (II) и железа (II) с АЦЦ. На рисунке 4.1. приводится УФ - спектр координационных соединений комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

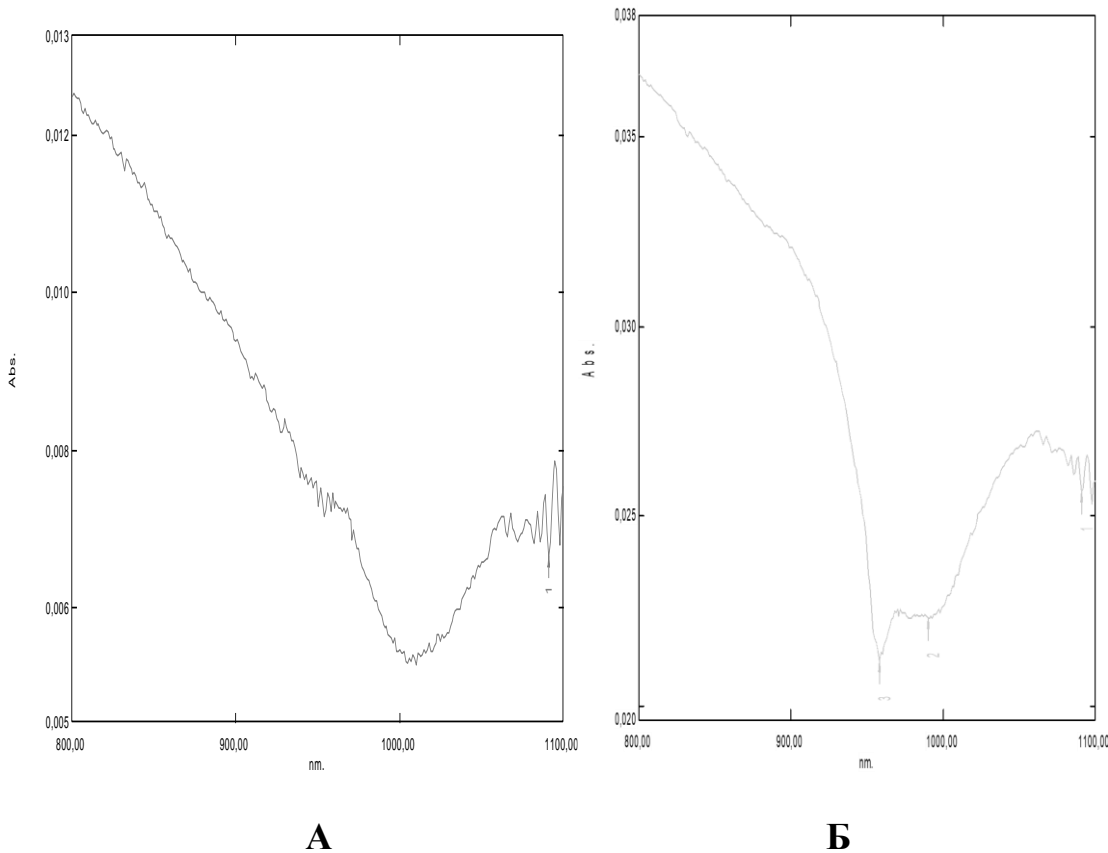


Рисунок 4.1.-УФ – спектры поглощения; А - цинка с ацетилцистеином Цинкас; Б - железа с ацетилцистеином Ферас

Наблюдается максимум поглощения и отклонения в длинах волн аминокислот, которые составляют 1-2 нм. Отмечается большая зависимость удельной теплоты поглощения для аминокислот, чем этот же показатель в составе комплексов (рисунок 4.1.). Количественный анализ синтезированных нами комплексных соединений можно характеризовать по величине оптической плотности, представлены в (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. - Показатель удельного поглощения комплексных соединений

Соединение	$E_{1\%}^{1\text{см}}$
Цинкас	100 при 293±2 нм
Ферас	142 при 286±2 нм
АЦЦ	236 при 293±2 нм

Описание. В виде порошка, белого цвета и с особенным запахом.

Растворимость. Новое соединение в воде растворяется, не растворим в хлорметиле и спирте 96 %.

Подлинность. ИК-спектр. Спектр стандартного образца Цинкаса и Фераса должны соответствовать линии в области от 4000 до 400 см^{-1} .

Цветность раствора. Раствор должен быть безцветным.

Количественное определение. Взвешивается 0,14 г. навески субстанции, растворяют в 50 мл воды, добавляют 10 мл 7,3 % раствора соляной кислоты разведенной, и смешивают. В последующем раствор охлаждают на водяной бане, добавляют 10 мл 16,6 % раствора калия йодида и с помощью 0,05 М раствора йода проводят титрование. Так 1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 15,52 мг $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Все растворы субстанции и стандартных образцов используют сразу после приготовления.

Подвижная фаза. Смесь ацетонитрил – вода 3:97 доводят до рН 5,0-6,5 ортофосфорной кислоты;

Испытуемый раствор. 90 мг субстанции взбалтывают с 1,5 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят водой до 100,0 мл.

Стандартный раствор. 4 мг стандартного образца Цинкаса и Фераса, 5 мг стандартного образца примеси А, 5 мг стандартного образца примеси В, 5 мг стандартного образца примеси С и 5 мг стандартного образца примеси D

взбалтывают с 1,5 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

Раствор, содержащий продукт циклизации. Аликвоту испытуемого раствора выдерживают не менее часа (образуется продукт циклизации Цинкаса и Фераса).

Хроматографические условия

Колонка	30 × 0,5 см с октадецил силикагелами (С20), 6 мкм;
Скорость прохождения	2.5 мл/мин;
Детекторы	спектрофотометрический, 245 нм;
Объём пробы	35 мкл.
Время хроматографирования	5.5-кратное от времени удерживания основного пика

Пригодность хроматографической системы: разрешение (R) между пиками примеси С и примеси D должно быть не менее 2,0.

Содержание любой примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot a_0 \cdot 100 \%}{S_0 \cdot a_1},$$

где S_i - площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика соответствующей примеси (при вычислении содержания известных примесей) или синтезированных комплексных соединений (при вычислении содержания неидентифицированных примесей) на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 - навеска соответствующего стандартного образца примеси или Цинкаса и Фераса в граммах;

a_1 - навеска субстанции в граммах.

Допустимое содержание примесей. Содержание любой примеси должно быть не более 0,6 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,6 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика Цинкаса и Фераса на хроматограмме стандартного раствора и пик продукта циклизации.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают при пониженном давлении и температуре 75 °С.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

Цинк. Не более 0,001 %. Атомно-абсорбционная спектрометрия.

Испытуемый раствор. 1,0 г субстанции растворяют в 0,001 М хлористоводородной кислоте и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят разведения с использованием стандартного раствора цинка 5 мг/мл и 0,001М хлористоводородной кислоты.

Источник излучения. Цинковая лампа с полым катодом.

Длина волны. 215,5 нм.

Атомизация. Как пламя горения ацетилен в воздухе.

Абсорбция. Учитывается величина абсорбции.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

В таблице 4.2. приведены результаты анализа вещества Цинкаса и Фераса 1%.

Таблица 4.2. - Результаты анализа растворов Цинкаса и Фераса 1% с требованиями ГФ XIII

Название и вещество	Показатель	№ п/п	Методика исследования	Результат
Раствор цинкаса и фераса 1%	Подлинность	1	<i>ИК-спектр.</i> Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос спектру стандартного образца Цинкаса и Фераса.	Соответствует
Раствор цинкаса и фераса 1%	Подлинность	2	Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным	Соответствует
Раствор цинкаса и фераса 1%	Подлинность	3	Показатель pH должен находиться в пределах 6.5-6.8	Соответствует
Раствор цинкаса и фераса 1%	Количественное определение	4	Около 0,14 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты, разведенной 7,3 % и перемешивают. После охлаждения в ледяной бане прибавляют 10 мл 16,6 % раствора калия йодида и титруют 0,05 М раствором йода (индикатор – 1 % раствор крахмала).	Соответствует

4.2. Стабильность координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Результаты исследования по стабильности Цинкаса и Фераса в течение 24 месяцев представлены в таблицах 4.3 и 4.4.

В течение 2 лет при температуре 4 и 35°C были изучены такие параметры, как: описание, прозрачность, цветность, механические включения, посторонние примеси и содержание синтезированных комплексов.

Полученные результаты показывают, что все изученные параметры качества полученных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с АЦЦ в течении 2 лет остаются без изменения. На основании полученных результатов, можно сделать вывод о том, что срок хранения полученных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с АЦЦ составляет 2 года.

Таблица 4.3. - Качественные показатели Цинкаса в условиях длительного хранения

Время (месяцы)	Характеристика и норма исследуемого параметра																				
	Описание		Прозрачность		Цветность		Механические включения		рН 5,5-6,5		Стерильность		Пирогенность		Токсичность		Посторонние примеси (ТСХ)		Содержание комплекса 0,09-0,11 мг/мл		
	4° С	35°С	4° С	35° С	4°С	35 °С	4С	35°С	4°С	35° С	4°С	35°С	4°С	35° С	4°С	35° С	4°С	35° С	4°С	35°С	
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,098
18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,098
21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,099
24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,0	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,099

Таблица 4.4. - Качественные показатели Фераса в условиях длительного хранения

Время (месяцы)	Характеристика и норма исследуемого параметра																			
	Описание		Прозрачность		Цветность		Механические включения		рН 5,5-6,5		Стерильность		Пирогенность		Токсичность		Посторонние примеси (ТСХ)		Содержание комплекса 0,09-0,11 мг/мл	
	4° С	35°С	4° С	35° С	4°С	35 °С	4С	35°С	4°С	35° С	4°С	35°С	4°С	35° С	4°С	35° С	4°С	35° С	4°С	35°С
1	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
2	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
3	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
4	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
5	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
6	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
9	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
12	+	+	+	+	+	+	+	+	6,1	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,1
15	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,098
18	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,098
21	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,099
24	+	+	+	+	+	+	+	+	6,2	6,0	+	+	+	+	+	+	+	+	0,1	0,099

4.3. Общетоксические свойства координационных соединений цинка (II) и железа (II) с АЦЦ

В соответствии с Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов [77] была определена безвредность данного вещества. Порядок выполнения опыта был следующим: 0,5 мл данного раствора с массовой долей 1% вводили из расчета 0,029 г на кг массы тела с водой, в течение семи дней на крысах, 2 раза в сутки. Масса тела крыс составляла от 180 до 200 г. Кроликам с массой тела 2,45-2,75 кг вводили 12 мл раствора два раза в сутки. Наблюдения за животными в течение 14 дней показали, что цинкас является веществом нетоксического характера.

Изучение острой токсичности вещества цинкас проводилось на кроликах с массой тела от 1,4 до 2,2 кг, n=40.

Наблюдение за ходом эксперимента также продолжалось в течение 14 дней, условия содержания животных перед началом исследований были обычными. Последний корм давали вечером, накануне опыта, не ограничивая прием воды. Однократно животным вводили цинкас в виде 1% - го раствора перорально, а контрольным животным - вводили дистиллированную воду и полученные результаты представлены в (таблица 4.5. - 4.6.).

Таблица 4.5. - Результаты испытаний острой токсичности вещества сульфат цинка с ацетилцистеином (Цинкас)

№ п/п	Доза комплекса Цинкас г/кг веса лаб. ж-х	Фактический Эффект	LD %
1	0,25	0/6	00
2	0,5	0/6	00
3	2,5	0/6	00
4	3,5	1/6	16,6
5	4,5	2/6	33,3
6	5,5	3/6	50
7	6,5	4/6	66,6
8	8,0	6/6	100

*Примечание: показатели в числителе - это количество погибших животных
данные в знаменателе - это количество животных в группе.*

**Таблица 4.6. - Результаты испытаний острой токсичности вещества
сульфат железа с ацетилцистеином (Ферас)**

№ п/п	Доза вещества Ферас г/кг веса лаб. ж-х	Фактический эффект	LD (%)
1	0,25	0/7	00
2	0,5	0/7	00
3	2,5	0/7	00
4	3,5	1/7	16,6
5	4,5	2/7	33,3
6	5,5	3/7	50
7	6,5	4/7	66,6
8	7,5	6/6	100

Примечание: показатели в числителе - это количество погибших животных; показатели в знаменателе - это количество животных в группе.

На шестой день наблюдения, отмечалась гибель одного из животных четвертой группы, на пятый день из пятой группы двоих животных, на десятый день из шестой группы погибло три животных, на двенадцатый день из седьмой группы – четыре животных, из 8-ой группы на последний день умерли шесть животных. Результаты вскрытия выявили наполненный кормом, гиперемированный желудок, в лёгких обнаружено кровоизлияние, картина печени была не изменена [83].

Таким образом, результаты опытов показали, что цинкас в дозе 6,5 г/кг массы тела вызывает гибель испытуемых животных ($LD_{100} - 7,5$ г/кг), а при использовании вещества из расчета 4,5 г/кг отмечается только 50 процентов гибели животных.

4.4. Исследование аллергенных свойств комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Влияние вещества Цинкаса и Фераса на кожу. Испытание проводили на коже крыс, у которых масса тела равна 19-21 г, $n=10$. Раствор готовый - 1%.

Второй раз опыт проводили на самках, с массой 18-20 г, n=8. В это время изучалась раздражительность кожи от действия цинка и железа, которым в межлопаточную область наносили по 0,1мл 10% раствора Цинкаса и Фераса, в течение 14 дней.

Данный опыт был проведен и на кроликах с массой от 2.5 до 2.7 кг. Каждый день на кожу наносили по 2 капли 1% раствора. В течение двадцати одного дня продолжалось наблюдение.

Результатами исследования установлено, что соединение цинка с АЦЦ обладает раздражающим эффектом. При кожной аппликации вещества, у животных не выявлено признаков токсикоза.

4.5. Изучение противомикробной активности комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Изучение биологической активности новых координационных соединений с металлами имеет важное значение. С помощью метода серийных разведений определена противомикробная активность и полученные результаты представлены в таблица 4.7.

Таблица 4.7. - Противомикробная активность комплексных соединений Цинкаса и Фераса

№	Соединение	E. coli	St. Aureus	P.multocida	Trichophyton ph.
1	Цинкас	-++	+++	--+	-++
2	Ферас	-++	+++	-++	--+

Полученные результаты показывают, что координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином по отношению к E. Coli, St. Aureus, P.multocida, Trichophyton ph. проявляют хорошую активность.

4.6. Изучение эмбриотоксичности и тератогенности комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Для определения токсичности химического соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином и возможности проявления тератогенного и эмбриотоксического действия Цинкаса и Фераса были проведены опыты на 60

головах самок крыс с живой массой 0,185-0,200 кг. Испытуемые крысы были разделены на шесть групп, из которых 4 были подопытными, а 2 контрольными. Ночью подсаживали самцов к подопытным самкам (один самец на четыре самки). На другой день по результатам исследования мазков спермотозоида, взятого из влагалища самки был установлен первый день беременности подопытных самок крыс.

Впервые Ферас и Цинкас в форме суспензии был назначен беременным самкам крыс из расчета 600 мг на одну голову, в период критической стадии эмбриогенеза, первые четыре недели.

Контрольной группе самок крыс данные препараты не назначали. Плод животных обследовали на выявление клинических признаков уродств в развитии; устанавливали вес (г) и величину эмбрионов (см) и диаметральные параметры плацентарной оболочки (см). Была установлена до- и посимплантационная эмбриональная летальность. Отмечалось многообразие восприимчивости зародышей к назначаемому препарату на разных стадиях эмбриогенеза. С целью выявления уязвимых периодов беременности, препарат назначался на всех стадиях эмбриогенеза [83].

В соответствии с методикой по экспериментальному (доклиническому) изучению новых лекарственных средств» [86] были проведены экспериментальные исследования. Сравнительный анализ при приеме терапевтических доз комплексов Ферас и Цинкас показал, что в первые четыре недели беременности параметры наблюдения крыс в контрольной и основной группах были одинаковыми по размеру в момент рождения и после трех суток жизни. Использование Фераса и Цинкаса в постнатальном периоде развития крыс не приводило к гибели или каким-либо клиническим аномалиям. Потомки крысят рождались физиологически здоровыми, адекватно реагировали на факторы внешней среды, проявляли активность, и с удовлетворительным аппетитом. Определено, что ежедневное применение препарата в форме кормовой суспензии внутривентрикулярно из расчета 0,60 мл на живую массу крысят до трех недель беременности, не оказывает

эмбриотоксичного действия, процесс эмбриогенеза представлен в (таблица 4.8. - 4.9.).

Таблица 4.8. - Действие кормового Фераса и Цинкаса на критерии эмбриотоксичности и тератогенности у белых крыс

Показатели эмбриотоксичности и тератогенности	Серия	Опыт и доза в 0,60 мл/кг
	Контроль дист. воды	Р - р Фераса и Цинкаса
Уродство	Отсутствует	Отсутствует
Недоразвитие плода	Отсутствует	Отсутствует
Тератогенность	Не было	Не было
Опухолевые образования слизистых оболочек	Не выявлено	Не выявлено
Кожные покровы	Не выявлено	Не выявлено
Конечности	Не выявлено	Не выявлено
Ушные раковины	Не выявлено	Не выявлено
Глаза	Не выявлено	Не выявлено
Нос	Не выявлено	Не выявлено

Показатели исследования в таблицах 4.8. и 4.9. говорят об отсутствии токсичности вещества Ферас и Цинкас с кормом или при приеме терапевтических доз при внутрижелудочном применении беременным крысам (из расчета 600 мкл на кг массы животного).

