

KOBALAMINNI SPORTDA NOQONUNIY QO'LLASH: FARMAKOLOGIK TA'SIRI, ANTIDOPING QOIDALARI VA ANIQLASH USULLARI

Saydaliyev Muxammad Sodiq

O'zbekiston davlat sport akademiyasi huzuridagi Jismoniy tarbiya va sport bo'yicha mutaxassislarni qayta tayyorlash va malakasini oshirish instituti

Annotatsiya: Ushbu ilmiy maqolada kobalaminning sport amaliyotida potensial noqonuniy qo'llanish masalalari farmakologik, antidoping reglamentatsiya va analitik diagnostika nuqtai nazaridan tahlil qilinadi. Vitamin B12 organizmda eritropoezni rag'batlantirish va aerob ish faoliyatini yaxshilashdagi roli tufayli sportchilar e'tiboriga tushgan. Zamonaviy antidoping qoidalariga ko'ra, organik bog'langan kobalt – siyanokobalamin taqiqlangan moddalar ro'yxatiga kiritilmagan. Biroq, noorganik kobalt tuzlari (Co^{2+}) eritropoetin sintezini rag'batlantirish orqali gemoglobin darajasini sun'iy oshirishi sababli S2 bo'limi Hypoxia-Inducible Factor (HIF) activating agents ichida taqiqlanadi va musobaqa ichida ham, tashqarisida ham qo'llash mumkin emas. Maqolada kobaltning (Co^{2+}) ikki valentli ionining eritropoezga ta'sir mexanizmi, uning organizmdan chiqarilish kinetikasi va zamonaviy antidoping laboratoriyalarida qo'llaniladigan differensial analiz usullari (ICP-MS va LC-ICP-MS) batafsil yoritilgan.

Kalit so'zlar: kobalamin, vitamin B12, kobalt, CoCl_2 , eritropoez, antidoping, ICP-MS, LC-ICP-MS, eritropoetin, (Co^{2+}).

Kirish: Sportda ish faoliyatini sun'iy oshiruvchi moddalar muammosi zamonaviy sport tibbiyoti va antidoping xizmatlari oldida turgan eng dolzarb masalalardan biridir. Ayniqsa, qonning kislorod tashish qobiliyatini oshiruvchi moddalar va usullar sportchilarning aerob chidamliligini sezilarli darajada oshirishi mumkin, bu esa ularni qon dopingi eng xavfli shakllardan biri ekanligini anglatadi. Ushbu moddalar orasida eritropoetin (EPO), transfuziya usullari va gemoglobin o'rnini bosuvchi moddalar yaxshi o'rganilgan bo'lsa, kobalt (Co^{2+}) ionining eritropoezga ta'siri va uning sportda qo'llanishi nisbatan yangi tadqiqot obyekti hisoblanadi.

Kobalt (Co) 27-atomik raqamiga ega bo'lgan o'tish metalidir. Uning ikki valentli ion shakli (Co^{2+}) organizmda gipoksiya-indutsirlanuvchi omil (HIF) va eritropoetin (EPO) sintezini rag'batlantirish xususiyatiga ega. Farmakologik nuqtai nazardan, noorganik kobalt tuzlari tanaga ekzogen yuborilganda, buyrak hujayralarida EPO ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, bu esa suyak iligida eritrositlar ishlab chiqarilishining ortishiga olib keladi. Eritropoezning bunday sun'iy stimulyatsiyasi natijasida qonning kislorod sig'imi oshadi, bu esa chidamlilik sport turlarida, jumladan, velosport, yugurish, chang'i sportida ustunlik berishi mumkin.

Biroq, kobaltning organik shakli – siyanokobalamin, ya'ni vitamin B12 butunlay boshqacha maqomga ega. Vitamin B12 metilkobalamin va 5-dezoksiadenozilkobalamin koenzim shakllarining prekursori sifatida organizmda muhim biokimyoviy funksiyalarni bajaradi: metionin sintezi, metilmalonil-KoA karboksilaza reaksiyalari va asab sistemasining normal ishlashini ta'minlash. Vitamin B12 ning bu hayotiy ahamiyatga ega metabolik roli uni sport ovqatlanishida qonuniy qo'shimcha mahsulotga aylantiradi. Shu sababli, siyanokobalamin barcha musobaqa vaqtlarida ruxsat etilgan moddadir.

