Использование спектрофотометрического метода для оценки свойств комплексных соединений железа (III), меди (II) и магния с органическими лигандами

Белоконова Н.А., доктор технических наук, доцент,
Божко Я.Г., ассистент,
Архипов М.В., доктор медицинских наук, профессор,
Наронова Н.А., кандидат педагогических наук, доцент,
Уральский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: *в данной работе предложена спектрофотометрическая методика оценки влияния органических лигандов на окислительные свойства комплексообразователей (железа (III), меди (II)) и на гетерогенное равновесие в системе «магний-гидрофосфат». Анализ экспериментальных данных показывает, что глутаминовая кислота при концентрации в растворе от 50 до 250 мг/л не влияет на процесс восстановления железа (III), однако взаимодействие меди (II) с глутаминовой кислотой снижает способность Cu^{2+} к восстановлению на 9% и 39% при концентрации в растворе от 50 до 100 мг/л, соответственно. Наибольшее комплексообразующее взаимодействие с магнием, в системе «магний-гидрофосфат», проявили ингибиторы протонной помпы: рабепразол и пантопразол, а наименьшее – эзомепразол и омепразол.*

Ключевые слова: *комплексообразование, лекарственные препараты, побочные эффекты, металло-лигандный гомеостаз*

Для цитирования: Белоконова Н.А., Божко Я.Г., Архипов М.В., Наронова Н.А. Использование спектрофотометрического метода для оценки свойств комплексных соединений железа (III), меди (II) и магния с органическими лигандами // Chemical Bulletin. 2023. Том 6. № 2. С. 29 – 37.

Поступила в редакцию: 4 мая 2023 г.; Принята в доработанном виде: 25 мая 2023 г.; Одобрена для публикации: 30 июня 2023 г.

Using the spectrophotometric method to evaluate the properties of complex compounds of iron (III), copper (II) and magnesium with organic ligands

Belokonova N.A., Doctor of Engineering Sciences (Advanced Doctor), Associate Professor,
Bozhko Ya.G., Assistant Professor,
Arkhipov M.V., Doctor of Medical Sciences (Advanced Doctor), Professor,
Naronova N.A., Candidate of Pedagogic Sciences (Ph.D.), Associate Professor,
Ural State Medical University
Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: *in this paper, we propose a spectrophotometric method for assessing the effect of organic ligands on the oxidizing properties of complexing agents (iron (III), copper (II)) and on the heterogeneous equilibrium in the magnesium-hydrophosphate system. An analysis of experimental data shows that glutamic acid at a concentration in solution from 50 to 250 mg/l does not affect the reduction of iron (III), however, the interaction of copper (II) with glutamic acid reduces the ability of Cu^{2+} to reduce by 9% and 39% at concentration in solution from 50 to 100 mg/l, respectively. The greatest complexing interaction with magnesium, in the "magnesium-hydrophosphate" system, was shown by proton pump inhibitors: rabeprazole and pantoprazole, and the smallest - esomeprazole and omeprazole.*

Keywords: *complexation, drugs, side effects, metal-ligand homeostasis*

For citation: Belokonova N.A., Bozhko Ya.G., Arkhipov M.V., Naronova N.A. Using the spectrophotometric method to evaluate the properties of complex compounds of iron (III), copper (II) and magnesium with organic ligands. Chemical Bulletin. 2023. 6 (2). P. 29 – 37.

Received: May 4, 2023; Revised: May 25, 2023; Accepted: June 30, 2023.

Введение

Комплексообразование имеет важное практическое применение в медицине [1]. Отмечено, что в случае применения ряда известных лекарственных препаратов может иметь место нарушение металло-лигандного гомеостаза, обусловленное образованием комплексных соединений с биометаллами [2]. Известно, что антибактериальные препараты тетрациклинового ряда и трилон Б обладают способностью нарушать минеральный обмен в костной ткани за счет формирования прочных комплексов с ионами кальция [3]. При более детальном рассмотрении процесса комплексообразования лекарственных препаратов с катионами металлов появляется возможность по-новому взглянуть не только на проблему возникновения клинически значимых побочных эффектов, но и осуществления персонализированного выбора фармакотерапии [2]. **Цель работы –** оценка комплексообразующих свойств металлов по отношению к органическим лигандам.

