

В. Д. Лук'ячук¹, І. Й. Сейфулліна²,
Д. Ф. Літвиненко¹, О. Е. Марцино²

Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію – сучасні уявлення

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії
медичних наук України», м. Київ

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: германійорганічні сполуки,
координаційні сполуки германію,
фармакодинаміка, фармакокінетика,
застосування

Останніми роками дослідження германійорганічних (ГОС) та координаційних сполук германію (КСГ), що мають широкий спектр біологічної активності, є одним з перспективних напрямів у сучасній фармакології [1, 2].

Бурхливий розвиток германійорганічної хімії в другій половині минулого сторіччя сприяв значному розширенню теоретичних уявлень щодо застосування органічних сполук германію для створення нових лікарських засобів [3]. У 1950-ті роки доктор К. Асаї (Японія) уперше встановив, що органічні сполуки германію, які містять зв'язок германій-карбон, забезпечують перенесення кисню в тканинах організму, підвищують імунітет, виявляють протипухлинну активність та безліч інших біологічних ефектів [3, 4].

За теорією К. Асаї в крові людини ГОС чинять дію, аналогічну дії гемоглобіну, попереджаючи розвиток гіпоксії [5].

Механізм біологічної дії сполук германію пов'язаний з особливостями електронної будови його атомів, що містять 32 електрона, з яких 4 знаходяться на зовнішньому електронному рівні. Коли до такого атома наближається позитивно заряджений іон (або полярна молекула), один з зовнішніх електронів легко відривається, у результаті чого утворюється позитивно заряджений іон. У такому випадку

будь-який вільний електрон, що поблизу, буде прагнути заповнити цю втрату, а германій – відновити свою звичайну електронну будову. Припускають, що подібне відбувається й у живому організмі, де атом германію може взаємодіяти з зарядженими іонами, знижуючи їхній електричний потенціал. Враховуючи, що потенціал мембран злоякісних клітин вище, ніж здорових, не виключено, що германій позбавляє ракові клітини «зайвих» електронів і, таким чином, знижує їхній електричний заряд, що врешті позбавляє пухлинні клітини здатності до проліферації. Ймовірно, і знеболювальна дія органічних сполук германію також пов'язана з його здатністю «перехоплювати» вільні електрони. Оскільки больові імпульси передаються з периферії в мозок нервовими клітинами за участю нейромедіаторів та своєрідного електронного ланцюга, є підстави думати, що сполуки германію гальмують або зовсім припиняють рух електронів подібно іншим відомим анестезуючим засобам. Механізм радіозахисної дії германію (наприклад, при гамма-радіаційному опроміненні злоякісних новоутворень) також пояснюють його унікальною здатністю виконувати роль своєрідної пастки електронів та інших негативно заряджених частинок [6, 7].

Першу германійорганічну сполуку було синтезовано ще у 1887 році. Однак найінтенсивніше вивчення германію почалося лише в середині ХХ століття, коли К. Асаї у 1968 році встановив, що 2-карбоксіетилгермсецквіоксан (відомий, як Ge-132) має широкий спектр біологічної активності, у тому числі

протипухлинної [8–10]. Ge-132 широко застосовується в медичній практиці, особливо в хіміотерапії раку [11]. Ge-132 має також анагетичну [12], протизапальну, антиоксидантну [13], імуномодулюючу [14] і противірусну дію [15], має гіпотензивні [16] і нейротропні властивості, є гепатопротектором і радіопротектором і при цьому відрізняється низькою токсичністю [2, 17]. Крім того, цю сполуку запропоновано для лікування низки серцево-судинних захворювань [18], гепатиту [19]. А також Ge-132 має гіполіпідемічну дію [20]. В експерименті показані остеопротекторні властивості Ge-132 [21] та ефективність у лікуванні катаракти [22].

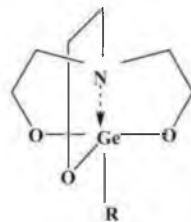
Синтезовано й вивчено велику кількість похідних біс(2-гідроксietил германій) сесквіоксиду. Так, зокрема, синтезовано низку його складних ефірів хінолінового ряду й показано [23], що введення хінолінових замісників підвищує їхню протипухлинну активність. При цьому найбільшу ефективність має β -(8-хіноліновий ефір) 2-карбоксіетилгерманій сесквіоксид (інгібування росту клітин аденоми простати РС-3М до 78 %).

З інших сесквіоксидів високу протипухлинну активність показав γ -тіокарбамідоприлгерманій сесквіоксид [24], для якого в тестах (у концентрації 50 мкг/л) на клітинах KB (клітини епідермоїдного раку людини), НСТ (клітини раку товстої кишки людини) і Bel (клітини гепатоцелюлярної карциноми) інгібування склало 92,9, 84,9 і 70,9 % відповідно.

