

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА
Факультет хімії та фармації
Кафедра неорганічної хімії та хімічної освіти

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти Магістр

«Фармакологічно активні координаційні сполуки Ge(IV)

з лимонною кислотою»

«Pharmacologically active coordination compounds of Ge(IV) with citric acid»

Виконав: здобувач вищої освіти

денної форми навчання

спеціальності 102 «Хімія»

освітньо-наукова програма «Фармацевтична хімія»

Тиндюк Юрій Миколайович

Керівник: д.х.н., проф. Марцинко О.Е.

_____ (підпис)

Рецензент: д.х.н., проф. Ішков Ю.В.

_____ (підпис)

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ _____ від _____ червня 2024 р.

Захищено на засіданні ЕК № _____

протокол № _____ від _____ 2024 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Завідувач кафедри

Голова ЕК

_____ д.х.н., проф. Марцинко О.Е.
(підпис)

_____ д.х.н., проф. Шевченко О.В.
(підпис)

Одеса – 2024

РЕФЕРАТ

Дана кваліфікаційна робота була виконана в межах наукової теми № 329 кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти «Хімічне конструювання орґано-неорганічних ансамблів координаційної, супрамолекулярної, полімерної природи для використання в якості новітніх матеріалів та фармпрепаратів». Робота виконана з використанням виробничої бази ТОВ «ІНСПЕКТОРАТ УКРАЇНА», згідно угоди про співпрацю.

Мета цієї роботи полягала в розробці методики синтезу, виділенні та визначенні будови комплексів германію(IV) з лимонною кислотою (H_4Cit) та зовнішньосферними лігандами, а також дослідженні фармакологічної активності синтезованих сполук в умовах закритої черепно-мозкової травми.

У рамках дослідження було одержано шість нових біс(цитрато)германатів з нікотиною кислотою (Niac), нікотинамідом (Niam), піразин-2-карбоною кислотою (Piac), піразинамідом (Piam), 1Н-бензотріазолом (Bta), 5-метил-1Н-бензотріазолом (m-Bta). Була проведена оцінка церебропротекторної дії сполук на моделі закритої черепно-мозкової травми та підтверджена їх ефективність комплексу $(\text{HNiam})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Можлива галузь застосування: фармація.

Ключові слова: германій, лимонна кислота, координаційні сполуки.

Кваліфікаційна робота викладена на 51 сторінках, містить 2 таблиці, 30 рисунків. Використано 52 літературних джерела.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Лимонна кислота: структура, добування, властивості	6
1.2. Участь лимонної кислоти в фізіологічних процесах в організмі, фармакологічна активність цитратів	10
1.3. Структурні особливості цитратогерманатів(IV)	18
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	24
2.1. Вихідні речовини та їх характеристика	24
2.2. Методика проведення експерименту	27
2.2.1. Методика синтезу біс(цитрато)германатів.....	27
2.2.2. Методи дослідження синтезованих сполук.....	29
2.3. Результати та їх обговорення.....	31
2.3.1. Встановлення складу координаційних сполук	31
2.3.2. Характеристика терморозкладу синтезованих комплексів.....	31
2.3.2. ІЧ-спектроскопічне дослідження координаційних сполук	35
2.3.4. Встановлення будови синтезованих комплексів.....	38
2.3.5. Дослідження фармакологічної активності сполук в умовах закритої черепно-мозкової травми	40
ВИСНОВКИ	43
ЛІТЕРАТУРА.....	44

ВСТУП

Різноманітні комплексні сполуки металів широко застосовуються у медицині, мікробіології, сільському господарстві, біотехнології, ветеринарії тощо. Розробка нових сполук з корисними властивостями є важливим завданням координаційної хімії.

Введення в організм біометалів у формі координаційних сполук може мати корисні функції, подібні до біокоординаційних сполук природного походження. Ці екзогенні комплекси металів часто менш токсичні, ніж їх неорганічні та органічні аналоги. Крім того, координаційні сполуки біометалів можуть ефективно регулювати концентрацію металів у організмі, транспортувати лікарські засоби та усувати токсичність металів.

Особливий інтерес представляють комплексні сполуки германію. Германій може запобігати розвитку кров'яної гіпоксії та стимулювати імунну систему, що корисно при боротьбі із вірусами та пухлинами.

Властивості та біоактивність комплексів залежать від природи металу, а також від взаємодії з лігандами. Співробітники кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти ОНУ дослідили взаємодію германію з різними органічними кислотами, синтезували низку стійких у воді комплексів. Найширший спектр фармакологічної дії було визначено для комплексів германію з лимонною кислотою. Таким чином, є перспективним створення нових комплексів цього ряду.

Мета роботи: розробка методики синтезу, виділення та визначення будови комплексів германію(IV) з лимонною кислотою та зовнішньосферними лігандами, а також дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук в умовах закритої черепно-мозкової травми.

Завдання кваліфікаційної роботи:

- визначити оптимальні умови та розробити методику поетапного синтезу координаційних сполук в системах GeO_2 – лимонна кислота – нікотинава

кислота (нікотинамід, піразин-2-карбонова кислота, піразинамід, 1Н-бензотріазол, 5-метил-1Н-бензотріазол).

- провести синтез сполук та визначити їх будову методами елементного аналізу, термогравіметрії, ІЧ-спектроскопії;
- визначити фармакологічну активність обраних сполук в умовах закритої черепно-мозкової травми.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Лимонна кислота: структура, добування, властивості

Кристалічна структура безводної лимонної кислоти H_4Cit , отриманої охолодженням гарячого концентрованого розчину моногідратної форми, була вперше з'ясована Юїллом і Беннетом у 1934 році за допомогою рентгенівської дифракції. У 1960 році Нордман і його співробітники також припустили, що в безводній формі дві молекули кислоти пов'язані водневими зв'язками між двома групами $-\text{COOH}$ кожного мономеру (рис. 1) [1, 2].

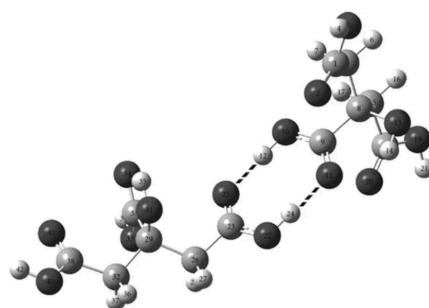


Рис. 1.1. Оптимізована структура димеру лимонної кислоти за розрахунками Hartree–Fock [1, 2].

Світове виробництво лимонної кислоти у 2020 р. досягло 2,39 млн т, а до 2026 р. видобуток кислоти прогнозується збільшити до 2,91 млн т. Відомо, що 70% світового виробництва цієї кислоти застосовується харчовою промисловістю, тоді як фармацевтична промисловість використовує 12% [3].

Лимонна кислота має багато галузей використання, у тому числі для ароматизації, буферизації та як хелатоутворювач у харчовій промисловості та виробництві напоїв. Багато напоїв і солодощів мають привабливий терпкий смак завдяки лимонній кислоті. Вона також використовується як регулятор рН [2]. Її здатність до шипіння при наявності карбонатів роблять кислоту корисною у розчинних напоях, розпушувачах для тіста [4].

Лимонна кислота через добру розчинність у воді та приємний цитрусовий аромат найчастіше використовується в шипучих композиціях

лікарських засобів, а також як розпушувач таблеток, наприклад, таких, що містять жарознижуючі та протизапальні препарати [5]. У фармацевтичній промисловості лимонну кислоту використовують як антиоксидант для збереження вітамінів, шипучий засіб, коректор рН, консервант крові, вона також входить до складу вітамінних пігулок у вигляді цитрату заліза як джерело заліза для організму [6-8].

Крім того, ця кислота часто додається до пачів для обличчя та масок, оскільки вона природним чином освітлює тон шкіри, мінімізує висипання та жирність, а також відновлює мертві клітини шкіри. Часто застосовується також в інших продуктах для догляду за тілом, таких як скраби, лосьйони, таблетки для ванн, мазі та інші косметичні препарати (рис. 1.2) [7, 8].



Рис. 1.2. Лимонна кислота у складі різної продукції

Лимонна кислота (рис. 1.3) – це слабка гідрокситрикарбонова кислота, яка міститься в цитрусових (наприклад, лимони містять 7–9% лимонної кислоти на суху масу). Три карбоксильні групи лимонної кислоти мають різні значення констант дисоціації pK_a , а саме 3.15, 4.78 і 6.40 [8].

До 1919 року лимони були основним джерелом лимонної кислоти. Згодом для виробництва лимонної кислоти в промислових масштабах використовували біотехнологічний синтез з грибів *Aspergillus niger* [9]. З тих пір і інші види грибів *Aspergillus*, такі як *Aspergillus flavus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus nidulans* і *Aspergillus gonii* використовувалися для виробництва

лимонна кислота в присутності цукрів, однак *Aspergillus niger* залишається основним джерелом її виробництва лимонної.

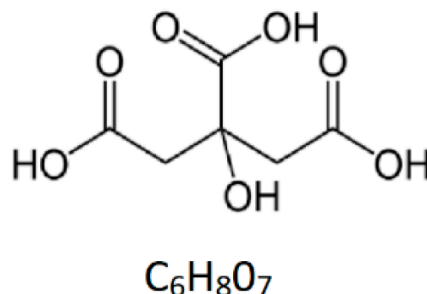


Рис. 1.3. Напівструктурна та валова формули лимонної кислоти

Загалом лимонна кислота виробляється грибами, бактеріями та дріжджами під час твердих та занурених ферментацій. Дріжджі в основному використовують для виробництва кислоти з вуглеводів і n-алканів. З цією метою залучають дріжджі родів *Candida*, *Saccharomyces*, *Zygosaccharomyces*, *Kloeckera*, *Torulopsis*, *Debaryomyces*, *Pichia*, *Torula*, *Yarrowia* та *Hansenula* [9].

Різні фруктові відходи та сільськогосподарські залишки використовуються як надлишкові ресурси для мікробного виробництва лимонної кислоти [10]. Саме утилізація недорогих агропромислових відходів та їх побічних продуктів шляхом твердофазної ферментації існуючими та генно-інженерними штамами є ефективним шляхом виробництва. Крім того, метод відновлення продукту на місці, який веде до підвищення врожайності та продуктивності, може бути додатково оптимізований для великомасштабного виробництва та відновлення лимонної кислоти [8-10].

На комерційному ринку продається моногідрат лимонної кислоти, який отримують шляхом кристалізації з холодного, насиченого розчину при повільному випаровуванні. Кислоту лимонну безводну отримують з гарячого, насиченого розчину лимонної кислоти [11]. Безводна лимонна кислота поглинає невелику кількість води при 25 °C і відносній вологості в діапазоні від 25 до 50%. Якщо вологість становить від 50% до 75%, він значно поглинає

воду, тоді як відносна вологість, що наближається до 75%, набуває форми моногідрату. Безводну форму лимонної кислоти отримують при відносній вологості менше 40%.

Лимонна кислота добре розчиняється у воді та органічних розчинниках, таких як етанол, 2-пропанол, ефір, етилацетат, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, ацетонітрил та суміші етанол-вода [11]. Додавання спирту до водного розчину значно підвищує розчинність. Розчинність лимонної кислоти в різних розчинниках можна ранжувати наступним чином: тетрагідрофуран < 1,4-діоксан < вода < 2-пропанол < етанол < ацетонітрил. Ця кислота не розчиняється в хлороформі, толуолі, бензолі, сірковуглеці та тетрахлорометані. При нагріванні до 150 °C лимонна кислота залишається стабільною, втрачаючи лише кристалічну воду, а при температурі вище 175 °C відбувається процес плавлення та розкладання. Дегідратація лимонної кислоти призводить до утворення трансаконітової кислоти. Припускають, що подальші термічні перетворення трансаконітової кислоти внаслідок дегідратації призводять до утворення аконітового ангідриду або суміші обох ізомерів [11].

Лимонна кислота може хелатувати іони металів як карбоксильними, так і гідроксогрупою. Кислота також естерифікується спиртами в типових умовах у присутності каталізаторів такі як сульфатна та *n*-толуолсульфонова кислота або іонообмінна смола. Реакція лимонної кислоти зі спиртами, що протікає при температурі вище 150 C, не відбувається без каталізатора. Лимонна кислота утворює полієфіри з поліспиртами, такими як сорбіт і маніт [11].

Оскільки лимонна кислота є найбільш широко використовуваною органічною кислотою у світі на сьогодні постійно модифікується її мікробний синтез, впроваджуються нові методи ферментації, комерційні штами, середовище ферментації, включаючи джерела вуглецю, азоту, фосфору, мікроелементів та умови бродіння, а також контроль рН, температури, аерації, відновлення, екстракції, аналіз витрат та маркетинг [12].

1.2. Участь лимонної кислоти в фізіологічних процесах в організмі, фармакологічна активність цитратів

Лимонна кислота разом із її метаболічними проміжними продуктами циклу Кребса, такими як цитрати, сукцинати та альфа-кетоглутарат, транспортується певними членами сімейства носіїв розчиненої речовини 13 (SLC13), а саме SLC13A2 або Na^+ /дикарбоксилат - котранспортер 1, NaDC1; SLC13A3 або Na^+ /дикарбоксилат - котранспортер 3, NaDC3; SLC13A5, Na^+ /цитрат - котранспортер, NaCT, (рис. 1.4) [8]. Цитрати метаболізуються переважно в печінці.