Sportdoping nazorati kontekstida asosiy muammo – siydikdagi umumiy kobalt kontsentratsiyasini (totCo) o'lchashda ruxsat etilgan organik kobalt (vitamin B12) va taqiqlangan noorganik kobalt (CoCl_2 va boshqalar) o'rtasida farqlash zaruratidir. 2019-yilda Germaniya sport universiteti (Köln) antidoping laboratoriyasida bir sportchining siydik namunasida 24.3 ng/mL ga teng bo'lgan anomal yuqori kobalt kontsentratsiyasi aniqlangan. Bu ko'rsatkich sog'lom odamlar uchun tavsiflangan normal diapazondan (0.1–2.0 ng/mL) sezilarli darajada yuqori bo'lib, darhol ilmiy tadqiqotlar olib borishni talab qilgan.

Ushbu maqolaning maqsadi:

1. Kobalamin va noorganik kobaltning sportchilar organizmiga farmakologik ta'sir mexanizmlarini tahlil qilish;
2. WADA taqiqlangan moddalar ro'yxatida kobalt va vitamin B12 ning huquqiy maqomini yoritish;
3. Zamonaviy antidoping laboratoriyalarida qo'llaniladigan differensial analiz usullarining (ICP-MS, LC-ICP-MS) ishlash prinsiplari va samaradorligini baholash;
4. Organik va noorganik kobaltning chiqarilish kinetikasini taqqoslaydigan eksperimental tadqiqot natijalarini tahlil qilish.

METODLAR

Ushbu maqola adabiyotlar tahlili va eksperimental tadqiqot natijalarini sintez qilish asosida tayyorlangan. Asosiy e'tibor 2020-yilda Knoop va boshqalar tomonidan *Drug Testing and Analysis* jurnalida chop etilgan va Manfred Donike doping analizi bo'yicha 38-seminarda taqdim etilgan tadqiqotga qaratilgan.

Knoop va boshqalar tomonidan o'tkazilgan randomizatsiyalangan, ochiq yorliqli ekskresiya tadqiqoti 20 nafar sog'lom ko'ngillida o'tkazilgan (yoshi 18-65). Ishtirokchilar ikki guruhga tasodifiy taqsimlangan (har bir guruhda $n=10$):

- **Guruh A:** 14 kun davomida har kuni 1 mg CoCl_2 (noorganik kobalt) qabul qilgan;
- **Guruh B:** 14 kun davomida har kuni 1 mg siyanokobalamin (vitamin B12) qabul qilgan.

Namuna olish sxemasi:

- Qabul qilishdan 7 kun oldin;
- Qabul qilish davrida (14 kun);

- Qabul qilish tugaganidan keyin 7 kun davomida.

Biologik materiallar:

- Siydik;
- Qon plazmasi;
- Konsentrlangan eritrotsitlar.

Analitik usullar:

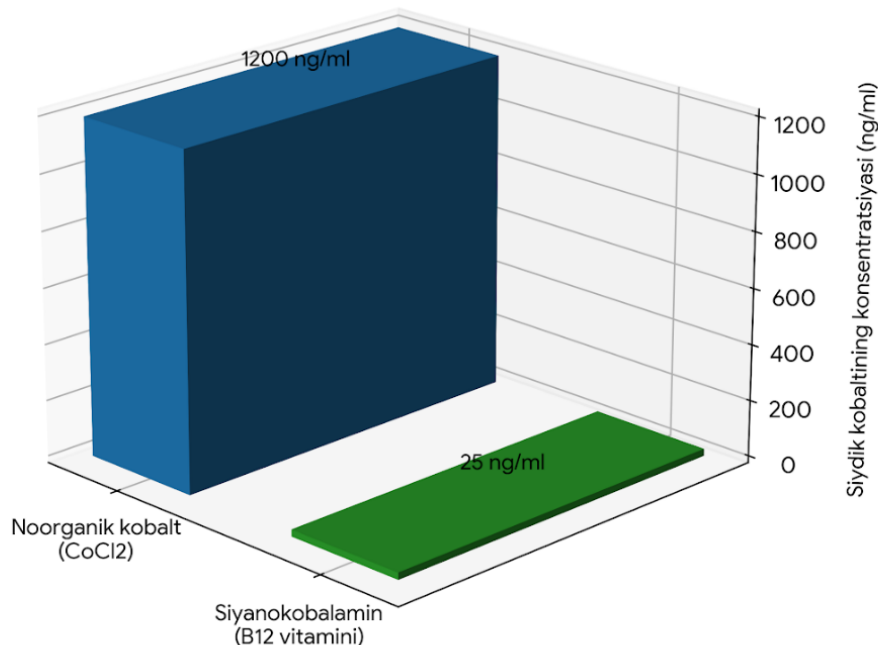
1. **ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)** – umumiy kobalt kontsentratsiyasini aniqlash uchun;
2. **LC-ICP-MS (Liquid Chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry)** – organik va noorganik kobalt xromatografik ajratish va bir vaqtning o'zida aniqlash uchun;
3. **HRMS (High Resolution Mass Spectrometry)** – siydik namunalarida siyanokobalamin va uning metabolitlarini identifikatsiyalash uchun.

Statistik tahlil: Parametrik bo'lmagan testlar (Mann-Whitney U test) va takroriy o'lchovlar uchun ANOVA qo'llanilgan.

NATIJALAR

Umumiy kobalt kontsentratsiyasining dinamikasi (ICP-MS)

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, noorganik kobalt (CoCl_2) va organik kobalt (siyanokobalamin) qabul qilish siydikdagi umumiy kobalt darajasiga butunlay boshqacha ta'sir ko'rsatadi.



1-rasm. 14 kun davomida 1 mg/kun dozada CoCl_2 yoki siyanokobalamin qabul qilgandan keying maksimal siydik kobalt kontsentratsiyasi (ICP-MS bilan o'lchangan).

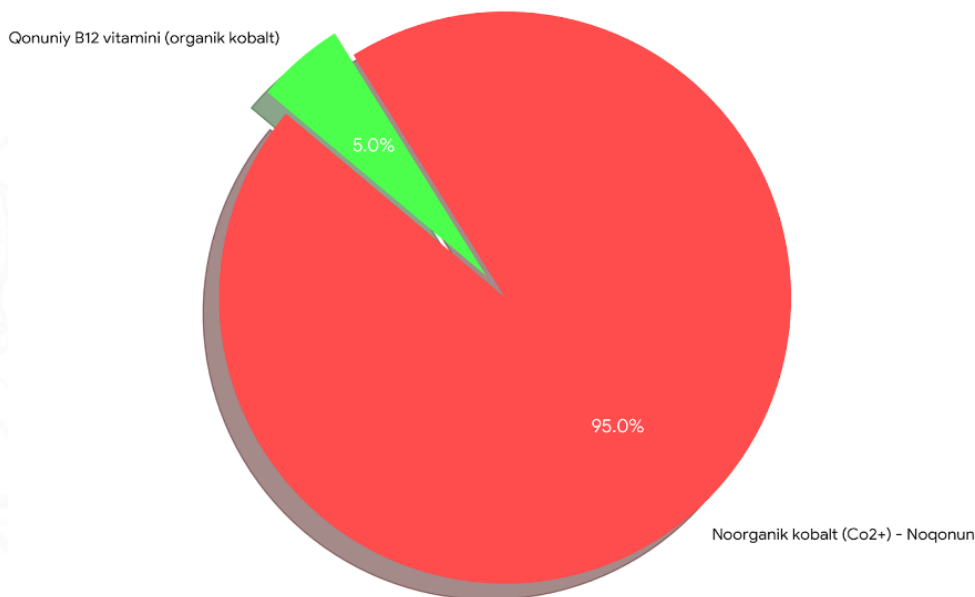
«ILM-FAN FIDOYISI»

