

УДК: 616-003.725:577.15:619

Doi: 10.25005/3078-5022-2024-1-4-442-455

РЕЗЮМЕ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИБАЦИНКАТА: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

У.Р. Раджабов, Г.Ф. Навруззода, Д.У. Раджабова, С.Г. Ёрмамадова

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе, Таджикистан

Цель. Изучение физико-химических, физиологических и биологических свойств синтезированного координационного соединения дибацинката.

Материал и методы. Проведён синтез координационного соединения цинка с дибазолом. Установлены состав и структура с помощью ИК-спектроскопии, элементного анализа и дериватографии. Изучена токсичность и эффективность препарата в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Результаты. Установлено, что соединение обладает выраженными антимикробными и противогрибковыми свойствами, а также высокой терапевтической активностью при лечении псориаза.

Заключение. Дибацинкат - перспективный препарат для лечения инфекционных и кожных заболеваний.

Ключевые слова: дибацинкат, координационные соединения, ИК-спектроскопия, псориаз, антимикробная активность.

Для цитирования: Раджабов У.Р., Навруззода Г.Ф., Раджабова Д.У., Ёрмамадова С.Г., Физико-химические свойства дибацинката: клинико-экспериментальное исследование. Наука и образование. 2024;1(4): 442-455. <https://doi.org/10.25005/3078-5022-2024-1-4-442-455>

ХУЛОСА

ХУСИЯТҲОИ ФИЗИКАВИЮ КИМИЁВИИ ДИБАСИНКАТ: ОМУЗИШИ КЛИНИКӢ ВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛӢ

У.Р. Раҷабов, Г.Ф. Навруҷзода, Д.У. Раҷабова, С.Г. Ёрмамадова

Кафедраи кимияи фармасевтӣ ва захрииносии Муассисаи давлатии таълимии "ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино", Душанбе, Тоҷикистон

Мақсад. Омӯзиши хосиятҳои физико-химиявӣ, физиологӣ ва биологӣ дар ҳамоҳангии синтезшудаи кобалтии дибасинкат.

Мавод ва усулҳо. Синтези ҳамоҳангии кобалт ва дибазол баргузор гардид. Таркиб ва сохтори он бо истифодаи спектроскопияи ИК, таҳлили элементи ва дериватография муайян карда шуд. Токсикат ва самаранокии дору дар таҷрибаҳои *in vitro* ва *in vivo* омӯзиш карда шуданд.

Натиҷаҳо. Муайян карда шуд, ки ҳамоҳангӣ дорои хосиятҳои антимикробӣ ва зиддизамбуругӣ мебошад, инчунин фаъолияти терапевтӣ дар давои псориаз хеле баланд аст.

Хулоса. Дибасинкат як доруи муваффақ барои даво кардани бемориҳои сироятӣ ва пӯст мебошад.

Калимаҳои вожавӣ: дибасинкат, ҳамоҳангии кобалт, ИК-спектроскопия, псориаз, фаъолияти антимикробӣ.

ABSTRACT

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF DIBAZINCATE: CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY

Rajabov U.R., Navruzoda G.F., Radjabova D.U., Yormamadova S.G.

Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry State Educational Institution "Avicenna Tajik State Medical University", Dushanbe, Tajikistan

Objective. To study the physicochemical, physiological, and biological properties of the synthesized coordination compound of dibatsinkat.

Materials and Methods. The synthesis of the zinc coordination compound with dibazole was carried out. The composition and structure were determined by IR

spectroscopy, elemental analysis, and derivatography. The toxicity and efficacy of the drug were studied in vitro and in vivo experiments

Results. *It was found that the compound has pronounced antimicrobial and antifungal properties, as well as high therapeutic activity in the treatment of psoriasis.*

Conclusion. *Dibatsinkat is a promising drug for the treatment of infectious and skin diseases.*

Keywords: *dibatsinkat, coordination compounds, IR spectroscopy, psoriasis, antimicrobial activity.*

Актуальность. Синтез новых лекарственных средств, использование синергидных сочетаний, применение противобактериальных веществ с препаратами, способствующими проникновению в ткани и более длительной циркуляции в организме антибиотических веществ, использование средств, повышающих защитные силы организма способствуют решению проблемы возникновения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам.