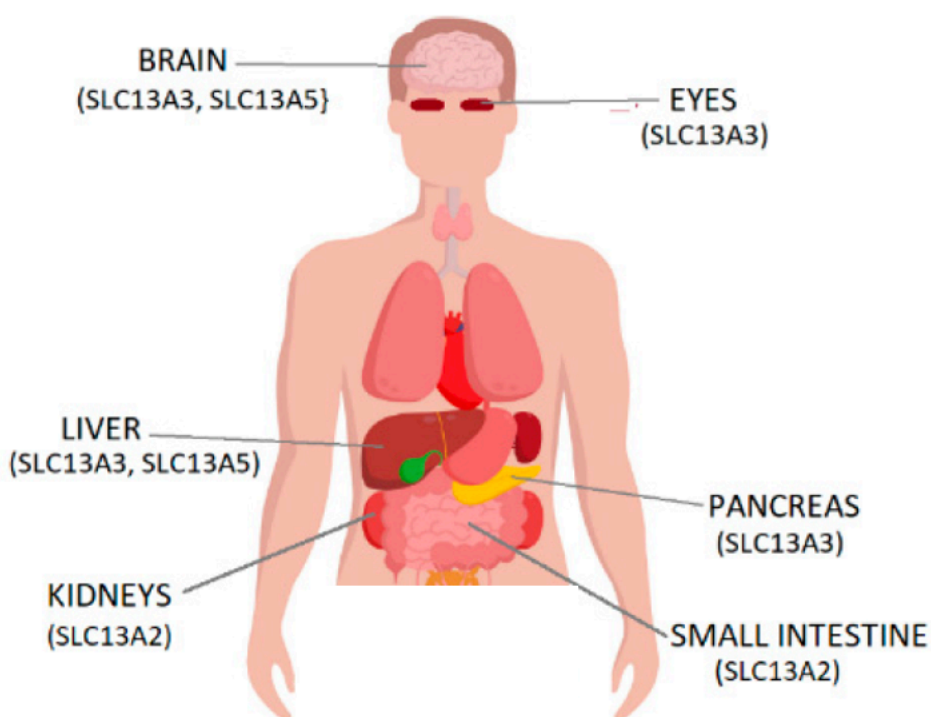


Рис. 1.4. Різні транспортери цитратів та їх розташування в організмі

SLC13A2 присутній в епітеліальних тканинах з високими метаболічними потребами, наприклад у нирках і тонкому кишечнику. Він поглинає протоновані цитрати у формі $\text{H}_2\text{Cit}^{2-}$ або сукцинатів у клітину та відіграє важливу роль у транспорті цитратів. Цитрати в сечі зв'язують кальцій, утворюючи розчинні комплекси і зменшуючи перенасичення сечі, тобто,

присутність цитратів у сечі запобігає утворенню каменів у нирках, утворюючи комплекси з іонами Ca^{2+} і пригнічуючи кристалізацію та агрегацію.

Транспортер SLC13A3 спільно транспортує Na^+ і дикарбоксилат або трикарбоксилат залежно від pH. Трикарбоксилатна транспортна активність SLC13A3 є оптимальною при pH 5,5–6,5. Цей транспортер знаходиться в нирках, мембранах проксимальних каналців нирок, а також в інших тканинах, таких як мозок, підшлункова залоза, печінки та очей.

SLC13A5 або натрій-зв'язаний цитратний транспортер (NaCT) є селективним для трикарбоксилату при pH 7,4. Він знаходиться в печінці і мозку. Є регулятором обміну речовин, виробництва енергії, гліколізу та синтезу ліпідів.

Участь лимонної кислоти в циклі Кребса визначається специфічним субстратом, продуктом та регулюванням (рис. 1.5).

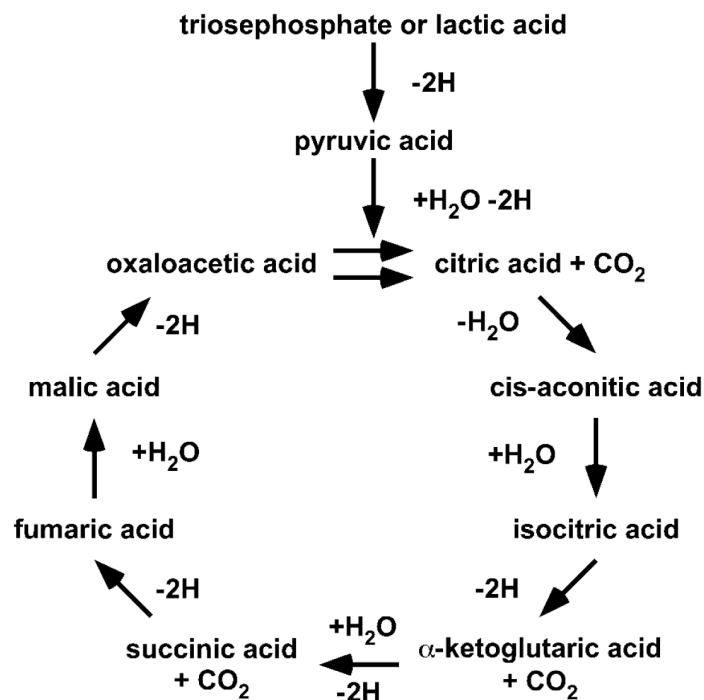


Рис. 1.5. Оригінальний цикл лимонної кислоти Кребса [13]

Комплекс лимонної кислоти Cycle 1.1 представляється як цикл, що регулюється NAD^+ , з субстратом – молочною кислотою та продуктом – яблучною кислотою [13]. Однак сучасні концепції представляють інший цикл

– Cycle 2.1, що регулюється FAD, з субстратом – яблучною кислотою та продуктами – буршиною або лимонною кислотою [14]. Функція Cycle 2.1 полягає в тому, щоб збалансувати стресові ситуації всередині клітини. Припускається, що біологічна функція циклу лимонної кислоти Cycle 2.1 в м'язах полягає в прискоренні відновлення АТФ.

Цитрати є важливою частиною кісткової структури (80% від загального вмісту цитратів в організмі). Лимонна кислота міцно зв'язується з поверхніми нанокристалів апатиту і стабілізує їх. Цитрати також відіграють важливу роль у регенерації нової кістки. Було показано, що цитрати виділяються остеобластами і входять до складу кістки під час її формування. Цитрати регулюють ріст нанокристалів апатиту, впливаючи на міцність кісток, стабільність і стійкість до переломів через включення між мінералами і тромбоцитами. Лимонна кислота використовується при демінералізації поверхонь кореня зуба, що посилює проліферацію та регенерацію. На її основі створюються біоміметичні матеріали, каркаси для остеогенерації через осадження гідроксиапатиту.

Цікавим є застосування лимонної кислоти для зшивання циклодекстринів (CD) з метою створення полімерів, які можуть підвищувати розчинність малорозчинних лікарських препаратів порівняно з самими мономерними циклодекстринами [8]. Наприклад, лимонна кислота прищеплює бета-циклодекстрини до гідрогелевих плівок гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) для доставки кетоназолу (рис. 1.6).

В результаті реакції поліконденсації утворюються нетоксичні і екологічно безпечні полімери. Полімери лимонної кислоти та CD підвищують розчинність таких лікарських засобів, як альбендазол, ципрофлоксацин, етоксзоламід, доксорубіцин, бупівакаїн, рисперидон, паліперидон і прометазин [8].

Лимонна кислота використовувалася також для розробки покриття для біорозкладаних серцево-судинних стентів. Зокрема, біорозкладаний сплав Mg-

Zn-Y-Nd був покритий послідовними шарами полідофаміну, лимонної кислоти та пептиду Arg-Gly-Asp (RGD) [8].

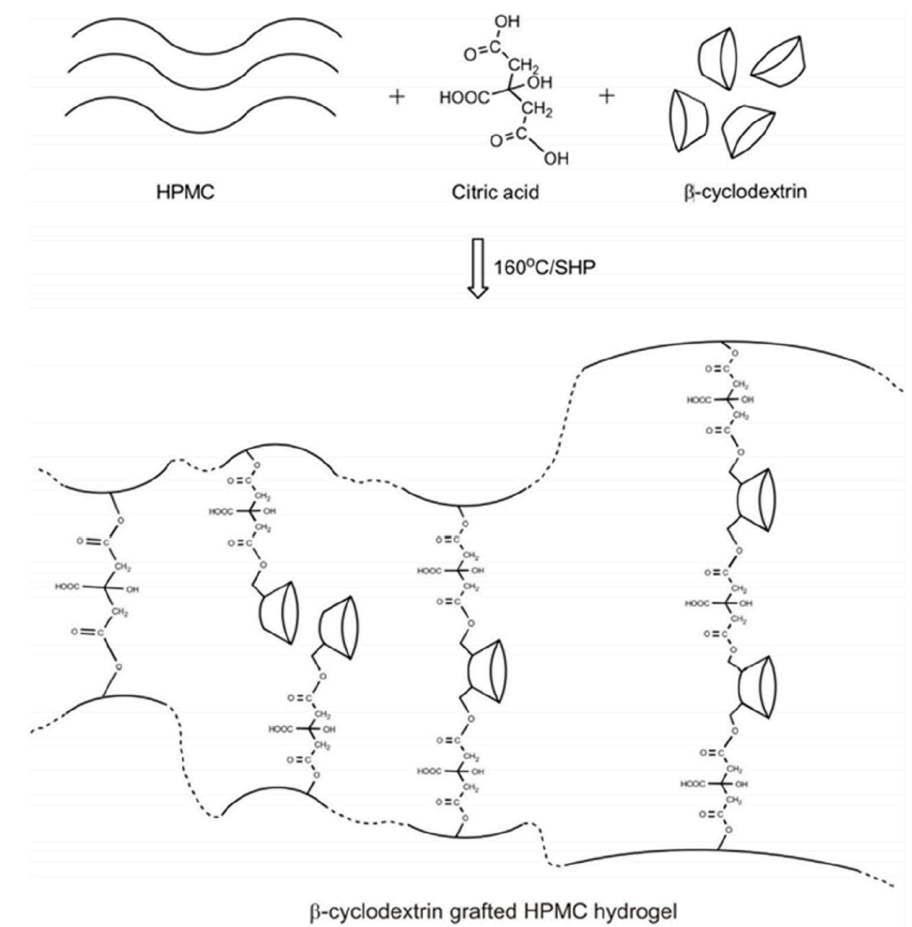


Рис. 1.6. Утворення полімеру лимонна кислота – бета-циклодекстрин – гідроксипропілметилцелюлози (HPMC)

На тлі зростання занепокоєння з приводу стійкості до антибіотиків внаслідок надмірного їх використання, зростає інтерес до вивчення альтернативних агентів. Одним з таких засобів є лимонна кислота, результати дослідження якої показали, що додавання лимонної кислоти може мати кілька сприятливих ефектів на щільні контакти, виявлені в кишечнику миші. По-перше, дослідження показує, що лимонна кислота може сприяти збільшенню ваги, стимулюючи ріст кишкових епітеліальних клітин. Вона покращує співвідношення ворсинок і крипт тонкої кишки у мишей, тим самим сприяючи структурній морфології кишечника. Був виявлений вплив кислоти для

збільшення популяції корисних кишкових мікроорганізмів, сприяє експресії важливих білкових генів. Крім того, в інфікованих вірусом пташиного грипу H9N2 клітинах лимонна кислота збільшила експресію генів, тісно зв'язаних з інфекцією вірусу грипу. Це зменшує запальну реакцію, викликану вірусною інфекцією, і припинення реплікації вірусу грипу [15].

Проведено випробування для оцінки потенціалу лимонної кислоти як засобу для видалення матеріалів для пломбування кореневого каналу у порівнянні із застосованим розм'якшувачем ксилолом [16]. Зуби, що використовували для дослідження, розподілили на 3 групи наступним чином: 1) відсутність розчинника та механічне видалення пломбувальних матеріалів; 2) 1 мл ксилолу протягом 1 хв, а потім механічне видалення; 3) 10%-ва лимонної кислоти протягом 1 хв з подальшим механічним видаленням. Корінь зуба розділяли на дві частини, один досліджували спектроскопією раманівського розсіювання для оцінки морфологічних змін на поверхні дентину, а інший – випробували на мікротвердість за Віккерсом. Встановлено, що використання 10% лимонної кислоти для видалення гутаперчі та силера з зубних каналів більш ефективно, ніж застосування ксилолу і механічної чистки, характеризується меншою кількістю залишків пломбувального матеріалу та відсутністю демінералізації. Таке дослідження показало, що лимонну кислоту можна використовувати як альтернативу при повторному ендодонтичному лікуванні, для якісного знімання пломбувального матеріалу, не пошкоджуючи тканини зуба [16].

Доведена дія лимонної кислоти на інфекцію *Zeylanicobdella arugamensis*, спричиняє проблеми зі здоров'ям культивованого окуня [17]. Це дослідження спрямоване на визначення ефективності замочування лимонною кислотою як засобу проти вказаних ектопаразитів. Тест проводився на гібридному окуні Cantang, зараженому *Zeylanicobdella arugamensis*, були зроблені висновки щодо розвитку кокона в личинки. Спостереження за станом риб проводили через 30 і 60 хвилин замочування. Результати показали, що концентрації лимонної кислоти 250 і 400 ppm на 100% знищували інфекцію, а розвиток їх

коконів досягав 0%. Оптимальною, найбільш безпечною та ефективною є концентрація лимонної кислоти 300 ppm та занурення зараженого гібридного окуня Cantang на 60 хв [17].

Проведені на експериментальній моделі ішемії в Медичному університеті короля Едуарда та Університеті ветеринарії та тваринництва м. Лахоре [18] дослідження довели антиоксидантну дію лимонної кислоти на міокард. Ішемія міокарда пов'язана з пошкодженням міокарда та некрозом. Патогенез пошкодження міокарда включає підвищений окислювальний стрес та зниження антиоксидантного захисту. Встановлено, що споживання щурами лимонної кислоти або дієти, багаті лимонною кислотою, підвищує рівень ферментів SOD (супероксиддисмутази), CAT (каталази), GPx (глутатіонпероксидази), GR (глутатіонредуктази), MDA (малондіальдегіду) та GSH (загального глутатіону), і таким чином захищає від гострого інфаркту міокарда. Кислота покращує антиоксидантну здатність міокарда з точки зору вмісту GSH та рівня інших вказаних ферментів в ішемічному міокарді, які допомагають міокарду боротися з вільними радикалами [18].

Дослідження індійських вчених показали цікавий факт впливу лимонної кислоти [19] на інфекцію діабетичної стопи, що є частою причиною госпіталізації хворих на діабет. Це є актуальним перш за все для Індії та інших країн, де існують невідповідні протоколи для лікування діабету та погані соціально-економічні умови. Було проведене клінічне дослідження серед 374 пацієнтів, частота рецидивів для виразки складала 52 %. В Індії пацієнти при інфекції стопи витрачають значно більше на лікування, ніж ті, хто не має цього ускладнення. Крім того, через низьку обізнаність щодо потреби в догляді за стопами у хворих на цукровий діабет 80% пацієнтів втрачають стопу.

