

ХІМІЧНЕ КОНСТРУЮВАННЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІС(ЦИТРАТО)- І ТАРТРАТОГЕРМАНАТІВ(IV)

**Марцинко О.Е.¹, Сейфулліна І. Й.¹, Шемонаєва К. Ф.², Матюшкіна М. В.²,
Антоненко П. Б.², Лук'янчук В. Д.³, Гиндюк Ю. М.¹, Стойко О. В.¹**

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

²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

*³Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика,
м. Миколаїв, Україна*

Розробка нових високоефективних та безпечних лікарських препаратів на основі біокоординаційних сполук есенціальних елементів, таких як Германій, на сьогоднішній день належить до найбільш перспективних напрямків розвитку біо-неорганічної, медичної хімії. Важливим для створення субстанцій лікарських засобів такого типу є відповідний підбір іонів металів та лігандів. Відомо, що

Германій містяться у часнику, чаї та ряді цілющих трав, нормалізує чисельні процеси забезпечення життєдіяльності організму.

Вперше в ОНУ імені І.І. Мечникова в рамках наукової школи кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти реалізовано ідею отримання нового класу координаційних сполук на основі трьох біологічно активних складових: Ge(IV) – гідроксикарбонова кислота (лимонна, H_4Cit ; винна, H_4Tart) – іон другого металу або екзо-ліганду. Синтезовано, визначено будову та фізико-хімічні властивості змішано-лігандних та різнометальних координаційних сполук $(LH)_2[Ge(HCit)_2] \cdot nH_2O$, $(LH)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot nH_2O$ (L – нікотинова кислота, Nic; нікотинамід, Nad), $M_2[Ge(HCit)_2] \cdot nH_2O$, $M_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot nH_2O$ (M = Li, Na, K), $[M'(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot 4H_2O$ (M' = Mg, Co), $[Mg(H_2O)_6][Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$. Лимонна та винна кислоти, що обрані в якості хелатуючих лігандів, знаходять широке застосування в медичній практиці та фармації. H_4Cit – є безпосереднім учасником циклу трикарбонових кислот (циклу Кребса), сприяє прискоренню метаболізму; H_4Tart – поліпшує обмінні процеси, і є незамінною для нормального функціонування життєво важливих систем організму людини. Екзо-ліганди – нікотинова кислота та нікотинамід є вітаміном, а інші метали Na, K, Mg – необхідні організму макроелементи.

Для виявлення спектру фармакологічної дії наведених сполук проведено їх скринінг за різними видами активності. Усі фармакологічні дослідження проводились у віваріях медичних закладів із дотриманням відповідних етичних норм та методичних рекомендацій.

Церебропротекторну дію сполук $(LH)_2[Ge(HCit)_2] \cdot nH_2O$, $(LH)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot nH_2O$ досліджено на моделі закритої черепно-мозкової травми, за такими кількісними критеріями як концентрація ТБК-реактантів, рівень маркерів ендотоксикозу в сироватці крові – молекул пептидів середньої молекулярної маси (МСМ). Доведено, що максимальний церебропротекторний ефект виявляє комплекс германію з винною та нікотиною кислотами $(NicH)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 4H_2O$, який знижує рівень МСМ майже вдвічі, а концентрацію ТБК-реактантів на 89,6% порівняно з контрольною серією щурів.

Вивчення нейротропної активності $Li_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$, $[Mg(H_2O)_6][Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$ в тестах «відкрите поле», «на рукавичку» та «примусового плавання» показало, що обидві сполуки мають гальмівний вплив на центральну нервову систему в дозі 1/80 ЛД₅₀. Більш ефективним виявився літій тартратогерманат, який зменшував рухову активність щурів в 1,6–2,7 рази. Магній тартратогерманат чинить протитривожну (підвищення дослідницької активності в середньому на 79,4 %) і антидепресивну дію (зменшує тривалість

імобілізації щурів в 3, 9 рази, а також збільшує кількість стрибків в 3,1 рази та сумарний час активного плавання в 1,5 рази).

Антидепресивні властивості в тесті «примусового плавання» виявили також біс(цитрато)германати $[M'(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot 4H_2O$ ($M' = Mg, Co$), які вводили щурам в дозах 1/80, 1/110 і 1/135 LD_{50} , порівнюючи результати з контрольною групою та з групою, яким вводили препарат порівняння «Меліпрамін». Аналіз результатів показав, що застосування кобальт біс(цитрато)германату суттєво зменшує тривалість імобілізації тварин (в 5,3 рази порівняно з контрольними тваринами та в 1,7 – з препаратом порівняння), значно збільшує кількість стрибків щурів (в 4,1 рази в порівнянні з контролем і в 1,6 – з референт-препаратом) і підвищує загальний час активного плавання (в 1,7 рази порівняно з контролем та в 1,2 – з препаратом порівняння).

При моделюванні судом за допомогою ацетилхоліну комплекс $[Mg(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot 4H_2O$ проявляв виражену протисудомну дію, попереджаючи розвиток ацетилхолінових корчів. У максимальній дозі LD_{50} комплекс чинив протисудомну дію по відношенню до гострих генералізованих коразол-викликаних судом і не впливав на вираженість пілокарпін- та каїнат-індукованих судом.

При дослідженні протигрипозної активності $[Co(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot 4H_2O$ щодо штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2), А/PR/8/34 (H1N1) та вірусу грипу птахів H5N3 з використанням культури тканини ХАО показано, що комплекс статистично достовірно щодо контролю у діапазоні доз 6535÷1635 мкг/мл пригнічує репродукцію вірусу грипу штаму А/Гонконг/1/68 (H3N2) на 5,25-4,83 $IgTID_{50}$ (доза, яка викликає інфікування 50 і більше відсотків фрагментів тканини ХАО), в той час як референс-препарат («Таміфлю», 410 мкг/мл) – на 4,17 TID_{50} .

Для подальшого дослідження та впровадження в медичну практику магній та кобальт біс(цитрато)германатів була вивчена їхня підгостра та субхронічна токсичність шляхом введення щурам внутрішньочеревинно протягом 28 діб та трьох місяців, відповідно дозами 1/40, 1/110 та 1/135 LD_{50} . Після завершення експерименту тварин виводили з експерименту шляхом декапітації та проводили морфологічні дослідження печінки. Показано, що тривале введення сполук у дозі 1/40 LD_{50} спричиняє дисциркуляторні зміни в печінці щурів, більш виразні при введенні кобальтвмісної сполуки. Введення речовин дозою 1/110 LD_{50} супроводжувалося незначними морфологічними змінами, а при використанні 1/135 LD_{50} печінка дослідних груп щурів не відрізнялась від контролю.

Таким чином, характер фармакологічної дії координаційних сполук германію(IV) з лимонною та винною кислотами, її ефективність визначають усі скла-

дові створених комплексів. Виявлені низька токсичність та широкий спектр фармакологічної активності нових сполук підтверджують доцільність продовження досліджень в цьому напрямку.