Авторами [25] виявлені радіозахисні ефекти герматіазолідинів, а при вивченні радіопротекторних ефектів комплексу GeO_2 з D-фруктозою показано, що водний розчин цієї сполуки має радіозахисну дію при введенні мишам, опроміненим рентгенівськими променями. З метою створення на основі ГОС лікарських засобів з радіопротекторними властивостями спеціально синтезовано низку гермадитіоацеталів похідних заміснених нафтилетилімідазолідинів ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}_1 = \text{R}_2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{iso-C}_5\text{H}_{11}$) [26]. Радіопротекторним ефектом характеризуються похідні 2,2'-оксидіетантіолів ($\text{X} = \text{O}$), 2,2'-тіодіетантіолів ($\text{X} = \text{S}$). У 2,2'-оксидіетантіолів також

виявлено протипухлинну активність на 7 видах ракових клітин і показано, що хоча ці сполуки мають виражену цитостатичну активність, але, разом з тим, вона помітно нижча, ніж у відомих *cis*-платину й етопозиду [27].

Велику групу біологічно активних сполук представляють трициклічні германійорганічні похідні тріетаноламіну 1-герма-2,8,9-тріоксо-5-азатрицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекану (герматрани) [28]. Суттєвою відмінністю даних сполук від розглянутих вище є наявність координаційного зв'язку $\text{Ge} \leftarrow \text{N}$, що дозволяє віднести їх також до внутрішньоконплесних ГОС:



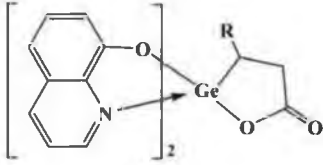
Серед нових герматранів отримані бензил- і бромбензилзаміщені ($\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$) герматрани, які показали низьку токсичність ($\text{LD}_{50} > 1000$ мг/кг) і широкий спектр нейропротекторної активності, зокрема, бромбензилзаміщені герматрани покращують процеси пам'яті [29].

Синтезовано також похідні герматрану з коричною кислотою [30] ($\text{R} = \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$) і кавовою кислотою [31] ($\text{R} = \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2)\text{CH}_2\text{COOH}$), з низькою токсичністю та вираженою протипухлинною активністю, причому похідні кавової кислоти виявилися більш активними. Синтезований амід триметилгермілпропіонової кислоти – аміно-аналог аскорбінової кислоти з антиоксидантними властивостями – запропонований для лікування атопічного дерматиту [32].

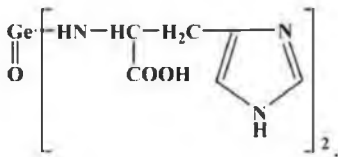
Інша ГОС з триметилгермільною групою – 6-О-[3-(триметилгерміл)- β -D-глюпіранозид – завдяки своїй високій розчинності у воді є менш токсичною сполукою, але більш активно стимулює вироблення ендогенного інтерферону порівняно з Ge-132 [33]. Синтезовано також тріалкілгермілзаміщені трифтороацетилфурани ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$) і вивчено

їхні анестезуючі властивості та цитотоксичність [34].

Серед інших класів ГОС синтезовано герма- γ -лактони (R = Me, Ar):



і досліджено їхній вплив на життєдіяльність 7 видів патогенних бактерій та здатність інгібувати активність уреаз. Особливо ефективними ці сполуки виявилися проти *Proteus mirabilis* та *Saccharomyces cerevisiae* [35]. Як потенційні імуномодулятори досліджені германати амінокислот з інтерфероніндукуючою дією, наприклад, біс-гістидин германат:



Крім гістидину було використано також метіонін і глутатіон [36].

Експериментально доведено наявність виразної антиоксидантної дії в пропагерманію [37, 38]. Саме ця його властивість наштовхнула фармакологів на ідею створення нового антиоксидантного засобу на основі пропагерманію. На відміну від інших відомих антиоксидантів, які широко використовуються в косметичці, зокрема, вітамін Е, полімер пропагерманій не проникає крізь шкіру, а залишається на її поверхні, формуючи «антиоксидантну» плівку і забезпечуючи, таким чином, захист від «зовнішніх» вільно-радикальних агентів (наприклад, активних форм кисню). Крім того, порівняно з іншими «косметичними» антиоксидантами (вітамін Е, коензим Q10), пропагерманій відрізняється високою стабільністю *in vitro* [39].

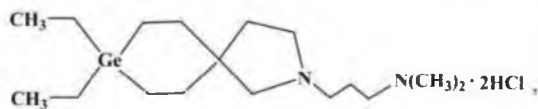
Важливо наголосити, що пропагерманій має також гепатопротекторні та імуномодуючі властивості [40, 41], і його застосовують у лікуванні хронічного вірусного гепатиту В [42]. У ряді

досліджень показано антиатеросклеротичну [43, 44] та протизапальну [45] активності пропагерманію. Описано ефективність лікування пропагерманієм мієломної хвороби [46].

