

Вивчення оптичної активності розчинів декстрану та його комплексів з іонами металів

С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет, кафедра управління якістю
Харків, Україна

Метою дослідження було вивчення оптичної активності розчинів декстрану та продуктів його взаємодії з іонами двохвалентних металів: Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} . Доведено, що величини кутів обертання не залежать від рН розчинів декстрану, що підтверджує відсутність конфірмаційних переходів в умовах, що нами вивались. Встановлено, що різниця кутів обертання декстрану в присутності іонів металу для різних іонів однакова за величиною та знаком, а також структура координатного вузла не залежить від природи приєднаного до молекули декстрану іону металу.

Ключові слова: оптичне обертання, декстран, іони металів, кут обертання.

ВСТУП

Як відомо, вітаміни і мікроелементи містяться в організмі людини у вкрай малих кількостях, але відіграють дуже важливу роль у всіх біохімічних процесах, таких як: цикл Кребса, окислювально-відновні реакції, а також клітинне диференціювання, механізми імунної відповіді, забезпечення гомеостатичної постійності. Вони є есенціальними (необхідними) для людини на всіх етапах її розвитку та життя. Недолік цих речовин може призвести до катастрофічних наслідків для дорослого і, особливо, для дитячого організму, оскільки вітаміни і мікроелементи необхідні для всіх життєво важливих органних систем — нервової, ендокринної, статевої тощо [1, 2, 8, 9].

Отже, актуального значення для профілактики та лікування мікроелементної недостатності набуває розробка нових комплексних препаратів. Основними вимогами до таких препаратів є висока біодоступність, пролонгованість дії, достат-

ня стійкість і стабільність при зберіганні. Новий комплексний лікарський препарат для терапії мікроелементної недостатності повинен мати ряд переваг перед тими, що вже існують, і проявляти фармакологічну дію відразу в декількох напрямках: підвищувати суспензійні властивості крові, зменшувати її в'язкість, сприяти відновленню кровообігу в дрібних капілярах, запобігати й усувати агрегацію формених елементів крові, а також володіти антианемічною дією [4, 6, 7, 10].

Препарати декстрану та його розчини застосовуються в медицині вже протягом 50 років, але інтерес до створення нових лікарських засобів на їх основі в останні роки зростає. Особлива перспективна область застосування розчинів декстрану — введення з його допомогою в організм людини мікроелементів. Вельми перспективними для лікування і профілактики мікроелементної недостатності є комплексні сполуки декстрану з іонами металів. На їх основі можна отримувати ряд з'єднань, що містять різні елементи, і можна використовувати їх як кровозамінники та одночасно як постачальники мікроелементів. Тому представляє значний інтерес поглиблені дослідження реакцій утворення макромолекулярних комплексів декстрану з метою створення на їх основі нових комбінованих лікарських засобів для використання їх при різних формах мікроелементної недостатності [5, 6, 8, 9].

Метою дослідження було вивчити оптичну активність розчинів декстрану та продуктів його взаємодії з іонами металів. Дослідження проводили з метою вивчення їх будови, рівноваги та визначення міст координації металу на макромолекулі декстрану. Обертна здатність вивчалася в залежності від рН середовища з урахуванням можливих конфірмаційних змін у розчинах [3].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були розчини декстрану, які містять або не містять іони металів:

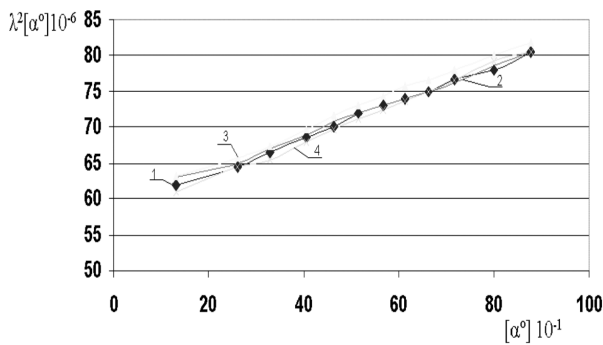


Рис. 1. Оптичне обертання розчинів декстрану: 1 – розчин декстрану; 2 – розчин декстрану із сульфатом натрію (рН=6,0); 3 – розчин декстрану з їдким натром (рН=10,0); 4 – розчин із сульфатом натрію та їдким натром (рН=10,1).