Важнейшими направлениями научных исследований являются совершенствование и разработка высокоэффективных комплексных химиопрофилактических и терапевтических препаратов, применение которых уменьшает распространение болезней и снижает до возможного минимума наносимые ими потери.

Кроме того, производные азолов представляют большой интерес при разработке и внедрении иммуностимуляторов, повышающих резистентность организма. Поэтому исследование и изучение фармакологических свойств новых координационных соединений - производных азолов представляют большую практическую ценность.

Цель данной работы является изучение физико-химических, физиологических и биологических свойств синтезированного координационного соединения дибацинката, изыскание новых более эффективных средств для лечения кожных болезней, проведение лабораторных и полевых испытаний.

Материал и методы исследования. Синтезированы координационные соединения цинк с дибазолом. При этом, для нахождения оптимальных условий выделения комплексов с заранее заданными физико-химическими и биологическими свойствами, были использованы результаты оксредметрических исследований комплексообразования металлов в водных растворах азолов [1, 2]. Полученные координационные соединения дибацинкат активным компонентом которых являются металл – комплексообразователь цинк и координированный лиганд, дибазол имеют следующий состав: $[Zn_2Db_2(OH)_2(H_2O)_6]SO_4$ где L- дибазол [2-4]. Состав синтезированных координационных соединений установлен методами элементного анализа, ИК – спектроскопией. Безвредность комплексов изучена и показана в соответствии с «Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов» [5, 6]. Противомикробную и противогрибковую активность препаратов определяли методом серийных двукратных их разведений в МПБ. Использовали суспензии односуточных тест-культур (музейные штаммы и изоляты *E. coli*, *S. dublin*, *P. multocida*, *Pr. vulgaris*, выделенные от больных диареей телят в животноводческих хозяйствах РТ) в изотоническом растворе хлорида натрия в количестве 2×10^8 м.к. в 1 мл. Концентрацию соединения, которая вызывала задержку роста культуры (прозрачный бульон), считали минимальной бактериостатической (МБсК). При пересеве на МПА определяли минимальную бактерицидную концентрацию (МБцК), которая вызывала гибель микроорганизмов

(отсутствие роста в течение 48 – 72 ч). Параллельно изучались контрольные варианты МПБ и МПА без препарата.

Клинические исследования по изучению эффективности дибацинката были проведены на отдельных больных псориазом совместно с сотрудниками кафедры дерматовенерологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино под руководством кандидата медицинский наук, доцента Дадабаева Рахима Дадабаевича.

Результаты и их обсуждение

Для качественного и количественного определения синтезированных комплексов использованы результаты элементного анализов, дериватографии рентгенографии, УФ, ИК спектроскопий. Совместный анализ всех данных показал, что полученные координационные соединения имеют приведенный выше состав. При этом учитывалось, что поглощение веществами электромагнитного излучения с длиной волны, соответствующей ближней УФ-области, обусловлено переходом электронов из основного состояния на более высокие энергетические уровни, поэтому полученные спектры характеризуют состояние молекулы вещества в различных молекулярных орбиталях.

Инфракрасные спектры дибазола, дибацинката в интервале частот от 4000 до 400 см^{-1} были получены для определения функциональных групп исследуемых лигандов, участвующих в комплексообразовании с ионами цинка.

На ИК-спектрах (рис.1-3) исследованных соединений обнаружены полосы поглощения, характерные для монозамещенного бензольного кольца, метиленовой группы и гетероциклической системы. Сдвиг или исчезновение характерных полос поглощения в ИК- спектрах дибацинката по сравнению со спектрами сульфата цинка и дибазола свидетельствует об участии конкретных функциональных групп в образовании координационных соединений. Например, полосы поглощения в областях 1619 - 1624 см^{-1} характеризуют

валентные колебания связи $C=N$ сопряженной ароматической системы. После образования координационных соединений происходит ее сдвиг с 1624 см^{-1} в ИК -спектре дибазола до 1523 см^{-1} в ИК-спектрах дибацинката. Это свидетельствует об участии в образовании координационных соединений пиридинового атома азота $C=N$. Участие пиридинового атома азота в образовании химической связи сопряженной ароматической системы происходит за счет наличия не- поделенной электронной пары.