Дослідження протипухлинної активності шести герматранів (трициклічних германійорганічних похідних тріетанол-аміну) загальної формули $R\text{-Ge}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, що проведені на п'яти тест-системах, показали їхню високу хіміотерапевтичну ефективність. Так, 1-гідроксигерматран збільшував тривалість життя щурів з асцитною пухлиною Ерліха на 78 % порівняно з контролем. Приблизно таку саму за інтенсивністю протиракову активність (75 %) на експериментальній моделі саркоми 37 виявляв 1-триметилсілоксигерматран, дещо меншу – 1-триметилгермокси- і 1-гідроксигерматран. Подальші дослідження показали перспективність цих сполук як потенційних протипухлинних препаратів [47, 48].

Фармакологічні дослідження протипухлинної активності ГОС дозволили дійти висновку, що одним з механізмів їхньої антибластомної дії є здатність індукувати в організмі утворення ендogenous інтерферону, а також безпосередньо або опосередковано стимулювати продукцію фактора некрозу пухлин [49]. Препарати германію, які практично позбавлені токсичності, при пероральному введенні мишам є потужними індукторами ендogenous синтезу інтерферону, що стимулює активність природних кілерних клітин [50]. Германійовмісні сполуки є стимуляторами продукції ІЛ-4, що підвищує природну кілерну активність і є чинником диференціювання прекурсорів Th2, які продукують широкий спектр цитокінів (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-9, ІЛ-13), у свою чергу, стимулюючи природну кілерну активність [51]. Наразі відомо, що дія γ -інтерферону та ІЛ-4 на пухлинну лінію фібробластів сприяє інгібуванню індукованої фактором некрозу пухлини α продукції металопротеїнази-3 (стромеліну) і колагенази, що порушують цілісність екстрацелюлярного матриксу, а інтерферони α , β , γ беруть участь в упорядкуванні архітекtonіки екстрацелюлярного матриксу [52].

Таким чином, ГОС не тільки сприяють підвищенню активності природних кілерних клітин, але й гальмують метастазування пухлинних клітин. Одна з такого роду сполук – спірогерманій:



Він використовується для лікування раку легенів і сечового міхура та як хіміотерапевтичний засіб при розвитку резистентності пухлин до препаратів *цис*-платину, вінкристину, метотрексату або адриаміцину [3].

Натепер досить детально досліджено вплив ГОС на морфогенез тканин. Так, отримано цікаві дані щодо позитивного впливу карбоксіетилгермсеєсквіоксану ($O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH$)_n на мінералізацію кісток та високу терапевтичну ефективність даної сполуки на експериментальній моделі остеопорозу в щурів [5].

При вивченні впливу 1-ізопроксигерматрану на проліферативно-репаративну функцію сполучної тканини встановлено стимулюючий ефект цієї сполуки, що проявляється в значному збільшенні вмісту в клітинах нуклеїнових кислот, колагену (оксипроліну), глікопротеїдів (зокрема, глікозаміногліканів) на тлі високої біосинтетичної активності [53]. В окремих роботах [54] показана здатність карбоксіетилгермсеєсквіоксану уповільнювати розвиток амлоїдозу в мишей, а також чинити антиоксидантну дію, яка реалізується шляхом підвищення активності глутатіонпероксидази, СОД і каталази [38], що, ймовірно, зумовлено антиокиснювальними властивостями германію. При вивченні протизапальної активності ГОС виявлено синергізм дії карбоксіетилгермсеєсквіоксану з глюкокортикоїдами [39].

Встановлено також противірусні властивості ГОС відносно вірусів грипу [55] та простого герпесу HSV-1 [51].

Опубліковано цікаві дані про вплив 1-адамантилгерматрану на перебіг гіпоксії. Ця сполука в дозі 50 мг/кг збільшує тривалість життя тварин в умовах гострого дефіциту кисню (на

73,8 %), а в дозах 100–200 мг/кг антигіпоксичні властивості реалізуються і на моделі гіпобаричної гіпоксії – збільшується тривалість життя дослідних тварин порівняно з контролем у 4–9 разів [56].

Гепатопротекторні властивості ГОС реалізуються завдяки здатності пригнічувати пероксидацію ліпідів з одночасною активацією системи антирадикального захисту організму, нормалізувати співвідношення холестерин/фосфоліпиди на експериментальній моделі гепатиту [57]. У літературі [58–60] описані протиаритмічні, протисудомні, седативні, міорелаксуючі, ноотропні, адаптогенні й антигіпоксичні властивості ГОС.

На думку багатьох учених, германій є життєво необхідним (есенціальним) мікроелементом. Норма його споживання в органічній формі – не менше ніж 0,5 мг на 1 добу, між тим, з харчовими продуктами людина отримує в сотні разів менше. Дефіцит германію в організмі призводить до стану гіпоксії, внаслідок чого порушується робота всіх органів і систем. Основні прояви дефіциту германію – це синдром хронічної втоми, зниження фізичної та розумової працездатності, гіповітаміноз, хронічна й часта захворюваність, підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсультів, остеопорозу, вірусних захворювань і проліферативних процесів [3].