Zn²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Cu²⁺. Для експерименту використовувалися солі металів: ZnSO₄*7H₂O, MnSO₄*5H₂O, CuSO₄*5H₂O, CoSO₄*6H₂O, кваліфікації «х.ч.» або «ч.д.а.». Дослідження з підбору умов отримання стійких водних розчинів, які містили продукти взаємодії декстрану з іонами металів, проводили в діапазоні рН 2-13. Серії розчинів, що досліджувалися, відрізнялися на ~0,5 од. рН і готувалися шляхом змішування вихідних розчинів при постійному перемішуванні. Умови підбирали таким чином, щоб розчини містили однакоvu кількість полісахаридів, один і той же об'єм розчину Na₂SO₄ (для створення іонної сили μ=0,1) та максимально можливу кількість солей металів, які утримуються декстраном у всьому діапазоні рН. Було встановлено, що гомогенність розчинів зберігається в межах рН від 2

ТАБЛИЦЯ 1

Результати вивчення дисперсії оптичного обертання декстран-цинкового розчину

λ, нм	α° розчин	α° розчинник	Δα	[α°]
600	36,5496	35,1338	1,4158	174,7663
595	36,5761	35,1348	1,4413	177,9140
589	36,6013	35,1347	1,4666	181,0371
580	36,6419	35,1384	1,5035	185,5920
560	36,7419	35,1425	1,5994	197,4299
540	36,8621	35,1443	1,7178	212,0452
520	37,0068	35,1444	1,8624	229,8946
500	37,1756	35,1442	2,0314	250,7560
480	37,3812	35,1455	2,2357	275,9748
460	37,5882	35,1448	2,4434	301,6132
440	37,8538	35,1425	2,7113	334,6828
420	38,1576	35,1432	3,0144	372,0975
400	38,5298	35,1432	3,3866	418,0419
380	38,9934	35,1447	3,8487	475,0835
340	40,1937	35,1432	5,0505	623,4337
320	41,0240	35,1428	5,8812	725,9753
300	42,1543	35,1423	7,0120	865,5612

до 11-13, при суворому дотриманні послідовності зливання вихідних розчинів.

Обертну здатність вивчали на спектрополяриметрі в спектральному діапазоні 300-600 нм, використовуючи п'ятисантиметрову поляриметричну трубку [3]. На круговому поляриметрі вимірювали кути обертання з натрієвою та ртутною лампою в десятисантиметровій трубці. За отриманими даними розраховували питоме [αε], молекулярне обертання [με] та обертання, яке приходить на одну ланку полісахариду [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Попередньо були вивчені криві дисперсії оптичного обертання розчинів декстрану в кислому та лужному середовищі з додаванням та без додавання натрію сульфату. Отримані дані представлені на рис. 1.

Була отримана пряmlinійна залежність λ²[αε]=f([α]), яка характеризує розчини як системи з елементами асиметрії однорідного характеру, що складають єдину причину оптичної активності. Це вказує на однорідність системи як стереохімічну, так і структуральну.

Отже, в умовах, що вивчалися, ланцюги макромолекул декстрану залишаються звернутими у вигляді клубка, а монотріні глюкопіранозні ланки знаходяться в конформації С1.

Була вивчена залежність оптичного обертання розчинів декстрану від рН, а також кути обертання розчинів декстрану в діапазоні рН від 2 до 12 при двох фіксованих довжинах хвиль (589 нм та 436 нм). Вимірювання проводили відразу по приготуванні розчинів та через добу. Величини кутів обертання не залежать від рН розчинів декстрану, що підтверджує відсутність конфірмаційних переходів в умовах, що вивчалися.