Для загоєння ран, що утворюються, ключове значення має зменшення бактеріального зараження. Доведено, що лимонна кислота виявила ефективність проти майже всіх бактеріальних збудників інфекцій ран *in vitro*. Місцеве застосування лимонної кислоти на різних хронічно-інфікованих ранах, таких як інфекція діабетичної стопи, хронічні травматичні рани,

незагойні виразки, некротичні фасциїти, опікові інфекції тощо призвело до повного зцілення більш ніж у 95% ран, що свідчить про те, що лимонна кислота є ефективною, в тому числі ран, для яких немає альтернативних варіантів.

Пов'язка з лимонної кислоти покращує загоєння ран, зводить до мінімуму випадки ампутації та погіршення здоров'я, а також суттєво зменшує використання догляду, перебування та вартість госпіталізації. В експерименті на 1-у добу всі пацієнти мали критичний стан рани. Через 21 день більшість пацієнтів, яким було накладено пов'язки з лимонною кислотою, мала легкий стан рани після. Підживлення розчином лимонної кислоти є не тільки більш ефективним для загоєння ран, а і більш дешевим способом, ніж застосування фізіологічного розчину, перекису водню, Бетадину і будь-якого іншого антисептику. Цей вид пов'язки на діабетичну виразку стопи призводив до зменшення інфекції, зменшення запаху, кращого формування грануляційних тканин, зменшення діаметрів рани та адекватного прогресування епітелізації. Жодних небажаних реакцій відмічено не було [19].

Також мають біологічну активність цитрати металів, що також застосовуються в фармацевтичній галузі та медицині [20-24]. Велику роль відіграють цитрати для вирівнювання рН-балансу в тканинах. Незбалансовані дієти з високим вмістом білка, хвороби, зловживання ліками та старіння є одними з багатьох факторів, які сприяють зміні рН-балансу тканин. Це недостатньо компенсується буферними системами, що підтримують кислотно-лужний баланс, та може привести до виведення фосфату кальцію з кісток при остеопенії, а потім і остеопорозі, симптоматичного загострення різних попередніх станів, які зазвичай характеризуються наявністю болю (артрит, головний біль, мігрень тощо), а також нових захворювань.

Автори [23] повідомляють, що введення цитратів підтримує фізіологічний рН-баланс тканин і підлужнює рН сечі. Цей ефект може зменшити ризик остеопенії та відчуття болю. Неалопатична медицина описує ситуацію, яка є ще більш серйозною, вторинною порівняно з описаною вище.

З прогресуванням порушення балансу організм, ймовірно, намагаючись обмежити пошкодження структур скелета, міг би спричинити накопичення надлишку кислоти в позаклітинному матриксі, запобігаючи її подальшому виведенню з сечею, яка тоді була б лужною. Навіть у цьому випадку введення цитратів нормалізує рН сечі, роблячи його кислим. Ця нормалізація сечі є результатом вивільнення накопиченої кислоти зі сполучної тканини. Це вивільнення також призводить до збалансування рН тканини, що відстежується шляхом спостереження за типовими симптомами пацієнтів з остеоартритом, головним болем і мігренню, частота яких має бути значно зменшена [23].

В роботі [24] було синтезовано гетероядерні хелатні цитрати загальної формули $M_2^I \cdot M^{II} \cdot L_2 \cdot nH_2O$ (де M^I і $M^{II} = Mn, Zn, Fe, Co, Cu$, рис. 1.7).

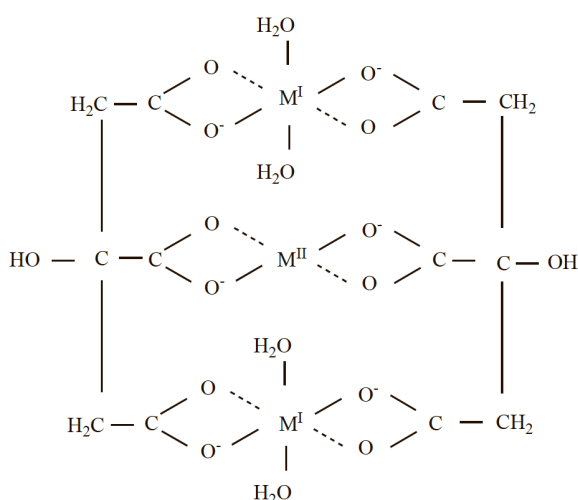


Рис. 1.7. Структурна формула цитратів $M_2^I \cdot M^{II} \cdot L_2 \cdot nH_2O$, M^I і $M^{II} = Mn, Zn, Fe, Co, Cu$ [24]

Приготовані на їх основі премікси перевіряли на поживність курей несучок та бройлерів. На основі експериментальних даних для 20 курей та 1000 бройлерів розраховано економічну ефективність яйцекладки несучок протягом 60 днів від початку інтенсивного яйцекладки.

В обох випадках використовували чотири групи курей: I група – контроль, коли корм був збалансований преміксом, який зазвичай

використовується на заводі; II група – дослідна, з преміксом, що містив мінімальну дозу синтезованих цитратів; III група – дослідна, з преміксом, що містять середню дозу цитратів; IV група – дослідна, з преміксом, що містить максимальну дозу цитратів.

На основі експериментальних даних зроблено висновок, що в усіх дослідних групах, де премікс був збалансований з максимальною, середньою і мінімальною дозами гетероядерних хелатних цитратів, отримано прибуток маси у бройлерів та підвищену несучість курей, які зі збільшенням дозування зростали. Аналіз результатів ще раз підтверджує справедливості думки про те, що при введенні в організм мікроелементів у вигляді хелатних сполук, їх біологічна активність різко зростає. Отже, при застосуванні мікроелементів у формі хелатних сполук фізіологічний стан бройлерів і несучість покращується, кормова маса повільніше проходить через кишечник (ефект пролонгації) і, відповідно, якість засвоєння корму підвищується, знижується токсичність, підвищується стійкість імунної системи, а витрата корму зменшується. Сполуки були рекомендовані для використання у складі преміксів для сільськогосподарської птиці [24].

1.3. Структурні особливості цитратогерманатів(IV)

Досліджено комплекси Ge(IV) з лимонною кислотою в неводних розчинниках, виділено сполуку складу $[\text{Ge}(\text{HCit})\text{Cl}(\text{Bipy})] \cdot 3.25 \text{ CH}_3\text{CN}$ [25] (рис. 1.8), в якому координаційний поліедр атома германія - викривлений октаедр (грановий ізомер), а ліганд координований тридентатно-хелатним способом.

Вперше в ОНУ імені І.І. Мечникова в рамках наукової школи факультету хімії та фармації реалізовано ідею отримання нового класу гетерометалевих координаційних сполук, що містять три біологічно активні складові: Ge^{4+} - іон другого металу або зовнішньосферний ліганд – гідроксикарбонова кислота (лимонна, яблучна, винна, ксиларова) [26-30].

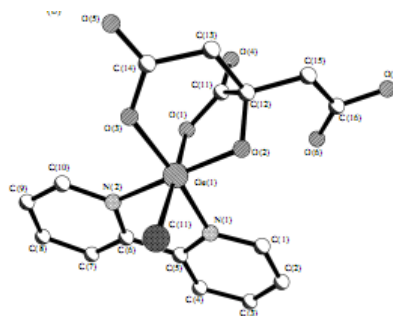


Рис. 1.8. Структура комплекс2 $[\text{Ge}(\text{HCit})\text{Cl}(\text{Bipy})]\cdot 3.25 \text{ CH}_3\text{CN}$ [25]

З катіонами двовалентних металів утворюються однакові за складом і структурою комплекси катіон-аніонного типу з біс(цитрато)германатним аніоном та гексааквакатіоном другого металу $[\text{M}'(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2]\cdot n\text{H}_2\text{O}$, де $\text{M}' = \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}$, $n=2-4$ (рис. 1.9) [26].

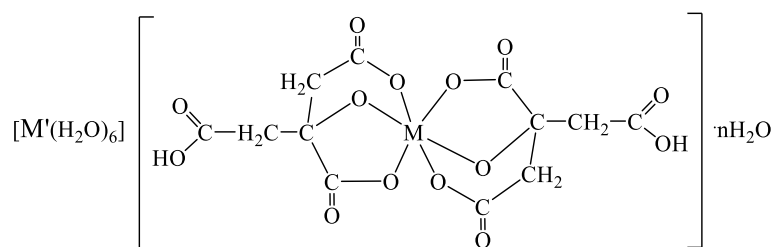


Рис. 1.9. Схема будова гетерометалічних біс(цитрато)германатів

$\text{M} = \text{Ge}$, $\text{M}' = \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}$, $n=2-4$

Синтезовано велику кількість сполук з додатковими лігандами, такими як 1,10-фенантролін та 2,3-біпіридин [31-39].

Наприклад, за даними рентгеноструктурного аналізу структура $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Ge}(\text{Cit})_2\text{Cu}(\text{phen})_2]\cdot 13\text{H}_2\text{O}\cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (рис. 1.10) є триядерним комплексом із компенсацією внутрішнього заряду германат-аніону за рахунок координації цитратних лігандів із Cu^{2+} , а структури $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})_2]_2[\{\text{Ge}(\text{HCit})_2\}(\text{NO}_3)_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (рис. 1.11) і $[\text{Zn}(\text{phen})_3][\text{Ge}(\text{HCit})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (рис. 1.12) – катіонно-аніонними структурами з

компенсацією зовнішнього заряду комплексу біс(цитрато)германат-аніону комплексними катіонами, що містять Cu^{2+} або Zn^{2+} [39].

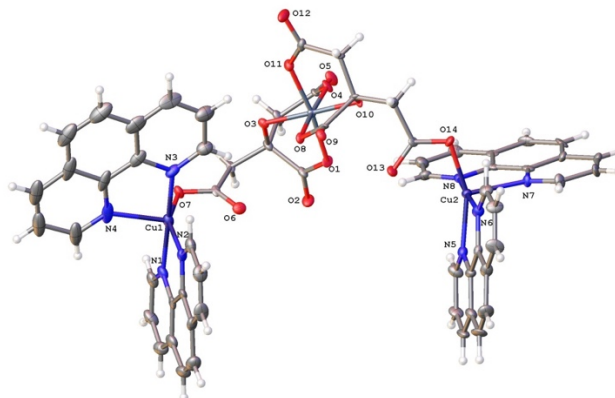


Рис. 1.10. Структура триядерного комплексу
 $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Ge}(\text{Cit})_2\text{Cu}(\text{phen})_2] \cdot 13\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ [39]

Усі досліджені структури містять складний біс(цитрато)германатний фрагмент, де атом Ge координується двома лігандами лимонної кислоти. Координаційні поліедри атомів Ge є спотвореними октаедрами в структурах, утвореними трьома типами атомів кисню: гідроксилом (атоми O3 і O10), α -карбоксилатом (атомами O1 і O8), β -карбоксилатом (атомами O4 і O11). При цьому в структурах атоми O з різних груп розташовані в екваторіальному та аксіальному положеннях. Атом Ge координується атомами O двох гідроксильних, α -карбоксилатної та β -карбоксилатної груп у екваторіальні позиції, а осьові позиції зайняті атомами O α -карбоксилатної та β -карбоксилатної груп. У структурі $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})_2]_2[\{\text{Ge}(\text{HCit})_2\}(\text{NO}_3)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ координаційний поліедр атома Ge містить атоми O двох гідроксильних і двох α -карбоксилатних груп в екваторіальних положеннях і двох β -карбоксилатних груп в аксіальних положеннях. Таку різницю можна пояснити високою конформаційною гнучкістю цитратного ліганду.

Зв'язки Ge–O в усіх досліджуваних структурах нееквівалентні і коливаються в межах $1,803(4) \div 1,952(2)$ Å. Довжина гідроксильних зв'язків Ge1–O3 і Ge1–O10 коротша за карбоксилатні зв'язки, а зв'язки Ge–O з α -карбоксилатними атомами кисню коротші за Ge–O з β -карбоксилатними

атомами О. Значення валентних кутів О–Ge–О змінюються в межах 83,6(2) – 95,1(2)° в координаційних поліедрах атома Ge. Така структура комплексного германатного фрагменту добре узгоджується з описаними комплексами а інших роботах [26-38].

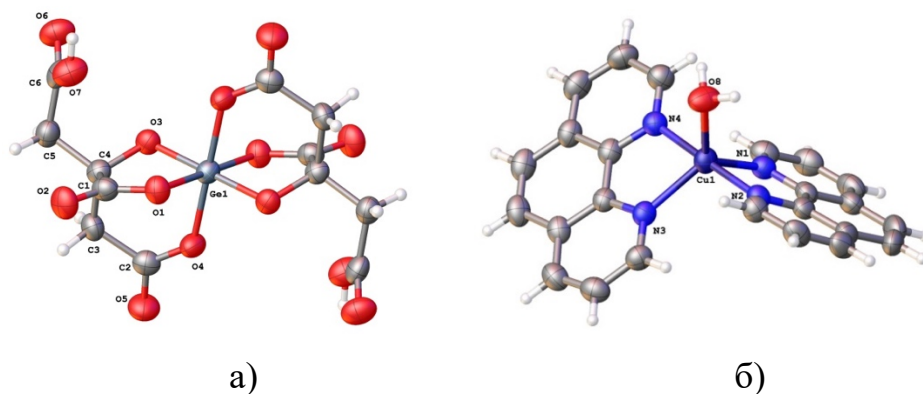


Рис. 1.11. Структура катіону $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})_2]^{2+}$ та аніону $[\text{Ge}(\text{HCit})_2]^{2-}$ комплексу $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})_2]_2[\{\text{Ge}(\text{HCit})_2\}(\text{NO}_3)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [39]

Використання купрум(II) ацетату в ролі прекурсора призводить до формування трьохядерного комплексу, в якому фрагмент $[\text{Ge}(\text{Cit})_2]$ одночасно зв'язаний з двома катіонами Cu^{2+} , що координують депротоновані кінцеві карбоксильні групи двох молекул лимонної кислоти (рис. 1.10). Таку ж молекулярну структуру спостерігали в триядерних комплексних сполуках Ge(IV) та Cu(II), які зв'язані через ліганд лимонної кислоти, де катіон Cu^{2+} координується 2,2'-біпіридином [26]. У обох структурах аніони Cit^{4-} виступають як тетрадентатні відносно Ge(IV) і Cu(II), виконуючи роль моста між цими катіонами.