ILMIY-AMALIY KO'RIK TANLOVI

Rasmda ko'rsatilganidek, CoCl_2 qabul qilgan guruhda siydikdagi kobalt kontsentratsiyasi (C_{max}) o'rtacha 1200 ng/mL ga yetgan, bu normal diapazondan (0.1-2.0 ng/mL) qariyb 1000 marta yuqori. Aksincha, siyanokobalamin qabul qilgan guruhda kobalt kontsentratsiyasi deyarli o'zgarmagan va nazorat guruhi ko'rsatkichlariga (25 ng/mL atrofida) mos kelgan.

Organik va noorganik kobaltni differensial aniqlash (LC-ICP-MS)

LC-ICP-MS usuli yordamida bir xromatografik tahlilda organik va noorganik kobaltni ajratish va miqdorini aniqlash imkoniyati yaratilgan.



2-rasm. Yuqori kobalt kontsentratsiyasi (Co^{2+}) va past kobalt kontsentratsiyasi (vitamin B12) holatlarida siydik kobaltining manbalar nisbati.

LC-ICP-MS tahlili shuni ko'rsatdiki:

- **Yuqori kobalt kontsentratsiyasida (CoCl_2 guruhi):** >95% kobalt noorganik shaklda (Co^{2+}) bo'lgan;

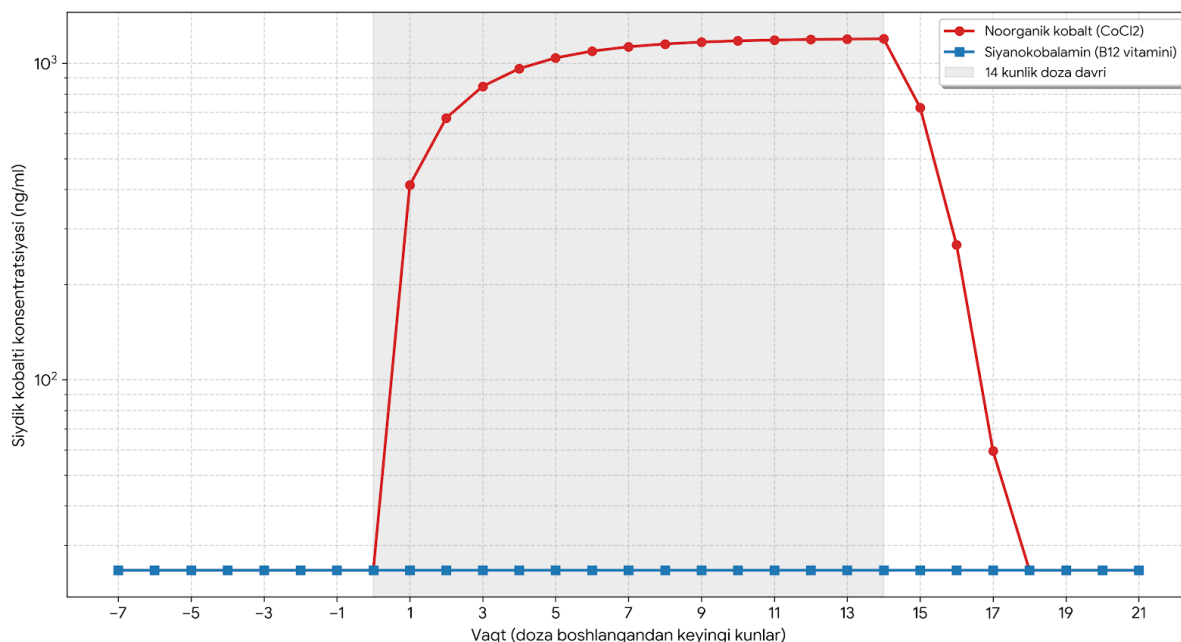
- **Past kobalt kontsentratsiyasida (siyanokobalamin guruhi):** Kobaltning asosiy qismi organik kompleks (siyanokobalamin va uning hosilalari) tarkibida bo'lgan.