Дані, отримані при вивченні дисперсії оптичного обертання декстрану, які містять іони ме-

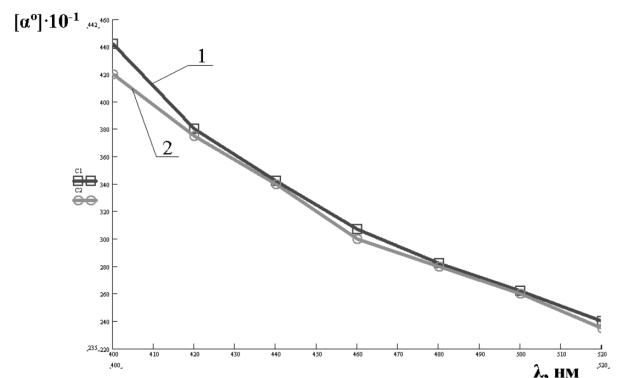


Рис. 2. Криві розчинів декстрану, які містять іони міді: C_{Cu}²⁺ – 1,0*10⁻² моль/л (1); C_{Cu}²⁺ – 5,0*10⁻³ моль/л (2) при рН 10,8.

ТАБЛИЦЯ 2

Залежність оптичного обертання декстран-мідних комплексів від довжини хвилі при рН=10,8 (концентрація декстрану – 1,62 г/100 мл, концентрація міді – $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

λ , нм	α° розчин	$[\alpha^\circ]$	$-\Delta$ [m]
500	2,09	258,0	0,2
480	2,28	281,0	5,9
460	2,47	504,0	7,5
440	3,70	333,7	12,8
420	2,97	336,8	17,6
400	3,28	404,9	21,8

талів (Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+}), наведені в табл. 1 на типовому прикладі декстран-цинкового розчину.

У слабкислому середовищі (рН=5-6), де відсутнє комплексоутворення, криві, отримані по всьому інтервалу довжини хвиль від 300 до 600 нм, досить плавні та мають нормальний характер. Дисперсія оптичного обертання лужних розчинів декстрану, які містять іони Mn^{2+} , із-за їхньої глибокого забарвлення вивчалася тільки у вузькому спектральному діапазоні 425-600 та 500-600 нм відповідно. Криві, зняті для кожного металу в слабкислому та лужному середовищі, практично не відрізнялися один від одного. Це показано на прикладі декстран-мідних розчинів на рис. 2.

Відсутність помітних відмінностей у ході кривих слабкислих та лужних розчинів, які містять іони металів, пояснюється, вірогідно, тим, що в умовах проведення дослідів декстран здатен настільки зв'язувати малу кількість іонів металів, що метод оптичної активності в цих умовах виявляється малочутливим. Збільшення концентрації металу в лужному розчині призводило до помітної різниці у ході кривих в області 400-500 нм, як це видно з рис. 2. Розраховані значення в цих розчинах були негативними, їх абсолютне значення закономірно зростало зі зменшенням довжини хвилі. Отримані дані наведені в табл. 2.

Представляло інтерес з'ясувати вплив природи іонів металів на оптичну активність глюкопіранозних ланок макромолекул декстрану. При формуванні макромолекулярних комплексів ці іони можуть виступати як нові асиметричні центри та впливати на абсолютну конформацію оптичної активності макромолекули декстрану. Із цією метою на поляриметрі були виміряні кути обертання (α) розчинів, які містили одну й ту ж кількість полімеру, а також іонів різних металів. При збільшенні концентрації полімеру та іонів металу отримували також чітку залежність значення Δ [m] від рН середовища. По мірі збільшення рН абсолютне значення Δ [m] зростало з посиленням про-

ТАБЛИЦЯ 3

Залежність оптичного обертання комплексів декстрану від рН при $\lambda=436$ нм (концентрація декстрану – 5 г/л, концентрація іонів металу – $1,5 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Me ²⁺	рН	α°	$[\alpha^\circ]$	Δ [m] ^o
Cu ²⁺	4,8	17,7±0,2	354±3	42±9
	10,6	16,55±0,03	331±1	
Zn ²⁺	4,7	17,8±0,2	356±3	37±13
	10,6	16,7±0,03	334±1	
Co ²⁺	4,7	17,7±0,3	356±3	42±8
	10,8	16,7±0,2	331±1	
Mn ²⁺	5,0	17,8±0,1	356±3	44±7
	10,7	16,55±0,1	330±1	

цесів комплексоутворення. Результати вимірювань наведені в табл. 3.

З наведених у табл. 3 даних видно, що в інтервалі погрішностей різниця кутів обертання декстрану в присутності іонів металу для різних іонів однакова за величиною та знаком. Природа іонів металів, зв'язаних з декстраном, також мало впливає на хід кривих. Саме це дає підставу зробити висновок, що структура координатного вузла не залежить від природи приєднаного іону металу.