Материалы и методы

Объекты экспериментального исследования – водные растворы глутаминовой кислоты ($C_5H_9NO_4$), фталевой кислоты ($C_8H_6O_4$), трилона Б ($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$), омепразола ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$), рабепразола ($C_{18}H_{21}N_3O_3S$), пантопразола ($C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$) и эзомепразола ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$). Структурные формулы органических соединений приведены на рис. 1. Глутаминовая кислота, алифатическая двухосновная заменимая аминокислота, как лекарственный препарат, используется в медицинской практике как средство, улучшающее мозговой метаболизм и стимулирующее окислительно-восстановительные процессы в головном мозге. Трилон Б – динатриевая соль ЭДТУ (этилендиаминтетрауксусной кислоты) относится к группе комплексонов, входит в состав лекарственных препаратов для лечения кальциноза (отложения солей кальция в тканях); дерматомиозитов (системное заболевание мышечной ткани и кожи, характеризующееся нарушением двигательной активности, покраснением и отеком открытых участков кожи).

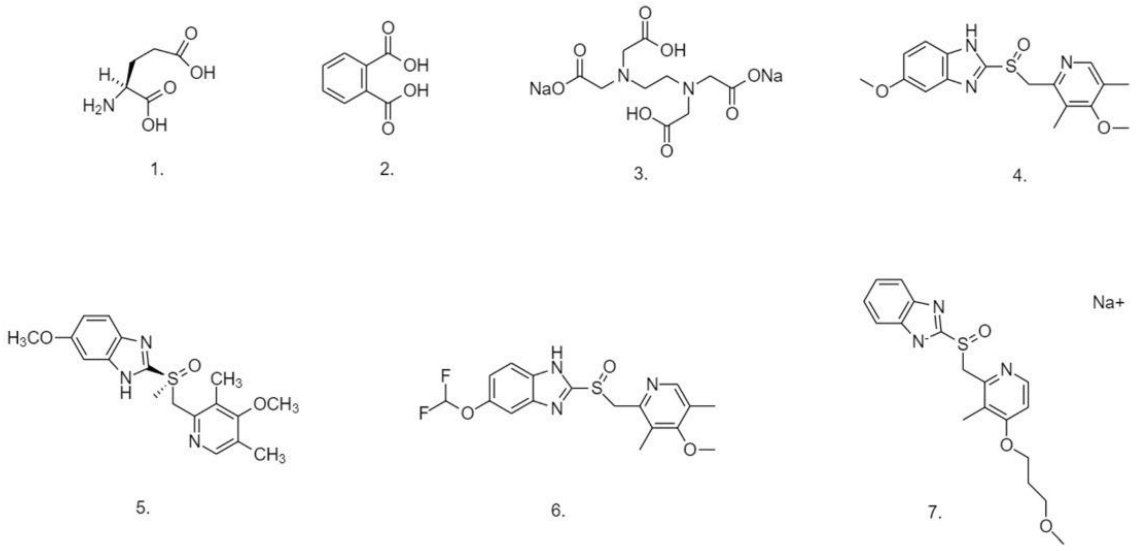

Рис. 1. Структурные формулы органических соединений: 1-Глутаминовая кислота, 2-Фталевая кислота, 3-Трилон Б, 4-Омепразол , 5-Эзомепразол, 6-Пантопразол, 7-Рабепразол

Омепразол, рабепразол, пантопразол и эзомепразол относятся к классу замещенных бензимидазолов и входят в состав лекарственных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП). Фталевая кислота – двухосновная ароматическая карбоновая кислота, как лекарственный препарат не используется. Фталат калия применяется в качестве стандартного образца (5 мг/л и 10 мг/л) для определения общего органического углерода (ООУ) в различных водных системах, включая и питьевые воды. Градуировочные зависимости получены при длинах волн 285 нм и 500 нм на приборе «Leki» (Финляндия).