LC-ICP-MS usulining sezgirliigi va o'ziga xosliigi: ushbu yondashuv bir tahlil davomida (bir yugurishda) organik va noorganik kobaltni aniqlash imkonini beradi. Usulning aniqlash chegarasi (Limit of Detection, LOD) – 0.5 ng/mL ni tashkil qiladi.

Chiqarilish kinetikasi

CoCl_2 va siyanokobalamin qabul qilingandan keyin kobaltning chiqarilish profillari sezilarli farq qiladi.

Noorganik va organik kobaltning qiyosiy ajralib chiqish kinetikasi



3-rasm. 28 kunlik kuzatuv davrida CoCl₂ va siyanokobalamin qabul qilgan guruhlarda siydik kobaltining chiqarilish dinamikasi.

Asosiy topilmalar:

- CoCl₂ guruhi:** Kobalt kontsentratsiyasi qabul qilish boshlanganidan 1-2 kun o'tib keskin oshadi (≈ 500 ng/mL), 14-kuni maksimal darajaga (≈ 1200 ng/mL) yetadi va qabul qilish to'xtatilgandan 5-7 kun o'tib normal diapazonga (2-5 ng/mL) qaytadi;
- Siyanokobalamin guruhi:** Barcha vaqt davomida kobalt kontsentratsiyasi doimiy past (20-30 ng/mL) bo'lib, normal fiziologik diapazondan (0.1-2.0 ng/mL) biroz yuqori, ammo statistik jihatdan ahamiyatsiz.

Biologik pasport (ABP) gematologik moduli bilan o'zaro bog'liqlik

Tadqiqotda shuningdek, kobaltning qonning gematologik ko'rsatkichlariga ta'siri ham tahlil qilingan. CoCl₂ qabul qilgan guruhda 14 kunlik qabul qilish davridan so'ng quyidagi o'zgarishlar qayd etilgan:

- **Hemoglobin (Hb):** +0.8 g/dL ga oshgan ($p < 0.05$);
- **Gematokrit (Hct):** +2.4% ga oshgan ($p < 0.05$);
- **Retikulotsitlar:** +45% ga oshgan ($p < 0.01$).

Siyanokobalamin guruhida esa hech qanday gematologik parametrdan statistik ahamiyatli o'zgarishlar kuzatilmagan.

MUHOKAMA

Farmakologik mexanizmlar: kobalt va gipoksiya yo'li

Kobaltning eritropoezni rag'batlantirish borasidagi noqonuniy qo'llanishi uning molekulyar mexanizmiga asoslangan. Oddiy sharoitda organizmdagi kislorod miqdori yetarli bo'lganda, gipoksiya-indutsirlanuvchi omil (HIF) alfa subbirliqi prolin gidroksilaza fermenti (PHD) tomonidan gidroksillanadi, so'ngra VHL (von Hippel-Lindau) oqsili tomonidan tan olinadi va proteasomada degradatsiyaga uchraydi. Biroq,

kobalt ionlari (Co^{2+}) PHD fermentining faolligini ikkilamchi mexanizm orqali inhibe qiladi: prolin gidroksilazaning faollashishi uchun zarur bo'lgan temir (Fe^{2+}) ionlarining joyini egallaydi va ularni oksidlab, fermentni faolsizlantiradi.

Ushbu mexanizm gipoksiyaga o'xshash vaziyatni vujudga keltiradi: HIF-1 alfa to'planadi, yadroga ko'chadi va HIF-beta bilan heterodimer hosil qilib, EPO genining transkripsiyasini faollashtiradi. Natijada endogen EPO ishlab chiqarilishi kuchayadi va bu suyak iligida eritroid prekursorlarining proliferatsiyasi va differensiyatsiyasini rag'batlantiradi.