При длительном применении препаратов беременным крысам (до трех недель), токсического воздействия на внутриутробное развитие эмбрионов не

обнаружено. Результаты опытов показали, что все исследованные крысы были клинически здоровыми.

Таблица 4.9. - Действие Фераса и Цинкаса на постнатальное развитие и показатели эмбриотоксичности, тератогенности у белых крыс в экспериментальных условиях

Показатели эмбриотоксичности и тератогенности	Контроль дист. воды			р-р Фераса и Цинкаса		
	3 нед	8 нед	13 нед	3 нед	8 нед	13 нед
Число самок в группе	5	5	5	5	5	5
Среднее число крысят на самку при рождении	100,2	100,3	100,2	100,1	100,5	100,4
Число мёртвых крысят	0	0	0	0	0	0
Масса крысят при рождении г.	550,1	960,3	1800,6	560,2	950,3	1810,6

По данным эксперимента, у родившихся крысят отсутствовали видимые симптомы аномалий в опорно-двигательной системе, глазах, носу, ушах и т.д. Необходимо отметить, что отсутствие симптомов недоразвитости говорит об отсутствии эмбриотоксичного действия вещества кормового Фераса и Цинкаса из расчета 600 мкл на кг массы животного. В результате обследования видимых слизистых оболочек и кожных покровов, не были зарегистрированы симптомы наличия опухолевых образований. Данные проведенных исследований на подопытных крысах, при применении вещества Фераса и Цинкаса кормовой или терапевтической дозы (600 мкл на кг м/ж), продолжительностью до трех недель,

ничем не отличались от результатов исследований контрольной группы самок крыс. Так, параметры полученные экспериментальным путем свидетельствуют об отсутствии эмбриотоксичности вещества Фераса и Цинкаса.

4.7. Биохимические анализы и гепатопротекторные свойства комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

Причиной поражения печени становятся множественные токсические нозологические формы заболеваний, зарегистрированных за последнее время. Печень - это основное звено, в котором протекают процессы преобразования веществ, необходимых для жизнедеятельности, участие во всех видах обмена - белков, липидов и углеводов.

Нарушение обмена белков ведёт к разрушению функции. Существует огромный ряд химических соединений веществ, которые обладают выраженными гепатотоксическими свойствами, влияющими на основные структуры жизненно - важных органов. Приоритетным направлением в предупреждении и лечении гепатитов является использование в комплексе лечения фосфолипидов и растительных масел (эссенциале), которые богаты жирными и жирорастворимыми кислотами и витаминами.

Дальнейшее изучение физико-химических структур фосфолипидов и их производных, минимализация действия гепатотоксических проявлений, поиск новых механизмов действия, оптимизация гиполипидемических и антиоксидантных свойств, являются приоритетным направлением современной науки.

Основной задачей настоящего исследования было изучение физиологической, биологической характеристики, антиоксидантных свойств, проявления синдрома цитолиза, влияния на обмен белков и липидов, изменения ферментативной активности, соединения железа и цинка с ацетилцистеином, которая возникала благодаря опытам на крысах с использованием токсической функции четыреххлористого углерода. Было использовано 30 белых самцов крыс с одинаковым возрастом и весом 150-200г. Эксперименты для изучения функциональной способности печени были проведены на животных. Для этого

использованы следующие продукты (масло льна, черный и грецкие орехи, препарат карсил). Испытуемые животные были разделены на четыре группы. Первую группу составили 6 крыс. Во 2 – ой такое же количество животных, но с токсическим поражением печени четыреххлористым углеродом. В 3 группу вошли 6 крыс. В 4-ой группе шести крысам с патологией печени, по желудочному зонду вводили препараты укрепляющие функцию печени: «Ферас»– подгруппа IVA (n=6), «Цинкас» - подгруппа IVБ (n=6), карсил - подгруппа IVВ (n=6), известный препарат - подгруппа IVГ (n=25).

Установлено, что в печеночных клетках этих животных под действием четыреххлористого углерода происходит разрушение мембран печеночных клеток, повышение активности гипероксидации, нарушение равновесия ферментативной активности антиоксидантной системы, нарушение обмена белков и липидов, а также пищеварительных ферментов.

Более детально гепатопротекторные свойства были изучены благодаря созданию модели острого токсического поражения печени с использованием CCl_4 .

Последовательность выполнения происходила следующим образом: подкожно вводили 50% CCl_4 по 0,5 мл на 100 г массы крыс один раз в день, в течение 3 суток. Свидетельством степени поражения печени токсинами были, многократное повышение показателей АсАТ, АлАТ, и ЩФ на 14 сутки исследования. Некоторое снижение их активности отмечалось на 60 сутки от момента проведения эксперимента. Изучаемые данные не соответствовали показателям животных первой группы, представлены в (таблица 4.10.).

Повышение количества трансаминаз в сыворотке крови свидетельствует о повреждении мембран печеночных клеток под действием CCl_4 , что является результатом повышения их проницаемости, цитолиза гепатоцитов и выхода внутриклеточного содержимого в кровь. Вслед за этим, происходит увеличение показателей АлАт и АсАт, как результат гибели печеночных клеток. Образовавшиеся свободные радикалы у животных, под действием CCl_4 , становились причиной снижения уровня натрия в крови, возникновения синдрома цитолиза, внутрипеченочного застоя желчи, перекисного окисления липидов,

образования вторичной дислипидемии и дислипопротеинемии, снижения белка, активности пищеварительных ферментов в крови.

Таблица 4.10. - Показатели печёночного фермента, белка, альбумина и билирубина состава сыворотки крови белых крыс с подострым токсическим гепатитом CCl₄ (длительность терапии от 6 до 8 в каждой серии, вещество «Ферас» «Цинкас»).

Показатель	Группа животных				Нормальные значения
	Карсил	Контроль зараж с CCl ₄	Ферас	Цинкас	
АлАТ, е/л	<u>32,3 ± 0,03</u> 100%	<u>55,4 ± 0,05</u> +71,5% <i>p < 0,03</i>	<u>36,5 ± 0,01*</u> -16.0%	<u>41,2 ± 0,01*</u> -12,9%	Женщины – до 34 Ед/л; Мужчины – до 45 Ед/л.
АсАТ, е/л	<u>29,5 ± 0,04</u> 100%	<u>51,4 ± 0,02</u> +74.2%	<u>33,32 ± 0,05*</u> -17.7%	<u>35,24 ± 0,01*</u> -25.6%	Женщины – до 31 Ед/л; Мужчины – до 37 Ед/л.
Билирубин общий мкмоль/л	<u>16,2 ± 0,02</u> 100%	<u>25,4 ± 0,01</u> +56.7%	14,47 ± 0,10* --1.8%	15,30 ± 0,02** -4.3%	3,4 - 17,1 мкмоль/л.
Белок, г/л	<u>64,70 ± 0,62</u> 100%	<u>55,4 ± 0,01</u> -14.37%	<u>64,38 ± 1,27*</u> +16.0%	<u>63,92 ± 0,70*</u> +15.3%	66-83 г/л.
Альбумин г/л	<u>32,4 ± 0,03</u> 100%	25,2 ± 0,03 -22.2%	<u>29,2 ± 0,02</u> +15.8%	<u>28,3 ± 0,03</u> +12.3	35-52 г/л

Примечание: *p* – достоверность разницы относительно контроля * *p* > 0,04; ** *p* < 0,03.

В динамике наблюдения, количество билирубина крови в течении недели повысилось ровно на $20,80 \pm 0,25$ мкмоль/л. Этот показатель выше на 2,1 ($p < 0,001$) раз в первой группе животных, что и было причиной токсического поражения печени. В третьей группе крыс на 30 сутки общий билирубин уменьшился на 12,1%, прямой на 16,3% по отношению ко второй группе, по сравнению с контрольной группой в 2,1 и 2,0 раз.

Данная модель исследования была хорошим началом в процессе изучения функциональной структуры печени.

Таким образом, синтетизированные координационные соединения «Ферас» и «Цинкас» по сравнению с препаратом карсиллом проявляют выраженные гепатопротективные свойства.

4.8. Патоморфологические исследования комплексов цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином

Фактический материал для исследования был выбран из внутренних органов кроликов, павших после проведенного эксперимента, с массой 1,5-2,0 кг, ($n=42$). Отпрепарированные органы вырезали поперек в пластинку толщиной 3-5 мм, для последующего гистологического изучения.

Железы вместе с бирками от данных больных помещали в марлевые мешочки и опускали в 8% раствор формалина. Микроскопические изменения легочной ткани в исследуемых микропрепаратах проявлялись в виде истончения межальвеолярной перегородки, расширенными альвеолами, местами отторжением, слущением и дистрофическими изменениями эпителия межальвеолярной перегородки, также были отмечены застойные полнокровные сосуды, мелкоточечные кровоизлияния нагруженные гемосидерином.

Процесс изучения микропрепаратов выявил следующую картину: гиперемированную, отечную слизистую оболочку желудка с локализованными участками некротических и дистрофических изменений.

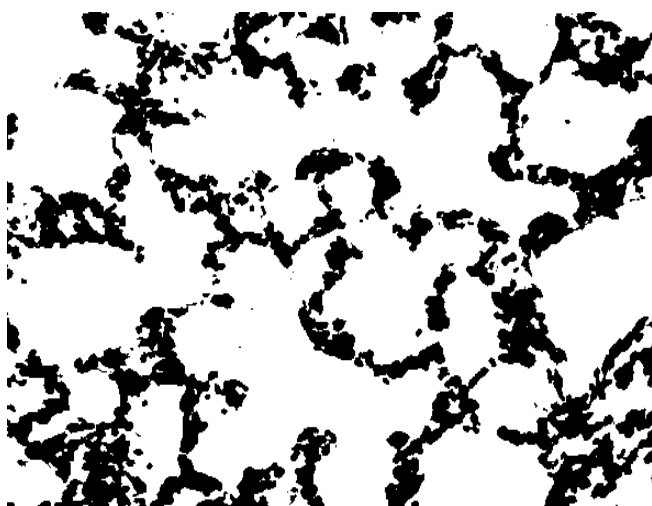
Картина микроскопического изучения ткани почек заключалась в некротических и дистрофических изменениях в канальцах, кариопикноз и

кариолизис. Весовые коэффициенты внутренних органов животных, использованных в эксперименте, представлены в (таблица 4.11.).

Таблица 4.11. Весовые коэффициенты внутренних органов крыс

№ п/ п	Печень		Почки		Селезёнка		Надпочечники		Щитовидная	
	Контр	Опыти	Контр	Опыти	Контр	Опыти	Контр	Опыти	Контр	Опыт н.
1.	5991	5990	1151	1150	1200	1199	57	57	22	23
2.	5990	5991	1150	1151	1199	1199	56	57	21	22
3.	5990	5991	1150	1150	1199	1198	55	56	19	18
4.	5990	5991	1149	1150	1199	1200	57	57	20	23
5.	5990	5990	1150	151	1200	1200	57	56	23	21
6.	5990	5991	1149	1150	1198	1199	56	56	23	22
7.	5991	5990	1150	1149	1200	1199	51	57	17	20
8.	5991	5991	1150	1150	1199	1200	57	58	21	18
9.	5990	5990	1150	1140	1198	1200	56	54	19	20
10.	5990	5990	1150	1149	1199	1198	54	56	20	21
М	5990,5	5990,3	1149,8	1149,6	1199,0	1199,2	56,0 ±	56,1 ±	20,62	20,7 ±
±	±	±	±	±	±	±	0,55	0,335	±	0,53
м	0,126	0,145	0,13	0,16	0,25	0,246			0,62	

После проводки, зафиксированный материал заливали в парафиновые блоки.



А



Б

Рисунок 4.2. - Морфологические изменения тканей легкого. А. В микропрепаратах определяются истончения межальвеолярной перегородки, участки расширения альвеол, отторжение межальвеолярной перегородки, слущение и дистрофические изменения с пикнозом ядер эпителия (Б).

Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. x 100. и x 400

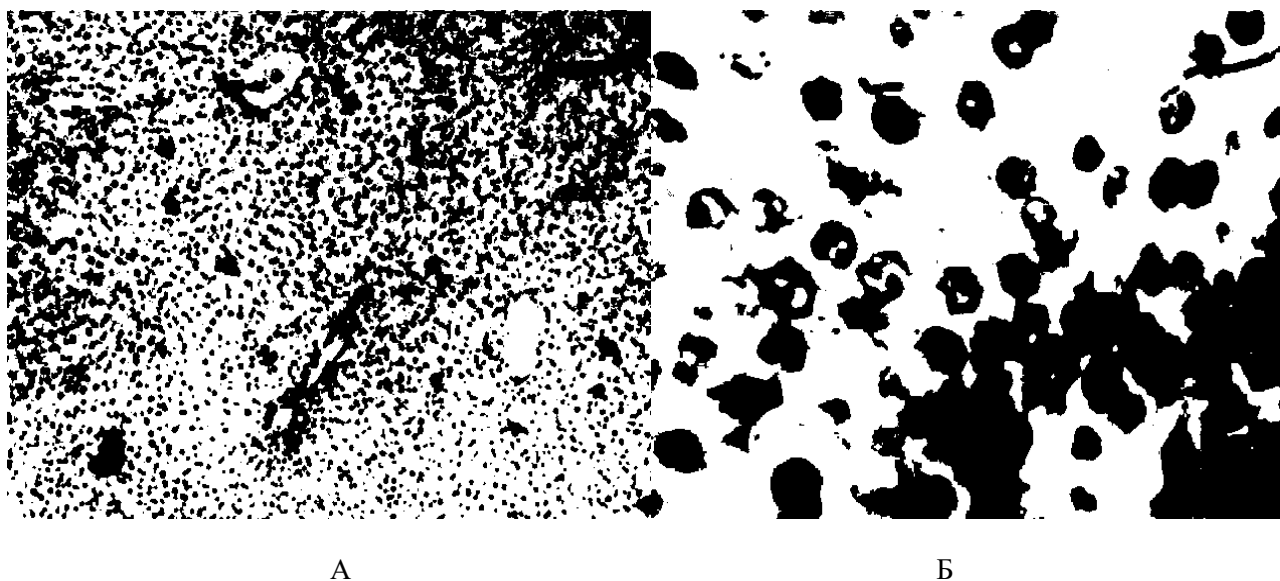
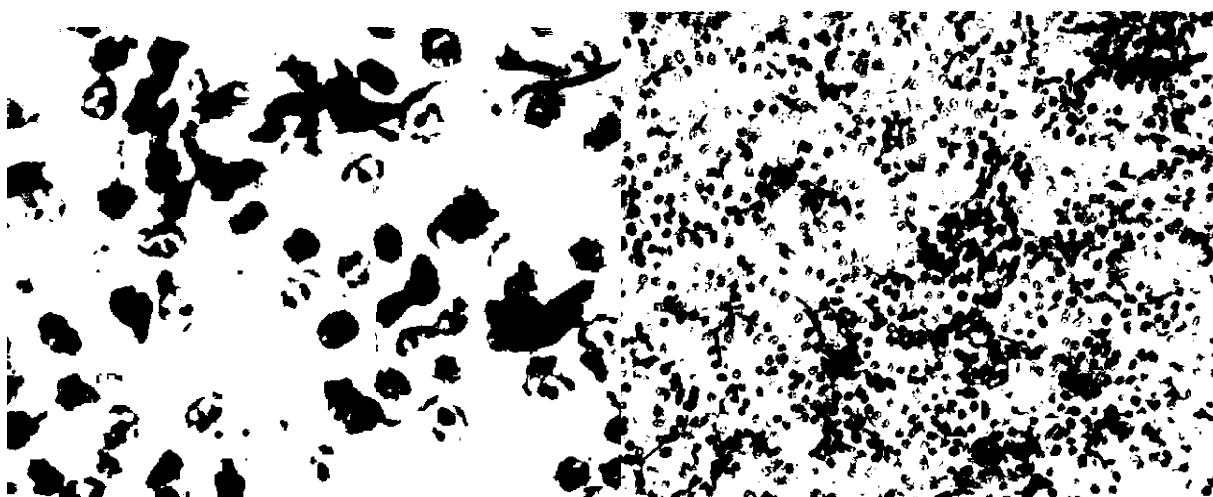


Рисунок 4.3. - Морфологические изменения в тканях печени. А. В тканях печени определяются застойные полнокровные сосуды, некротические и дистрофические изменения с пикнозом ядер (Б).

Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. x 100., и 400.

Некротические и дистрофические изменения с пикнозом ядер гепатоцитов и апоптоз, застойные полнокровные сосуды были определены при микроскопическом изучении ткани печени.



А

Б

Рисунок 4.4. - Морфологические изменения тканей почки. В тканях почки определяются некротические и дистрофические изменения в канальцах с кариолизисом.

Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. х 100., и 400.