Синтез структури $[\text{Zn}(\text{phen})_3][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ з цинк ацетату призводить до утворення комплексної сполуки катіонно-аніонного типу (рис. 1.12). Комплексний аніон $[\text{Ge}(\text{HCit})_2]^{2-}$ у структурі подібний до розглянутого вище (рис. 1.11). Три молекули фенантроліну координують атом Zn^{2+} у комплексному катіоні (рис. 1.12). Атоми Zn^{2+} розташовані в особливому положенні, координаційний поліедр цинку є октаедром.

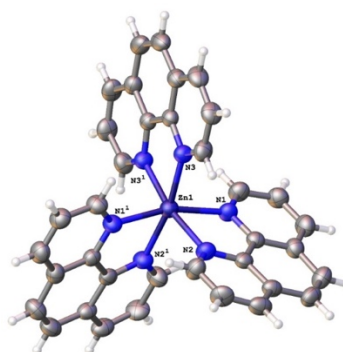
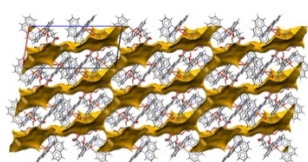


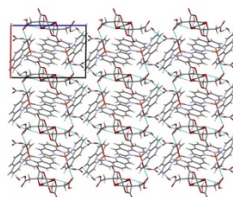
Рис. 1.12. Структура $[\text{Zn}(\text{phen})_3]^{2+}$ в $[\text{Zn}(\text{phen})_3][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [39]

Сполуки мають різні кристалічні структури. Комплексна сполука $[\text{Cu}(\text{phen})_2\text{Ge}(\text{Cit})_2\text{Cu}(\text{phen})_2] \cdot 13\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ існує як сольват з етанолом, метанолом і 13 молекулами води в кристалічній фазі. У всіх комплексах спостерігається розташування сольватних молекул води та спиртів між площинами, що належать протилежним фенантроліновим лігандам (рис. 1.13а). Утворені комплекси створюють безкінечні канали, де розташовані ланцюги водневих зв'язків між молекулами води та спирту. Відносно слабкі взаємодії стекінгу спостерігаються між π -системами фенантролінових фрагментів сусідніх трьохядерних комплексів.

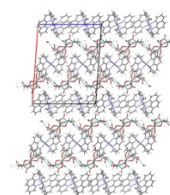
Структури $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})_2]_2[\{\text{Ge}(\text{HCit})_2\}(\text{NO}_3)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ і $[\text{Zn}(\text{phen})_3][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ кристалізуються як дигідрат і тетрагідрат відповідно і утворюють чергуються шари катіонів і аніонів, які є паралельними. Однак морфологія цих шарів різна. Таким чином, у структурі з міддю можна виділити шари катіонів та аніонів, пов'язані один з одним водневими зв'язками (рис. 1.13б). Шари аніонів і води в структурі з цинком пов'язані водневими зв'язками та чергуються з шарами катіонів (рис. 1.13в).



а)



б)



в)

Рис. 1.13. Упакування молекул в кристалах сполук [39]

Дані сполуки мають біологічну активність. Наприклад, біс(цитрато)германати купруму та нікелю з біпіридином суттєво підвищують активність морських штамів α -L-рамнозидази *Bacillus licheniformis*, *Bacillus atrophaeus*, *Bacillus subtilis* [40]. А сполуки германію з лимонною кислотою та біпіридином і германію та нікелю з лимонною кислотою та біпіридином впливають на активність ферментів α -L-рамнозидаз *Cryptococcus albidus* 1001, *Eupenicillium erubescens* 248 та *Penicillium tardum* IMB F-100074. Максимальний стимулюючий ефект спостерігався при використанні 0,1% розчину трис(біпіридин)нікель(II) біс(цитрато)германату для α -L-рамнозидаз у *C. albidus* (в 10 разів), *E. erubescens* (в 2,5 рази) та *P. tardum* (в 5 разів). У той же час, біпіридиній біс(цитрато)германат в тій же концентрації підвищував активність на 45%, 47% та 60% відповідно [41].

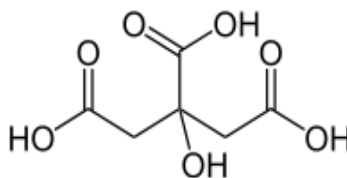
Отже, синтез та дослідження фармакологічної активності нових біс(цитрато)германатів є актуальною задачею.

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Вихідні речовини та їх характеристика

В роботі як вихідні речовини було використано реагенти:

Лимонна кислота моногідрат ($\text{H}_4\text{Cit}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $M = 210$ г/моль):



Діоксид германію (GeO_2), $M = 114.6$ г/моль.

Розчинник – дистильована вода.

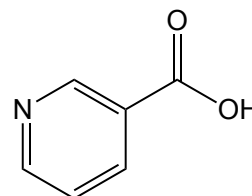
Екзо-ліганди, що володіють біологічною активністю та здатні приєднувати протон:

Нікотинова кислота (ніацин)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ (Niac),

$M = 123$ г/моль.

Вітамін В₃ (PP), сприяє поліпшенню обміну вуглеводів та розширює судини.

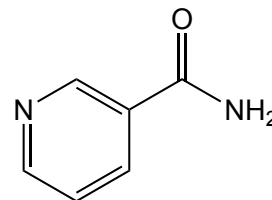


Нікотинамід (ніамід)

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ (Niam),

$M = 122$ г/моль.

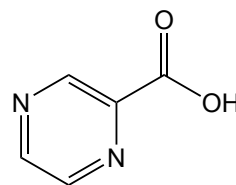
Вітамін PP, виявляє протипеларгічну активність, покращує стан організму при захворюваннях шкіри.



Піразин-2-карбонова кислота $C_5H_4N_2O_2$ (Piac),

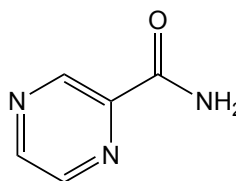
M = 124 г/моль.

Є метаболітом піразинаміду, вражає стійкі до піразинаміду штами туберкульозу.

*Піразинамід* $C_5H_5N_3O$ (Piam),

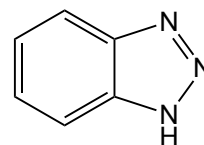
M = 123 г/моль.

Протитуберкульозний препарат з бактерицидними та бактеріостатичними властивостями.

*1H-Бензотріазол* $C_6H_5N_3$ (Bta),

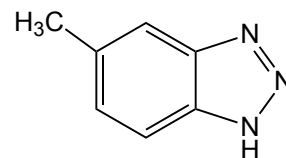
M = 119 г/моль.

Виявляє антибактеріальну дію.

*5-Метил-1H-бензотріазол* $C_7H_7N_3$ (m-Bta),

M = 133 г/моль.

Похідне 1H-бензотріазолу, що також має антибактеріальну дію.



Дані вторинні ліганди обрані через те, що мають біологічну активність та застосовуються в медицині. Недостатність нікотинової кислоти може спричинити розвиток пелагри. Нікотинова кислота сприяє вуглеводному обміну, а також розширює судини. Крім того, вона виявляє ліпопротеїнемічну

активність і, у випадку гіперхолестеринемії, знижує вміст холестерину відносно фосфоліпідів.

Нікотинова кислота та її амід сприяють стимулюванню процесів кровотворення, прискоренню загоєння ран та виразок, підвищенню секреції шлунка та перистальтики кишечника, а також поліпшенню всмоктування різних речовин у шлунково-кишковому тракті [42].

Нікотинова кислота є складовою частиною нікотинамідаденіндинуклеотиду та нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфату, необхідних для численних дегідрогеназ, які регулюють метаболічні процеси. У великих дозах нікотинова кислота може спричиняти тимчасове розширення судин, особливо у верхній частині тіла, та зниження артеріального тиску. Вона застосовується для лікування пелагри, стенокардії, психічних захворювань, тромбозу судин головного мозку, особливо через її властивості покращувати мікроциркуляцію та діяти гепатопротекторно при захворюваннях шлунка та інших патологіях [43].

Піразинамід часто використовується як потужний стерилізуючий агент першої лінії проти *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) в усьому світі. Має унікальну ефективність проти стійких і напівсплячих бацил, що дозволяє скоротити лікування, тривалість і зниження частоти рецидивів. Як у довготривалих, так і в коротких курсах лікування, піразинамід продемонстрував свій потенціал найкращим чином [44].

Бензотриазол - це універсальна молекула з широким спектром таких видів активності, як антибактеріальна, протипротозойна, противиразкова, антигельмінтична та антипроліферативна активність [45]. В останні десятиліття винайдена активність бензтриазолу та його похідних по відношенню до вірусу простого герпесу типу 1 (HSV-1), що є заразним патогеном людини і викликає серйозну інфекцію.

2.2. Методика проведення експерименту

2.2.1. Методика синтезу біс(цитрато)германатів

Для отримання координаційних сполук **1-6** на початковому етапі готували розчин, який потім використовували як робочий, розчиняючи наважки GeO_2 (0,312 г, 3 ммоль) та $\text{H}_4\text{Cit}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,26 г, 6 ммоль) у 600 мл води за кипіння, випаровуючи при температурі 50 °С до об'єму 60 мл, та охолоджуючи до кімнатної температури (рис. 2.1).

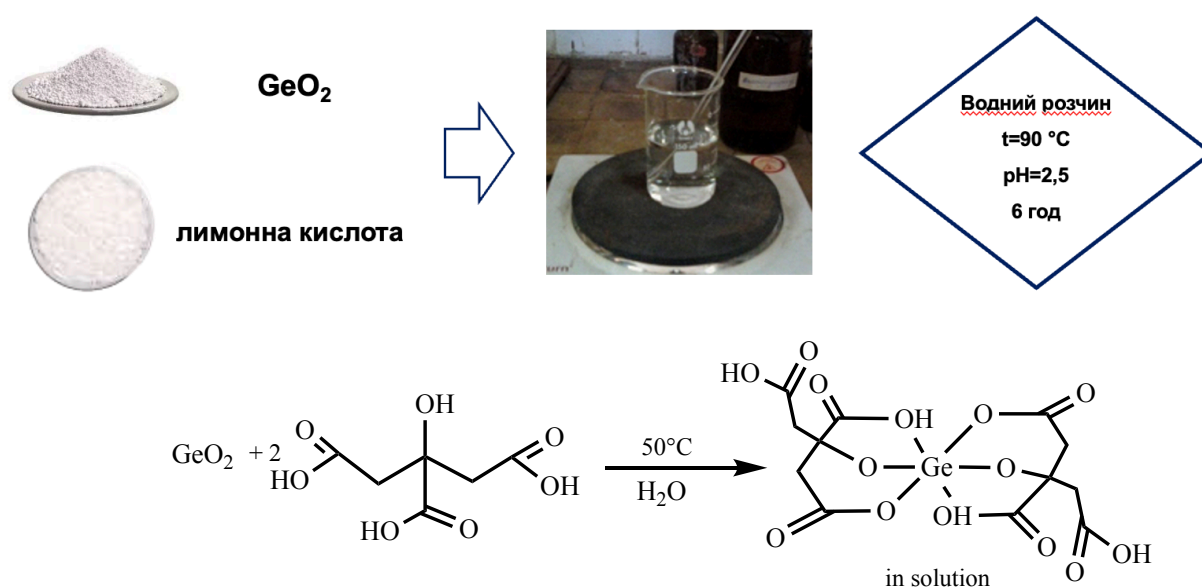


Рис. 2.1. Синтез біс(цитрато)германатної кислоти

В подальшому було виконано синтез супрамолекулярних солей з протонованими органічними молекулами у ролі катіонів **1-6**. Для цього робочий розчин ділили на 6 частин по 10 мл і до кожної з них додавали відповідно 1 ммоль нікотинової кислоти (Niac, комплекс **1**), нікотинамід (Niam, комплекс **2**), піразин-2-карбонової кислоти (Piac, комплекс **3**), піразинамід (Piam, комплекс **4**), які попередньо розчиняли у 5 мл води. Оскільки 1Н-бензотріазол (Bta, комплекс **5**) та 5-метил-1Н-бензотріазол (m-Bta, комплекс **6**) погано розчинні у воді, їх додавали безпосередньо до

робочого розчину. Далі усі розчини нагрівали до 80 °С, перемішуючи, протягом 30 хвилин. У випадку сполук **5** і **6** – до повного розчинення реагентів.

Вихід продуктів склав 70-72%.

Через дві доби утворювалися білі осаді сполук, які потім фільтрували через фільтр Шотта, промивали водою та сушили в ексикаторі.

Методика синтезу сполук **1** і **2** була розроблена на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти раніше, вони були виділені, з одного боку, як сполуки порівняння, оскільки їх структура вже вивчена [30], а з другого – для дослідження фармакологічної активності.