Відомо, що введення в організм біометалів у вигляді координаційних сполук (екзогенних комплексів), тобто у формі, найнаближеній до тієї, у якій метали знаходяться в біологічних системах, може призводити до реалізації цими сполуками функцій, властивих біокоординаційним комплексам природного походження (ендогенним комплексам). Тому такі екзогенні комплекси металів, до складу яких входять біоліганди різної структури, завжди менш токсичні, ніж їхні неорганічні й органічні аналоги без біосубстратів.

Встановлено, що застосування координаційних сполук біометалів дозволяє досить ефективно регулювати їхню концентрацію в органах у необхідній організму формі, транспортувати лікарський засіб до місця локалізації патологічного процесу, усунути токсичну

дію катіонів металів та інших речовин. У зв'язку з цим виникла ідея використовувати при створенні лікарських препаратів, що містять германій, замість органічних його координаційні сполуки з біологічно активними органічними лігандами – метаболітами організму різної природи [61].

Сьогодні спільними зусиллями фармакологів України досліджено фармакодинаміку та фармакокінетику низки координаційних сполук германію з різними біолігандами, які були синтезовані на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом професора І. Й. Сейфулліної, на різних моделях кисеньдефіцитних станів, зокрема таких, як гіпоксія замкнутого простору, гіпоксія на тлі перегріву, синдром тривалого розчавлювання, гостра церебральна ішемія, гостра інтоксикація, закрита черепно-мозкова травма та ін. [62–65].

Останніми роками увага дослідників зосереджена на вивченні фармакологічних характеристик гомо- та гетерометалічних комплексів германію: **1** – $[\text{GeCl}_2(\text{Nic})_4]\text{Cl}_2$ (Nic – нікотинова кислота), **2** – $[\text{GeCl}_2(\text{Nad})_4]\text{Cl}_2$ (Nad – нікотинамід), **3** – $(\text{PamH})_6[\text{Ge}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-Oedph})]_6$, **4** – $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]_2\text{H}_2[\text{Ge}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-Oedph})]_6$ (H_4Oedph -оксіетилідендифосфонова кислота, Pam – пірацетам), **5** – $\text{Na}_2[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Dtpa})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, **6** – $\text{K}_2[\text{Ge}(\text{OH})(\text{Dtpa})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (H_5Dtpa – діетилентріамінпентаоцтова кислота) [2, 66] (рисунок). Фармакотерапевтичну ефективність такого типу КСГ з біолігандами різної будови доведено на різних моделях невідкладних станів, основою патогенезу яких є гіпоксичний синдром [62, 67].

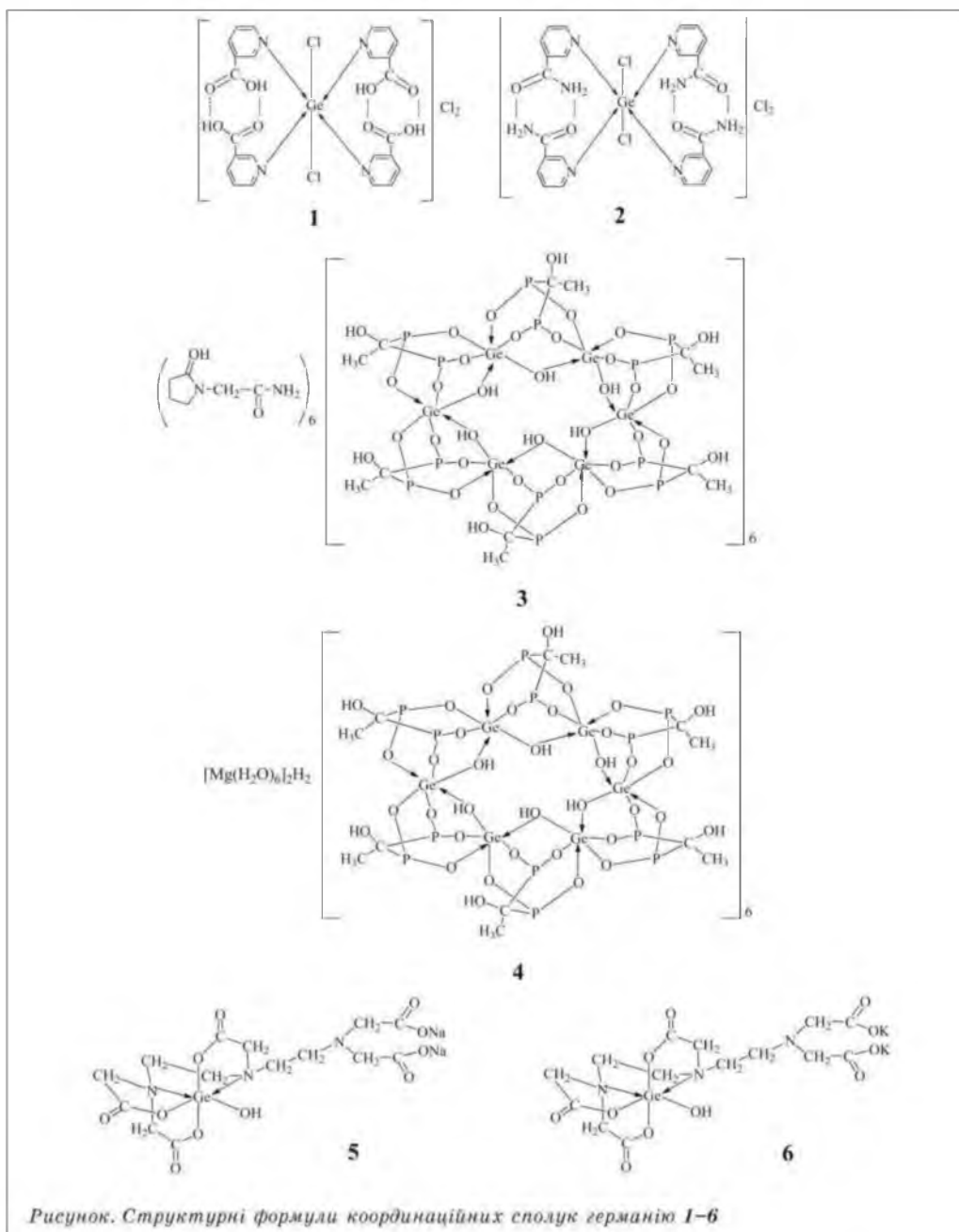
Вважаємо за доцільне особливо підкреслити, що згідно з результатами токсикометричних досліджень, проведених на доклінічному етапі, практично всі розглянуті гомо- та гетерометалічні КСГ при внутрішньоочеревинному введенні за параметрами токсичності (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}) і небезпеки ($\text{tg}\alpha$, $1/\text{LD}_{50}$, $\text{LD}_{84}/\text{LD}_{16}$, $1/\text{LD}_{50} \text{tg}\alpha$, $[(\text{LD}_{84}/\text{LD}_{50}) + (\text{LD}_{50}/\text{LD}_{16})] / 2$, $1 / (\text{LD}_{50}\cdot\text{S})$) є малотоксичними і практично безпечними сполуками для теплокровних.