4.9. Определение методом спиновых меток антиоксидантных свойств комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

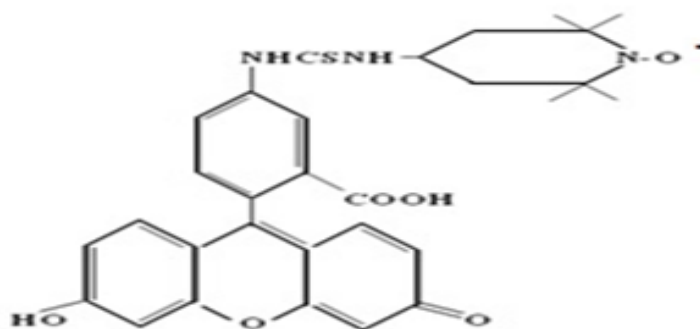
С целью разработки новых эффективных антиоксидантных средств, методом спиновых меток изучены физико-химические свойства синтезированного координационного вещества цинк (II) и железо (II) с АЦЦ. При добавлении в раствор этанола с присутствием нитроксильного радикала в комплексное соединение сульфата цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, с участием нитроксильного радикала, полностью восстанавливается химическая стабильность нитроксильного фрагмента. Это говорит о выраженных антиоксидантных свойствах данного соединения, так необходимого для дальнейшего определения их биологической активности. С помощью метода спиновых меток, была изучена концентрационная зависимость полученного комплекса. При снижении концентрации комплекса на спектрах ЭПР наблюдается вращательная диффузия, которая показывает подвижность спиновой метки, одновременно происходит снижение суженного сигнала, с усилением подвижности нитроксильного фрагмента. Свидетельством выраженных антиоксидантных свойств у исследуемых новых соединений является картина полного восстановления нитроксильного радикала, при добавлении в раствор этилового спирта сульфата цинка.

Метод спиновых меток

Метод спиновых меток был впервые использован учеными в ходе проведения экспериментальных работ в лаборатории Мак–Коннела в США, Российской Федерации. В дальнейшем наблюдалось широкое применение данного метода в различных областях молекулярной биологии, биохимии, медицины, физикохимии полимеров и т.д.

Отмечается некоторое отличие данного метода в ходе проведенного исследования. В матрицу изучаемого вещества вводят радикал нитроксил, так как его спектр чувствителен к конформационной подвижности макромолекулы, связанной с анизотропией g-фактора и сверхтонкого взаимодействия электронного спина с ядрами атома азота. Однако магнитное поле сильно влияет на ориентацию спектра.

В этой главе проведено дальнейшее изучение структуры сульфата цинка и железа с АЦЦ при различных концентрациях, с помощью которой определяли влияние на подвижность спиновых меток, введенных в структуру комплекса.



(4.1)

Порядок выполнения опыта заключался в следующем: к 0,15 мл раствора (Fe+АЦЦ) был добавлен 0,1 мл нитроксильного радикала, в дополнение к данной образованной смеси включен раствор с $4 \cdot 10^{-3}$ моль/л концентрации. При помощи радиоспектрометра проводили регистрацию спектра ЭПР (первую гармонику сигнала поглощения) в стандартных молибденовых ампулах с внутренним диаметром 1,65 мм.

Условиями для снятия адекватных образцов спектра ЭПР были: погашение СВЧ мощности 4 дБ; амплитуда развертки магнитного поля 300 Э; скорость развертки магнитного поля 50 Э/мин; амплитуда ВЧ модуляции 0,3 Э; постоянная времени 0,3 с частотой модуляции 100 кГц.

По уравнению (4.2) было вычислено время корреляции вращения спиновых меток в исследуемых образцах:

Выявлено, что при определённой температуре с понижением концентрации комплекса в спектрах ЭПР наблюдается процесс замедления и сужения, то есть отмечается снижение спектральных параметров ΔH_0 (таблица 4.12. - 4.13.).

Таблица 4.12. - Параметры ЭПР- спектра спин - меченых образцов сульфата цинка (II) ацетилцистеина Цинкаса при различных концентрациях

Наименование комплекса Zn+АЦЦ+НР+конц.	Спектральные параметры								
	J_{+1} , мм	J_{-1} , мм	J_0 / J_{-1}	J_0 , мм	J_0/J +1	ΔH_{+1} , Гс	ΔH_{-1} , Гс	ΔH_0 , Гс	τ_c сек
Нитроксильный радикал	185	113	1,5	175	0,9	0,7	0,8	0,8	$0,1 \cdot 10^{-8}$
АЦЦ+НР+0,1М/л	109	52	1,9	99	0,9	8,4	10,8	8,4	$0,86 \cdot 10^{-9}$
АЦЦ+НР+0,01 М/л	105	53	1,8	96	0,9	8,4	12,0	8,4	$0,79 \cdot 10^{-9}$
АЦЦ+НР+0,001 М/л	77	40	1,8	73	0,9	7,2	8,4	9,6	$0,93 \cdot 10^{-9}$
Zn+АЦЦ+НР+0,1 М/л	119	59	1,7	105	0,8	7,2	12,0	9,6	$0,88 \cdot 10^{-9}$
Zn+АЦЦ+НР+0,01 М/л	112	53	1,9	101	0,9	7,2	9,6	7,2	$0,74 \cdot 10^{-9}$
Zn+АЦЦ+НР+0,001 М/л	90	43	1,9	83	0,9	7,2	9,6	6,0	$0,63 \cdot 10^{-9}$
Zn+НР+0,1 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zn+НР+0,01 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zn+НР+0,001 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-

$$\tau_c = \frac{\left(\sqrt{\frac{J_0}{J_{-1}}}-1\right)\Delta H_0}{3.6 \times 10^{-1}} c, (4.2)$$

где: ΔH_0 - широта внутреннего компонента;

J_0/J_{-1} – относительные параметры центрального и высокопольного компонентов спектра ЭПР

Таблица 4.12. - Параметры ЭПР - спектра спин - меченых образцов сульфата железа (II) ацетилцистеина Фераса при различных концентрациях

Наименование комплекса:	Спектральные параметры								
	J_{+1} , мм	J_{-1} , мм	J_0 $/J_{-1}$	J_0 , м м	J_0/J_{+1}	ΔH_{+1} , Гц	ΔH_{-1} , Гц	ΔH_0 , Гц	τ_c сек
Нитроксильный радикал	185	113	1,5	17 5	0,9	0,7	0,8	0,8	$0,1 \cdot 10^{-8}$
АЦЦ+НР+0,1 моль/л	109	52	1,9	99	0,9	8,4	10,8	8,4	$0,86 \cdot 10^{-9}$
АЦЦ+НР+0,01 моль/л	105	53	1,8	96	0,9	8,4	12,0	8,4	$0,89 \cdot 10^{-9}$
АЦЦ+НР+0,001 моль/л	77	40	1,8	73	0,9	7,2	8,4	9,6	$0,93 \cdot 10^{-9}$
Fe+АЦЦ+НР+0,1 моль/л	14	10	1,5	15	1,07	6	5	5	$0,30 \cdot 10^{-9}$
Fe+АЦЦ+НР+0,01 моль/л	20	10	1,5	15	0,75	6	5	6	$0,30 \cdot 10^{-9}$
Fe+АЦЦ+НР+0,001 моль/л	11	-	9	9	0,81	4	-	3	$1,66 \cdot 10^{-9}$
Fe+НР+0,1 моль/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fe+НР+0,01 моль/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fe+НР+0,001 моль/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: спектр ЭПР для комплекса сульфата цинка и железа - отмечается погашение сигнала, поэтому характерна прямая линия

Изучение структуры цинка и железа с АЦЦ методом спиновой метки позволило установить концентрационную корреляцию полученных координационных соединений.

На рисунке 4.5. представлены различные концентрации ЭПР спектров нитроксильного радикала (I) в этаноловом растворе и спин – меченых комплексах ацетилцистеина (АЦЦ). По зарегистрированным спектрам видно, что с уменьшением концентрации в образцах происходит сужение линии, то есть уменьшение спектральных параметров, что свидетельствует об увеличении времени корреляции (τ_c).

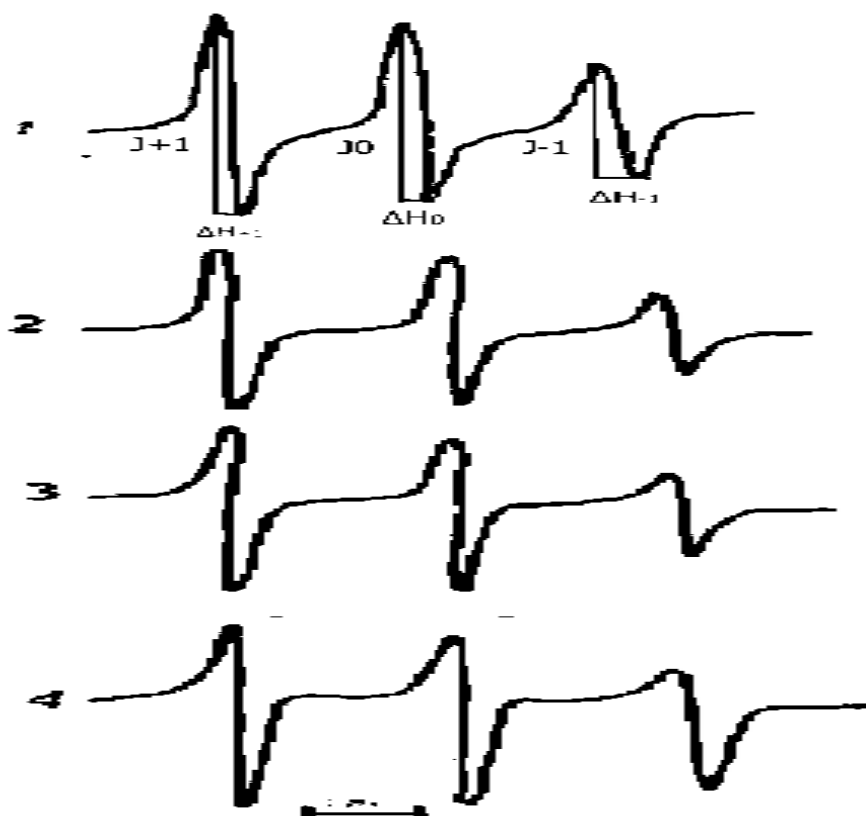


Рисунок 4.5. -ЭПР – спектры нитроксильного радикала (I) в этаноловом растворе с концентрацией $4 \cdot 10^{-3}$ М/л - 1; спектры спин – меченого ацетилцистеина (АЦЦ) при различных концентрациях комплекса: 2 – 0,1 М/л; 3 – 0,01 М/л и 4 – 0,001 М/л

Приводится картина зафиксированного ЭПР-спектра спин - меченой цинковой соли ацетилцистеина при различных концентрациях полученного

соединения 1 – 0,1М/л; 2 – 0,01М/л; 3 – 0,001М/л (рисунок 4.5). Предполагается, что сжатие спектра ЭПР и экономия времени корреляции (τ_c), при разных концентрациях (таблица 4.12. - 4.13.) способствуют усилению в полученных комплексах антиоксидантных свойств.

В комплексе (Zn+АЦЦ) время корреляции в концентрационной зависимости при 0,001 М/ (τ_c) увеличивается (таблица 4.12.), одновременно уменьшается подвижность спектральных параметров, что является показателем повышения антиоксидантных свойств у сульфата цинка ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) рисунок 4.6 (4). При этом определяется сильное поглощение во всех концентрациях, которое влияет на химическую стабильность нитроксильного фрагмента, что приводит к увеличению времени корреляции спиновой метки и свидетельствует о высоком свойстве антиоксиданта.

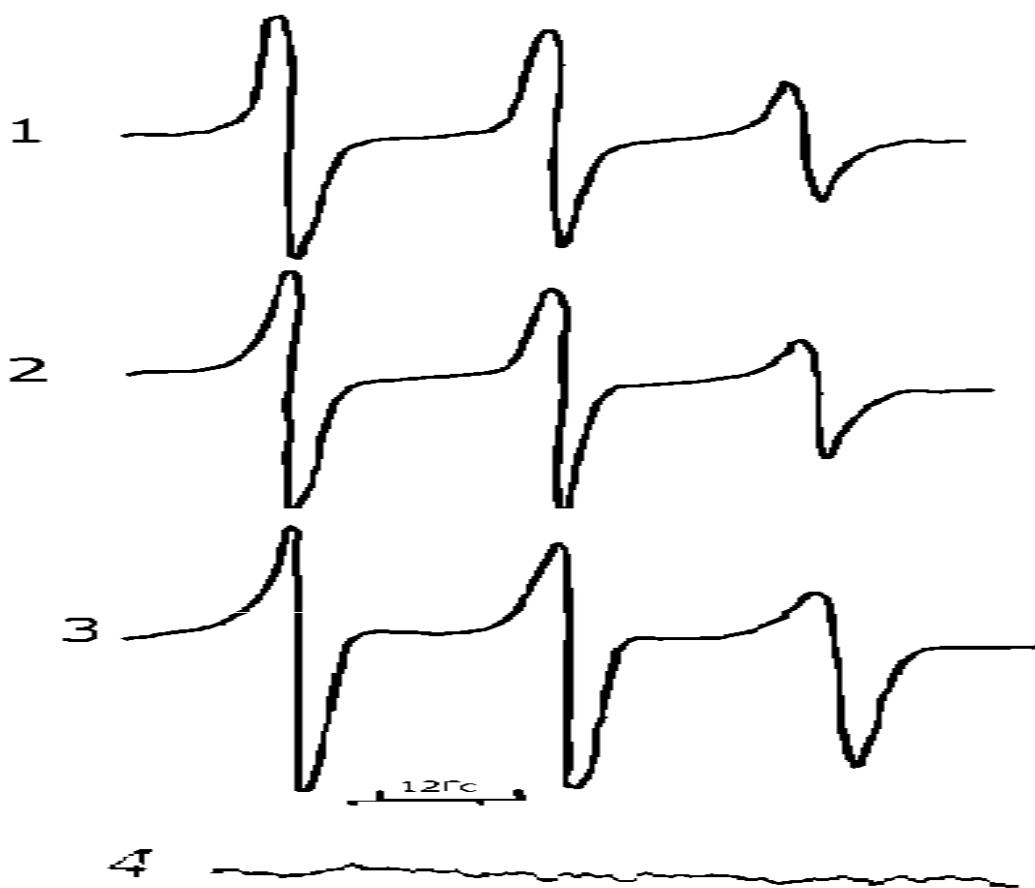


Рисунок 4.6. - ЭПР спектры спин-меченой цинковой соли ацетилцистеина (Zn+АЦЦ) при различных концентрациях комплекса: 1 – 0,1 М/л; 2 – 0,01 М/л; 3 – 0,001 М/л и 4 - сульфата цинка: ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$)

В зависимости от концентрации 0,001 моль/л в комплексе (Fe+АЦЦ) время корреляции (τ_c) уменьшается (таблица 4.13), подвижность спектров усиливается, что доказывает увеличение свойств антиоксидантов для соединения $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (рисунок 4.7 (5)) и (таблица 4.13) сигнал при разных концентрациях поглощается сильно, и проявляется прямой линией. Данные изменения влияют на химическую стабильность фрагмента нитрила, за счёт чего увеличивается подвижность радикала при уменьшении времени корреляции спиновой метки, что указывает на высокие антиоксидантные свойства вещества [143].