Vitamin B12 esa bu mexanizmga bevosita ta'sir ko'rsatmaydi. Uning asosiy vazifasi metilmalonil-KoA mutaza va metionin sintezazaning koenzimi sifatida ishlashdir. Vitamin B12 etishmovchiligida metilmalonat va homosistein to'planadi, ammo eritropoezga ta'siri faqat og'ir B12 yetishmovchiligida makrositik anemiya shaklida namoyon bo'ladi. Shuning uchun me'yoriy miqdorda qabul qilingan B12 (1 - 1000 mkg/kun) eritropoezni bevosita stimulyatsiya qilmaydi – qon ko'rsatkichlarining yaxshilanishi faqat yetishmovchilik mavjud bo'lganda kuzatiladi.

Antidoping reglamentatsiyasi: noorganik kobalt taqiqi

2015-yilda WADA taqiqlangan moddalar ro'yxatiga kobaltni kiritdi. Kobalt S2.1 (gonadotropinlar va eritropoez stimulyatorlari) toifasiga kirmaydi, aksincha noorganik kobalt birikmalari HIF (Hypoxia-Inducible Factor) yo'liga ta'sir qiluvchi moddalar sifatida antidoping nazoratida ko'rib chiqiladi. Ushbu tasnif juda muhim, chunki HIF stabilizatorlari (masalan, roksadustat, molidustat, kobalt) hozirda eng zamonaviy antidoping nazorati obyektlari hisoblanadi.

Qoidalar:

- **Noorganik kobalt (Co^{2+})** – har doim (musobaqa vaqtida va undan tashqarida) taqiqlangan;

- **Organik kobalt (siyanokobalamin, vitamin B12)** – ruxsat etilgan.

Biroq, WADA hali kobalt uchun aniq qonuniy chegara (threshold) yoki hisobot berish darajasi (reporting level) belgilamagan. Ayni paytda 100 ng/mL dan yuqori bo'lgan har qanday siydik kobalt kontsentratsiyasi hayratlanarli analitik topilma (AAF – Adverse Analytical Finding) sifatida ko'rib chiqiladi va to'liq tekshiruv talab qilinadi.

Jadval 1. Kobaltning turli shakllarining huquqiy maqomi.

Modda shakli	Misollar	WADA holati	Huquqiy maqom
Noorganik kobalt (Co^{2+})	CoCl_2 , CoSO_4	S2.2 HIF stabilizatori	Taqiqlangan
Organik kobalt (vitamin B12)	Siyanokobalamin, Metilkobalamin	Ro'yxatga kiritilmagan	Ruxsat etilgan

Differensial diagnostika muammolari va yechimlari

Sportdoping nazoratida qo'yiladigan asosiy ilmiy muammo – siydikdagi kobaltning kelib chiqishini aniq identifikatsiyalashdir. Yuqori kobalt kontsentratsiyasi quyidagi sabablar bilan yuzaga kelishi mumkin:

1. **Taqiqlangan** – noorganik kobalt tuzlarini qabul qilish (doping);
2. **Ruxsat etilgan** – vitamin B12 qabul qilish (normada);
3. **Tasodifiy** – sanoat ekspozitsiyasi, metall keramika protezlari (masalan, n. to'liq bo'lmagan oyoq-qo'l protezlari);

Knoop va boshqalar tomonidan ishlab chiqilgan LC-ICP-MS usuli bu muammoni hal qiladi: bir xromatografik tahlilda organik va noorganik kobaltning bir-biridan farqlanishi mumkin. Usulning asosiy afzalligi:

- **Organik kobalt** (siyanokobalamin va uning hosilalari) xromatogrammada tutib qolish vaqti (retention time) 2-3 daqiqa atrofida chiqadi;

- **Noorganik kobalt** (Co^{2+}) tutib qolish vaqti 6-7 daqiqa atrofida chiqadi.

Bundan tashqari, oddiy SPE (solid phase extraction) usuli yordamida kobaltning organik fraksiyasini siydikdan olib tashlash va qolgan noorganik kobaltni ICP-MS bilan o'lchash mumkin.

Amaliy antidoping strategiyasi

Skrining bosqichi:

- ICP-MS yordamida umumiy kobalt kontsentratsiyasini o'lchash ($<100 \text{ ng/mL}$ – normal, $100-500 \text{ ng/mL}$ – shubhali, $>500 \text{ ng/mL}$ – yuqori ehtimolli);
- Biologik pasport (ABP) gematologik modulidagi ko'rsatkichlar bilan solishtirish (OFF-score, Hb, retikulotsitlar).

