

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ПРОТИГІПОКСИЧНА ДІЯ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ(IV) З ГЛЮКОНОВОЮ КИСЛОТОЮ

Сейфулліна І. Й.¹, Марцинко О. Е.¹, Лук'янчук В. Д.², Ядловський О. Є.³,
Морозов А. М.¹, Воюцький В. П.¹, Лобатенко Г. В.¹

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, м. Одеса, Україна

²Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика,
м. Миколаїв, Україна

³ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
м. Київ, Україна

На кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти ОНУ імені І. І. Мечникова на сьогодні синтезовано великий ряд координаційних сполук германію(IV) з біологічно активними лігандами (винною, лимонною, гідроксиетилідендифосфоновими кислотами тощо) з різноманітною фармакологічною активністю, які, на відміну від германійорганічних, виявились практично нетоксичними [1, 2]. Одержано низку патентів на сполуки з антигіпоксичною активністю [1, 2], дослідження яких є актуальним, оскільки існує необхідність високоефективної підтримки життєдіяльності людей, що опинились в умовах замкнутого простору, наприклад, в укриттях цивільної оборони, сховищах різного типу, командних пунктах військових частин.

Перспективними в плані пошуку нових речовин з великим потенціалом використання в якості антигіпоксичних засобів є гомо- та гетерометалічні координаційні сполуки Ge(IV) з глюконовою кислотою. Сполуки глюконової кислоти (H₆Gluc) містяться в рисі, фруктах, вині, меді та низці корисних рослин та є фармакологічно активними. Так, кальцій глюконат усуває дисбаланс в ішемізованому міокарді і чинить антиаритмічну дію [3] і позитивно впливає на активність ферментів щіткової облямівки кишечника тварин [4]. Комплекс купруму(II) з H₆Gluc виявляє кращу протипухлинну активність відносно клітин раку печінки ніж цисплатин *in vitro* [5].

Авторами синтезовано та досліджено структури онієвих та різнометалічних координаційних сполук (LH)₂[Ge₂(OH)₂(μ-H₂Gluc)₂] \cdot nH₂O (L – ніотинова кислота, Nic; нікотинамід, Nad; ізоніазид, Ind), M₂[Ge₂(OH)₂(μ-H₂Gluc)₂] \cdot nH₂O (M =

Li, Na, K), $[M'(H_2O)_6][Ge_2(OH)_2(\mu-H_2Gluc)_2] \cdot nH_2O$ ($M' = Fe, Mn, Co, Ni, Cu, Zn$). Терморозпад нових комплексів носить складний, ступінчастий характер, включає стадію дегідратації, окисну термодеструкцію та утворення в якості кінцевих продуктів метагерманатів відповідних металів або германій(IV) оксиду. У подібних між собою інфрачервоних спектрах комплексів виявлено набір смуг, що характеризують комплексний аніон: $\nu_{as}(COO^-)$, $\nu_s(COO^-)$, $\delta(Ge-OH)$, $\nu(Ge-O)$. За даними рентгеноструктурного аналізу в димерному аніоні з атомами Германію зв'язується карбоксильна та три гідроксильних групи ліганду, дві кінцеві OH-групи залишаються вільними.

Таблиця 1

Токсикометричні параметри (LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄, LD₉₉) нових сполук (мг/кг) за умов однократного внутрішньочеревного введення

Сполука	Стат. показник	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₉₉
$(NiH)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-H_2Gluc)_2] \cdot 3H_2O$	M±m	352,17	533,83 (204,76÷862,90)	715,49	806,32
$K_2[Ge_2(OH)_2(\mu-H_2Gluc)_2] \cdot 2H_2O$	M±m	1822,13	2080,55 ± 105,50	2338,97	2468,18