Отримані дані в експерименті та їхня екстраполяція на людину дозволяють характеризувати всі досліджені в токсикологічному експерименті КСГ як безпечні в плані виникнення й розвитку гострих смертельних отруєнь за умов парентерального надходження в організм людини [67–69].

Центральною ланкою фармакодинаміки КСГ є їхня здатність ефективно коригувати такі параметри енергетичного метаболізму, як енергетичний заряд, енергетичний потенціал, індекс фосфорилування, термодинамічний контроль дихання за рахунок усунення дисбалансу в системі АДФ-АТФ-АМФ у клітинах, а також чинити протекторну дію відносно активності ферменту, що завершує внутрішній окисно-відновний цикл гліколізу – лактатдегідрогенази за умов гострих кисеньдефіцитних станів будь-якого генезу [65, 70, 71]. У той самий час майже всі координаційні сполуки германію мають здатність коригувати порушення вуглеводного обміну при кисневій недостатності (ішемії) шляхом попередження зниження концентрації глюкози, глікогену та пірувату на тлі зменшення рівня лактату й рівня окисно-відновного потенціалу [67].

Загальновідомим фактом є те, що при дослідженні будь-якого нового лікарського засобу фармакотерапії головним є визначення його механізму дії. У цьому сенсі слід вважати вивчення механізму протигіпоксичної (протиішемічної) дії КСГ з біолігандами вкрай актуальним. Відомо й те, що вичерпні дані щодо механізму дії нового лікарського засобу мають бути отримані на субклітинному, а краще, на молекулярному рівні.

Враховуючи це, великий інтерес викликають результати ЕПР-досліджень. Так, за допомогою ЕПР-спектрометрії досліджено механізм протигіпоксичної (протиішемічної) дії КСГ за умов кисеньдефіцитної патології. Дані ЕПР-спектрометрії гепатоцитів щурів з формою екстремального стану, досліджуваного на тлі застосування потенційних протигіпоксичних засобів, дозволили встановити особливості фармакодинаміки КСГ: попередження зменшення рівня функціонально значущих



компонентів мітохондріального і мікросомального електрон-транспортних ланцюгів, що в кінцевому підсумку реалізується поліпшенням функції тканинного дихання і посиленням природних шляхів детоксикації [62, 63].

Отже, в основі механізму протигіпоксичної (протишемічної) дії координаційних сполук германію з біолігандами за різних моделей, які адекватно відтворюють екстремальні кисеньдефіцитні стани, лежить здатність цих

потенційних протишемічних, протигіпоксичних і детоксикаційних засобів ефективно коригувати структурно-функціональний стан мітохондріального і мікросомального електрон-транспортних ланцюгів [62, 63, 70]. Ці дані свідчать про те, що саме в цьому стратегічному напрямі слід здійснювати пошук нових антигіпоксантів – цілеспрямований синтез оригінальних координаційних сполук на основі германію та інших біометалів.