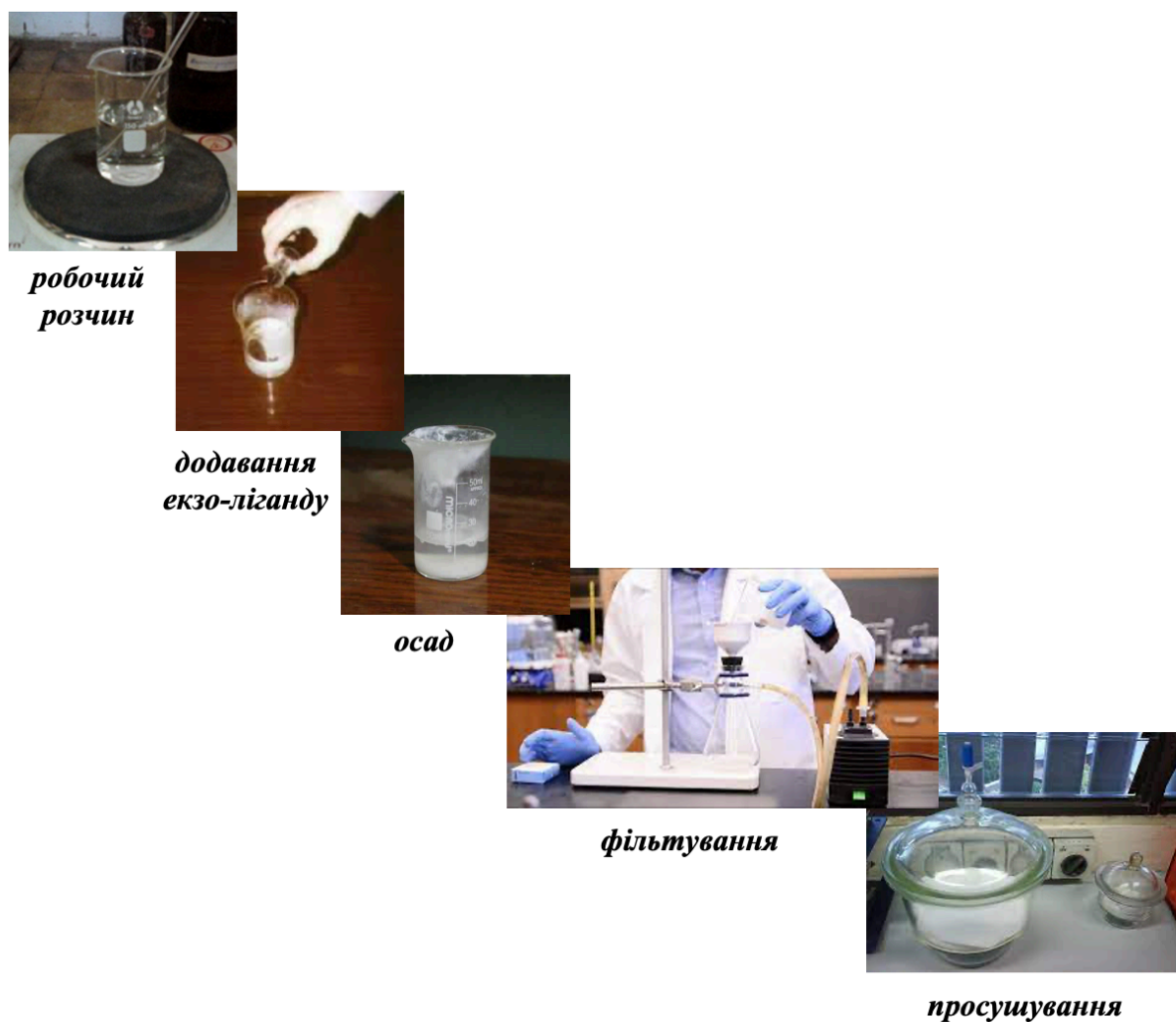


Рис. 2.2. Одержання сполук 1-6

2.2.2. Методи дослідження синтезованих сполук

Елементний аналіз. Визначення вмісту германію здійснювалося шляхом елементного аналізу за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з використанням спектрометру оптичного емісійного з індуктивно зв'язаною плазмою ICP-OES Optima 8000.

Вміст азоту визначали методом К'ельдаля із застосуванням напіваавтоматичного дистилятора UDK 139 Velp Scientifica [46]. Вказаний метод використовується для визначення загального вмісту азоту у сполуках та широко застосовується для аналізу. Установка UDK 139 (рис. 2.3) застосовується в лабораторних цілях, визначають вмість азоту в харчових продуктах та кормах, а також для контролю якості навколишнього середовища вмісту азоту в ґрунті, воді, мастильних матеріалах. Прилад має значний 3,5-дюймовий сенсорний дисплей та автоматизовані системи додавання NaOH та води, а також видалення залишків дистиляції. Управління пристроєм здійснюється через сенсорний екран з інтуїтивним меню, що дозволяє користувачеві легко освоїти управління пристроєм та використовувати всі його функції.



Рис. 2.3. Прилад для визначення азоту по К'ельдалю

Термогравіметричний аналіз був виконаний за допомогою дериватографа Q-1500Д в атмосфері повітря. Дослідження проводилося в

діапазоні температур від 20 до 1000 °С зі швидкістю нагрівання 10 градусів за хвилину (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Дериватограф Q-1500Д

Інфрачервоні спектри поглинання при 400-4000 cm^{-1} комплексів, лимонної кислоти, інших лігандів отримано за допомогою спектрофотометра Frontier Perkin Elmer (таблетки з KBr, рис. 2.5). Аналіз ІЧ спектрів проводився на основі літературних даних, а саме характеристичних смуг поглинання різних комплексів з лимонною кислотою та відповідних нітрогенвмісних молекул [47, 48].



Рис. 2.5. ІЧ-спектрофотометр Frontier Perkin Elmer

2.3. Результати та їх обговорення

2.3.1. Встановлення складу координаційних сполук

Аналіз складу отриманих речовин **1-6** підтвердив відмінності у співвідношенні елементів у них: Ge : N = 1 : 2 (сполука **1**), Ge : N = 1 : 4 (сполуки **2, 3**), Ge : N = 1 : 6 (сполуки **4, 5, 6**).

Таблиця 2.1

Вміст елементів у складі комплексів **1-6**

№	Брутто-формула нової сполуки, (М, г/моль)	Розраховано для брутто-формули, %		Знайдено, %	
		Ge	N	Ge	N
1	C ₂₄ H ₂₈ O ₂₁ N ₂ Ge (752,6)	9.65	3.72	9.49	3.65
2	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₉ N ₄ Ge (750,6)	9.67	7.46	9.60	7.41
3	C ₂₂ H ₄₀ O ₂₈ N ₄ Ge (880.6)	8.24	6.36	8.19	6.29
4	C ₂₄ H ₃₈ O ₂₄ N ₆ Ge (844.6)	8.60	9.95	8.54	9.90
5	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₈ N ₆ Ge (780.6)	9.30	10.76	9.24	10.70
6	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₈ N ₆ Ge (808.6)	8.98	10.39	8.88	10.30

2.3.2. Характеристика терморозкладу синтезованих комплексів

Терморозклад усіх вивчених сполук розпочинається з екзотермічного ефекту в певному діапазоні температур (рис.2.7-2.9, табл. 2.2). Висока температура та температурний інтервал для процесу дегідратації цих комплексів може бути пояснений особливим механізмом упаковки молекул води, який передбачає утворення міцних міжмолекулярних водневих зв'язків.

Цей феномен є характерним для комплексів різних металів, що взаємодіють з поліфункціональними органічними кислотами [27-30].

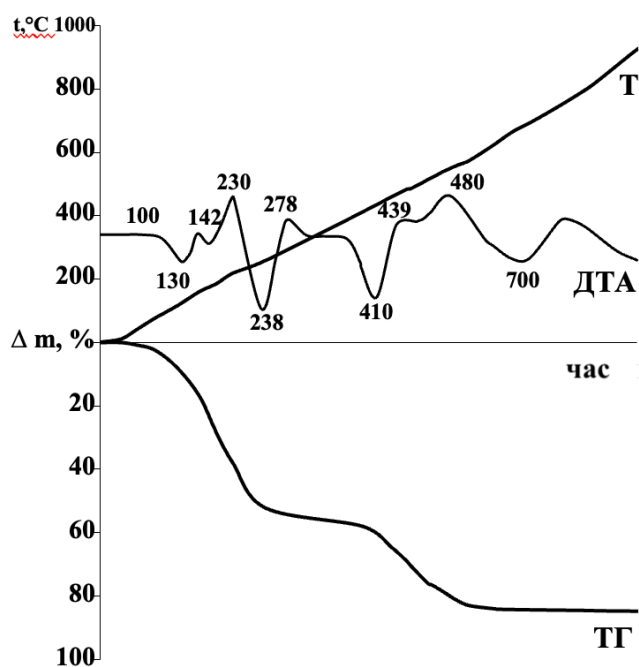
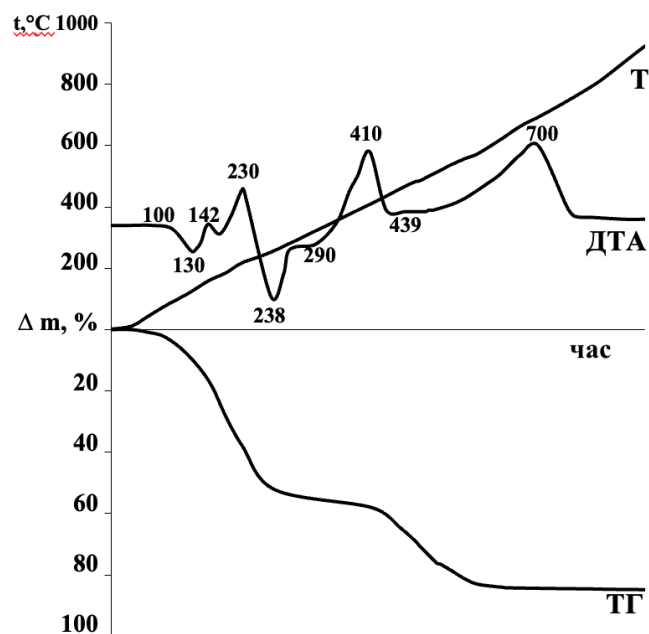


Рис. 2.7. Термогравіграма комплексу 1 (а) та 2 (б)

З таблиці 2.2 даних видно, що термічний розклад **1-6** відбувається поетапно і супроводжується ендо- (другим) і екзо- (третім і четвертим) ефектами. Згідно з результатами аналізу маси за кривою ТГ та аналізу продуктів під час термолізу при температурі ($t_{\max}$) другого ефекту, спостерігається видалення зовнішньосферних лігандів для комплексів **1-4**. Також відзначається декарбоксилювання у випадках деяких сполук.

На наступних високотемпературних етапах триває деструкція, горіння комплексів і утворення як кінцевого продукту - GeO_2 . Винятком є сполуки **5** і **6**, при їх терморозкладі при температурі вище 600°C відбувається спучування зразків, що унеможливорює подальше дослідження.

Зазначимо, що хоча термоліз аналізованих сполук відбувається переважно однотипно, проте супроводжується видаленням різного числа молекул води, екзо-лігандів та вуглекислого газу. Це може бути пояснене впливом зовнішньосферного ліганду, міцністю його контактів з комплексним аніоном.

Присутність в зазначених сполуках молекул кристалізаційної води підтверджується наявністю смуг валентних коливань $\nu(\text{H}_2\text{O})$ в їхніх ІЧ спектрах в діапазоні $3448\text{--}3386\text{ cm}^{-1}$.

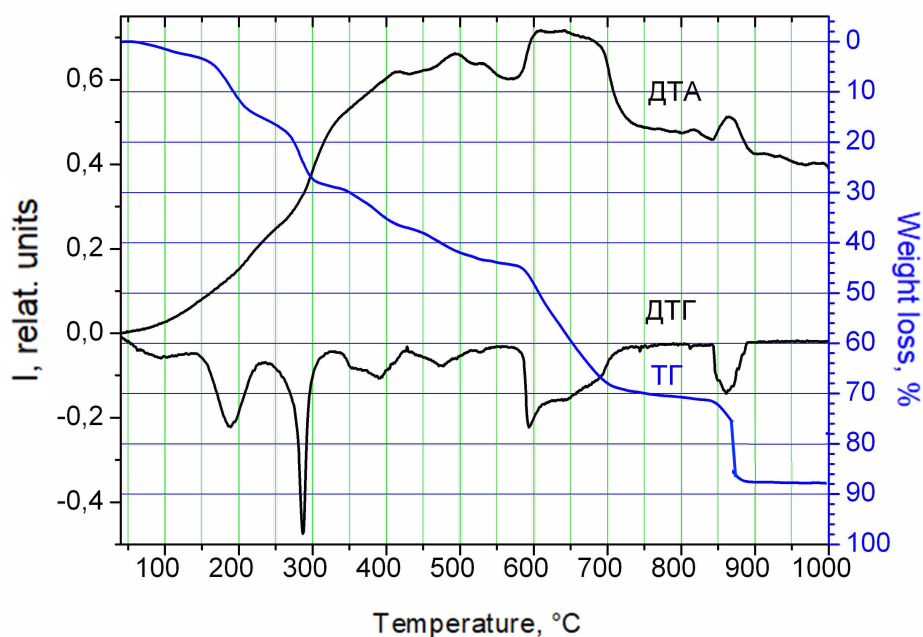


Рис. 2.8. Термогравіграма комплексу **4**

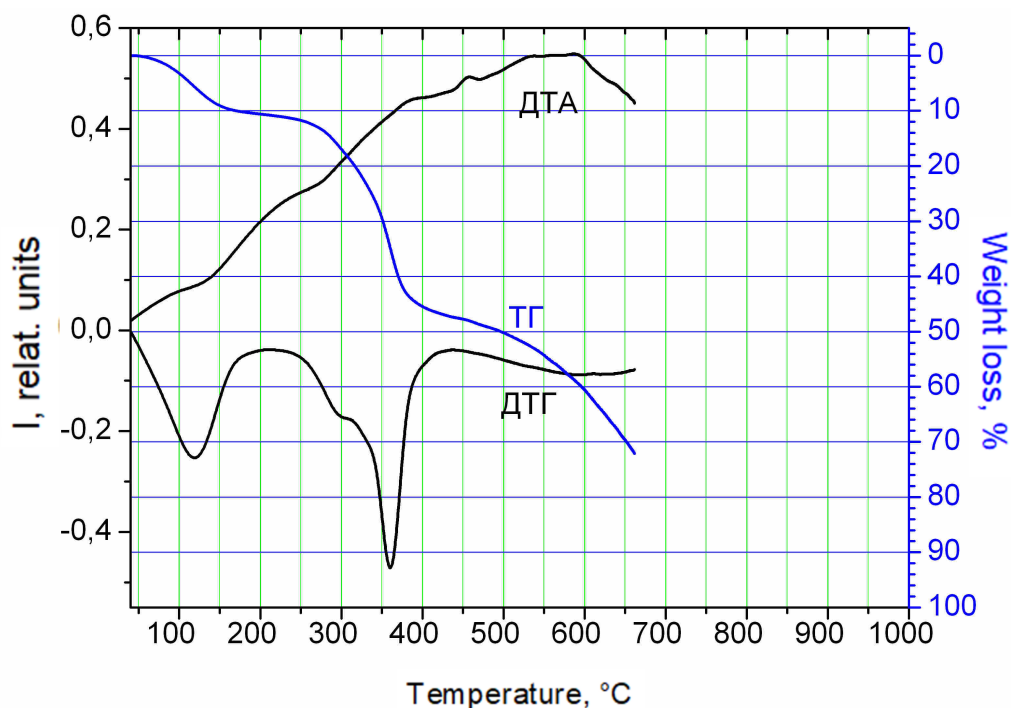


Рис. 2.9. Термогравіграма комплексу 5

Таблиця 2.2

Характер терморозкладу 1-6

№	Характер та температура терморозкладу								
	- n H ₂ O			- (x L + m CO ₂)			Термодеструкція	GeO ₂ (залишок)	
	t _{max} [*] (ДТА), °C	Δm ТГ, %	Δm P ^{**} , %	t _{max} (ДТА), °C	Δm ТГ, %	Δm P, %	t _{max} (ДТА), °C	m ТГ, %	m P, %
1	100-142 130↓	7.25 n=3	7.18	230-278 238↓	48.20 x=2 m=2	48.30	290-439 (410↑) 480-740 (700↑)	14.10	13.90
2	80-130 97↓	7.37 n=3	7.27	230-277 245↓	68.31 x=2 m=6	72.54	296-463 (430↑) 490-730 (600↑)	13.90	13.93
3	60-220 160↓	20.00 n=10	20.44	220-360 280↓	28.00 x=2 m=0	28.28	500-670 (610↑) 680-780 (720↑)	12.00	11.88
4	60-230 180↓	16.60 n=8	17.05	230-350 290↓	29.00 x=2 m=0	29.14	550-720 600↑ 850-900 880↑	12.50	12.40
5	60-200 120↓	11.00 n=4	11.53	200-380 300↓	-	-	-	-	-
6	60-210 125↓	11.00 n=4	11.13	210-340 300↓	-	-	-	-	-

*↓↑ – ендо - (екзо) термічний ефект, **P – розраховане значення.