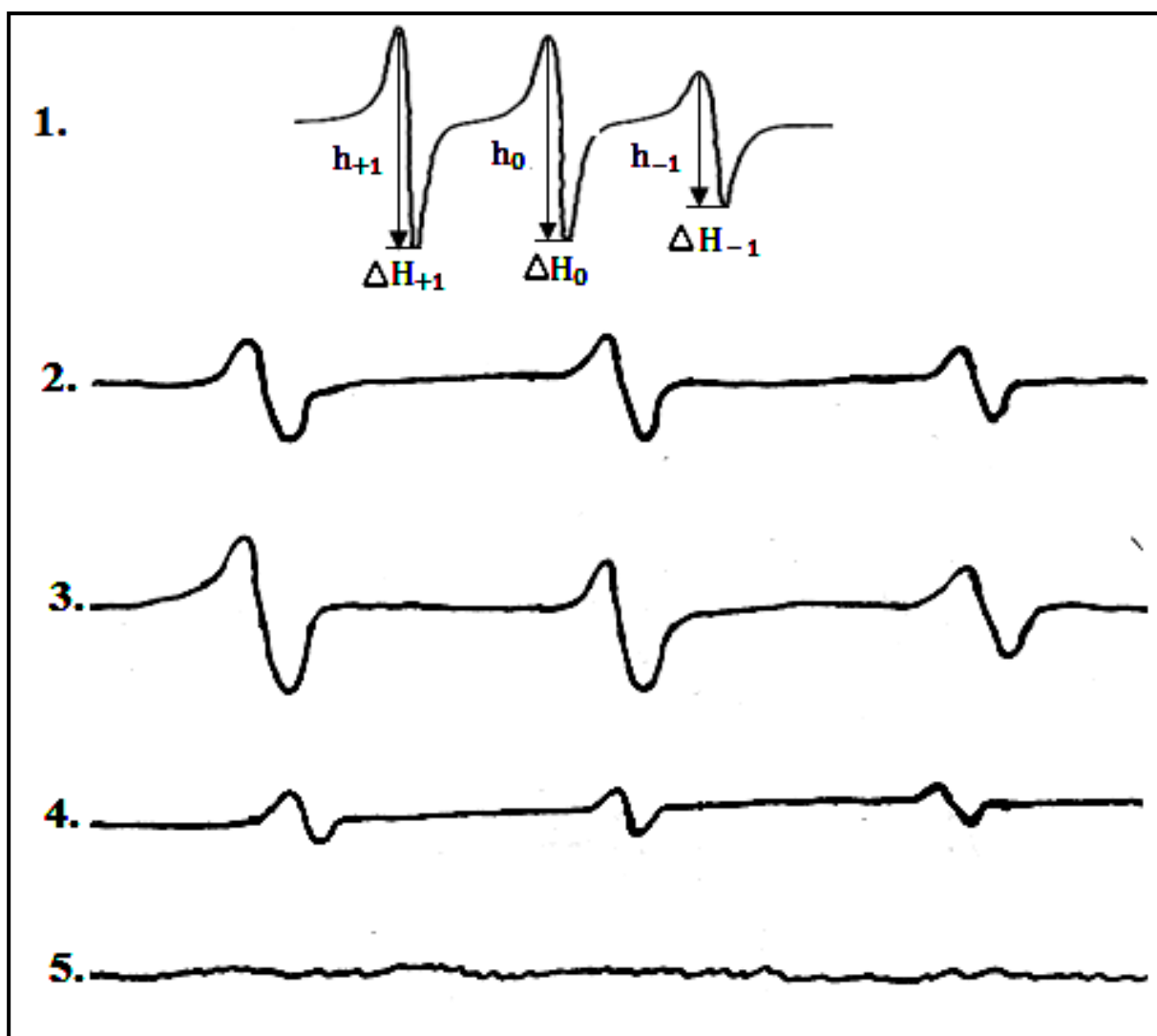


Рисунок 4.7. - ЭПР–спектры нитроксильного радикала (I) в этаноловом растворе с концентрацией $4 \cdot 10^{-3}$ моль/л - 1; спектры спин–меченого препарата ацетилцистеина при различных концентрациях комплекса 2 – 0,1

М/л; 3 – 0,01 М/л; 4 – 0,001 М/л 5- спин–меченого среди сульфата железа: (FeSO₄ • 7H₂O)

Таким образом, анализ экспериментальных данных показывает, что при комнатной температуре изменение параметров спектра ЭПР и вращательной подвижности спиновых меток зависит от концентрации изучаемых объектов. Так, снижение концентрации соединения сопровождается погашением сигнала, повышением антиоксидантных свойств препарата. Установлено, что добавление раствора этанола в соединение сульфата цинка и сульфата железа способствует восстановлению препарата и становится причиной влияния на химическую стабильность нитроксильного фрагмента, а это приводит к повышению их антиоксидантных свойств.

4.10. Изучение механизма действия комплексов при терапии и профилактике болезней органов дыхания с помощью воздушной среды, содержащей координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином

При комплексной терапии бронхита с астматическим компонентом, инфекционной этиологии, включение раствора декасан с массовой долей 0,02% способствует достижению удовлетворительных результатов. Когда поражение жизненной емкости лёгких составляет 65%, то целесообразным является использование 0,025% раствора декасан небулы от 35 до 45 сеансами на курс. Если картина поражения составляет более 60%, необходимо проведение терапии декасан небулайзером с массовой долей 0,02% раствора, 25 - 30 сеансами на общий курс. Недостатком данного метода является неадекватное лечение больных с различными нозологическими видами заболеваний органов дыхания.

Второй путь терапии больных с бронхиальной астмой является воздействие потока воздуха с частицами Флутиказона (Fluticasonum) в определенных дозах. Данный метод оказывает мощное противовоспалительное действие на дыхательную систему при ингаляции, что приводит к уменьшению симптоматики и частоты приступов астмы, используется как базисное средство для лечения астмы различной степени тяжести (больные, нуждающиеся в высоких дозах

ингаляционных или пероральных кортикостероидов). Проведение лечения данным способом рекомендуется при острых, рецидивирующих, хронических, необструктивных, обструктивных бронхитах, астме.

С целью лечения заболевания органов дыхания у пациентов с различными нозологическими формами, нами было разработано вещество на основе Цинкаса и Фераса 1% (Патент РТ №ТJ.913, от 09.07.2018 г; Патент РТ №ТJ.975, от 15.02.2019 г.)

Для выполнения поставленных задач, мокроты больных, которые были взяты накануне в ряд пробирок, подвергают воздействию аэрозоля Цинкаса и Фераса 1%. В зависимости от формы выявления заболевания, больные были подразделены на группы. Проведено изучение характеристики веществ, факторов и режима воздействия, которое определяется концентрацией Цинкаса и Фераса 1% в воздухе и количеством сеансов на курс, постоянно поддерживаемое в течение каждого сеанса.

В практике лечения частой причиной возникновения бронхиальной астмы является инфекционная этиология. Так, при хроническом астматическом бронхите и хроническом бронхите препарат цинкас и ферас назначают когда значение показателя ОФВ1 менее 60% от жизненной емкости легких.

Указанные процедуры проведены на моделях, т.е. на пробирках с мокротой больных, воздействуя на них Цинкасом и Ферасом 1%. Условия выполнения исследования были в виде экз - виво (vitro) назальным способом, используя прибор небулайзер.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении экспериментов были выполнены следующие предварительные работы: рабочее состояние хлорсеребряного, цинкового и железного электродов; подготовка стеклянного электрода, с целью использования для определения рН-раствора, амальгамирование цинкового и железного электродов.

Методом комплексонометрии определялась концентрация цинка (II). Для этого 0,5 г соли сульфата цинка (II) смешали с 50 мл воды и к этому раствору добавили 10 мл буферного раствора аммиака. Титровали с помощью 0,1 мол/л раствором этилдендиаминамином в присутствии индикатора эриохрома черного до синего окрашивания. Концентрация железа (II) определялась методом бихроматометрии в присутствии индикатора дифениламин и титрант 0,1 мол/л бихромат калия. Органическое соединение ацетилцистеин очищали неоднократной декантацией и перекристаллизацией в воде. Раствором гидроокиси натрия оттитрована серная кислота марки «ХЧ».

При изучении кривых зависимостей окислительного потенциала (φ) от концентрации цинка, лиганда, было установлено, что в системе цинк – ацетилцистеин в состоянии равновесия находятся аква и ацетилцистеиновые комплексы. Состав комплексных соединений Zn (II) в водном растворе ацетилцистеина выполнен в области концентрации ионов комплексообразователя $2 \cdot 10^{-3}$ - $2 \cdot 10^{-4}$ моль/л, ионной силе 0,25 моль/л, лиганда $3 \cdot 10^{-2}$ - $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л, при температуре 308 К.

Поверхность цинкового электрода для амальгамирования шлифовали тонкой наждачной бумагой, промывали несколько раз с дистиллированной водой, неоднократно обрабатывали с пастой магнезия для обезжиривания. Таким образом, поверхность электрода путём погружения его в сосуд с чистой ртутью амальгамировалась.

Ртуть, применяемая для амальгамирования, очищалась периодически декантацией 0,5% - ным раствором HNO_3 . Электрод амальгамированный хранили в 0,15 моль/л растворе HNO_3 . Нами было использовано два раствора с одним значением рН и ионной силой с разными концентрациями Zn (II). С помощью

уравнения Нернста, осуществлялось измерение электродвижущей силы гальванической цепи рабочего цинкового и сравнительного хлорсеребряного электродов. Единственными структурными единицами пептидов и белков являются аминокислоты. Исходя из этого, участие их в комплексообразовании является моделями химического сродства функциональных групп к ионам металлов. Поэтому, исследование координационных соединений переходных металлов с ацетилцистеином актуально и имеет практическую значимость. В методике спектрофотометрического определения многих простых и селективных лекарственных средств лежит способность к образованию комплексных соединений. После анализа результатов научных исследований, выявлено, что соединение N-ацетилцистеин может нейтрализовать активные формы кислорода, из которых наиболее эффективен – гидроксильный радикал и кислота гипохлорат, что указывает на антиоксидантные свойства данного препарата. Соединение N-ацетилцистеин относится к «скавенджерам», т.е. активным формам азота – оксида азота и пероксинитрита. Вследствии этого, во время применения N-ацетилцистеина снижаются окислительные и нейтрализующие способности. Если действие антиоксиданта является безпрямолинейным, тогда повышается восстановленная форма глутатиона, который содержится внутри клеток. Используя NO_2 , выход продукции модулируется в сторону уменьшения, кроме этого влияет на процессы внутриклеточной сигнализации. Координационное соединение с АЦЦ может действовать и влиять на процесс образования синтеза NO и выделяться из дигидрированных форм оксида азота. Тиосульфидные группы восстанавливаются с помощью сульфогидрильных групп. Их могут использовать в качестве антиоксидантов, во время интоксикации веществами-окислителями АЦЦ. Парацетамол является примером этого антиоксиданта. Когда выделяется оксид азота, тогда нитроза тиолы легко превращаются в тиолы. Выявлено, что N-ацетилцистеин эффективен во время изменения функции протеинов, при окислении или замещении нитрогруппы в сульфгидрильную группу, при условии «окислительного» и «нитрозилирующего» стресса как при обратимом, так и необратимом процессах. Соединение N-ацетилцистеин имеет свободную SH-

группу и способствует соединению металла с лигандами, поэтому может использоваться при отравлениях соединениями тяжелых металлов. В современной медицине соединения АЦЦ применяются для лечения бронхолегочных заболеваний и хронического воспаления лёгких. С помощью соединений АЦЦ усиливается антиоксидантное действие лёгких у пациентов с признаками фиброзирующего альвеолита. Кроме этого, было выявлено, что АЦЦ действует на транскрипцию мозга и приводит к изменению функциональной активности. Но, при повышенной концентрации пероксинитрита ацетилцистеина, идёт нарушение эндотелийзависимого расслабления кольца аорты. Ряд заболеваний возникает из-за недостатка кислорода: онкология, сердечно-сосудистые, онкологические, бронхолегочные, эндокринные заболевания и др. С химическими выбросами кислород вынужден конкурировать в связи с тем, что при этом снижается его удельное потребление и он приводит к появлению гипоксии, и как нам известно, гипоксия вызывает нарушение клеточного метаболизма. Комплексные соединения металлов, в частности железо, марганец, цинк, медь, серебро, кислород, азот и серосодержащие лиганды, особенно с аминокислотами, ацетилцистеином, играют важную роль в сфере координационных соединений с биометаллами и могут использоваться в народном хозяйстве. Эти координационные соединения получают прямым действием железа, цинка, серебра с аминокислотами на органические растворители. Несмотря на это, разработка новых путей получения координационного соединения с различными биометаллами с органическими лигандами, изучение термодинамических характеристик комплексных соединений, определение оптимальных условий их выделения из раствора, остаётся актуальной.

Также, исследована зависимость окислительного потенциала (φ) от обратного логарифма концентрации ацетилцистеин ($-pC_{\text{АЦЦ}}$) число входящего лиганда ацетилцистеина в комплексе (рисунок 2.2). Анализ зависимости φ от $-pC_{\text{АЦЦ}}$ показывает, что при рН 7,0 с повышением (АЦЦ) снижается потенциал системы, образуются прямолинейные участки с угловым коэффициентом равным 2ν и ν . Это показывает, что в системе находятся комплексные соединения состава ZnL , ZnL_2 . Для контроля состава образующегося комплекса, сопоставим полученные

экспериментальные данные с теоретической зависимостью частного производного φ от концентрации лиганда ($pC_{\text{ЛЦЦ}}$), которое выражается следующим образом.

Установлено, что, переходные металлы с органическими лигандами являются важной частью живого организма и широко распространены в природе. Отметим, что комплексное химическое соединение цинка и железа с биолигандами являются биологически активными веществами. Активные сульфгидрильные группы находятся в молекуле ацетилцистеина, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. Потом, макромолекулы деполирируются и вязкость мокроты уменьшается, и вовремя кашля легко отделяется. Как известно, железо используют для повышения иммунной системы организма. Если, в организме железо в достатке, происходит синтез лизоцима, интерферона, которые обеспечивают бактериоцидное свойство сыворотки крови. Железо присутствует в составе антиоксидантных ферментов пероксидазы, за счёт чего, его антиоксидантные свойства усиливаются.

Значения полученной теоретической сравнивают с полученными экспериментальными, т.е. $v/2(x/q) = v/2$, если $x=1$, значит к цинку присоединяется только один лиганд. Но при угловых коэффициентах $x=2$, состав образующихся координационных соединений имеет следующий вид: 1:1 и 1:2.

Для нахождения места накопления комплекса и общего числа лигандов снята зависимость φ от рН.

Итак, совместный анализ всех зависимостей окислительного потенциала φ от активности ионов водорода, концентрация лиганда и металла комплексообразователя говорят о том, что в водных растворах ацетилцистеина образуются моноядерные координационные соединения цинка (II) различного состава (таблица 2.1).

При помощи этой зависимости φ от рН находят константу устойчивости, составляют матрицу и диаграмму распределения комплексов.

Угловой коэффициент получен экспериментальным φ от обратного логарифма концентрации цинка (II), имеет значение равный $-v$, подставляя эти результаты с теоретическим уравнением (2.2) получим $q=1$. Это свидетельствует о том, что в

комплексе участвует один металл комплексообразователь, т.е. комплекс моноядерный.

Мы использовали метод ОКС/RED, для получения предварительных комплексных частей.

Для вычисления констант устойчивости, необходимо выполнить следующее действие: вычислить приближенное значение констант устойчивости; определить значение равновесных концентраций металла комплексообразователя Zn(II); найти константу устойчивости комплексов; составить диаграмму распределения устойчивости комплексных соединений.

На основании намеченных действий определяют число накопившихся частиц, которое свидетельствует об областях доминирования и определяет равновесные концентрации всех частиц в растворах.

Нами был вычислен состав координационных соединений железа (II) в водном растворе АЦЦ [$1 \cdot 10^{-3}$ - $1 \cdot 10^{-4}$] моль/л, ионной силы 0,1 моль/л, лиганда [$1 \cdot 10^{-2}$ - $1 \cdot 10^{-3}$] моль/л в широкой области рН и температуре 318 К.

Кроме того, изучена ядерность железа (II) в составе полученных координационных соединений. Из рисунка 2.6 видно, что в области рН от 4,0 до 8,0 на кривые зависимости φ от $C_{Fe(II)}$ образуются угловые наклоны, относящиеся к металлу. Уравнение окислительного потенциала φ от $pC_{Fe(II)}$ имеет следующий вид (уравнение 2.7).

Для определения устойчивости и области доминирования комплексов, необходимо вести расчет равновесия комплексообразования, с помощью окислительной функции, который называется интеграцией и основан на приближении теоретической окислительной функции f_T^0 к экспериментальной f_s^0 и построена диаграмма распределения.

Предварительно, по результатам оксидометрических измерений, из зависимости φ от рН, вычисляется экспериментальная окислительная функция.

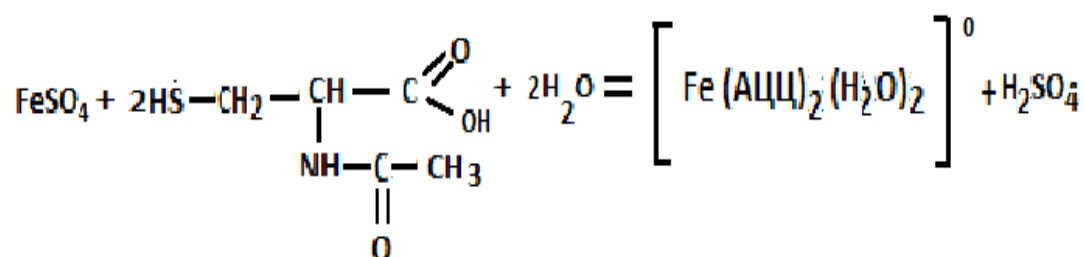
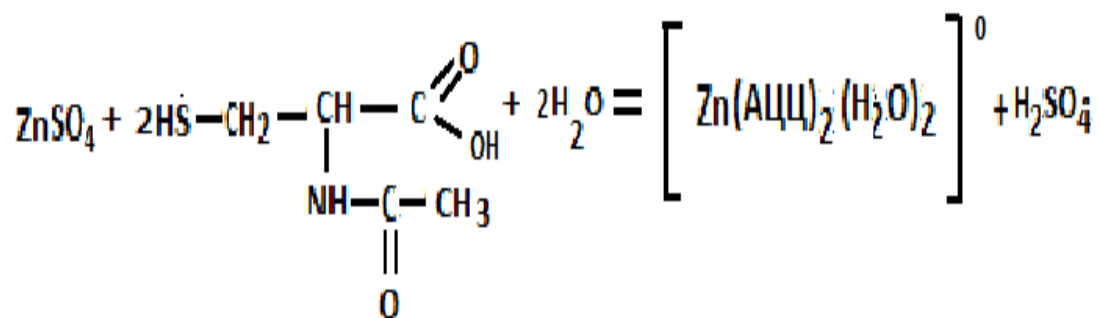
Для вычисления констант устойчивости, необходимо выполнить ряд действий: вычислить приближенное значение констант устойчивости; определить

равновесную концентрацию металла комплексообразователя железа (II), вычислить численное значение констант устойчивости комплексов, построить диаграмму распределения комплексов. Методом итерации, после 6 - 8 итераций определяют истинные значения констант устойчивости координационных соединений (таблица 2.6).