Особливу увагу варто приділити представленим у літературі [72–76] даним з фармакокінетики координаційних сполук германію в порівняльному аспекті в нормі та при досліджуваному екстремальному стані. Вивчення фармакокінетичного профілю КСГ, що мають високу фармакологічну активність, надалі дозволить встановити перспективні шляхи реалізації їхньої фармакотерапевтичної ефективності, зокрема, обрати раціональну схему дозування й прогнозувати спектр їхніх побічних реакцій і ускладнень. Отже, без наявності відомостей про різноманіття спектра поведінки лікарського засобу в організмі, його кінетики неможливе успішне проведення фармакотерапії багатьох патологічних станів будь-якого генезу.

Особливості проходження ГОС в організмі на різних етапах: всмоктування, біотранспорту, розподілу, біотрансформації та екскреції дозволили встановити певні закономірності кінетичних змін субституенту під впливом досліджуваного екстремального стану [72, 75]. Важливо відзначити, що всі ці зміни призводять до реалізації фарма-

котерапевтичних ефектів КСГ з різними біолігандами за умов певної досліджуваної кисеньдефіцитної патології.

Виходячи з усього вищевикладеного, можна дійти висновку, що сполуки германію різного типу характеризуються досить широким спектром фармакологічної активності та низькою токсичністю. Слід також відзначити результати дослідження фармакокінетичного профілю КСГ на різних моделях патологічних станів, які важливі для реалізації їхніх основних фармакодинамічних ефектів. Усе це є безперечною перевагою КСГ з різними біолігандами перед більшістю сучасних синтетичних лікарських препаратів.

Приведений аналіз результатів експериментальних досліджень та клінічних випробувань демонструє ефективність і перспективність подальшого клініко-фармакологічного вивчення сполук германію при різних патологічних станах та захворюваннях.

Автори висловлюють щирю подяку кандидату фарм. наук О. В. Криловії за надання допомоги зі збору та систематизування літературних джерел.

1. Менчиков Л. Г. Биологическая активность органических соединений германия (обзор) / Л. Г. Менчиков, М. А. Игнатенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 11. – С. 3–6.
2. Кресюн В. Й. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 31–35.
3. Биологическая активность соединений германия / [Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов]. – Рига: Зинатне, 1990. – 191 с.
4. Хромова Н. Ю. Герматраны и их аналоги / Н. Ю. Хромова, Т. К. Гар, В. Ф. Миронов. – Москва : НИИТЭХИМ, 1985. – 33 с.
5. Goodman S. Organic Germanium – Powerful Healer // J. Comp. Med. – 1987. – № 4. – P. 34–52.
6. Акбаров А. Б. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биоконплексов / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов, М. Н. Исламов // Журнал неорганической химии. – 1993. – Т. 38, № 2. – С. 312–327.
7. Улахович Н. А. Комплексы металлов в живых организмах / Н. А. Улахович // Химия, биохимия. – 1997. – № 8. – С. 26–31.
8. Effects of 2-carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as an immunological modifier of post-surgical immunosuppression in dogs / Y. Nakada, T. Kosaka, M. Kuwabara [et al.] // J. Vet. Med. Sci. – 1993. – V. 55, № 5. – P. 795–799.
9. Effect of germanium-132 on galactose cataracts and glycation in rats / N. Unakar, M. Johnson, J. Tsui [et al.] // Exp. Eye Res. – 1995. – V. 6, № 2. – P. 155–164.
10. Dose dependency of germanium-dioxide-induced nephrotoxicity in rats / T. Sanai, K. Onoyama, S. Osato [et al.] // Nephron. – 1991. – V. 57, № 3. – P. 349–354.
11. Lahans T. Integrating Conventional and Chinese Medicine in Cancer Care: A Clinical Guide / T. Lahans // Churchill Livingstone. Elsevier, Edinburgh. – 2007. – P. 376.
12. Hachisu M. Analgesic effect of novel organogermanium compound, GE-132 / M. Hachisu, H. Takahashi, T. Koeda, Y. Sekizawa // J. Pharmacobiodyn. – 1983. –V. 6, № 11. – P. 814–820.
13. Yang M. K. Protective role of germanium-132 against paraquat-induced oxidative stress in the livers of senescence-accelerated mice / M. K. Yang, Y. G. Kim // J. Toxicol Environ Health A. – 1999. –V. 58, № 5. – P. 289–297.