Результати досліджень, наведені в табл. 1-3, свідчать про те, що абсолютна величина змін зростає зі зменшенням довжини хвилі та зі зростанням рН, тобто з посиленням процесу комплексоутворення.

Отже, іони металів, що вивчалися, утворюють комплекси з декстраном у вигляді п'ятичленних циклів з координацією в 2-го або 3-го атома вуглецю глюкопіранозної ланки. Реакції комплексоутворення проходять, вірогідно, на небагаточисленних та стерічно більш доступних іономірних ланках у бокових відгалуженнях макромолекул полісахариду.

ВИСНОВКИ

Доведено, що величини кутів обертання не залежать від рН розчинів декстрану, що підтверджує відсутність конфірмаційних переходів в умовах, які вивчалися.

Показано, що різниця кутів обертання декстрану в присутності іонів металу для різних іонів однакова за величиною та знаком. Структура координатного вузла не залежить від природи приєднаного до молекули декстрану іону металу.

Встановлено, що реакції комплексоутворення декстрану з іонами металів, що вивчалися, проходять на стерічно більш доступних іономірних ланках у бокових відгалуженнях макромолекул полісахариду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Эколого-биогеохимические факторы и здоровье человека / Н.А.Агаджанян, В.Л.Сусликов // Экология человека. — 2000. — №1. — С. 3-5.
2. Барашков Г.К. Краткая медицинская бионеорганика / Г.К.Барашков. — М.: Медицина, 1999. — 62 с.
3. Державна фармакопея України / Держ. підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: Рирег, 2001. — 531 с.
4. Авцин А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П.Авцин, А.А.Жаваронков, М.А.Риш. — М.: Медицина. — 1991. — 496 с.
5. Плетенева Т.В. Гомеопатические лекарственные средства неорганической природы: за и против / Т.В.Плетенева, О.С.Суздаева, А.В.Сыроешкин // Фармация. — 2002. — №6. — С. 35-39.
6. Ремизов А.Н. Медицинская и биологическая физика. — 3-е изд., испр. / А.Н.Ремизов. — М.: Высшая школа, 1999. — 156 с.
7. Cowan Jams A. Inorganic biochemistry: an introduction / A. Jams Cowan. — Wiley-Vch., 1997. — 620 p.
8. Dextran bibliography. — ed. by A.Jeanes, Wash. — 1978; Walker G.J., «Internet Rev. of Biochem.», Biochemistry of Carbohydrate, v. 16, Balt. — 1998. — P. 75-126.
9. Pharaoh P., Connolly K. // Developmental Medicine and Child Neurology. — 1995. — Vol. 38. — P. 464-469.
10. Delange F., Lecomte P. // Drug Safety. — 2000. — Vol. 22. — №2. — P. 89-95.

С.М.Коваленко. Изучение оптической активности растворов декстрана и его комплексов с ионами металлов. Харьков, Украина.

Ключевые слова: оптическое вращение, декстран, ионы металлов, угол вращения.

Целью исследования было изучить оптическую активность растворов декстрана и продуктов его взаимодействия с ионами двухвалентных металлов: Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} . Доказано, что величины углов вращения не зависят от pH растворов декстрана, что подтверждает отсутствие переходов конформаций в изучаемых условиях. Установлено, что разница углов вращения декстрана в присутствии ионов металла для разных ионов одинакова по величине и знаку, а также структура координационного узла не зависит от природы присоединенного к молекуле декстрана иона металла.

S.N.Kovalenko. Study of optical activity of dextran solution and its complexes with the ions of metals.

Key words: optical rotation, dextran, ions of metals, corner of rotation.

The purpose of research was a study of optical activity of dextran solutions and products of its co-operating with the ions of metals: Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} . It is proved that the sizes of corners of rotation do not depend on pH solutions of dextran that confirms absence of transitions in the terms studied by us. It is set that the difference of corners of rotation of dextran in presence the ions of metal for different ions is identical on a size and sign, and also the structure of co-ordinating knot does not depend on nature of the ion of metal added to the molecule of dextran.

Надійшла до редакції 11.03.2010 р.