В основе методики анализа окислительных свойств железа (III) и меди (II) в комплексных соединениях следующие реакции [4]:

$$2Fe^{3+} + 2I^- \rightarrow 2Fe^{2+} + I_2 \quad (1)$$

$$2[Fe3+L4]3+ + 2I- \rightarrow 2Fe2+ + I2 + 8L \quad (2)$$

$$2Cu2+ + 2I- \rightarrow 2Cu+ + I2 \quad (3)$$

$$2[CuL4]2+ + 2I- \rightarrow 2Cu+ + I2 + 8L- \quad (4)$$

$$mI2 + nKI + yH2O = \{[mI2]nI-(n-x)K+\}x-xK+ yH2O \quad (5)$$

где: L – органический лиганд, $\{[mI_2]nI^-(n–x)K^+\}^{x-}$ xK^+ yH_2O – мицелла коллоидно-дисперсной системы (КДС) йода.

К анализируемому раствору, содержащему определенную концентрацию ионов железа (III) или меди (II) добавляли раствор иодида калия. Восстановление Fe^{3+} или Cu^{2+} сопровождалось выделением йода, который при избытке иодид анионов образует коллоидно–дисперсную систему – уравнение (5). Оптическая плотность, измеренная на приборе «Leki» (Финляндия) при длине волны 285 нм, пропорциональна содержанию КДС. Для количественной оценки процессов была построена градуировочная зависимость между содержанием КДС в системе и величиной оптической плотности при длине волны 285 нм. При совместном присутствии в растворе определенного типа органического вещества и катионов железа (III) или меди (II) образуются комплексные соединения, затрудняющие образование КДС. Количество йода, которое должно выделиться по реакциям (1) и (3), рассчитано теоретически и определено практически по градуировочной зависимости.

Относительная погрешность определения йода в присутствии катионов железа (III) составила 7–11% , в присутствии катионов меди (II) – 7–10%. Процент снижения йода при содержании органических веществ в водной системе, определен по экспериментальным данным.

По вышеизложенной методике оценивали свойства комплексных соединений железа (III) и меди (II) с трилоном Б, глутаминовой и фталевой кислотами в различных концентрациях. В основе методики анализа свойств комплексных соединений магния следующие реакции [5]:

$$Mg^{2+} + (HPO_4)^{2-} \rightarrow MgHPO_4 \quad (6)$$

$$[MgL_4]^{2-} + (HPO_4)^{2-} \rightarrow MgHPO_4 + 4L \quad (7)$$

где: L – органический лиганд.

Взаимодействие ионов магния с гидрофосфатионами приводит к образованию грубодисперсной системы (уравнение 6). Процесс образования грубодисперсной системы (ГДС) оценивали турбидиметрическим методом, основанном на определении изменения величины светопропускания (ΔT) при длине волны 500 нм. В присутствии определенного типа органического вещества образование ГДС затрудняется (уравнение 7) и величина ΔT уменьшается. Относительная погрешность определения величины светопропускания по результатам параллельных измерений составила 5-7%.

По указанной методике оценивали свойства комплексных соединений магния с трилоном Б, омепразолом, эзомепразолом, пантопразолом, рабепразолом при различных концентрациях в водных растворах. При расчете коэффициента комплексообразующей активности (Ка) на единицу общего органического углерода (ООУ) использовали сопоставление с известным комплексообразователем – трилоном Б.