2.3.2. ІЧ-спектроскопічне дослідження координаційних сполук

Під час аналізу ІЧ-спектрів, основна увага була приділена валентним коливанням карбоксильних груп. Так, у спектрі ІЧ лимонної кислоти (https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_5949-29-1_IR1.htm, рис. 2.10), була виявлена інтенсивна смуга $\nu(\text{C}=\text{O})$ в діапазоні 1744 см^{-1} , яка характеризує карбоксильні групи.

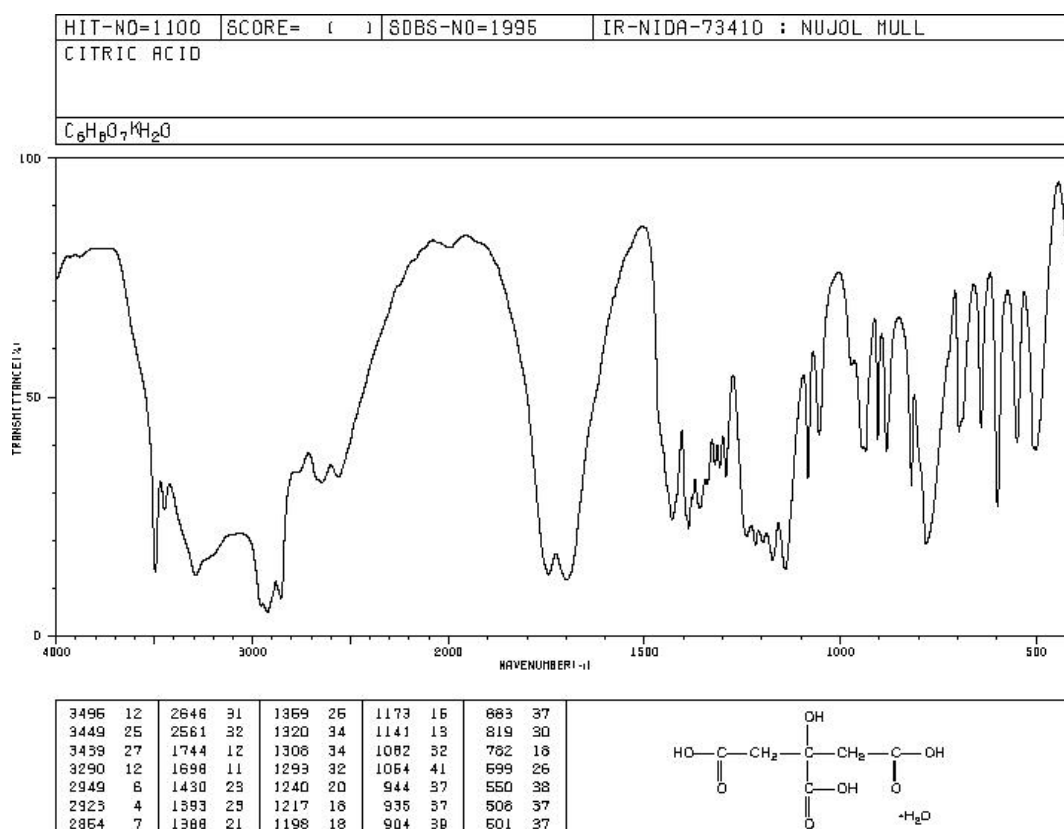


Рис. 2.10. ІЧ спектр лимонної кислоти

Спостерігаються також смуги валентних коливань недисоційованих гідроксигруп при 3449 см^{-1} і їхніх деформаційних коливань (1293 , 1217 , 1173 , 1141 , 1082 , 935 , 883 , 819 см^{-1}).

Для точнішої інтерпретації ІЧ спектрів комплексів було проаналізовано спектр натрій цитрату Na_3Cit (https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_68-04-2_IR1.htm, рис. 2.11). В цьому спектрі зникають смуги карбоксильних груп

при 1744 см^{-1} , спостерігаються смуги валентних коливань карбоксилатних іонів $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ при 1591 см^{-1} та $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ при 1403 см^{-1} . Серед них смуга поглинання $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ характеристична через її постійне значення. В той же час смуга валентних коливань ОН-груп при 3450 см^{-1} та деформаційних коливань ($1283\text{--}806\text{ см}^{-1}$) зберігаються такими ж, як в самій лимонній кислоті.

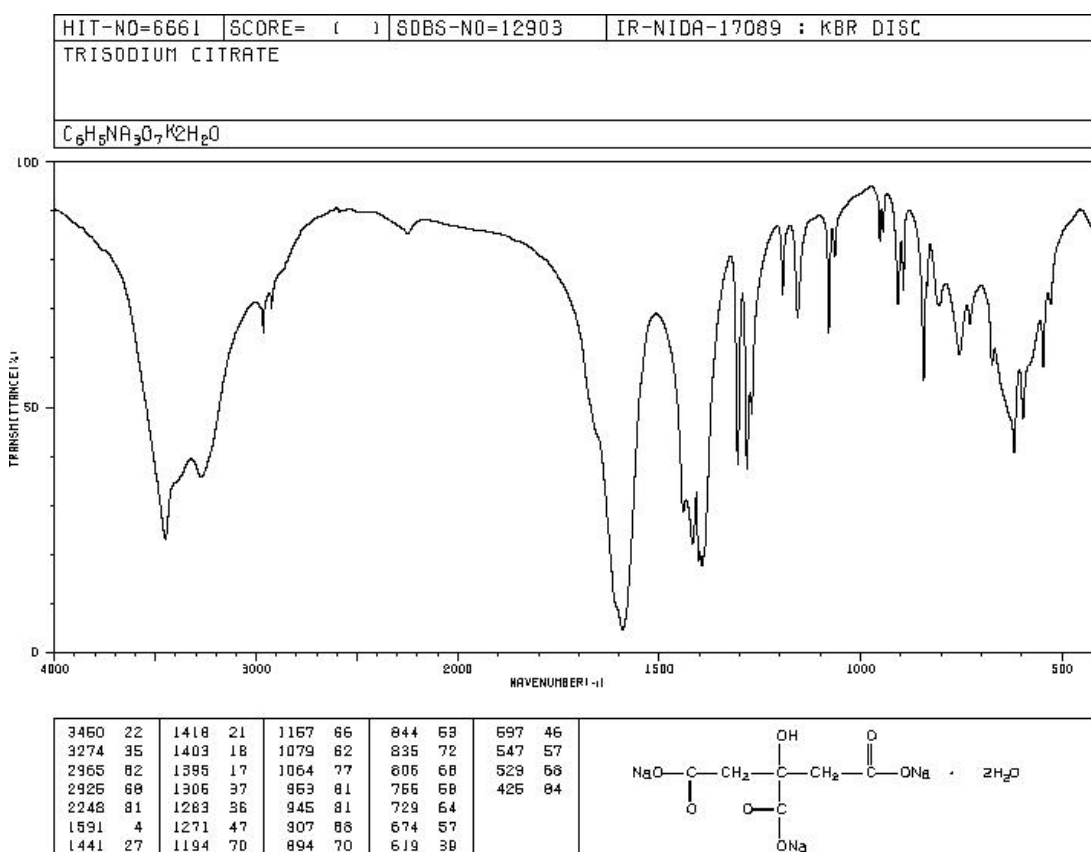


Рис. 2.11. ІЧ спектр натрій цитрату

На рис. 2.12 та 2.13 показано, що в ІЧ-спектрах біс(цитрато)германатів **1-6** присутні смуги поглинання $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, що вказують на наявність у їх молекулах нерівноцінних карбоксильних груп: вакантної та по-різному зв'язаних з германієм. Відбувається депротонування гідроксигрупи лимонної кислоти (відсутність $\nu(\text{OH})$ в ІЧ-спектрах 1-6 області $\sim 3460\text{ см}^{-1}$ та поява $\delta(\text{C}-\text{O})$ 1120 см^{-1} алкогольного типу).

Отже, у комплексах цитратний іон HCit^{3-} зв'язується з германієм тридентатно-циклічно за участю двох карбоксильних та однієї депротонованої гідроксогрупи, що має знайти відображення у появі в ІЧ-спектрах смуг валентних коливань Ge-O при 677 cm^{-1} .

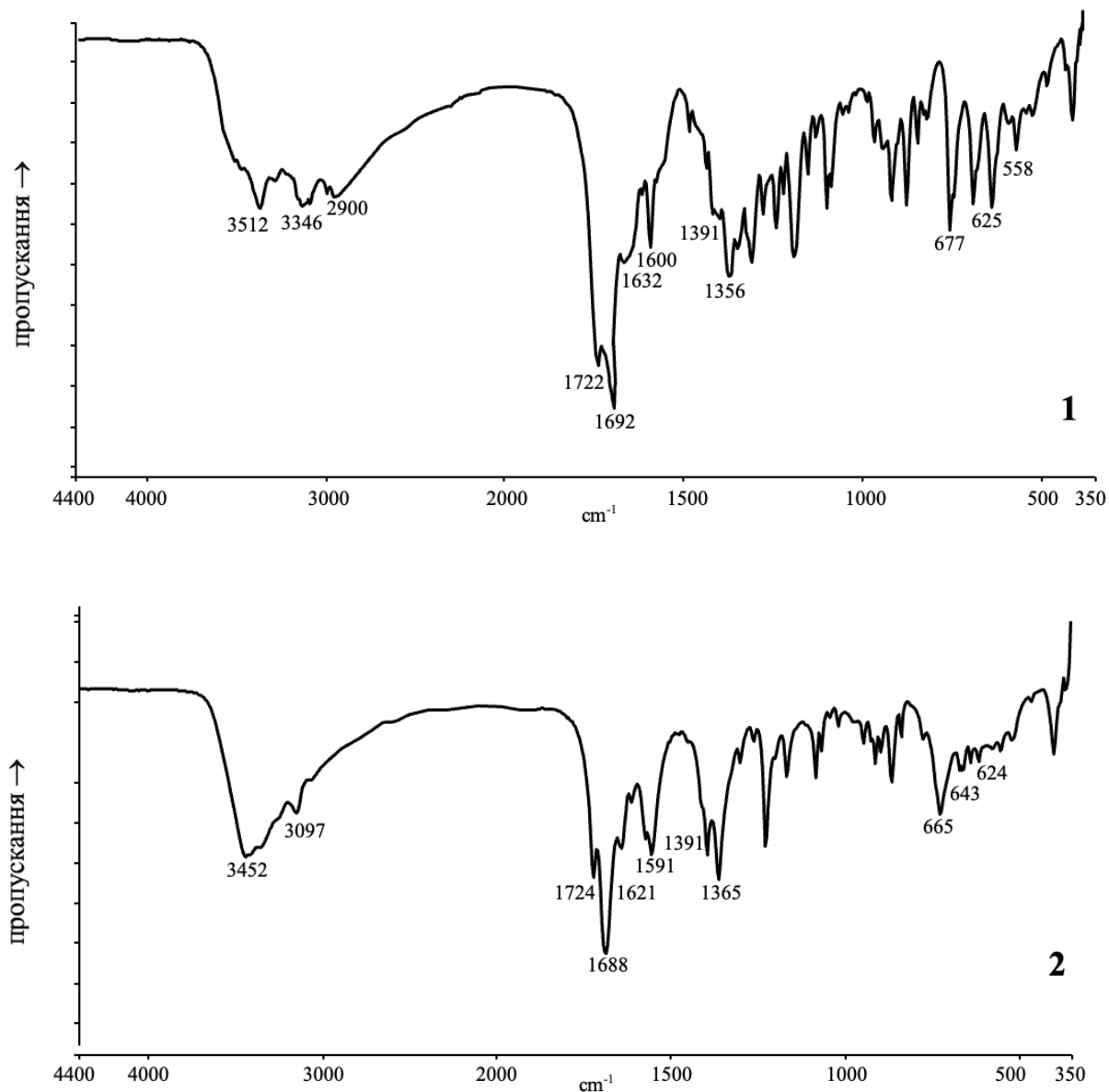


Рис. 2.12. ІЧ спектри комплексів 1 і 2

Заряд комплексного аніону компенсується катіоном, що утворюється завдяки протонуванню гетероциклічного азоту Гідроґеном координаційно зв'язаної з германієм карбоксильної групи. Про це свідчить більш суттєве, ніж у разі комплексоутворення, підвищення частот коливань $\nu(\text{C-N})$ гетероциклічного кільця $\sim$ на $20\text{-}40\text{ cm}^{-1}$ (1583 cm^{-1} для Niac

https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_59-67-6_IR1.htm, 1576 cm^{-1} для Niam https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_98-92-0_IR1.htm, 1534 cm^{-1} для Piac https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_98-97-5_ir1.htm, 1585 cm^{-1} для Piam https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_98-96-4_IR1.htm, 1624 cm^{-1} для Bta https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_95-14-7_IR1.htm, 1593 cm^{-1} для m-Bta https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_136-85-6_IR1.htm та $1600, 1591, 1574, 1601, 1645, 1611\text{ cm}^{-1}$ для комплексів **1-6** відповідно) [49].