Konfirmatsiya bosqichi:

- LC-ICP-MS yoki SPE+ICP-MS yordamida organik va noorganik kobaltni ajratish;
- Agar noorganik kobalt $>95\%$ ni tashkil etsa va kontsentratsiyasi $>100 \text{ ng/mL}$ bo'lsa – AAF ehtimoli yuqori.

Interpretatsiya masalalari: Quyidagi omillar AAF ehtimolini oshirishi mumkin:

1. Vitamin B12 odatda 1 mg dan ortiq dozada qabul qilinmaydi (fiziologik ehtiyoj 2.4 mkg/kun);
2. Yuqori miqdordagi B12 qabul qilish ham (1000 mkg/kun) kobalt kontsentratsiyasini faqat $30-50 \text{ ng/mL}$ gacha oshiradi, 100 ng/mL dan oshmaydi;
3. Shuning uchun $>100 \text{ ng/mL}$ kobalt kontsentratsiyasi deyarli faqat noorganik kobalt qabul qilishni ko'rsatadi.

XULOSA

1. **Farmakologik jihat:** Kobaltning ikki valentli ionlari (Co^{2+}) prolin gidroksilaza fermentini inhibe qilish orqali HIF-1 α to'planishi va EPO sintezini faollashtirib, eritropoezni rag'batlantiradi. Bu uning sportda noqonuniy qo'llanishining asosiy mexanizmidir.

2. **Antidoping reglamentatsiyasi:** 2015-yildan buyon noorganik kobalt (Co^{2+}) WADA tomonidan S2.2 sinfida taqiqlangan bo'lsa, siyanokobalamin (vitamin B12) ruxsat etilgan. Biroq, hali kobalt uchun qonuniy chegara belgilanmagan.

3. **Analitik differensial diagnostika:** ICP-MS yordamida umumiy kobalt kontsentratsiyasini aniqlash skrining bosqichida foydali, ammo differensial diagnostika uchun LC-ICP-MS yoki SPE+ICP-MS usullari talab qilinadi. Ushbu usullar organik (ruxsat etilgan) va noorganik (taqiqlangan) kobaltni aniq farqlay oladi.

4. **Eksperimental dalillar:** 20 ko'ngillida o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, 14 kun davomida 1 mg/kun CoCl_2 qabul qilish siydik kobalt kontsentratsiyasini 1200 ng/mL gacha oshirgan va gematologik o'zgarishlarga olib kelgan. Bir xil dozadagi siyanokobalamin qabul qilish esa kobalt kontsentratsiyasini oshirmagan va gematologik ta'sir qilmagan.

5. **Amaliy tavsiyalar:** Sport tibbiyoti shifokorlari va antidoping xodimlari quyidagilarni hisobga olishi kerak:

- Siydikda >100 ng/mL kobalt kontsentratsiyasi shubhali deb qabul qilinishi kerak;
- Barcha shubhali namunalar LC-ICP-MS yordamida tasdiqlanishi zarur;
- Vitamin B12 qabul qiluvchi sportchilar salomatligi uchun xavftu g' dirmaydi, ammo kobalt manbai aniqlanishi kerak.

Kelajak tadqiqotlari:

- Kobaltning uzoq muddatli (3-6 oy) eritropoezga ta'sirini baholash;
- Boshqa organik kobalt birikmalarining (metilkobalamin, adenoizkobalamin) chiqarilish profilini o'rganish;
- Kobalt metabolitlarini HRMS bilan aniqlash va metabolik yo'llarni to'liq xarakterlash.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Andersen A. B., et al. Contemporary blood doping – Performance, mechanism, and detection // Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. – 2024. – Vol. 34, No 1. – P. e14243. – DOI: 10.1111/sms.14243.
2. Bruick R. K., McKnight S. L. Oxygen sensing and the hypoxia inducible factor pathway // Annual Review of Biochemistry. – 2001. – Vol. 70. – P. 325-362. – DOI: 10.1146/annurev.biochem.70.1.325.
3. Gallorini M., et al. Cobalt speciation in urine of hard metal workers. A study carried out by nuclear and radioanalytical techniques // Science of the Total Environment. – 1994. – Vol. 150, No 1-3. – P. 153-160. – DOI: 10.1016/0048-9697(94)90144-9.
4. Green R., Miller J. W. Vitamin B12 // Vitamins and Hormones. – 2022. – Vol. 119. – P. 3-4. – DOI: 10.1016/bs.vh.2022.01.001.