Таким образом, показано, что координационная связь между ионом цинка с дибазолом осуществляется за счет пиридинового атома азота.

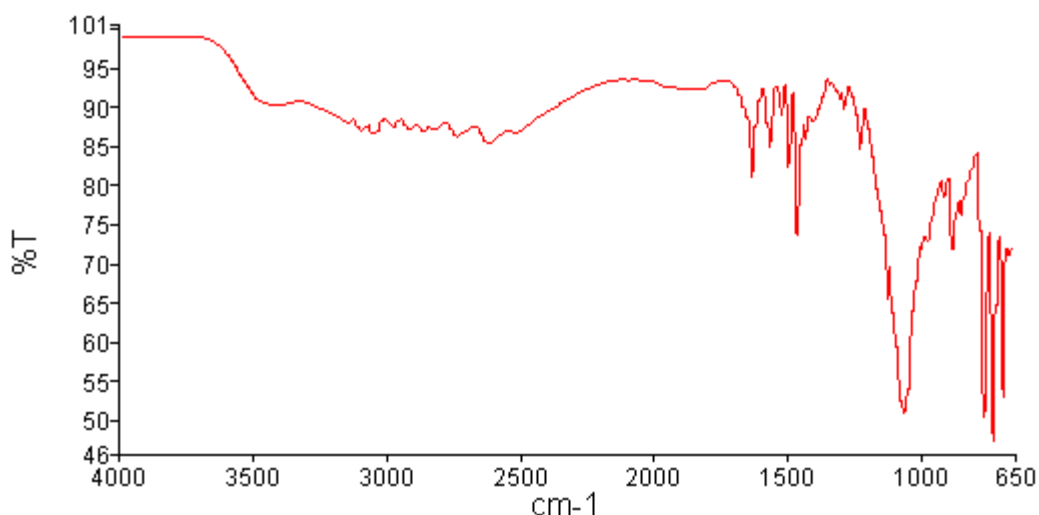
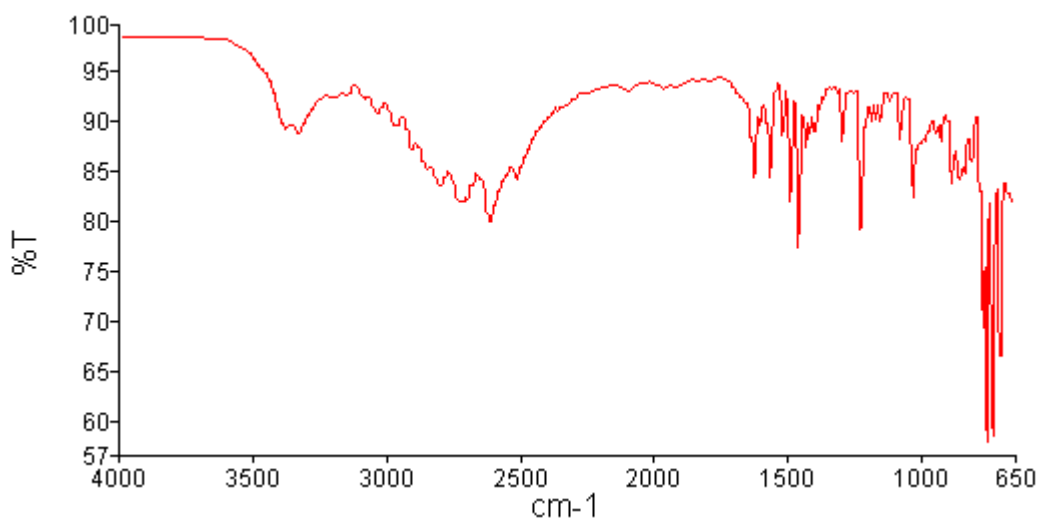
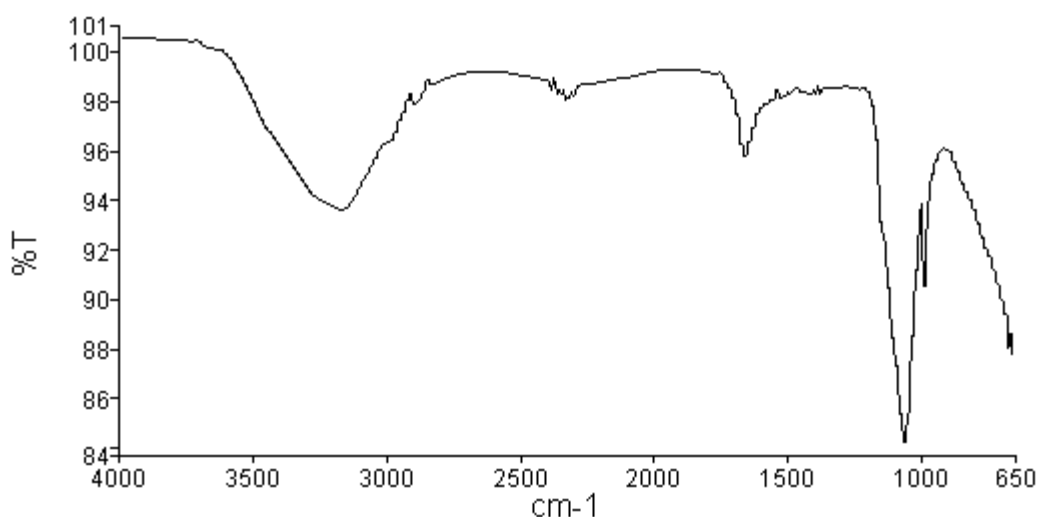