Для определения области существования комплекса, по шкале pH и общему числу лигандов, приходящихся к металлу комплексообразователю, анализировали зависимость окислительного потенциала φ от pH.

Зависимость φ от pH даёт возможность вести расчёт констант устойчивости и составить диаграмму распределения комплексов (рисунок 2.8).

Константы образования и содержание совокупных форм были использованы при синтезе комплексных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Синтез координационных соединений проведён по разработанной нами методике (патент № ТУ 913 от 12.07.18). Образование комплексного соединения дицетилцистеината цинка (II) и железа (II) можно описать следующим образом:



В методике спектрофотометрического определения многих простых и селективных лекарственных средств лежит способность к комплексообразованию.

После анализа результатов научных исследований выявлено, что соединение N-ацетилцистеин может нейтрализовать активные формы кислорода, из которых наиболее эффективен – гидроксильный радикал и кислота гипохлорат, что указывает на антиоксидантные свойства данного препарата. Из - за этого, во время применения N - ацетилцистеина, снижаются окислительные и нейтрализующие способности. Если действие антиоксиданта является безпрямолинейным, тогда повышается восстановительная форма глутатиона, который содержится внутри клеток. Используя NO_2 , выход продукции модулируется в сторону уменьшения и повышения, кроме этого он влияет на процесс внутриклеточной сигнализации. Координационное соединение с АЦЦ может действовать и влиять на процесс образования синтеза NO , и выделяется из депонированных форм оксида азота. Тиосульфидные группы восстанавливаются с помощью сульфгидрильных групп. Их могут использовать в качестве антиоксидантов во время интоксикации веществами - окислителями N-АЦЦ. Парацетамол является примером этого антиоксиданта. Когда выделяется оксид азота, тогда нитрозатиолы легко превращаются в тиолы. Их используют в качестве катализатора при реакции обмена «тиол-дисульфид». Ученые доказали, что N-АЦЦ активен тогда, когда изменяется функция протеинов или замещается нитрогруппа в сульфгидрильные группы. В составе вещества N-АЦЦ содержатся SH-группы, при помощи которых соединяются металлкомплексобразователи с лигандами, из - за этого, его используют при отравлениях соединениями тяжелых металлов. В современной медицине соединения ацетилцистеина принимают для лечения бронхолёгочной системы и хронической болезни легких. С помощью соединения ацетилцистеина с биометаллами, антиоксидантные свойства легких у больных с признаками фиброзирующего альвеолита усиливаются. Кроме этого, было выявлено, что N-АЦЦ действуя на транскрипцию мозга, приводит к изменению функциональной активности. Но, из - за повышенной концентрации пероксинитрита ацетилцистеина, идёт нарушение расслабления кольца аорты. Сравнивая соединение ацелилхолин с N-АЦЦ выяснилось, что ацетилцистеин оказывает непосредственное кардиопротекторное действие при сердечной недостаточности.

Комплексообразователем называется комплексное соединение одного из ионов, занимающее центральное место и или центральный ион. По теории координации (1893 г. А. Вернер), в молекуле любого комплекса имеются положительно заряженные ионы. Лигандами называют координированный ион, число противоположных заряженных ионов или молекулы, имеющие большую электроотрицательность и образующие внутреннюю координационную сферу. А все остальные ионы находятся чуть дальше от центрального иона, составляя внешнюю координационную сферу. Координационное число - это количество лигандов, образующих внутреннюю сферу и обусловлено природой лиганда, его электронными свойствами.

Полоса средней интенсивности при 1550 см^{-1} в ИК - спектре ацетилцистеина обнаружена в области $4000\text{-}400\text{ см}^{-1}$. Молекула ацетилцистеина поглощает H_2O группу, в которой молекул ацетилцистеина нет. Многочисленные научные исследования посвящены вычислению частоты нормальных колебаний ацетилцистеина. Данная программа предназначена для вычисления спектра колебания, определения кванта и использования библиотеки молекулярных фрагментов. Полоса при 1593 см^{-1} была рассчитана теоретически, и отправлена к деформационному колебанию $\delta_{(\text{COO})}$ – группы. Установлено, что полоса 1764 см^{-1} молекул ацетилцистеина относится к $\delta_{(\text{COO})}$.

Изменение положения данной полосы, при координации ацетилцистеина цинка (II) и железа (II) имеет важное значение. В области $1750\text{-}1668\text{ см}^{-1}$ наблюдалось появление одной полосы средней интенсивности при 1380 см^{-1} и 1288 см^{-1} в ИК - спектрах комплексов $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. Полученный экспериментальный факт свидетельствует о низкочастотном смещении полосы $\delta_{(\text{COO})}$ в ИК - спектрах комплексов.

На основании полученных экспериментальных данных о низкочастотном смещении полос, ответственных за колебания $\nu_{(\text{SH})}$, $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ и $\delta_{(\text{C-N-H})}$ в спектрах комплексов по сравнению с ацетилцистеином, а также по литературным данным о распределении электронной плотности в молекуле данного лиганда можно

предположить, что атом азота, находящийся в четвёртом положении его молекулы, участвует в координации с цинком (II) и железом (II).

Метод ИК - спектроскопии использован для установления координации ацетилцистеина с цинком (II) и железом (II). Показатели колебания ИК - спектра ацетилцистеина, комплексов цинка (II) и железа (II) показаны в таблице 3.6. Когда в молекулу ацетилцистеина добавляют радикал, он помогает появлению новых и смешанных полос поглощения в молекуле ацетилцистеина.

Появление полосы поглощения в области $1700-1720\text{ см}^{-1}$ и $1310-1298\text{ см}^{-1}$ свидетельствует о существовании новых светопоглощающих частиц, состоящих из бензольного кольца Цинкаса и Фераса $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Получая данные по эксперименту и сопоставляя их с теоретическими, можно получить количественную характеристику об исследуемом веществе. Молярную массу соединения, полученного железом и ацетилцистеином, определили с помощью криоскопии, у которой растворителем является вода. Наиболее распространенным методом определения молекулярной массы является криоскопия.

С помощью кондуктометра изучена электрическая проводимость полученного комплексного соединения. Измеряя значение молярной электрической проводимости водных растворов цинкаса и фераса от концентрации и температуры, составили таблицу и график изменения этих параметров.

Количественная характеристика об исследуемом веществе достигнута путем сравнения результатов эксперимента и теоретических данных. Молярная масса соединения, полученного железом и ацетилцистеином определена распространенным методом - криоскопией, при которой растворителем является вода. Методы исследования, аппаратура, образцы монтировались на двухстороннем углеродном скотче.

Наличие внутренней и внешней сферы, подтверждение предполагаемой формулы, а также типы неэлектролита координационных соединений цинкаса и

фераса нами были установлены исследованиями концентрационной и температурной зависимости молярной электропроводности водных растворов.

Напыление проводилось термическим испарением в вакууме углерода. Определение состава проводилось на сканирующем электронном микроскопе JSM-35CFJEOL с Si (Li) - энергодисперсионным спектрометром и анализатором ISIS Link Oxford при ускоряющем напряжении 20 кВ и токе зонда 1 нА. Импрессия по структуре показателей оценки составляющих частей координационных соединений показана в таблице 3.6.

Параметры полученных результатов выявили соответствие экспериментально вычисленных и теоретически найденных молярных масс, элементного анализа, которые входили в состав комплексов. Анализ вышеизложенных параметров говорит о соответствии достигнутых результатов в новой структуре вещества.

Была анализирована зависимость молярной электрической проводимости водных растворов цинкаса и фераса от концентрации и температуры, составлена таблица и график изменения этих параметров, установлена электропроводность координационных соединений в водных растворах различными методами.

Происходит частичная диссоциация и замещение ионов внутренней сферы молекулами воды. Поэтому, для изученных координационных соединений, значение молярной электрической проводимости (μ) возрастает в зависимости от времени. Таким образом, выявлено, что значение молярности в составе координационных соединений - $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ при добавлении воды повышается, а разбавление в присутствии моноядерных способствует близости к значению μ , что указывает на то, что данное соединение относится к неэлектролитам типа 1:2.

В продуктах питания малое количество микроэлементов. Чтобы этих микроэлементов в организме стало больше, надо достичь этого неорганическими солями и оксидами. Соединения, которые содержат микроэлементы неорганической природы очень токсичны и трудно усваиваемы.

Поэтому, важность исследования заключается в синтезе координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином и механизме образования координационных соединений с использованием рентгенофазового анализа.

Свойства полученного комплексного соединения в твёрдом виде изучались на установке «Дрон-2 рентгенофазовым анализом» с использованием меди. На рисунке 3.4 приведены результаты рентгенофазового анализа исходных веществ и полученных координационных соединений. Снят штрих рентгенограммы кристаллов гидрата сульфата железа (II) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (рисунок 3.4. а), где отмечается проявление линии, относящейся к данному веществу.

На рисунке 3.5.в видно, что на штрих рентгенограмме полученного нового соединения появляется новая фаза, которая указывает на присутствие комплекса диацетилцистеината цинка (II) и свидетельствует о протекании реакции на основе гептагидрата сульфата цинка и ацетилцистеина. Расчёт межплоскостных расстояний, ширина спектра и точность анализа результатов представлены в таблице 3.12.

Для соответствия требованиям, приводим штрих рентгенограмму ацетилцистеината (рисунок 3.4б), которая проявляется линией. Протекание химических реакций с образованием новых комплексов на штрих рентгенограмме доказывается новыми линиями полученного комплекса (рис. 3.4.в), к которым относится диацетилцистеинат железа (II).

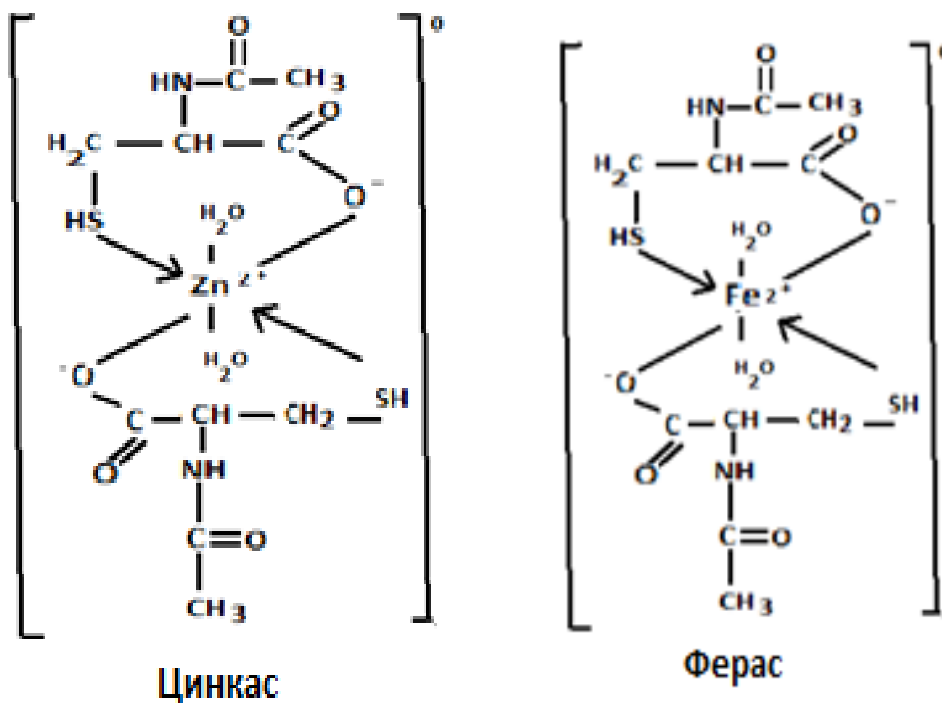
Основными достоверными факторами штрих рентгенограммы, при изучении рентгенофазового анализа, являются расстояние между плоскостями, линиями, шириной спектра и точности исследования пика.

После разработки полученных данных (таблица 3.11) на штрих рентгенограмме, выяснилось, что соединение - $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ соответствует параметрам межплоскостных расстояний, интенсивности линии и точности анализа.

Результаты проведённых рентгенофазовых исследований показывают, что синтезированные новые соединения с АЦЦ имеют высокую степень чистоты,

поэтому соответствуют требованиям. По этой причине, синтезированные вещества можно использовать как вещество.

По результатам проведённых исследований, т.е. оксидметрии, методу Фишера, термогравиметрии, кондуктометрии, криоскопии, ИК - спектроскопии можно предположить структуру полученных координационных соединений Цинкаса и Фераса следующим образом:



Определение и описание параметров вещества в исследовании проводилось через указанное время, последовательно: препарат в виде жидкости, без вкуса и запаха, безцветный, прозрачный, с параметром показателя рН 5,5-6,5, с отсутствием различных примесей, чистый, апирогенный, нетоксичный.

Приведенные в таблице 4.3. параметры данных по изучению стабильности полученных координационных соединений под названием Цинкас и Ферас свидетельствуют о том, что срок хранения исследуемых веществ составляет 2 года.

В соответствии с Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов, проведено изучение безвредности комплексов. Фармакологические свойства цинка (II) и железа (II) включают в себя не только фармакокинетику и фармакодинамику каждого элемента в отдельности, но и их

взаимодействие между собой. Исследования показали, что в организме дефицит цинка и железа встречается очень часто, потому что пациенты могут нуждаться в назначении цинка и железа, поэтому проводились многочисленные эпидемиологические и клинические исследования. Ряд заболеваний возникает из-за недостатка кислорода: сердечно-сосудистые, онкологические, бронхолегочные, эндокринные и др. С химическими выбросами кислород вынужден конкурировать, потому что при этом снижается его удельное потребление, что приводит к появлению гипоксии, и как нам известно, гипоксия вызывает нарушение клеточного метаболизма.

Анализ результатов исследования показал, что комплексное соединение Цинкаса в дозе 7,5 г/кг массы тела (выше допустимой нормы) вызывает гибель у всех испытуемых кроликов (ЛД₁₀₀ –7,5 г/кг), а в дозе 5,5 г/кг только в 50% наблюдается потеря животных).

Соединения биометаллов в отличие от исходных лигандов обладают повышенной биологической активностью и широким диапазоном использования. Следовательно, дальнейшее изучение проявлений биологической активности новых координационных соединений с металлами является актуальным. Возможно использование данных соединений связывания комбинаций с заданными свойствами. Показатели исследования свидетельствуют о том, что при введении металлов в комплексные соединения Цинкаса и Фераса, повышаются их антимикробные свойства, увеличивается спектр действия в отношении изученных тест-штаммов.

Для определения токсичности химического соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином и возможности проявления тератогенного и эмбриотоксического действия Цинкаса и Фераса, нами проведены опыты на 60 головках самок крыс с живой массой 0,185-0,200 кг. Выявлено, что ежедневное применение препарата в форме кормовой суспензии внутривентрикулярно из расчета 0,60 мл на живую массу крысят до трех недель беременности, не оказывает токсического действия на плод в процессе эмбриогенеза. Проведенные эксперименты на родившихся крысятах свидетельствуют об отсутствии симптомов аномалий в

опорно-двигательных системах, глазах, носу, ушах и остальных наружных органах. Необходимо отметить, что отсутствие симптомов недоразвитости является свидетельством безвредности, нетоксичности действия вещества кормового Фераса и Цинкаса, которые используются из расчета 600 мкл на кг массы животного. Осмотр видимых слизистых оболочек и кожных покровов не выявил симптомы наличия опухолевых образований. Результаты проведенных исследований на подопытных крысах, при применении веществ Фераса и Цинкаса до трех недель кормовой или в высокой терапевтической дозе (600 мкл на кг м/ж) ничем не отличались от результатов исследований контрольной группы самок крыс. Оценка показателей проведенных экспериментов говорят об отсутствии эмбриотоксического эффекта веществ Фераса и Цинкаса.

В последние годы встречается множество токсикологических заболеваний, которые становятся причиной поражения печени. Как видно из литературных источников, печень - это основное звено, в котором протекают основные функции обмена белков, липидов и углеводов.

Превалирующим направлением и предупреждением в лечении гепатитов является включение в общий комплекс терапии фосфолипидов и растительных масел (эссенциале), которые богаты жирными и жирорастворимыми кислотами и витаминами. Не до конца изученными остаются используемые фосфолипиды и их производные. Минимизация действия гепатотоксичности, поиск новых механизмов действия, которые бы привели к выраженным гиполипидемическим и антиоксидантным свойствам фосфолипидов, являются целью дальнейших научных исследований. Недостаточными являются данные литературы о такой характеристике препарата. Новыми данными работы стало: выяснение физико – химических, физиологических и биологических характеристик соединения железа и цинка с ацетилцистеином. В печеночных клетках крыс, под действием четыреххлористого углерода происходит: разрушение мембран печеночных клеток, повышение активности липероксидации, нарушение равновесия ферментативной активности антиоксидантной системы, нарушение обмена белков и липидов, а также пищеварительных ферментов.

Более детально гепатопротекторные свойства стали изучаться благодаря созданию модели острого токсического поражения печени с использованием CCl_4 .