Результаты и обсуждение

Экспериментальные данные по определению концентрации выделившегося йода и расчетные значения процента снижения йода в присутствии

катионов железа (III) 2 мг/л (0,036 ммоль/л) и различного количества органического вещества в водных растворах представлены в табл. 1. Содержание глутаминовой кислоты в водном растворе от 50 мг/л до 250 мг/л по ООУ не влияет на окислительные свойства железа (III), процент снижения йода по реакции (2) не превышает 2,2%. Процент снижения йода по реакции (2) в присутствии даже 10 мг/л (по ООУ) трилона Б или фталевой кислоты составляет 69,0% и 72,2% соответственно. Следовательно, окислительные свойства железа (III) существенно снижаются в присутствии трилона Б, фталевой кислоты и образовании комплексных соединений при мольном соотношении соотношении Fe(III):L равном 1,0:2,3 или 1,0:2,9 соответственно.

Таблица 1

Концентрация выделившегося йода при содержании в системе катионов железа (III) 2 мг/л (0,036 ммоль/л) и различной концентрации глутаминовой (ГК), фталевой кислот (ФК) и трилона Б (ТБ)

№	Вещество	ООУ, мг/л	Концентрация ООУ, ммоль/л	L:Fe(III)	Концентрация йода, мг/л	% снижения йода
1	-	-	-	-	4,10	-
2	ГК	50	0,8333	23,1	4,40	2,2
3	ГК	100	1,6667	46,3	4,40	2,2
4	ГК	200	3,3333	92,6	4,40	2,2
5	ГК	250	4,1667	115,7	4,60	2,2
6	ТБ	10	0,0833	2,3	1,40	69,0
7	ТБ	50	0,4167	11,6	1,30	71,0
8	ТБ	100	0,8333	23,1	1,30	71,0
9	ФК	10	0,1042	2,9	1,25	72,2
10	ФК	50	0,5208	14,5	1,46	67,5
11	ФК	100	1,0417	28,9	0	100,0

Экспериментальные данные по определению концентрации выделившегося йода и расчетные значения процента снижения йода в присутствии катионов меди (II) 6 мг/л (0,094 ммоль/л) и различного количества органического вещества в водных растворах представлены в табл. 2.

Таблица 2

Концентрация выделившегося йода при содержании в системе катионов меди (II) 6 мг/л (0,094 ммоль/л) и различного содержания глутаминовой (ГК), фталевой кислот (ФК) или трилона Б (ТБ)

№	Вещество	ООУ, мг/л	Концентрация ООУ (ммоль/л)	L:Cu(II)	Концентрация йода, мг/л	% снижения йода
1	-	-	-	-	12,0	-
2	ГК	50	0,8333	8,9	10,8	9,2
3	ГК	100	1,6667	17,7	7,3	39,2

Продолжение таблицы 2

4	ГК	200	3,3333	35,5	7,1	40,8
5	ФК	10	0,1042	1,1	9,3	22,5
6	ФК	50	0,5208	5,5	4,0	66,7
7	ФК	100	1,0417	11,1	3,3	72,5
8	ФК	200	-	22,2	0	100,0
9	ТБ	10	0,0833	0,9	4,0	66,7
10	ТБ	50	0,4167	4,4	1,5	87,5

Анализ экспериментальных данных показывает, что способность ионов меди (II) к восстановлению снижается на 9% при концентрации глутаминовой кислоты в растворе 50 мг/л по ООУ и на 39% при концентрации глутаминовой кислоты в растворе 100 мг/л по ООУ. При этом глутаминовая кислота в сравнении с другими органическими соединениями (трилон Б, фталевая кислота) меньше влияет на окислительные свойства катионов меди (II). Способность Cu^{2+} к восстановлению снижается на 66,7 % при содержании в водном растворе трилона Б (10 мг/л по ООУ) или фталевой кислоты (50 мг/л по ООУ). Сравнение значений констант нестойкости меди (II) с глутаминовой кислотой ($3,98*10^{-15}$), и с трилоном Б ($1,6*10^{-19}$) показывает, что менее прочное комплексное соединение образуется с глутаминовой кислотой, чем трилон Б и фталевая кислота.