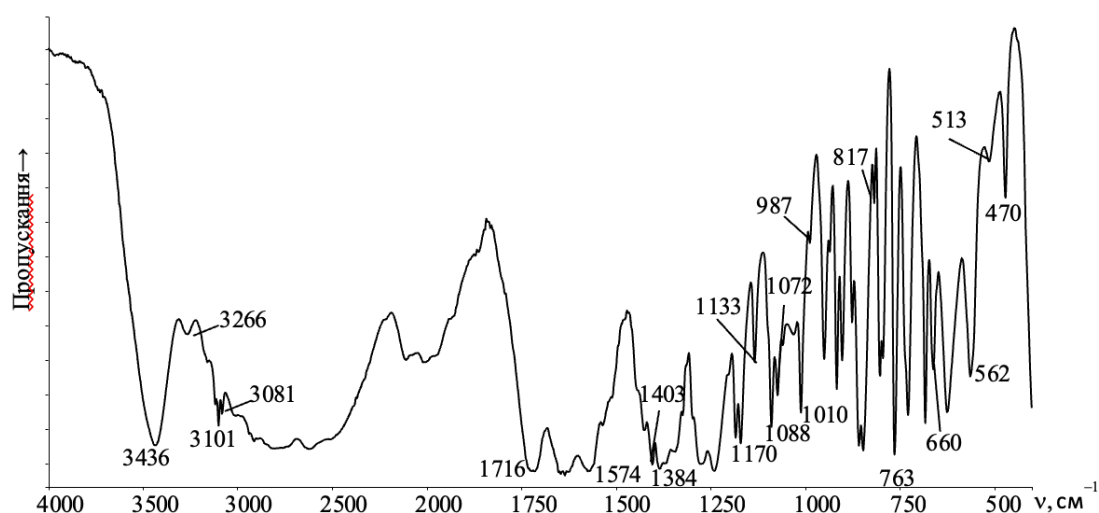


Рис. 2.13. ІЧ спектр комплексу **3**

2.3.4. Встановлення будови синтезованих комплексів

Проведений аналіз сукупності результатів дослідження комплексів **1-6** з використанням різних методів, а також ІЧ-спектроскопічного аналізу, довів присутність протонованих COOH -груп у молекулах комплексів і підтвердив раніше встановлену структуру біс(цитрато)германатного аніону (рис. 2.14) [29].

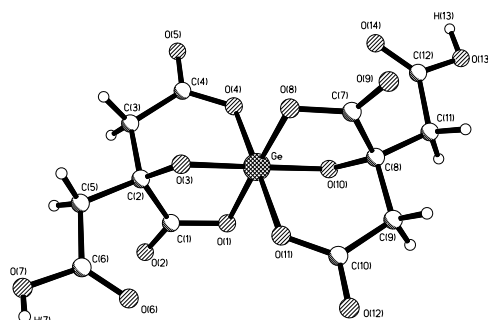


Рис. 2.14. Будова аніону $[\text{Ge}(\text{HCit})_2]^{2-}$ в $(\text{HL})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ [29].

Раніше було одержано біс(цитрато)германати з зовнішньосферними лігандами: ізонікотиною (4-піридинкарбоною) кислотою (Inc) та бензімідазолом (Benz), які мають протоновані атоми нітрогену [50]. Наприклад, у молекулах ізонікотинової кислоти та бензімідазолу протон приєднується до гетероциклічного атому, як показано на рис. 2.15.

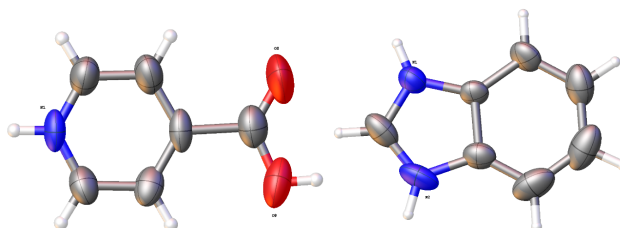


Рис. 2.15. Структура катіонів HInc^+ і HBenz^+ у відповідних біс(цитрато)германатах

Таким чином, можна екзо-ліганди з'єднуються з комплексним аніоном шляхом протонування атомів Нітрогену, утворюючи катіон. У комплексах протонується гетероциклічний Нітроген, що підтверджується збільшенням частоти валентних коливань $\nu(\text{C-N})$ гетероциклічного кільця у ІЧ-спектрах, а також збереженням смуг $\delta(\text{NH}_2^+)$ у відповідних амідах на рівні приблизно 1619 та 1611 cm^{-1} (у комплексах з нікотинамідом та піразинамідом), порівняно з вихідними екзо-лігандами. Структурні формули катіонів можна представити так (рис. 2.16).

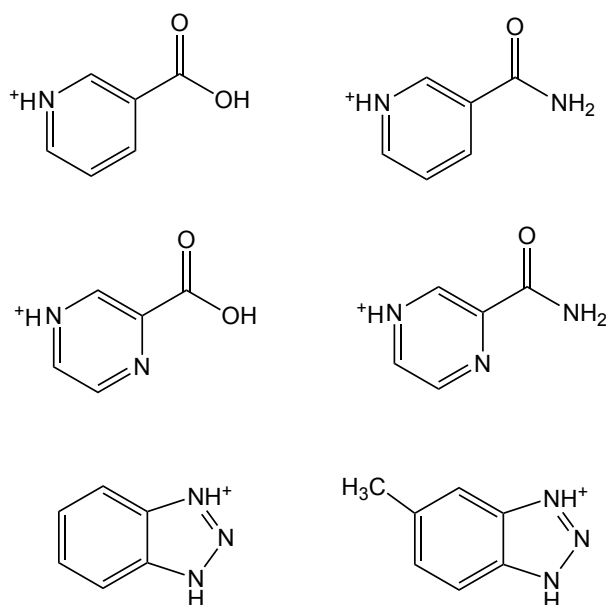


Рис. 2.16. Будова катіонів в комплексах 1-6

Запропоновано молекулярні формули синтезованих сполук:

(HNiac)₂[Ge(HCit)₂]₂·3H₂O (1), (HNiam)₂[Ge(HCit)₂]₂·3H₂O (2),
 (HPiac)₂[Ge(HCit)₂]₂·10H₂O (3), (HPiam)₂[Ge(HCit)₂]₂·8H₂O (4),
 (HBta)₂[Ge(HCit)₂]₂·4H₂O (5), (Hm-Bta)₂[Ge(HCit)₂]₂·4H₂O (6).

2.3.5. Дослідження фармакологічної активності сполук в умовах закритої черепно-мозкової травми

Значення черепно-мозкової травми в медичному та соціальному контекстах необхідно розглядати не лише через її високу поширеність та серйозні наслідки в гострому періоді, а й через різноманіття віддалених наслідків, які можуть приймати хронічний характер. Ці наслідки значно погіршують якість життя пацієнтів, обмежують їх працездатність та часто призводять до інвалідності [51].

У розвинених країнах травми часто є причиною смерті і посідають третє місце за показниками після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Водночас черепно-мозкова травма виходить на перше місце за сумарними економічними та медико-соціальними збитками, оскільки вона частіше вражає

осіб молодого та середнього віку. Пошкодження головного мозку виникає в результаті впливу механічної енергії та викликає його порушення. У медичному дослідженні патофізіології черепно-мозкової травми виявлено, що мозок надзвичайно чутливий до різних порушень гомеостазу, зокрема до ішемії та гіпоксії. Це призводить до розвитку церебральних ушкоджень як у момент травми, так і в подальший період через вторинні (ішемічно-гіпоксичні) фактори [52].

Отже, важливим є вивчення вторинних ушкоджень головного мозку та розробка методів їх попередження та лікування.

У нашому дослідженні для моделювання черепно-мозкової травми використовувалася експериментальна модель, що передбачала нанесення дозованого удару вільнопадаючим вантажем на тім'яну ділянку черепа щурів. Цей удар мав конкретну силу та був спрямований у певному напрямку. Він проводився на тваринах, які перебували у легкому ефірному наркозі та були закріплені у спеціальній камері Когана за допомогою пристрою спеціальної конструкції. Клінічна картина черепно-мозкової травми, що була створена в результаті цієї моделі, повністю відповідала механічному ушкодженню головного мозку середнього ступеня.

У дослідженні тварини були розділені групи по шість щурів у кожній:

- контрольну (щери після удару отримували внутрішньочеревно еквіоб'ємну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду);
- дослідну (через 30 хвилин після моделювання черепно-мозкової травми вводили сполуки **1** і **2** у вигляді 1% розчину в різних дозах по 100 мг/кг внутрішньочеревно);
- референтну (тваринам через 30 хвилин після моделювання травми вводили пірацетам у дозі 100 мг/кг у вигляді 20% розчину).

Фармакотерапевтичну ефективність оцінювали через 24 години після моделювання за допомогою маркерних показників ендогенної інтоксикації крові щурів - рівня молекул пептидів середньої маси та кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ТБК-реактивів).

В результаті встановлено, що порівняно з контролем з двох досліджених комплексів сполука **1** зменшує рівень молекул пептидів середньої маси на 10 %, комплекс **2** – на 28 %, в той час як препарат порівняння зменшує цей рівень на 28,5% (рис. 2.17 а).

Комплекс **1** знижує концентрацію ТБК-реактивів на 78 %, а комплекс **2** – на 89 % порівняно з контрольною серією щурів. Слід зазначити, що в цьому випадку активність сполуки **2** перевищує активність препарату порівняння – пірацетаму, що знижує концентрацію ТБК-реактивів на 86 % (рис. 2.17 б).

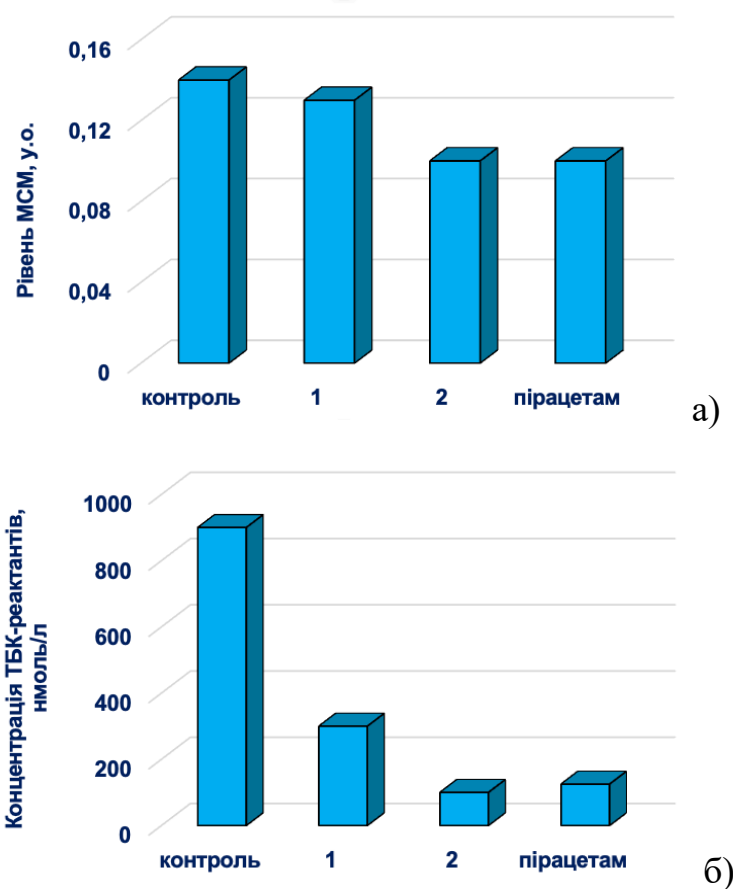


Рис. 2.17. Дослідження впливу комплексів **1** і **2** на рівень МСМ та ТБК-реактивів

Таким чином, комплекс германію(IV) з лимонною кислотою та нікотинамідом може бути рекомендований для подальших досліджень церебропротекторної активності.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено новий метод і вперше отримано шість змішанолігандних комплексів германію(IV) з лимонною кислотою (H_4Cit) та органічними нітрогенвмісними лігандами: нікотиною кислотою (Niac), нікотинамідом (Niam), піразин-2-карбоною кислотою (Piac), піразинамідом (Piam) 1H-бензотріазолом (Bta), 5-метил-1H-бензотріазолом (m-Bta).
2. Методом термогравіметрії було визначено кількість молекул кристалізаційної води у складі отриманих сполук.
3. З використанням ІЧ-спектроскопії та структурних даних для раніше досліджених комплексів германію(IV) з лимонною кислотою визначено, що утворюються сполуки катіон-аніонного типу, які складаються з протонованої форми зовнішньосферного ліганду і комплексного біс(цитрато)германатного аніону.
4. Запропоновано молекулярні формули синтезованих сполук:
 $(\text{HNiac})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1), $(\text{HNiam})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2),
 $(\text{HPiac})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (3), $(\text{HPiam})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (4),
 $(\text{HBta})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5), $(\text{Hm-Bta})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6).
5. Показано, що комплекс германію(IV) з лимонною кислотою та нікотинамідом може бути рекомендований для подальших досліджень церебропротекторної активності, оскільки він знижує рівень молекул середньої маси на 28 % та концентрацію ТБК-реактантів на 89 % порівняно з контролем.