Сполуки, що досліджувались, за визначеними величинами терміну життя тварин в гермокамері, коефіцієнту протигіпоксичного захисту та відносного показника збільшення часу життя перевершують препарат порівняння (Армадін) (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна протигіпоксична активність $(NiH)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-H_2Gluc)_2] \cdot 3H_2O$ (n=8) та $K_2[Ge_2(OH)_2(\mu-H_2Gluc)_2] \cdot 2H_2O$ (n=6) та референтного препарату «Армадіну» за умов гіпоксичного синдрому, що моделюється

Препарат	T, хв	П, %	K ₃
Контроль (ГЗП)	23,94±0,72	–	–
Референтний засіб (Армадін)	31,54±1,86*	28,90±4,27	1,29±0,04
$(NiH)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-H_2Gluc)_2] \cdot 3H_2O$	32,29±0,89*	32,96±4,24	1,33±0,01
Контроль (ГЗП)	27,04 ±1,58	–	–
Референтний засіб (Армадін)	32,08 ±1,26*	19,48±3,65	1,19±0,04
$K_2[Ge_2(OH)_2(\mu-H_2Gluc)_2] \cdot 2H_2O$	**38,83±1,94*	44,12±3,31**	1,44±0,03**

Примітка: * – $p < 0,05$ в порівнянні з показниками тварин контрольної групи (ГЗП без препарату); ** – $p < 0,05$ в порівнянні з показниками тварин референтної групи (ГЗП + Армадін).

Вивчено антигіпоксичну активність ряду синтезованих сполук в умовах гіпоксії замкнутого простору (ГПЗ) на тлі гіперкапнії, коли вміст кисню стрімко знижується, а концентрація вуглекислого газу збільшується. Дослідження проводили на моделі гострого киснедефіцитного стану, що розвивається у білих мишей масою 18–22 г в умовах замкнутого простору. Моделювання ГЗП проводили шляхом розміщення тварин в ізольовані скляні гермооб'єми. Сполуки вводили тваринам внутрішньочеревно у вигляді 1–1,5 % водних розчинів в різних дозах (80–150 мг/кг) за 40 хвилин до початку моделювання ГЗП.

Встановлено, що найбільш виражені протигіпоксичні властивості виявляють комплекси $(\text{Ni}(\text{H})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-H}_2\text{Gluc})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ та $\text{K}_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-H}_2\text{Gluc})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, які належать, відповідно, до мало- та практично нетоксичних речовин (IV та V класи небезпеки за класифікацією Сидорова К.К., табл. 1) і за результатами екстраполяції експериментальних токсикометричних параметрів на людину не представляють потенційної загрози для людини в плані виникнення розвитку гострого смертельного отруєння.

Таким чином, експериментально доведена висока протигіпоксична активність та безпечність сполук $(\text{LH})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-H}_2\text{Gluc})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ і $\text{K}_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-H}_2\text{Gluc})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, що може суттєво сприяти подовженню життя потерпілих у замкнутому просторі, принаймні до прибуття рятівників. Показана перспективність подальшого пошуку антигіпоксичних лікарських засобів серед інших глюконатогерманатів.

Література

1. Seifullina I. I., Martsinko E. E., Afanasenko E.V. *Odessa National University Herald. Chemistry*. 2015. Vol. 20, N4. P. 6–17.
2. Марцинко О.Е., Сейфулліна І.Й. *Дизайн і синтез молекулярних комплексів та комплексонатів германію(IV) з широким спектром фармакологічної дії*. Одеса: «ОНУ імені І. І. Мечникова», 2018. 144 с.
3. Дзяк Г.В., Ханюков А.А. *Укр. кард. журнал*. 2013. №6. С. 77–81.
4. Watanabe D.H.M., Doelman J., Steele M.A., Guan L.L, Seymour D.J., Metcalf J.A., Penner G.B. *J. Anim. Sci*. 2022. Vol. 100, N8. P. 205–216.
5. Cai D.-H., Liang B.-F., Chen B.-H., Liu Q.-Y., Pan Zh.-Y., Le X.-Y., He L. J. *Inorg. Biochem*. 2023. Vol. 246. P. 112–299.