14. Nakamura T. The Oral Intake of Organic Germanium, Ge-132, Elevates α -Tocopherol Levels in the Plasma and Modulates Hepatic Gene Expression Profiles to Promote Immune Activation in Mice / T. Nakamura, T. Takeda, Y. Tokuji // *Int J. Vitam Nutr Res.* – 2014. – V. 84, № 3–4. – P. 183–195.
15. Aso H. Antiviral activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in mice infected with influenza virus / H. Aso, F. Suzuki, T. Ebina, N. Ishida // *J. Biol Response Mod.* – 1989. – V. 8, № 2. – P. 180–199.
16. Ho C. C. Effects of organogermanium compound 2-carboxyethyl germanium sesquioxide on cardiovascular function and motor activity in rats / C. C. Ho, Y. F. Chern, M. T. Lin // *Pharmacology.* – 1990. – V. 41, № 5. – P. 286–291.
17. DNA binding specificity and cytotoxicity of novel antitumor agent Ge 132 derivatives / G. Shanguan, F. Xing, X. Qu [et al.] // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2005. – V. 15, № 12. – P. 2962–2965.
18. Aronson J. K. In: Side Effects of Drugs Annual / J. K. Aronson (ed.) // Elsevier. – 2008. – V. 30. – P. 209–222.
19. Propagermanium: a nonspecific immune modulator for chronic hepatitis / B. C. Hirayama, H. Suzuki, M. Ito [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 30, № 6. – P. 525–532.
20. Wakabayashi Y. Effect of germanium-132 on low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi hypercholesterolemic rabbits / Y. Wakabayashi // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2001. – V. 65, № 8. – P. 1893–1896.
21. Prevention of trabecular bone loss in the mandible of ovariectomized rats / G. Jiang, H. Matsumoto, J. Yamane [et al.] // *J. Oral Sci.* – 2004. – V. 46, № 2. – P. 75–85.
22. Unakar N. J. Effect of pretreatment of germanium-132 on Na(+)-K(+)-ATPase and galactose cataracts / J. Tsui, M. Johnson // *Curr Eye Res.* – 1997. – V. 16, № 8. – P. 832–837.
23. Germane facts about germanium sesquioxide: I. Chemistry and anticancer properties / B. J. Kaplan, W. W. Parish, G. M. Andrus [et al.] // *J. Altern. Complement. Med.* – 2004. – V. 10, № 2. – P. 337–344.
24. Synthesis and evaluation of novel organogermanium sesquioxides as antitumor agents / C. L. Zhang, T. H. Li, S. H. Niu [et al.] // *Bioinorganic Chem. Applicat.* – 2009. Article ID 908625. – P. 1–8.
25. Zhou Z. Structural diversities of cobalt(II) coordination polymers with citric acid / Z. Zhou, Y. Deng, H. Wan // *American Chem. Soc.* – 2005. – V. 5, № 3. – P. 1109–1117.
26. Radioprotective Activity and Synthesis of Siladithioacetals and Germadithioacetals Derived from N-substituted Naphthylethylimidazole / B. Celariés, G. Rima, L. Court [et al.] // *Met Based Drugs.* – 2001. – V. 8, № 4. – P. 199–210.
27. Menchikov L. G. Biological Activity of Organogermanium Compounds (A Review) / L. G. Menchikov, M. A. Ignatenko // Translated from *Khimiko – Farmatsevticheskii Zhurnal.* – 2012. – V. 46, № 11. – P. 3–6.
28. Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine / E. Lukevics, L. Ignatovich, M. Gielen [et al.] // *J. Wiley, Chichester, England.* – 2005. – V. 15. – P. 279–295.
29. Synthesis, molecular structure and biological activity of Bromobenzylgermatranes / E. Lukevics, L. Ignatovich, T. Shul'ga [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry.* – 2002. – V. 659. – P. 165–171.
30. Ye L. Synthesis and biological activity of 3-(2, 8, 9-trioxo-aza-1-germatricyclo[3.3.3.0]undecane-1-yl)-hydroxycinnamic acids / L. Ye, W. Zhang // *Medicinal Chemistry.* – 2007. – V. 3, № 5. – P. 466–468.
31. Synthesis and biological activity of 3-(2, 8, 9-trioxo-aza-1-germatricyclo [3. 3. 3. 0] undecane-1-yl)-caffeic acid / L. Ye, Y. Luo, X. Peng [et al.] // *Med Chem.* – 2009 – V. 5, № 4. – P. 382–384.
32. A novel organogermanium protected atopic dermatitis induced by oxazolone / M. Li, J. A. Seo, K. M. Um, S. W. Ham // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2010. – V. 20, № 14. – P. 4032–4034.
33. Synthesis and biological evaluation of water-soluble organogermanium / S. Choi, C. Oh, J. Han [et al.] // *Eur J Med Chem.* – 2010. – V. 45, № 4. – P. 1654–1656.
34. Synthesis and biological activity of silyl- and germylsubstituted trifluoroacetylfurans / L. Ignatovich, D. Zarina, I. Shestakova [et al.] // *Met Based Drugs.* – 2001. – V. 8, № 4. – P. 211–214.
35. Germa-gamma-lactones as novel inhibitors of bacterial urease activity / Z. Amtul, C. Follmer, S. Mahboob [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2007. – V. 356, № 2 – P. 457–463.
36. Badawi A. M. Synthesis and Immunomodulatory Activity of Some Novel Amino Acid Germinates / A. M. Badawi, A. A. Hafiz // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2007. – V. 4, № 1. – P. 107–113.
37. Тимчишин О. Л. Фармакологічна активність нової біологічно активної речовини – купрум-оксидилідендифосфонатогерманату: Дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук ; спеціальність 14.03.05 «фармакологія» / Тимчишин О. Л., Одеський національний медичний університет МОЗ України. – Одеса, 2015.
38. Xie W. Effects of selenium and germanium on lipid peroxidation in rats fed with low-selenium grain / W. Xie, X. Chen, K. Yang // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 1996. – V. 30, № 2. – P. 88–90.
39. Pronai L. Decreased plasma superoxide scavenging activity in immunological disorders--carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as a promoter of prednisolone / L. Pronai, S. Arimori // *Biotherapy.* – 1992. – V. 4, № 1. – P. 1–8.
40. Hepatoprotective effect of propagermanium on *Corynebacterium parvum* and lipopolysaccharide-induced liver injury in mice / S. Yokochi, Y. Ishiwata, H. Hashimoto [et al.] // *Scand J Immunol.* – 1998. – V. 48, № 2. – P. 183–191.
41. Ishiwata Y. Protection against concanavalin A-induced murine liver injury by the organic germanium compound, propagermanium / Y. Ishiwata, S. Yokochi, H. Hashimoto // *Scand J Immunol.* – 1998. – V. 48, № 6. – P. 605–614.