Также, изучены антиоксидантные свойства, синдром цитолиза, нарушение обмена белков и липидов, изменение ферментативной активности, которые возникли благодаря опыту на крысах с использованием токсической функции углерода четыреххлористого. Было использовано 30 белых самцов крыс с одинаковым возрастом и весом 150-200 г. Чтобы изучить свойства печени у крыс, провели эксперимент на животных. Фактический материал для исследования был набран из внутренних органов кроликов, с массой 1,5-2,0 кг ($n=42$). Павших животных после проведенного эксперимента не было. Отпрепарированные органы вырезали поперек для последующего гистологического изучения, в пластинку толщиной 3-5 мм. Железы вместе с бирками от данных пациентов, помещали в марлевые мешочки и опускали в 10% раствор нейтрального формалина. После проводки зафиксированный материал заливали в парафиновые блоки. Вырезали срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином. При изучении микропрепаратов были выявлены следующие изменения: гиперемированная, отечная слизистая оболочка желудка, с участками некротических и дистрофических изменений. С целью выявления новых более эффективных антиоксидантных средств, методом спиновых меток изучены физико-химические, физиологические и биологические свойства синтезированного координационного соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, проведен анализ результатов лабораторных испытаний. В лаборатории Мак-Коннела в США учёные из Российской Федерации впервые в своих экспериментальных работах применяли метод спиновых меток, который в настоящее время широко применяется в различных областях молекулярной биологии, биохимии, медицины, физ-химии полимеров и т.д.

Изученный нами метод отличается от других методов. В исследуемом нами методе, в матрицу изучаемого вещества вводят радикал нитроксила, потому что его спектр чувствителен к конформационной подвижности макромолекулы, связанной

с анизотропией g-фактора и сверхтонкого взаимодействия электронного спина с ядрами атома азота. Но магнитное поле сильно влияет на ориентацию спектра.

Взяв 0,15 мл вещества (Fe+АЦЦ), добавили 0,1 мл. нитроксильного радикала и кроме того, к данному раствору г добавили раствор с $4 \cdot 10^{-3}$ моль/л концентрацией. На радиоспектрометре регистрировали спектры ЭПР (первую гармонику сигнала поглощения) в стандартных молибденовых ампулах с внутренним диаметром 1,65 мм. Условия образцов, спектры ЭПР снимались при следующих условиях: погасание СВЧ мощности 4 дБ; амплитуда развертки магнитного поля 300 Э; скорость развертки магнитного поля 50 Э/мин; амплитуда ВЧ модуляции 0,3 Э; постоянная времени 0,3 с и частота модуляции 100 кГц.

По формулам (4.2) вычислили время корреляции вращения спиновых меток в исследуемых образцах.

В данной главе представлена структура сульфата цинка и железа с АЦЦ в различных концентрациях, с помощью которой определяли влияние на подвижность спиновых меток, введенных в структуру комплекса.

Установлено, что экспериментально полученные при комнатной температуре параметры спектра ЭПР и вращательная подвижность спиновых меток зависит от концентрации изучаемых объектов. Так, при снижении количества последнего, отмечается удаление сигнала, что является показателем антиоксидантных свойств комплекса.

Установлено, что соединение сульфата цинка и сульфата железа при добавлении к ним раствора этанола восстанавливается и становится причиной влияния на химическую стабильность нитроксильного фрагмента, что свидетельствует о выраженных свойствах антиоксиданта.

Эффективным веществом при лечении бронхиальной астмы, где превалирует инфекционно - зависимая часть и при хроническом обструктивном бронхите является 0.02% раствор Декасана (декаметоксин, Decamethoxinum). При неадекватной основной терапии больных с различными нозологическими видами заболеваний органов дыхания, данный метод может быть недостаточным.

Другим вариантом терапии бронхиальной астмы является воздействие потока воздуха с частицами Флутиказона (Fluticasonum), который в предложенных дозах, оказывает мощное противовоспалительное действие на дыхательную систему методом ингаляции и способствует уменьшению проявлений клинической симптоматики и частоты приступов астмы. Как базисное средство используется для терапии астмы тяжелой степени (больные, нуждающиеся в высоких дозах ингаляционных или пероральных кортикостероидов).

Для лечения заболеваний органов дыхания пациентам с различными нозологическими формами было разработано вещество на основе Цинкаса и Фераса 1% (Патент РТ №ТJ.913 09.07.2018 г.; Патент РТ №ТJ.975. 15.02.2019 г.).

С целью выполнения поставленных задач, мокрота больных, которая была взята накануне в ряд пробирок, подвергалась воздействию аэрозоля Цинкаса и Фераса 1%. В последующем, при выявлении патологии, материал исследования больных был разделен на несколько групп. Проведено изучение характеристики, факторов, режима воздействия, которые были обусловлены концентрацией Цинкаса и Фераса 1% в воздухе и количеством сеансов на курс лечения. При этом концентрацию Цинкаса и Фераса 1% оставляют постоянной, поддерживая в течении каждого сеанса.

Все процедуры проведены на моделях, т.е. в пробирках с мокротой больных, воздействуя на них Цинкасом и Ферасом 1%. Исследование проведено в виде экз. - виво (in vitro) нозологическим способом, используя прибор небулайзер.

ВЫВОДЫ

1. Проведено исследование комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, установлен состав констант устойчивости и степень накопления координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, с применением окислительной функции Юсуфова, разработана на их основе методика синтеза координационных соединений для целенаправленного синтеза Цинкаса и Фераса [1-А, 4-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 15-А, 17-А].
2. Методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа определены состав, строение и свойства новых координационных соединений [2-А, 5-А, 7-А, 8-А, 18-А].
3. Изучены токсические (острые, хронические и эмбриотоксичные), аллергенные, раздражающие, патоморфологические, противомикробные и гепатопротекторные

свойства Цинкаса и Фераса. Выявлено, что синтезированные соединения являются малотоксичными, не проявляющими аллергенные и раздражающие свойства, не выражающими заметного эмбриотоксического и гепатотоксического эффекта [1-А, 6-А, 8-А, 9-А].

4. Впервые с использованием интегральных методов диагностики на большом экспериментальном материале проведено сравнительное изучение защитных свойств печени и гипополипдемических эффектов исследованных координационных соединений металлов, в частности цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином на доклиническом этапе, с применением модели острого токсического поражения печени, вызванного введением CCl_4 [1-А, 3-А, 5-А, 11-А, 16-А, 17-А].

5. Методом спиновой метки на приборе ЭПР исследована концентрационная зависимость комплексов Цинкаса и Фераса в присутствии нитроксильного радикала. Установлено, что в присутствии Цинкаса и Фераса нитроксильный радикал полностью восстанавливается, что свидетельствует о сильном свойстве антиоксидантов Цинкаса и Фераса [1-А, 3-А, 16-А].

6. С целью лечения органов дыхания больных с заболеваниями дыхательных путей (бронхоэктаз, пневмония, бронхопневмония, фиброзно - буллезная болезнь, поликистоз лёгких, абсцесс лёгких, трахеит, ларинготрахеит, туберкулёз лёгких и др.) с различными нозологическими формами, были разработаны муколитические вещества на основе раствора диацетилцистеинат цинка(II) - 1% (Цинкас) и диацетилцистеинат железа(II) - 1% (Ферас), введение которого способствует более быстрому регрессированию симптоматики бронхиальной обструкции [1-А, 2-А, 13-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Достигнутые показатели по комплексообразованию цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином будут использованы для объяснения и прогнозирования процессов комплексообразования с участием цинка (II) и железа (II).
2. Полученные константы устойчивости цинка (II) и железа (II) с АЦЦ могут использоваться как справочный материал.
3. Разработана методика синтеза и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.
4. Результаты исследования могут быть использованы для студентов кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фтизопульмонологии, ЦНИЛ ГОУ «Гаджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», возможно применение при выполнении научных, исследовательских работ аспирантами и соискателями, студентами ВУЗов химического и медицинского профиля.

5. Синтезированные координационные соединения железа (II) с ацетилцистеином, под государственным фармакопейным названием Ферас могут быть использованы как антиоксидантные средства при терапии состояний гипоксии различного генеза (Патент РТ №ТJ.975. 15.02.2019 г, Заявка №1801251; Евразийский Патент № 037981, 18.06.2021 г. Заявка №201900132).

6. Синтезированные муколитические вещества на основе координационных соединений цинка (II) с ацетилцистеином (Патент РТ №ТJ.913 09.07.2018 г Заявка №1801199.), которые названы Цинкасом могут быть использованы при лечении болезней дыхательных путей - (бронхоэктазия, пневмония, бронхопневмония, фиброзно-буллезная болезнь, туберкулёз лёгких, поликистоз лёгких, абцесс лёгких).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Алексеев В. Г. Комплексообразование ампицилина, цинка и кадмия в растворах нитрата калия / Алексеев В. Г., Милашс Е.А., Лорин С.В., Шигина О.Ю // Координационная химия. - 2006, Т. 32, -С. 492-496.

[2] Алексеев В.Г. Комплексообразование в системах никель (II)–глицин-β-лактамы антибиотиков / Алексеев В.Г., Самуйлова И.С. // Координационная химия.-2007.-Т.33, № 12.-С.930-933.

[3] Александров Ю. Точная гриометрия органических веществ / Александров Ю. И., Мельников М. Я // Л., 1975. –С.588-589.

[4] Азаров Л. Метод порошка в рентгенографии / Азаров Л., Бургер М // М.: Изд. иност. лит. . 1961. – 363 с.

[5] Азизкулова О.А. Координационные соединения цинка (II) спараминобензойной кислотой / Азизкулова О.А., Б.Т.Бобоева// Докл АН РТ.- 2010, том 53, №9, -С.696-700.

- [6] Балышев А.В. Разработка и изучение биологической активности фармацевтической композиции на основе соли цинка (II) и глицина: Автореферат дис. кандид. биол. наук / Балышев А.В. – Москва, 2005.
- [7] Белламин Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул / Белламин Л. М.: "Мир".- 1971. 203 с.
- [8] Большая химическая энциклопедия М.: "Высшая школа". – 1987. 428 с.
- [9] Бобиев Г.М. Синтез и биологические свойства низкомолекулярных тимусных пептидов и их биокоординационных соединений: дисс. докт. биол. наук / Бобиев Г.М. -Душанбе, 2000.-354с.
- [10] Бобиев Г. М. Препараты на основе иммуноактивного дипептида и его координационных соединений с ионом цинка: дисс. докт. фарм. наук / Бобиев Г.М. -Москва, 2012.-273с.
- [11] Будников С.С. Влияние алкилирования на строение и способ координации тиосемикарбазида: электронный подход / Будников С.С., Ревенко М.Д., Ганя В.А., Гэрбэлэу Р.В., Додон М.И. //Координационная химия.-1999.-Т.25.-№ 2.-С.95-101.
- [12] Васильев В.П. Аналитическая химия (Физико-химические методы анализа). /Васильев В.П. М.: Высшая школа. - 1989. Т. 2. 384 с.
- [13] Васильев В. П. Термодинамические свойства растворов электролитов / В. П. Васильев. – М.: Высшая школа. 1982. – 319 с.
- [14] Волков А.И. Большой химический справочник/ А.И. Волков , И.М Жарский.- Минск: РУП «Белорусский Дом печати», 2003.-С.38-41.
- [15] Галенко-Ярошевский, П. А. Антиангинальные средства: физиологическая и молекулярная фармакология, стратегия и тактика клинического применения /. Галенко - Ярошевский П. А, Н. С. Сапронов, С. Г. Канорский, В. П. Михин. – Краснодар : Просвещение - Юг, 2012. – 1144 с.
- [16] Галенко-Ярошевский, П. А. Перспективы развития современной фармакологии в XXI веке / П. А. Галенко-Ярошевский, В. В. Гацура. – Краснодар : Просвещение-Юг, 2011. – 163 с.

- [17] Государственная Фармакопея СССР XI-го издания, вып.1. – Москва: Медицина, 1987. -336 с.
- [18] Грек, О. Р. Гипобарическая гипоксия и метаболизм ксенобиотиков / О. Р. Грек, А. В. Ефремов, В. А. Шарапов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 120 с.
- [19] Громова, О. А. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. К. Хаджикис // Клиническая фармакология и фармаэкономика. – 2010. – № 1. – С. 1-9.
- [20] Гришин, В. И. Кислородно-гелиевые дыхательные смеси / В. И. Гришин, А. Т. Логунова, Н. Б. Павлов [и др.]. – Москва : «Нептун XXI век», 2013. – 136 с.
- [21] Гусенова Г. Б. Термодинамика координационных взаимодействий ацетатов кобальта (II) и цинка (II) с гекса-метилтетрабутил замещенным биладиеном – а, с. / Гусенова Г. Б. , Антина Е. В. // Координационная химия – 2007. Т.33. -С. 350-354.
- [22] Данилова М.С. Исследование влияния ацетилцистеина на комплексообразование железа (III) с 1,10-фенантролином // Инновации в науке: сб. ст. по матер. XXXIX междунар. науч.-практ. конф. № 11(36). – Новосибирск: СибАК, 2014.202 с.
- [23] Демидова Е.Н. Исследование комплексообразования Cd^{3+} с 4-дигидроксифенилаланином в водных растворах / Демидова Е.Н., Драчев А.И., Борщ Н.А // Координационная химия.-2008.-Т.34, № 10.-С.797-800.
- [24] Домрачева Л.Г. Комплексы дигидрокверцетина с аспарагинатами хрома (III) и цинка (II) в воде и их влияние на состояние лецитиновой мембраны/Домрачева Л.Г., Мельникова Н.Б., Пегова И. А., Волков А.А., Домрачев Г.А., Кольчик О.В. // Химико-фармацевтический журнал.-2008.-№ 10, -С.14-20.
- [25] Евсеев А.В. Тестирование на модели острой гипоксии с гиперкапнией новых металлокомплексных селенсодержащих соединений / Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Парфёнов Э.А // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – С. 335-339.

- [26] Евсеев А.В. Влияние комплексного соединения N-ацетил-L-цистеина и цинка на биоэлектрическую активность коры мозга кошек при экзогенной гипоксии с гиперкапнией / Евсеев А.В., Парфёнов Э.А., Правдивцев В.А., Евсеева М.А // Нейро науки, 2006, № 5(7), -С.10-14.
- [27] Евсеев А.В. Изменение энергетического обмена у мышей на фоне антигипоксанта Q-901 / Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Яснецов В.В., Евсеева М.А. // Новые медицинские технологии и квантовая медицина. Сб.трудов XI междунар.конф., М., 2005.-С.199-200.
- [28] Евстратова К.И. Физическая и коллоидная химия / К.И. Евстратова, Купина Н.А. – Москва, 1990. – 486 с
- [29] Ёрмамадова С.Г. Влияние ионной силы на образование координационных соединений в системе железо (III)- железо (II)-дибазол- сложный растворитель при 288 К / С.Г. Ёрмамадова, У.Р. Раджабов, З.Н. Юсупов // Докл. АН РТ.- 2005.-Т. XLVIII, № 8, -С.69-75.
- [30] Зайцева С.В. Новая лекарственная форма ацетилцистеина у детей с острыми респираторными заболеваниями / С.В. Зайцева [и др.] // Врач. - 2010. - № 8. - С. 60–63.
- [31] Зайцев П.М. Исследование методом переменного тока полярографии координации глицина, гистидина и лимонной кислоты в комплексных соединениях меди (II) / Зайцев П.М., Энгер Айрес В.В., Канте С.А., Дорофеева Г.И., Затилян М.А., Венсковский Н.У // Координационная химия - 1999.-Т.25.-№ 5.-С.365-369.
- [32] Захарова, И. Н. Дефицит железа у детей раннего возраста и способы его коррекции / И. Н. Захарова, А. Н. Горяйнова, Е. Б. Мачнева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 2, № 12. – С. 52-58.
- [33] Зеленин О.Ю. Влияние природы поддерживающего электролита на термодинамические характеристики образования цинка (II), аминокетатов в водных растворах / Зеленин О.Ю // Координационная химия, 2005, Т.31, № 5, С.333-337.

[34] Зеленин О.Ю. Термодинамика взаимодействия иона Ni^{2+} с анионом L-фенил-L-аланина в водном растворе / Зеленин О.Ю., Смирнова Н.Л //Координационная химия, 2005, Т.31, № 9, -С.691-695.

[35] Парашков Г.К. Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника. Изд. Бином, Москва, 2011.-Стр 181.

[36] Ильясов С.Г. Синтез и свойства внутрикомплексных соединений 4 - нитросемикарбазида с Fe (II), Ni (II), Co(II) и Zn(II). / Ильясов С.Г., Лобанова А.А., Попов Н.И., Козанцев И.В. и др. // Журнал общей химии. - 2006. Т.76. вып. 11, С.1795-1796.

[37] Исаева В.А. Влияние водно-этанольного и водно-ацетонового растворителей на устойчивость глицинатных комплексов никеля (II) / Исаева В.А., Шарнин В.А., Шорманов В.А. //Координационная химия.-1999.-Т.25.-№ 12.-С.912-914.

[38] Исупов С.Дж. Разработка лекарственных средств на основе некоторых видов сырья природного и синтетического происхождения в Республике Таджикистан. Дисс. докт. фарм. наук. Исупов С.Дж.- Алматы, 2004.-240 с.