ЖИТЕПАТҮПА

1. Nordman C.E., Weldon A.S., Patterson A.L. *X-ray crystal analysis of the substrates of aconitase-I. Rubidium dihydrogen citrate*. Acta Crystallogr. 1960. Vol. 13. P. 414–417.
2. Ciriminna R., Meneguzzo F., Delisi R., Pagliaro M. *Citric acid: Emerging applications of key biotechnology industrial product*. Chem. Cent. J. 2017. Vol. 11. P. 22-34. <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0251-y>
3. Dhillon G.S., Brar S.K., Verma M., Tyagi R.D. *Recent Advances in Citric Acid Bio-production and Recovery*. Food Bioprocess Technol. 2011. Vol. 4. P. 505–529. <https://doi.org/10.1007/s11947-010-0399-0>
4. Naji-Tabasi S., Emadzadeh B., Shahidi-Noghabi M., Abbaspour M., Akbari E. *Physico-chemical and antioxidant properties of barberry juice powder and its effervescent tablets*. Chem. Biol. Technol. Agric. 2021. Vol. 8. P. 23. <https://doi.org/10.1186/s40538-021-00220-z>
5. Dubray C., Maincent P., Milon J.Y. *From the pharmaceutical to the clinical: The case for effervescent paracetamol in pain management*. A narrative review. Curr. Med Res. Opin. 2021. Vol. 37. P. 1039–1048. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1902297>
6. Behera B.C., Mishra R., Mohapatra S. *Microbial citric acid: Production, properties, application, and future perspectives*. Food Front. 2021. Vol. 2. P. 62–76. <https://doi.org/10.1002/fft2.66>
7. Nangare S., Visput Y., Tade R., Dugam S., Patil P. *Pharmaceutical applications of citric acid*. Future J. Pharm. Sci. 2021. Vol. 7, N 54. P. 1-23. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00203-9>
8. Lambros M., Tran T., Fei Q., Nicolaou M. *Citric Acid: A Multifunctional Pharmaceutical Excipient*. Pharmaceutics. 2022. Vol. 14. P. 972. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050972>

9. Max B., Salgado J.M., Rodriguez N., Cortes S., Converti A., Dominguez J.M. *Biotechnological production of citric acid*. Braz. J. Microbiol. 2010. Vol. 41. P. 862–875.
10. Aynalem B., Negi H., Alemu Y., Sehwat N., Kumar A. *Citric acid: fermentative production using organic wastes as feedstocks*. Physical Sciences Reviews. 2023. <https://doi.org/10.1515/psr-2022-0158>
11. Książek E. *Citric Acid: Properties, Microbial Production, and Applications in Industries*. Molecules. 2023. Vol. 29. P. 22. <https://doi.org/10.3390/molecules29010022>
12. Selvaraj B., Radhakrishnan M. *Production, Cost Analysis, and Marketing of Citric Acid*. 2022. P. 67-78. https://doi.org/10.1007/978-981-19-6664-4_6
13. Roosterman D., Cottrell G. *Rethinking the Citric Acid Cycle: Connecting Pyruvate Carboxylase and Citrate Synthase to the Flow of Energy and Material*. International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22. P. 604. <https://doi.org/10.3390/ijms22020604>
14. Roosterman D., Cottrell G. *Discovery of a second citric acid cycle complex*. Heliyon. 2023. Vol. 9. P. e15968. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15968>.
15. Hu P., Yuan M., Guo B., Jiaqi L., Yan S., Huang H., Chen J.-L., Wang S., Ma Y. *Citric Acid Promotes Immune Function by Modulating the Intestinal Barrier*. International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25. P. 1239-1256. <https://doi.org/10.3390/ijms25021239>.
16. Méndez-De-La-Espriella C., Rodríguez A., Espriella C., Moreno-Sarmiento A., Mendieta-Flores D., Yori-Roa D., Gutmann J., Duarte M., Guerrero J., Carlos J., Méndez-Pinzón H. *Citric Acid: An Alternative for the Removal of Root Canal Filling Materials*. Journal of Odontology. 2022. Vol. 6. N 5. P. N1000630 <https://doi.org/10.35248/JOY.22.6.630>
17. Sari N., Setiabudi G., Mastuti I., Mahardika K. *The Effectiveness Of Citric Acid As An Anti-Ectoparasite Of Marine Leech (Zeylanicobdella arugamensis) Through Soaking*. Advances in Tropical Biodiversity and

- Environmental Sciences. 2023. Vol. 7. P. 106-112.
<https://doi.org/10.24843/ATBES.2023.v07.i03.p04>
18. Siddique W., Aziz H., Mushtaq S., Zubair A., Anwar O. *Antioxidant effects of Citric Acid on Myocardium*. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2023. Vol. 17. P. 97-99. <https://doi.org/10.53350/pjmhs202317197>
 19. Mj K., Jeyagowri M., Jagdish S. *Effect of citric acid dressing on wound healing of diabetic foot ulcer*. International Journal of Development Research. 2023. Vol. 6. N 12. P. 10629-10631.
 20. Кучеренко М.Є., Бабенюк Ю.Д., Васильєв О.М. та ін. *Біохімія*. Київ: ВГЦ Київський університет. 2002. 480 с.
 21. Bandzerewicz A., Kolakowska A., Gadomska-Gajadur A. *Biological role of citric acid and its derivatives and their applications in medicine*. 9th Eyec Monograph. Chapter: 6.1. P. 29-34.
 22. Fan Gu, Yu Zhang, Qiang Tang, Cong Lu, Ting Zhou. *Remediation of Zn(II)- and Cu(II)-contaminated soil using citric acid and citric acid-containing wastewater*. Int. J. Civ. Eng. 2018. Vol. 16. P. 1607-1619. <https://doi.org/10.1007/s40999-018-0300-5>
 23. Bertuccioli A., Rapacioli G., Ferrara T. *Nutraceutical role of citrates in tissue pH balance: analysis and clinical interpretation of results obtained from urinary pH*. Nutrafoods. 2020. Vol. 1. P. 139-148.
<https://doi.org/10.17470/NF-020-0020>
 24. Beshkenadze I., Gogaladze M., Klarjeishvili N., Lomtadze I., Chagelishvili G., Gogua L. *Results of the Study of $M_2^I \cdot M^{II} \cdot L_2 \cdot nH_2O$ Type Citrates*. Annals of Agrarian Science. 2018. Vol. 16. P. 7-11.
<https://doi.org/10.1016/j.aasci.2017.12.002>
 25. Willey G.R., Somasunderam U., Aris D.R., Errington W. *Ge(IV)-citrate complex formation: synthesis and structural characterisation of $GeCl_4(bipy)$ and $GeCl(bipy)(Hcit)$ ($bipy$ -2,2-bipyridine, H_4cit -citric acid)*. Inorgan. Chim. Acta. 2001. Vol. 315. N 2. P. 191-195. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00358-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00358-9)

26. Лук'янчук В.Д., Сейфулліна І.Й., Літвиненко Д.Ф., Марцинко О.Е. *Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію – сучасні уявлення. Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2016. № 1(47). С. 3-13. http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2016_1_2
27. Марцинко О.Е., Сейфулліна І.Й. *Дизайн і синтез молекулярних комплексів та комплексонатів германію(IV) з широким спектром фармакологічної дії.* Одеса. ОНУ. 2018. С. 144.
28. Марцинко О.Е. *Координаційна та супрамолекулярна хімія комплексних аніонів германію(IV), олова(IV) з комплексонами та гідроксикарбоновими кислотами.* Дис. докт. хім. наук. 02.00.01. Київ. 2014. 399 с.
29. Чебаненко О.А. *Синтез, будова, властивості продуктів комплексоутворення тетрахлоридів германію та олова з лимонною, винною та ксиларовою кислотами.* Дис. канд. хім. наук. 02.00.01. Одеса. 2013. 191 с.
30. Песарогло А.Г. *Різнолігандні та різнометальні комплекси германію(IV) з гідроксикарбоновими кислотами.* Синтез, будова та властивості. Дис. канд. хім. наук: 02.00.01. Одеса. 2010. 199 с.
31. Seifullina I., Martsinko E., Chebanenko E., Pirozhok O., Dyakonenko V., Shishkina S. *Synthesis and structural characteristics of bis(citrate)germanates(IV) (Hbipy)₂[Ge(HCit)₂] $\cdot$ 2H₂O and [CuCl(bipy)₂]₂[Ge(HCit)₂] $\cdot$ 8H₂O.* Chem. J. Mold. 2016. Vol. 11. N 2. P. 52-57. [https://doi.org/10.19261/cjm.2016.11\(2\).11](https://doi.org/10.19261/cjm.2016.11(2).11)
32. Martsinko E., Seifullina I., Chebanenko E., Pirozhok O., Dyakonenko V., Shishkina S. *Synthesis and crystal structure of bis(citrato)germanate and stannate with tris(phenanthroline)nickel(II) cation.* Chem. J. Mold. 2018. Vol. 13. N 2. P. 56-62. <http://dx.doi.org/10.19261/cjm.2018.513>
33. Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А., Песарогло А.Г. *Склад, структура та фармакологічна активність гетерометалевих біс(цитрато)германатних(станатних) комплексів.* Вісник ОНУ. Хімія.

2020. Т. 25. №2(74). С. 6-21. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2020.2\(74\).204379](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2020.2(74).204379)
34. Марцинко О.Е., Чебаненко О.А., Пиріжок О.В., Сейфулліна І.Й., Дьяконенко В.В., Шишкіна С.В. Модифікація біс(цитрато)германатів з гексааквакатіонами кобальту(II) та марганцю(II) 1,10-фенантроліну. Питання хімії та хім. технології. 2018. №6. С. 49-55. <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2018-121-6-49-55> Пиріжок О.В.,
35. Марцинко О.Е., Чебаненко О.А., Дьяконенко В.В., Сейфулліна І.Й., Шишкіна С.В. Синтез і структура гетерометалічного комплексу купруму(II)–германію(IV) з лимонною кислотою та 2,2'-біпіридином. Питання хімії та хім. технології. 2019. № 6. С. 164-169. <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2019-127-6-164-169>
36. Чебаненко О.А., Бучко О.В., Афанасенко Е.В., Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е. Визначення ролі водневих зв'язків у формуванні кристалів купрум(II) 1,10-фенантролін гідроксикарбоксилатогерманатів методом поверхонь Хіршфельда. Вісник ОНУ. Хімія. 2021. Т. 26. № 1(77). С. 85-96. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2021.1\(77\).226142](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2021.1(77).226142)
37. Бучко О.В. Аналіз поверхонь Хіршфельда кристалів комплексів – продуктів взаємодії в системах MX_2 –1,10-фенантролін – GeO_2 – лимонна кислота ($M = \text{Ni}, \text{Co}$; $X = \text{Cl}, \text{CH}_3\text{COO}$). Вісник ОНУ. Хімія. 2021. Т. 26, № 2(78). С. 89-100. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2021.2\(78\).235506](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2021.2(78).235506)
38. Buchko O., Dyakonenko V., Martsinko E., Chebanenko E. Crystal structure of bis-[cis-diaquabis(phenanthroline)cobalt(II)] bis(citrato)germanate(IV) dinitrate. Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online. 2021. Vol. 77, N 9. P. E77. <https://doi.org/10.1107/S205698902100846X>
39. Martsinko E., Buchko O., Chebanenko E., Seifullina I., Dyakonenko V., Shishkina S. Different structural types of hetero-metal bis(citrato)germanates with 1,10-phenanthroline: Targeted synthesis, spectral, thermal properties

- and Hirshfeld surface analysis*. J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1237, N 2. P. 130297
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130297>
40. Гудзенко О.В., Борзова Н.В., Варбанець Л.Д., Іваниця В.О., Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Пиріжок О.В., Чебаненко О.А. *Глікозидазна активність бактерій роду Bacillus, виділених із Чорного моря*. Мікробіол. журн. 2019. Т. 31. № 3. С. 14-26.
<https://doi.org/10.15407/microbiolj81.03.014>
41. Gudzenko O.V., Varbanets L.D., Seifullina I.I., Martsinko E.E., Pirozhok O.V., Chebanenko E.A. *Germanium coordination compounds for increasing of α -L-rhamosidases activity*. Biotechnologia Acta. 2019. Vol. 12. N 4. P. 19-26. <https://doi.org/10.15407/biotech12.04.019>
42. Кисличенко В.С., Журавель І.О., Марчишин С.М. та ін. *Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації*. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
43. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. *Біохімія людини: підручник*. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. 736 с.
44. Dong S., Shao G., Davies F., Wang S., Wang., Cao J., Bao Z., Bruchfeld J., Alffenaar J.-W., Liu J., Hu Y., Wu M. *Drug Exposure and Susceptibility of Pyrazinamide Correlate with Treatment Response in Pyrazinamide-Susceptible Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis*. Pharmaceutics. 2024. Vol. 16. N 1. P. 144-150.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010144>
45. Tejaswini D.P., Sunil V.A. *Novel Benzotriazole acetamide derivatives as Benzo-Fused Five-Membered Nitrogen-Containing Heterocycle-Insilico Screening, Molecular Docking, and Synthesis*. Letters in Drug Design & Discovery. 2022. Vol. 19. N 4. P. 337-349.
<https://doi.org/10.2174/1570180818666211007110509>
46. Гирля Л.М., Кельїна С.Ю. *Аналітична хімія : навчальний посібник*. Миколаїв : МДАУ, 2012. 247 с.

47. Bellamy L.J. *The Infra-red spectra of complex molecules*. London: Chapman and Hall, 1975. P. 433. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-6017-9>
48. Nakamoto K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*. 6th edition. John Wiley, New York, 2009. 403 p.
49. Migahed M. A., Nasser A., Elfekyand H., El-Rabiei M. M. The synthesis and characterization of benzotriazole-based cationic surfactants and the evaluation of their corrosion inhibition efficiency on copper in seawater. *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. P. 27069-27082. <https://doi.org/10.1039/C9RA04461B>
50. Бучко О.В. *Гомо- та гетерометалічні цитратогерманати(станати) різних типів. Синтез, структура і властивості*. Дис. докт. філос.: 102 Хімія. Одеса. 2021. 148 с.
51. Потапов О.О., Кмита О.П. *Травматична хвороба головного мозку: діагностика, перебіг та прогнозування*. Вісник СумДУ. Серія «Медицина». 2012. № 2. С. 59-67.
52. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. *Поранення черепа і головного мозку: діагностика, екстрена медична допомога на етапах евакуації*. Укр. мед. часопис. 2022. Т. 5 (151). №9-10. С. 1-7. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.151.234471>

Опубліковані праці

1. Марцинко О.Е., Сейфулліна І.Й., Шемонаєва К.Ф., Матюшкіна М.В., Антоненко П.Б., Лук'янчук В.Д., **Тиндюк Ю.М.**, Стойко О.В. *Хімічне конструювання та фармакологічна характеристика біс(цитрато)- і тартратогерманатів(IV)*. «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку». Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 9-12 квітня 2024 р. С. 28-31.