5. Hillyer L. L., Ridd Z., Fenwick S., Hincks P. R., Paine S. W. Pharmacokinetics of inorganic cobalt and a vitamin B12 supplement in the Thoroughbred horse: Differentiating cobalt abuse from supplementation // *Equine Veterinary Journal*. – 2018. – Vol. 50, No 3. – P. 343-349. – DOI: 10.1111/evj.12788.
6. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. – Washington (DC): National Academies Press (US), 1998. – DOI: 10.17226/6015.
7. Ivan M., et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing // *Science*. – 2001. – Vol. 292, No 5516. – P. 464-468. – DOI: 10.1126/science.1059817.
8. Knoop A., Görgens C., Geyer H., Thevis M. Elevated urinary cobalt concentrations identified in routine doping controls can originate from vitamin B₁₂ // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. – 2020. – Vol. 34, No 7. – P. e8649. – DOI: 10.1002/rcm.8649.
9. Knoop A., Thevis M., Geyer H., et al. Analysis of cobalt for human sports drug testing purposes using ICP-MS and LC-ICP-MS // *Drug Testing and Analysis*. – 2020. – Vol. 12, No 11-12. – P. 1666-1672. – DOI: 10.1002/dta.2962.
10. Kocot K., et al. How to detect doping in sport? Application of magnetic nanoparticles for determination of Co(II) by ICP-MS // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No 11. – P. 2411. – DOI: 10.3390/molecules25112411.
11. Pronina I. V., Mochalova E. S., Efimova Yu. A., Postnikov P. V. Biological functions of cobalt and its toxicology and detection in anti-doping control // *Fine Chemical Technologies (Tonkie Khimicheskie Tekhnologii)*. – 2021. – Vol. 16, No 4. – P. 318-336. – DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-4-318-336.
12. Schmidt A., et al. Cobalt misuse in sports // *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. – 2019. – No 5. – P. 129-135. – DOI: 10.5960/dzsm.2019.347.
13. Tekin F. Vitamin B12 Metabolizması // *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 40, No 1. – P. 24-30. – DOI: 10.5336/medsci.2019-73292.
14. Tower S. S. The association of cobalturia with cobaltism symptoms: a prospective blinded study of 229 post-arthroplasty patients // *PLOS ONE*. – 2023. – Vol. 18, No 12. – P. e0295203. – DOI: 10.1371/journal.pone.0295203.
15. World Anti-Doping Agency. Summary of Modifications to the 2015 Prohibited List. – Montreal: WADA, 2014. – 5 p.
16. World Anti-Doping Agency. The 2015 Prohibited List. – Montreal: WADA, 2014.
17. World Anti-Doping Agency. Establishing doping-related reference distributions for cobalt in human urine and reference values for cobalt in serum and urine after cobalamin (vitamin B12) administration // *WADA Scientific Research*. – Project code: 16C02CR. – 2023. – URL: <https://www.wada->

ama.org/en/resources/scientific-research/establishing-doping-related-reference-distributions-cobalt-human (date of access: 21.05.2026).

18. World Anti-Doping Agency. Cobalt quantification from erythrocytes and urine: Complementation of the ABP and definition of contributions by vitamin B12-derived cobalt // WADA Scientific Research. – Project code: ISF19C05MT. – 2024. – URL: <https://www.wada-ama.org/en/resources/scientific-research/cobalt-quantification-erythrocytes-and-urine-complementation-abp-and> (date of access: 21.05.2026).