При этом глутаминовая кислота при концентрации в растворе от 50 до 250 мг/л по ООУ не влияет на процесс восстановления железа, поскольку эффект снижения способности к восстановлению ионов железа (III) находится в прямой зависимости от окислительно-восстановительного потенциала ионов металла ($E_o(Fe^{3+}/Fe^{2+})$=0,77В значительно выше значения $E_o(Cu^{2+}/Cu^{+})$=0,16В), содержания и свойств органических соединений в растворе (табл. 1 и 2).

Анализ экспериментальных данных позволяет предположить, что негативный эффект от применения глутаминовой кислоты в виде снижения содержания гемоглобина у пациентов связан не только с образованием прочных комплексных соединений с катионами железа (III), но и затруднения способности к восстановлению катионов меди (II), являющимися кофакторами синтеза гема.

Предложенный в работе метод может быть использован как «in vitro» – метод, позволяющий оценить окислительные свойства ионов железа (III) в комплексах с макромолекулами. Например, полимальтозой (лекарственный препарат «Мальтофер») или протеином (лекарственный препарат «Ферлатум») при одинаковом содержании ООУ в водной системе. Также данный метод может быть использован и для анализа окислительных свойств ионов меди (II) в комплексах с такими макромолекулами как, например, хитозан при одинаковом содержании ООУ в водной системе, которое может быть измерено с использованием анализаторов ООУ.

Для исследования «in vivo» были выбраны лекарственные препараты – ингибиторы протонной помпы (ИПП): ЛП1 – Эзомепразол, ЛП2 – Пантопразол, ЛП3 – Рабепразол, ЛП4 – Омепразол. Исследуемые растворы ИПП обладают разной комплексообразующей активностью по отношению к ионам магния (табл. 3), что представляется воз-

можным за счет наличия в структуре молекул ИПП активных центров. Наибольшее комплексообразующее взаимодействие с магнием проявили ЛП2 и ЛП3, а наименьшее – ЛП1 и ЛП4. Согласно инструкции по применению лекарственного препарата ЛП3 является изначально активной лекарственной молекулой. По нашим данным коэффициент комплексообразующей активности ЛП3 составил 1,5, что по степени проявления лигандных свойств является сопоставимым с известным сильным комплексообразователем трилоном Б. Обнаруженная активность ЛП3 согласуется с литературными данными [6], где данный ИПП в большей степени проводил к развитию дефицита магния. Важно отметить, что в состав молекулы ЛП3, в отличие от других исследованных ИПП, входит фтор, способствующий образованию прочных комплексных соединений.

Среди других молекул ИПП значимое комплексообразующее взаимодействие с катионами магния было обнаружено у ЛП2. Несмотря на то, что данный ИПП при поступлении в организм подвергается метаболизму в печени посредством деметилирования с участием изофермента цитохрома P450 CYP2C19 и последующего прохождения сульфатной конъюгации, даже для исходной молекулы ЛП2 удалось «in vitro» установить высокую комплексообразующую активность по отношению к катионам магния.

Таблица 3

Определение комплексообразующей активности (Ка) различных ИПП по отношению к катионам магния (10,2 ммоль/л)

№	Вещество	Концентрация ООУ в растворе при определении Ка, г/л	С, ммоль/л	Mg:L	ΔТ	Ка	Ка в пересчете на содержание ООУ
1	-	0	-	-	28,7	-	-
2	ТБ	0,4	3,3	3,1	0	1,00	1,00
3	ЛП1	0,4	1,96	5,2	26,2	0,09	0,09
4	ЛП2	0,3	1,56	6,5	13,5	0,54	0,72
5	ЛП3	0,2	0,92	11,1	7,6	0,75	1,50
6	ЛП4	0,4	1,96	5,2	27,5	0,04	0,04

В отношении данных клинической практики ЛП2 усугубил внутриклеточную гипомагниемию при применении его у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне вегетативной дисфункции синусового узла для лечения эрозий двенадцатиперстной кишки [7]. ЛП1 и ЛП4, являясь структурными изомерами, проявили наименьшую способность к образованию прочных комплексов с ионами магния.