Рис. 1. ИК спектр дибацинката при 4000 см^{-1} - 650 см^{-1}

Рис. 2. ИК спектр дибазола при 4000 cm^{-1} - 650 cm^{-1} Рис. 3. ИК спектр цинк сульфата при 4000 cm^{-1} - 650 cm^{-1}

Синтезированный координационный соединения дибацинкат изучены как лекарственный препарат в качестве антибактериального, антигрибкового, средств для лечения болезней вызываемых дерматофитозам. В этом направлении нами исследованы безвредность, токсичность и терапевтическая активность соединений.

По результатам токсикологических исследований были определены токсические дозы (LD_{00} , LD_{50} , LD_{100}) препарата (таблица 1).

Таблица 1. Токсичность дибацинката

Летальная доза, мг/кг	$LD_{33,3}$	LD_{50}	LD_{100}
	1200	2500	3500

Как показывают результаты опытов и данные представленной таблицы разработанная соединения практически безвредны, и является малотоксичными как для лабораторных, так и стационарных и амбулаторных больных. Под наблюдением находились 30 больных псориазом в возрасте от 16 до 65 лет, мужчин было 20, женщин -10. Первый тип псориаза встречался у 18 и второй - у 12 больных. Стационарная стадия заболевания наблюдалась у 25, регрессирующая у 5 больных. У 8 больных процесс носил распространённый характер, у 22 - локализованный. Большинство больных (63,3%) имели ладонно-подошвенную и ограниченную форму заболевания. Больные отмечали от 2 до 4 обострений в год с периодами ремиссии в среднем 3-4 мес, а у некоторых из них высыпания имели стабильный характер.

“Дибацинкат” наносили 3 раза в день на поражённые участки кожи в течении 30 дней. Эффективность лечения определяли по динамике индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Оценивались следующие клинические исходы:

Клиническое ухудшение - появление новых элементов. Без изменений- снижение шкалы PASI на 10-30% от исходного уровня. Незначительное клиническое улучшение- снижение шкалы PASI на 31-50% от исходного уровня. Клиническое улучшение - снижение шкалы PASI на 51-75% от исходного уровня. Значительное клиническое улучшение - снижение шкалы

PASI на 76-95% от исходного уровня. Выздоровление (клиническая ремиссия) - снижение шкалы PASI на 96-100% от исходного уровня.

Подсчет баллов по PASI производили до и после лечения. В динамике лечения имевший место зуд кожи у пациентов стал менее интенсивным, а затем полностью исчез: у 3 больных на 6 день лечения, а у 6 на 10 день лечения. Регресс псориазных высыпаний начался с 10-го дня у 80% больных. Уменьшение и разрешение эритемы отмечено в среднем на 10 сутки лечения. Эффективность лечения не зависела от размеров элементов. Рассасывание начиналось в основном равномерно по всей площади элементов. Следует отметить, что на коже туловища элементы рассасывались быстрее, чем на других участках кожного покрова. Под влиянием проведенной терапии индекс PASI достоверно ($p < 0,01$) снизился ($20,3 \pm 3,9$ против $8,3 \pm 1,1$).