[39] Исупов С.Дж. Формуляр основных лекарственных средств. / Исупов С.Дж. // Душанбе, «Деваштич». - 2006, -1091 с.

[40] Киреева А.Ю. Определение комплексонатов цинка. Тезисы докладов 1 Всесоюзного совещания по химии и применению комплексонов и комплексонатов металлов. / Киреева А.Ю., Бикман Б.И. // Москва.-1978. 130 с.

[41] Керимкулова, Н. В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергичного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань / Н. В. Керимкулова, И. Ю. Торшин, О. А. Громова [и др.] // Гинекология. – 2012. – № 6. – С. 51-58.

[42] Куваева З.И. Селенсодержащие комплексы аргинина и лизина/ Куваева З.И., Лопатик Д.В., Попова О.П., Покровская А.И., Лысенко Г.Н., Маркович М.М. // Химико-фармацевтический журнал.-2007.-№ 3.-С.37-39.

[43] Кнорре Д.Г. Биологическая химия. / Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. – М.: Высш. шк., 2003. С. 385-386.

- [44] Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов. / Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. - Москва: издательство КМК, 2000.-537 с.
- [45] Князева Н.Е., Никольский В.М., Горелов И.П. рН - и редокспотенциометрическое изучение равновесия между Fe(II), Fe(III) и N-(карбоксиметил) аспарагиновой кислотой / Князева Н.Е., Никольский В.М., Горелов И.П. // Координационная химия -2002.-Т.29.-№ 2.-С.135-139.
- [46] Кочергина Л.А. Влияние температуры на тепловые эффекты реакций комплексообразования иона меди (II) с L-фенилаланином в водном растворе / Кочергина Л.А., Емельянов А.В., Крутова О.Н. // Журнал неорганической химии.-2008.-Т.53, № 9.-С.1628-1632.
- [47] Кочергина Л.А. Термодинамические характеристики реакций образования комплексов Zn^{2+} с D,L-триптофаном в водном растворе / Кочергина Л.А., Дробилова О.М.// Журнал физической химии.-2009.-Т.83, № 3.-С.481-485.
- [48] Кочергина Л.А. Термодинамические характеристики процессов комплексообразования ионов Cu^{2+} с L-фенилаланином в водном растворе / Кочергина Л.А., Раткова Е.Л. //Координационная химия – 2008а.-Т.34, № 8.-С.619-625.
- [49] Кочергина Л.А. Термохимическое исследование равновесий в системе ион Cu^{2+} -D,L-треонин в водном растворе /Кочергина Л.А., Раткова Е.Л.// Координационная химия.-2008 -Т.34, № 6.-С.415-420.
- [50] Кукушкин Ю.Н. Химия координационных соединений /Кукушкин Ю.Н. М.: Высшая школа, 1985. - 445 с.
- [51] Кукушкин Ю.Н. Реакционная способность координационных соединений/ Кукушкин Ю.Н. Л.: Химия, 1987. - 288 с.
- [52] Локшина, Э. Э. Применение N-ацетилцистеина в комбинации с антибактериальными препаратами при лечении респираторных заболеваний у детей / Э.Э. Локшина, С.В. Зайцева, О.В. Зайцева // Русский медицинский журнал. Педиатрия. - 2014. - № 3. - С. 216–219.

- [53] Леглер Е.В. Изучение равновесия комплексообразования в системе Ag(I)-гистидин / Леглер Е.В., Казбанов В.И., Казаченко А.С //Журнал неорганической химии, 2002, Т.47, № 1, -С.158-161.
- [54] Леглер Е.В. Комплексообразование в системе Ag(I)-триптофан//Журнал неорганической химии, 2002, Т.47, № 2, -С.341-343.
- [55] Леонтьев В. К. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболитическими корректорами / В. К. Леонтьев, Л. А. Фаустов, П. А. Галенко-Ярошевский, В. Л. Попков. – Краснодар : Просвещение-Юг, 2012. – 403 с.
- [56] Липсон Г. Интерпретация порошковых рентгенограмм /Липсон Г., Стипл Г - М.: Мир, 1972. – 384 с.
- [57] Лыткин А.И. Состав и устойчивость соединений Pb(II) с N-(карбоксиметил) аспарагиновой и N,N-бис (карбоксиметил) аспарагиновой кислотами в водных растворах / Лыткин А.И., Чернявская Н.В., Никольский В.М. // Координационная химия - 2007.-Т.33, № 6.-С.411-413.
- [58] Мартинович Г. Г. Окислительно-восстановительные процессы в клетках / Г. Г. Мартинович, С. Н. Черенкевич. – Минск : БГУ, 2008. – 159 с.
- [59] Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. т.1 – М.: «Новая волна», 2000. -С.123-124.
- [60] Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д Ч.2, М: Изд. «Медицина», 1977.–560с.
- [61] Мищенко, А.А. Краткий справочник физико-химических величин / Мищенко, А.А. // Равделя.–Л.: Химия, 1974. –С.138-140.
- [62] Назарова Х.Д. Зависимость константы образования координационных соединений Fe(III) и Fe(II) в водных растворах бензимидазола от температуры, при ионной силе 0,1 моль/л / Х.Д. Назарова, З.Н. Юсупов, У.Р. Раджабов // Вест. Авиценны, 2006.-№ 1-2.-С.355-358.
- [63] Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. /Накамото К. М.: Мир. - 1966, 401 с.

[64] Новикова Г.А. Координационные соединения металлов с имидазолами и бензимидазолами/ Новикова Г.А., Молодкин А.К., Кукаленко С.С. //Журнал неорг. химии. 1988.Том 33, вып 12, -С. 3111-3122.

[65] Нурматов Т.М. Предпосевная обработка семян хлопчатника цинксодержащими микроудобрениями / Нурматов Т.М., Юсупов З.Н., Рахимова М.М // формирование семян, прорастание, прикладные аспекты. Душанбе. Дониш. - 1990. - С. 364-367.

[66] Нурматов Т.М. Биоактивные координационные соединения железа и цинка в цитрусоводстве / Нурматов Т.М., Рахимова М.М., Юсупов З.Н. // “Координационные соединения и аспекты их применения” Душанбе. - 1996. -77 с.

[67] Оганесян Э.Т. Изучение гепатозащитного действия флавоноидных соединений из растений рода Вика, Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении / Оганесян Э.Т., Андреева О.А., Шаренко О.М., Терехов А.Ю. // Материалы конгр с междунар. участием (4; апрель 2002; Средиземноморье). - М., 2002. - № 2-3.

[68] Оффенгенден Е.Я. Термодинамическая характеристика процессов комплексообразования / Оффенгенден Е.Я., Якубов Х.М. // Методические разработки к спецпрактикуму по термодинамическим аспектам растворов координационных соединений –Душанбе. –1987. –С. 4-8.

[69] Парфёнов Э.А. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов / Парфёнов Э.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М // В кн.: Человек и лекарство: – М., 2002. – 765с.

[70] Панюшкин В.Т. Термохимическое исследование влияния ионов Li^+ и Ca^{2+} на структуру растворов координационных соединений редкоземельных элементов с L-гистидином / Панюшкин В.Т., Стороженко Т.П., Бунклинский В.Д. // Координационная химия.-1999.-Т.25.-№ 5.-С.389-392.

- [71] Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты / А. Д. Павлов, Е. Ф. Моршакова, А. Г. Румянцев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. –299 с
- [72] Петрова О.В. Кристаллосольватыкарбоксил замещенных фталоцианинатов цинка (II) с пиридином / Петрова О.В., Лебедева Н.Ш., Выочин А.И., Майзмин В.Е., Шапошников Г.П. // Координационная химия. -2006. том-32. -С. 771-774.
- [73] Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии /Ю.А. Пентин, Л.В. Вилков.- М.: Мир-Аст, 2003.-С.21-63
- [74] Раджабов У.Р. Термодинамические характеристики реакций комплексообразования железа в водных растворах некоторых гетероциклических соединений. Дисс. канд. хим. наук /Раджабов У.Р.–Душанбе, 1988. -188с.
- [75] Раджабов У.Р. Азольные координационные соединения Fe и Zn, их биологические свойства / У.Р. Раджабов, Р.Н. Рахимова, С.Г. Ёрмамадова // Вестн. ТНУ. –Душанбе: Сино, 2014. -№1/4(153). -С.62-66.
- [76] Раджабов У.Р. Влияние ионной силы на процесс комплексообразования в системе Fe (III) - Fe(II) – дибазол - сложный растворитель при 298 К/ У.Р. Раджабов, С.Г.Ёрмамадова, З.Н. Юсупов // Докл. АН РТ.- 2005.- Т. XLVIII, № 8, -С.96-101
- [77] Раджабов У.Р. Фармакологические свойства азольных координационных соединений Cu и Zn / Раджабов У.Р., Р.Н. Рахимова, С.Г. Ёрмамадова [и др.] // «Обеспечение национальной системы биологической безопасности: практика, концепция, программы» //Материалы международного научно-практического семинара. - Душанбе, 2014. - С.116-120.
- [78] Раджабов У.Р. Комплексообразование железа (III) и железа (II) с имидазолом при различных ионных силах/ У.Р. Раджабов, З.Н. Юсупов, И.Х. Шарипов // Докл. АН РТ.- 2001.- Т. XLIV, № 1-2. - С.51-55.
- [79] Раджабов У.Р. Зависимость констант образования координационных соединений Fe (III) и Fe (II) в водных растворах бензимидазола от ионной силы при 308 К / У.Р. Раджабов, З.Н. Юсупов, Х.Д. Назарова // Докл. АН РТ. -2005.- Т. XLVIII, № 2, -С.69 - 74.

- [80] Рассохина, Л.М. Церебропротекторное, ноотропное и антидепрессивное действие отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете :дисс. ... докт.мед.наук: 14.03.06 / Л. М. Рассохина. – Челябинск, 2014. – 46 с.
- [81] Ребров В.Г. Витамины, макро и микроэлементы / Ребров В.Г., Громова О.А. М.: ГЭОТАР Мед, 2008. -960 с.
- [82] Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) И. В.Санацкий. Москва: Изд.и: «Медицина», 1979- С.257-259.
- [83] Торопов А.А. QSPR-моделирование констант устойчивости комплексов биометаллов с фосфат-производными аденозина / Торопов А.А., Торопова А.П // Координационная химия.-2000.-Т.26.-№ 11.-С.842-847.
- [84] Торопов А.А. Сопоставление двух концепций взвешивания локальных инвариантов молекулярных графов при QSPR-моделировании энтальпий комплексов: подбор инкрементов и оптимизация корреляционных весов / Торопов А.А., Торопова А.П., Воропаева Н.Л., Рубан И.Н., Рашидова С.Ш // Координационная химия.-1999.-Т.25.-№ 9.-С.664-669.
- [85] Тутельян А.В. Сравнительная оценка антиоксидантных свойств иммунорегуляторных препаратов / Тутельян А.В., Клебанов Г.И., Ильина С.Е., Любицкий О.Б // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2003.-Т.138, № 8. - С. 179-183.
- [86] Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Хабриева Р.У. -М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.-832 с.
- [87] Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия В 2 кн. Кн. 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа: учеб.для ВУЗов. -3-е изд., испр. / Ю.Я. Харитонов. - М.: Высш. шк., 2005. - 559с.
- [88] Хочава М.Р. Исследование защитного действия суммы флавоноидов из кожуры цитрусовых при остром токсическом поражении печени СС1₄ /Хочава

М.Р., Оганесян Э.Т., Фролова Л.М., и др. // Человек и лекарство: Тез.докл.8 Рос. нац. конгресса 2-6 апреля 2001 г. - М., 2001. - С.561.

[89] Чазова, И. Е. Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией (группа 3) / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк // Руководство по кардиологии в 4 томах. Том 4 : Заболевания сердечно-сосудистой системы (II) / под ред. акад. Е. И. Чазова. – Москва : Практика, 2014. – С. 105-107.

[90] Чжу Синьдэ. Синтез, исследование свойств, строения и бактерицидного действия комплексов цинка (II), меди (II), никеля (II), железа (II) с азот и серосодержащим шиффовым основанием / Чжу Синьдэ, Лао Чжифэн, Цзэньшэнь У., Ян Цзэньхуан // Журнал неорганической химии. - 1991. Т 36. №5, -С.1240 -1241.

[91] Шабанов П.Д. Метаболические корректоры гипоксии / Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. – СПб: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с.

[92] Эммануэль Н.М. Химия и пища / Эммануэль Н.М., Заипова Г.Е М.:Наука. 1986. -171 с.

[93] Юсупов З.Н. Окислительная функция для расчета равновесий образования координационных соединений в окислительно-восстановительных системах / З.Н. Юсупов: тез. докл. всерос. симп. «Эффекты среды и процессы комплексообразования в растворах». – Красноярск: Сиб ГУ, 2006– С.151-152.

[94] Юсупов З.Н. Новый способ определения состава и констант образования комплексов в окислительно-восстановительных системах З.Н. Юсупов // тез. докл. науч. - теор.конф. «Современные проблемы физики конденсированных сред», посвящ. памяти заслуженного деятеля науки Таджикистана, профессора Нарзуллоева Б.Н., 45 мая 2007г. – Душанбе: 000 «ЭР-граф», 2007. - С. 91-97.

[95] Юсупов З.Н., Раджабов У.Р., Шарипов И.Х. Равновесие комплексообразования в системе Fe (III)-Fe(II)-имидазол-вода// Координационные соединения и аспекты их применения - Душанбе: ТГНУ, 1999, вып.3.- С.20-26.

[96] Abe M. Concentration-dependent differential effects of N-acetyl-L-cysteine on the expression of HSP70 and metallothionein genes induced by cadmium in human amniotic cells / M. Abe // J. Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 106. – P. 571-577.

- [97] Adhassi, E. Breath alkanes as a marker of oxidative stress in different clinical conditions / E. Adhassi, J. P. Allard // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. Vol.28, N 6. – P. 880-886.
- [98] Akat'eva M.E. Interaction of Zn(II) with glutamic acid / Akat'eva M.E., Erofeeva O.S., Dobrynina N.A., Ivanova N.A., Efimenko I.A // *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 2004, Vol.30, № 8, -P.584-590.
- [99] Bagchi, D. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract / D. Bagchi, C. K. Sen, S. D. Ray [et al.] // *Mutat Res.* – 2003. – P. 523-524.
- [100] Bergamini S. N-acetylcysteine inhibits in vivo nitric oxide production by inducible nitricoxidesynthase / S. Bergamini // *Nitric Oxide.* – 2001. – Vol. 5, N 4. – P.349-360.
- [101] Borch'Iohnsen B., Hagve T.A., Hauge A., Thorstensen K. Regulation of the iron metabolism // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2009. V. 129.№ 9. P. 858–862.
- [102] Berk, M. N-acetylcysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial / Berk M., Copolov D., Dean O., Lu K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Bush A. // *Biological Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64, № 6. – P. 468 – 475.
- [103] Cadet, E. Donnesrecentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / E. Cadet, M. Gadenne, D. Capront // *Rev. Med. In.* – 2005. – Vol. 26. – P. 315-24.
- [104] Cotton F.A. *Advanced Inorganic Chemistry*/ F.A. Cotton, G. Wilkinson./, 5th ed., John Wiley and Sons: New York. – 1988. – P.1358–1371.
- [105] Cotgreave, I. A. N-acetylcysteine: pharmavological considerations and 5 experimental and clinical applications / I. A. Cotgreave // *Adv. Pharmacol.* – 1997. –Vol. 38. – P. 205-227.
- [106] Cuzzocrea S. Protective effect of N-acetylcysteine on multiple organ failure induced 5 by zymosan in the rat / Cuzzocrea S // *Crit. Care Med.* – 1999. – №8. – P.1524-1532. [

- [107] Cabassi A. Effects of chronic N-acetylcysteine treatment on the actions of peroxynitrite on aortic vascular reactivity in hypertensive rats / A. Cabassi // *J.Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, N 7. – P. 1233-1244.
- [108] Crim. J The Antitumor Activity of Cu(II)KTS, the Copper(II) Chelate of 3-Ethoxy-2-oxobutylaldehydeBis (thiosemicarbazone). / Crim. J and H. Petering. J. Crim and H. Petering // *Cancer Res.*– 1967. – V.27. – P. 1278–1285.
- [109] Dushay, J. R. Aliskiren improves vascular smooth muscle function in the skin microcirculation of type 2 diabetic patients with normal renal function / J. R. Dushay, F. Tecilazich, A. Kafanas // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone Sistem.* – 2013. – P. 1-9.
- [110] Defrere, S. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis / S. Defrere, J. C. Lousse, R. Gonzalez-Ramos // *Mol. Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 14, № 7. – P. 377–385.
- [111] Dimitrov, J. D. Functional variability of antibodies upon-oxidative processes / J. D. Dimitrov, T. L. Vassilev, S. Andre // *Autoimmun Rev.* – 2008. – Vol. 7, № 7. – P. 574-578.
- [112] Elahi, M. M. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease / M. M. Elahi, Y. X. Kong, B. M. Matata // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2009. – Vol. 2, № 5. – P.259-69.
- [113] Fort-Gallifa, I. Biochemical indices of oxidative stress and inflammation in the evaluation of peripheral artery disease / I. Fort-Gallifa, A. Garcia-Heredia, A. Hernandez-Aguilera // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2016. – Vol. 97. – P. 568-576.
- [114] Fan Y.H., Bi S.Y., Li Y.Y., Bi C.F., Xie S.T. Synthesis, characterization and prohibitive action on free radical O_2^- OF β -phenylalanone Schiff base binuclear complexes // *Координационная химия.*-2008.-Т.34, № 10.-С.780-782.
- [115] Fulghesu, A. N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome / Fulghesu A. // *Fertility and Sterility.* – 2001. - Vol. 77, №6. – P. 1128 –1135.
- [116] Greenwood N.N. Chemistry of the Elements, Pergamon Press: / N.N. Greenwood, A. Earnshaw// Oxford.– 1984. – P.1392–1420.