ИПП имеют различающуюся комплексообразующую активность по отношению к катионам магния – наиболее выраженное металл-лигандное взаимодействие с магнием «in vitro» проявили ЛП2 и ЛП3, а наименьшее – ЛП1 и ЛП4. Данный факт необходимо учитывать при осуществлении выбора данных препаратов у пациентов, для которых развитие гипомагниемии может иметь клинически важное значение, например, в аритмологической практике.

Заключение

Спектрофотометрический метод может быть использован для оценки влияние органических лигандов на окислительные свойства комплексообразователей железа (III), меди (II) и для выбора лекарственных препаратов у пациентов, для которых развитие гипомагниемии может иметь клинически важное значение, например, в аритмологической практике.

Литература

1. Farrell N.P. Uses of Inorganic Chemistry in Medicine, Cambridge, 1999. 179 p.

2. Bertini I. Inorganic and Bio-Inorganic Chemistry. Oxford, 2009. Vol. 1. 440 p.

3. Donahue H.J., Iijima K., Goligorsky M.S., Rubin C.T., Rifkin B.R. Regulation of cytoplasmic calcium concentration in tetracycline-treated osteoclasts // Journal of bone and mineral research. 1992. № 7 (11). P. 1313 – 1318.

4. Белоконова Н.А., Божко Я.Г. Способ определения комплексообразующей активности органических соединений в водных системах по отношению к соединениям железа (III) или меди (II) // Патент на изобретение RU 2657437 C1 от 13.06.2018. Заявка № 2017106210 от 22.02.2017.

5. Белоконова Н.А., Божко Я.Г., Архипов М.В. Способ оценки взаимодействия лекарственных препаратов с катионами магния // Патент на изобретение RU 2712048 C1, 24.01.2020. Заявка № 2019121730 от 09.07.2019.

6. Hoorn E.J., Hoek J., Man R., Kuipers E.J., Bolwerk C., Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia // American journal of kidney diseases. 2010. № 56. P. 112 – 116.

7. Божко Я.Г. Изучение влияния ингибиторов протонной помпы на развитие гипомагниемии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне вегетативной дисфункции синусового узла, в кн // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15. № 6. С. 840 – 846.

References

1. Farrell N.P. Uses of Inorganic Chemistry in Medicine, Cambridge, 1999. 179 p.

2. Bertini I. Inorganic and Bio-Inorganic Chemistry. Oxford, 2009. Vol. 1. 440 p.

3. Donahue H.J., Iijima K., Goligorsky M.S., Rubin C.T., Rifkin B.R. Regulation of cytoplasmic calcium concentration in tetracycline-treated osteoclasts. Journal of bone and mineral research. 1992. № 7 (11). P. 1313 – 1318.

4. Belokonova N.A., Bozhko Ja.G. Sposob opredelenija kompleksoobrazujushhej aktivnosti organicheskih soedinenij v vodnyh sistemah po otnosheniju k soedinenijam zheleza (III) ili medi (II). Patent na izobretenie RU 2657437 C1 ot 13.06.2018. Zajavka № 2017106210 ot 22.02.2017.

5. Belokonova N.A., Bozhko Ja.G., Arhipov M.V. Sposob ocenki vzaimodejstvija lekarstvennyh pre-paratov s kationami magnija. Patent na izobretenie RU 2712048 C1, 24.01.2020. Zajavka № 2019121730 ot 09.07.2019.

6. Hoorn E.J., Hoek J., Man R., Kuipers E.J., Bolwerk C., Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. American journal of kidney diseases. 2010. № 56. P. 112 – 116.

7. Bozhko Ja.G. Izuchenie vlijanija ingibitorov protonnoj pompy na razvitie gipomagniemii u pacientov s paroksizmal'noj formoj fibrilljacii predserdij na fone vegetativnoj disfunkcii si-nusovogo uzla, v kn. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2019. T. 15. № 6. S. 840 – 846.