В результате лечения клиническая ремиссия достигнута у 6 (20%), значительное улучшение у 14 (46,7 %), улучшение у 8 (26,7%) и незначительное улучшение у 2 (6,7 %) больных.

За больными велось клиническое наблюдение с учётом длительности болезни, выздоровления. Результаты исследования до и после лечения показывают о положительном эффекте дибацинката больным псориазом.

Вывод. Таким образом, на основе синтезированного координационного соединения цинка разработан новый лекарственный препарат дибацинкат являющийся высокоэффективным лекарственным препаратом для профилактики и лечения инфекционных болезней.







Литература

1. Раджабов УР, Рахимова ММ, Саттори ИТ, Сатторов НР, Юсупов ЗН. Синтез, идентификация и биологические свойства координационных соединений Fe (II) и Cu (II) с азолами. *Естественные и технические науки*. 2011;3:57-62.
2. Раджабов УР, Рахимова ММ, Юсупов ЗН. Имидазольные и бензимидазольные комплексы железа. *Естественные и технические науки*. 2011;3:63-70.
3. Раджабов УР, Рахимова ММ, Юсупов ЗН. Координационные соединения железа с азолами как катализаторы процессов жидкофазного окисления серосодержащих соединений молекулярным кислородом. *Естественные и технические науки*. 2011;3:71-79.

4. Раджабов УР, Ёрмамадова СГ, Шарипов ИХ. Биологические свойства азольных координационных соединений Fe Cu и Zn. *Вест. ТНУ*. 2013;1/1(102):95-101.
5. Ветеринарные препараты: справочник (сост. ЛП. Маланин [и др.]): *под ред. АД. Третьякова*. 1988:319.
6. Ершов ЮА, Плетенева ТВ. Механизмы токсического действия неорганических соединений. *М.: Медицина*, 1989:267.

REFERENCES

1. Radzhabov UR, Rakhimova MM, Sattori IT, Sattorov NR, Yusupov ZN. Sintez, identifikatsiya i biologicheskiye svoystva koordinatsionnykh soyedineniy Fe (II) i Cu (II) s azolami [Synthesis, identification and biological properties of Fe (II) and Cu (II) coordination compounds with azoles]. *Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki - Natural and technical sciences*. 2011;3:57-62.
2. Radzhabov UR, Rakhimova MM, Yusupov ZN. Imidazol'nyye i benzimidazol'nyye komplekсы zheleza [Imidazole and benzimidazole complexes of iron]. *Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki - Natural and technical sciences*. 2011;3:63-70.
3. Radzhabov UR, Rakhimova MM, Yusupov ZN. Koordinatsionnyye soyedineniya zheleza s azolami kak katalizatory protsessov zhidkofaznogo okisleniya serosoderzhashchikh soyedineniy molekulyarnym kislorodom [Coordination compounds of iron with azoles as catalysts for liquid-phase oxidation of sulfur-containing compounds with molecular oxygen]. *Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki - Natural and technical sciences*. 2011;3:71-79.
4. Radzhabov UR, Yormamadova SG, Sharipov IKH. Biologicheskiye svoystva azol'nykh koordinatsionnykh soyedineniy Fe Cu i Zn [Biological properties of azole coordination compounds Fe Cu and Zn]. *Vest. TNU*. 2013;1/1(102):95-101.

5. Veterinarnyye preparaty: spravochnik [Veterinary drugs: reference book] (sost. LP. Malanin [i dr.]): pod red. AD. Tret'yakova - (compiled by LP Malanin [et al.]): edited by AD Tretyakov. 1988:319.
6. Yershov YUA, Pleteneva TV. Mekhanizmy toksicheskogo deystviya neorganicheskikh soyedineniy [Mechanisms of toxic action of inorganic compounds]. M.: Meditsina - Medicine, 1989:267.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует

Адрес для корреспонденции

Раджабов Умарали Раджабович, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Тел.: +992-935651155

Поступила 28.12.24

Принята в печать 27.02.25