- [117] Gharib F. Ionic strength of formation constants and complexation of glutamine with dioxovanadium(V) / Gharib F., Aghael H., Taghvamanesh A., Shaflee G. //Russian Journal of Coordination Chemistry, 2003, Vol.29, № 6, P.408-413.
- [118] Guseva G.V. Complexation in Cobalt(II) Valinate-dipyrrolylmethene system/ Guseva G.V., Fntina E.V. //Russian Journal of Coordination Chemistry, 2005, v.31, № 3, -P.164-165.
- [119] Hirooka, Y. Oxidative stress and central cardiovascular regulation / Y. Hirooka, Y. Sagara, T. Kishi, K. Sunagawa // Circ. J. – 2010. – Vol. 74, № 5. – P. 827-835.
- [120] Xiao–Ming C. Model complexes for the carboxylate– histidine–metal triad systems in metalloenzymes. Synthesis, crystal structures and spectroscopic properties of $[M(\text{Him})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2]$ ($M = \text{Zn}^{11}$ or Co^{11} , Him = imidazole)./ C. Xiao–Ming, Y. Bao–Hui, C.H. Xiao, X.J. Zhi–Tao.// Chem. Soc., Dalton Trans.–1996. –P. 3465–3468.
- [121] Kampf, C. Effects of hypochlorite on cultured respiratory epithelial cells / C. Kampf, G. M. Roomans // Free Radic. Res. – 2001. Vol. 34, N 5.P. 499-511.
- [122] Kleshyov A. L. Adventitia-derived nitric oxide in rat aortas exposed to endotoxin: cell origin and functional consequences / A. L. Kleshyov // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 279, N 6. – P. 743-751.
- [123] Kordas K. New evidence of iron and zinc interplay at the enterocyte and neural tissues / Kordas K., Stoltzfus R.J // J. Nutr. 2004. V. 134. № 6. P. 1295–1298.
- [124] Kaim W. Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements of Life./W. Kaim, B. Schwederski.// John Wiley and Sons: London.– 1996.–V.39.–P.262.
- [125] KholovaSh.A. Interaction of chenodeoxycholic acid with cholesterol in a model system studied by spin label probe method / KholovaSh.A, Kh.Sh.Dzuraev, I. Kh.,Ysupov, G. I. Likhtenshtein // International Journal Biomolecules and Biomedicine. 2014,V.4, №1, P.1-6.
- [126] Lakshmi, S. V. Oxidative stress in cardiovascular disease / S. V. Lakshmi, G. Padmaja, P. Kuppusamy, V. K. Kutala // Indian J Biochem Biophys. – 2009. – Vol. 46, № 6. – P. 421-440.

- [127] Lozoff, B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years/ B. Lozoff, E. Jimenez, J. B. Smith // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2006. – Vol. 160, № 11. – P. 1108-13.
- [128] Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia / Michiels C. // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 164. – P. 1875-1882.
- [129] Maria A. Complexes of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Benzoates with Nicotinanilide./ A. Maria Kulandai Raja Balan, M. Vasanthi, R. Prabu, A. Paulraj, T.Ramachandramoorthy//International Journal of Modern Chemistry. – 2013;4(2):–P. 66–78.
- [130] Nayak S.C. The thermal and spectral properties of trans–[chloro–bis (dimethylglyoximato) Co(III)] complexes containing heterocyclic donor ligands/S.C. Nayak. P.K. Doss and K. Sahoo//J.Anal.Appl.Pyrolysis.– 2003. – V.70. – P.699–709.
- [131] Nagar R. Syntheses, characterization, and microbial activity of some transition metal complexes involving potentially active O and N donor heterocyclic ligands./ R. Nagar//J. Inorg. Biochem. –1990. – V.40. P. 349.
- [132] Peres J.M. Inhibition of zinc absorption by iron depends on their ratio / Peres J.M., Bureau F., Neuville D. et al. // J. Trace Elem. Med. Biol. 2001. V. 15. № 4. P. 237–241.
- [133] Tsutsui, H. Oxidative stress in heart failure: the role of mitochondria / H. Tsutsui // Intern. Med. – 2001. – Vol. 40, № 12. – P. 1177-1182.
- [134] Tangvarasittichai, S. Association of Elevated Serum Lipoprotein(a), Inflammation, Oxidative Stress and Chronic Kidney Disease with Hypertension in Non - diabetes Hypertensive Patients / S. Tangvarasittichai, P. Pingmuanglaew, O. Tangvarasittichai // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 446-451.
- [135] Tsou C.C. Transformation of the {Fe(NO)₂}₉ Dinitrosyl Iron Complexes (DNICs) into S-Nitrosothiols (RSNOs) Triggered by Acid-Base Pairs / Tsou C.-C., Liaw W.-F. // Chemistry - A European Journal – 2011. – V. 17 – № 47 – P.13358–13366.

- [136] Tewari B.B. Determination of stability constants of metal (II)-methylcysteine and metal (II)-nitrilotriacetate-methylcysteine complexes with using a paper electrophoretic method /Tewari B.B // Журнал неорганической химии -2009.-Т.54, № 1.-С.151-155.
- [137] Tewari B.B. Determination of stability constants of metal (II) – methionine and metal (II) – methionine complexes an paper ionophoretic technique / Tewari B.B // Журнал неорганической химии -2007.-Т.52, № 5.-С.878-881.
- [138] Tewari B.B. Determination of stability constants of metal (II)–methionine and metal (II)–methionine-cysteine complexes an paper ionophoretic technique / Tewari B.B // Журнал неорганической химии -2008.-Т.53, № 3.-С.541-544.
- [139] Tsurko E.N. Effect of physicochemical properties of water-propane-2-ol mixture and temperature on thermodynamics of Cu complexation with glycine / Tsurko E.N., Bondarev N.V., Shikhova T.M., Khrebto E.V. //Russian Journal of Coordination Chemistry, 2005, V.31, № 4, -P.291-297.
- [140] Vadi M. Ionic strengthdependence of formation constants, protonation and complexation of aspartic acid with dioxovanadium (V) / Vadi M., Zare Z., Nasiri K // Журнал неорганической химии -2007.-Т.52, № 5.-С.882-884.
- [141] Vahora, R. Skin, a mirror reflecting diabetes mellitus: A longitudinal study in a tertiary care hospital in Gujarat/ R. Vahora, S. Thakkar, Y. Marfatia // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 659-664
- [142] Valberg L.S. Effects of iron, tin, and copper on zinc absorption in humans / Valberg L.S., Flanagan P.R., Chamberlain M.J. // Am. J. Clin. Nutr. 1984. V. 40.№ 3. P. 536–541.
- [143] Ysupov IzatulloKh. Study of Microstructure and Molecular Dynamics of Cotton and Cellulose Fibers by Methods of Physical Labels / Ysupov IzatulloKh., Likhtenshtein Gertz I // International Research Journal of Pure and Applied Chemistry.5(1): XX-XX, 2015.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

[1–А] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства цинкаса и его исследование методом спиновых меток / У.Р.Раджабов, Р.А Султонов, И.Х. Юсупов, К.Х. Хайдаров // Изв АН РТ 2017 №4, С.97- 106

[2–А] Султонов Р.А. Физико-химические основы изучения координационных соединений / У.Р.Раджабов, Р.А.Султонов, С.Г.Ёрмамадова, Дж.Р.Рузиев // Вест ТНУ серии естественных наук -2018.-№3.- С.185-189

[3–А] Султонов Р.А. Антиоксидантное действие железа (II) с ацетилцистеином и его исследование методом спиновых меток / У.Р.Раджабов, Р.А.Султонов, С.Дж. Юсуфи, И.Х.Юсупов, К.Х.Хайдаров // Докл АН РТ, 2018.- Т.61, № 9-10. – Стр. 788 – 793

[4–А] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства координационных соединений цинка и железа с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Раджабов У.Р., Рузиев Дж.Р., Ёрмамадова С.Г // Наука и инновация. ТНУ -2018. №2. - С.222-225

[5–А] Sultonov R.A. Fficien cymeant stinkas and feras subacutetoxic (CCL₄) hepatitis. Эффективность средства цинкаса и фераса при подостром токсическом (CCI₄) гепатите / Sultonov R.A., Rajabov U.R., Yusufi. S. J., Samandarov N.Y. // Colloquium-journal №9 (33). - 2019.-p 76-79 Część 3, (Warszawa, Polsk), ISSN 2520 -6990

[6–А] Султонов Р.А. Эмбриотоксическое действие Цинка и Фераса. // Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Султонов Р.А., Сангинов А.Б., Наврузова Г.Ф., Самандаров Н., Ганиев Х.А. /Наука и инновация. ТНУ -2020. №1. - С.56-61

[7–А] Султонов Р.А. Применение спектрофотометрического метода анализа в количественном определении Цинка и Фераса // Султонов Р.А., Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж. Наврузова Г.Ф. / Наука и инновация. ТНУ -2020. №2. -С.66-71

[8 – А] Sultonov R.A. Study of Physical and Chemical Properties of Zinc and Ferrous and Its Influence on the Processes of Rat's Fetus Development. // Rajabov U.R., Sultonov R.A., Sanginov A.B., Yormamadova S., Navruzova G / International Journal of Pharmacy and Chemistry. Special Issue: Drug Research: Current Insights for Search, Development and Analysis. Vol. 6, No. 3, 2020, pp. 31-36

[9 – А] Султонов Р.А. Таҳқиқи комплексҳои силици Fe (II) бо ацетилцистеин / Султонов Р.А. // М. «Авҷи Зухал». – Душанбе. – 2022. - №1. – С. 161-164.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

[10–А] Султонов Р.А. Патоморфологические исследования комплексов Zn (II) с ацетилцистеином / Раджабов У.Р., Султонов Р.А. // Материалы 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». В кн.: Медицинская наука: Новые возможности.- Душанбе. - Т.2 .- 2018. – С.48

[11–А] Султонов Р.А. Синтез, исследование и биологические свойства комплексов Zn (II) с ацетилцистеином / Раджабов У.Р., Султонов Р.А. // Материалы 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». В кн.: Медицинская наука: Новые возможности.- Душанбе. - Т.2 .- 2018. – С.49

[12–А] Султонов Р.А. Биологические свойства координационных соединений цинка и железа с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж.

// Сборник научных статей 66 годичной международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». Душанбе.-2018.- Т.2.- С.401-405

[13–А] Султонов Р.А. Синтез, исследование и биологические свойства комплексов и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Азаматов А.К. // Материалы 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)». В кн.: Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- Душанбе. - 2019. – С.353-354

[14–А] Султонов Р.А. Исследование муколитических свойств комплексов Fe(II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Нурулхаков Н. // Материалы 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)». В кн.: Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- Душанбе. - 2019. – С.382

[15–А] Султонов Р.А. Патоморфологические исследования комплексов Zn (II) и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф. // Материалы 5 международного Всеукраинской научно-практической конференции, Харьков.-2019.-С.328 – 329

[16–А] Султонов Р.А. Синтез, исследование биологических свойств комплексов Zn (II) и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Азаматов А.К. // Материалы 5 международного Всеукраинской научно-практической конференции, Харьков.-2019.-С.330- 331

[17–А] Султонов Р.А. Исследование Цинкаса методом спиновых меток. / Раджабов У.Р. Султонов Р.А., Юсупов И.Х. // VI Международная конференция «Современные проблемы физики», посвященная 110-летию академика Академии наук Республики Таджикистан С.У. Умарова и 90-летию академика Академии наук Республики Таджикистан А.А. Адхамова Душанбе. – 2019 . – С. 134 -137

[18–А] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства Фераса / Султонов Р.А., Раджабов У.Р. // Материалы IV международной научной конференции: «Вопросы физической и координационной химии», посвященной форуму изобретателей Республики Таджикистан и памяти докторов химических наук, профессоров Якубова Хамида Мухсиновича и Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича, Душанбе.-2019.-С.96-100

[19–А] Султонов Р.А. Физико-химические и биологические свойства цинкаса и фераса. / Раджабов У.Р., Султонов Р.А., Азаматов А.К // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее» посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». 2019, Т.3.-С.58-60

ПАТЕНТЫ

[20–А] Патент РТ №ТJ.913 Цинкас проявляющий муколитическую активность / Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Сангинов А.Б., Султонов Р.А., Юсупов И.Х., Нурулхаков Н.С. // В гос. реестре зарегистрирован 09.07.2018 г. Заявка №1801199.

[21–А] Патент РТ №ТJ.975 Ферас, обладающий антиоксидантным действием / Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Султонов Р.А., Юсупов И. Х., Наврузова Г.Ф., Холова Ш. А., Джалилов Г. // В гос. реестре зарегистрирован 15.02.2019 г. Заявка №1801251.

[22–А] Евразийский Патент № 037981 Ферас, обладающий антиоксидантным действием / Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Сангинов А.Б., Султонов Р.А., // В гос. реестре зарегистрирован 18.06.2021 г. Заявка №201900132.

Приложение 1

ҶУМҲУРИИ
ТОҶИКИСТОН



ИДОРАИ
ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ ТҶ 913

БА ИХТИРОИ

Синкаси фаъолияти балғамронӣ зоҳиркунанда

Дорандаи нахустпатент Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуали ибни Сино

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Раҷабов У., Юсуфӣ С.Ҷ., Сағинов А.Б., Султонов Р.А., Юсупов И.Х., Нурулхақов Н.С.

Аввалияти ихтироъ 22.05.2018

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 22.05.2018

Аризаи № 1801199

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон 9 июли с. 2018 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент эътибор дорад аз 22 май с. 2018 то 22 май с. 2028



ДИРЕКТОР

 Ч. Чумбаронзода

ҶУМҲУРИИ
ТОҶИКИСТОН



ИДОРАИ
ПАТЕНТИ

НАХУСТПАТЕНТ

№ ТҶ 975

БА ИХТИРОИ

Фераси таъсири антиоксиданти зоҳиркунанда

Дорандаи
нахустпатент

Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон
ба номи Абуалӣ ибни Сино

Сарзамин

Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он)

Рачабов У., Юсуфӣ С.Ҷ., Султонов Р.А., Юсунов И.Х.,
Наврӯзова Г.Ф., Холова Ш.А., Ҷалилов Ғ.К., Муродова Н.М.

Аввалияти ихтироъ 15.11.2018

Таърихи рузи пешниҳоди ариза 15.11.2018

Аризаи № 1801251

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 12 февралӣ

с. 2019

ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент

эътибор дорад аз 15 ноябри

с. 2018

то 15 ноябри

с. 2028



И.В.

ДИРЕКТОР

Исмоилов М.Х.



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ



ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

№ 037981

Название изобретения:

«ФЕРАС, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИОКСИДАНТНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ»

Патентовладелец (лицы):

ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО (ТД)

Изобретатель (и):

Раджабов Умарали, Юсуфи Саломиддин Джаббор, Сангинов Абдурасул
Бобоевич, Султонов Рауфджон Азизкулович (ТД)

Заявка №: 201900132
Дата подачи заявки: 01 марта 2019 г.
Дата выдачи патента: 18 июня 2021 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан
на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене
Евразийского патентного ведомства «Изобретения
(евразийские заявки и патенты)» № 6 / 2021 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент
действует на территории государств - участников
Евразийской патентной конвенции - Азербайджанской
Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения,
Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики
Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ТЛЕВЛЕСОВА Сауле Январбековна
Президент Евразийского патентного ведомства



«Утверждаю»
Проректор по учебной работе
ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»
д.м.н., профессор С.Т. Иббозода С.Т.
« » 2020 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

1. Наименование предложения

Исследование процессов комплексообразования железа (II) и цинк (II) с ацетилицистеином.

2. Источник информации

Учебно-методическая разработка для студентов 4-5 курсов фармацевтического факультета.

3. Кем и когда предложено

Султоновым Рауфом Азизкуловичем - аспирант фармацевтического факультета.

4. Где и когда внедрено

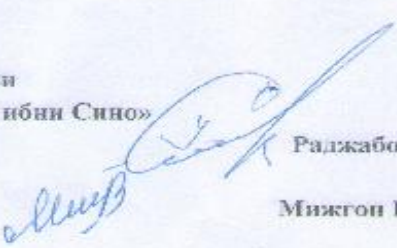
На кафедре фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с 2020 года.

5. Форма внедрения

Приобретение студентами 5 курса практических навыков по изучению процессов комплексообразования железа (II) и цинк (II) с ацетилицистеином.

6. Замечания, предложения: нет.

Заведующий кафедрой
фармацевтической и
токсикологической химии
ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»
д.х.н., профессор


Раджабов У.Р.

Секретарь

Мижгон Шухратзода