42. Propagermanium: a nonspecific immune modulator for chronic hepatitis B / C. Hirayama, H. Suzuki, M. Ito, M. Okumura // *J Gastroenterol.* – 2003. – V. 38, № 6. – P. 525–532.
43. Propagermanium reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via inhibition of macrophage infiltration / T. Yamashita, S. Kawashima, M. Ozaki [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – V. 22, № 6. – P. 969–974.
44. Long-term treatment with propagermanium suppresses atherosclerosis in WHHL rabbits / Y. Eto, H. Shimokawa, E. Tanaka [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2003. – V. 41, № 2. – P. 171–177.
45. An anti-inflammatory drug, propagermanium, may target GPI-anchored proteins associated with an MCP-1 receptor, CCR2 / S. Yokochi, H. Hashimoto, Y. Ishiwata [et al.] // *J Interferon Cytokine Res.* – 2001. – V. 21, № 6. – P. 389–398.
46. Effectiveness of propagermanium treatment in multiple myeloma patients / Y. Tsutsumi, J. Tanaka, H. Kanamori, [et al.] // *Eur J. Haematol.* – 2004. – V. 73, № 6. – P. 397–401.
47. Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium / M. J. Di Martino, J. C. Lee, A. M. Badger [et al.] // *J. Pharmacol Exp Ther.* – 1986. – V. 236, № 1. – P. 103–110.
48. Antitumor effect in mice of an organic germanium compound (Ge-132) when different administration methods are used / H. Aso, E. Shibuya, F. Suzuki [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 1985. – V. 12, № 12. – P. 2345–2351.
49. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model / T. Higara, M. Takada, T. Nakajima, H. Ozawa // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1996. – V. 54, № 11. – P. 1327–1333.
50. Germanium organic γ -interferon and inhibitor of interferonaction inducers / F. J. Yershov, A. N. Narovlyansky, A. M. Amchenkova [et al.] // *Eur. Fed. Immunol. Soc. Abstr.* – 1990. – P. 130.
51. Механізми імунomodуючого ефекта германійорганічних сполучень / О. П. Колесникова, М. Н. Тузова, О. Т. Кудяева [и др.] // *Иммунология.* – 1995. – № 1. – С. 27–30.
52. Кудрин А. В. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет / А. В. Кудрин, А. В. Скальный // *Микроэлементы в медицине.* – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 31–39.
53. Мансурова Л. А. Влияние изопроксилартрана и изопроксигерматрана на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани / Мансурова Л. А. // *Докл. АН СССР.* – 1982. – Т. 262, № 6. – С. 1505–1506.
54. Suppression and acceleration of experimental amyloidosis in mouse model / T. Suzuki, S. Ishikawa, T. Motoyama, S. Oboshi // *Acta Pathol. J.* – 1980. – V. 30, № 4. – P. 557–564.
55. Activation of lymphocytes under the influence of an influenza vaccine combined with a low molecular weight germanium organic compound / V. A. Liashenko, N. K. Akhmatova, I. V. Ambrosov [et al.] // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* – 2012. – № 6. – P. 64–68.
56. Neuroprotective MK801 is associated with nitric oxide synthase during hypoxia/reoxygenation in rat cortical cell cultures / H. M. Huang, C. C. Shen, H. C. Ou [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2002. – V. 84, № 2. – P. 367–376.
57. Yoshinar O. Hepatoprotective effect of germanium-containing Spirulina in rats with (D)-galactosamine- and lipopolysaccharide-induced hepatitis / O. Yoshinari, Y. Shiojima, K. Igarashi // *Br J. Nutr.* – 2014. – V. 111, № 1. – P. 135–140.
58. Годован В. В. Вивчення протитаритмічних властивостей біологічно активних речовин – похідних дифосфонатів германію (Повідомлення 2) / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // *Одеський медичний журнал.* – 2006. – № 1 (93). – С. 11–15.
59. Годован В. В. Фармакологія гепатозахисної дії нових координаційних сполук германію з біолігандами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / В. В. Годован. – Одеса, 1998. – 17 с.
60. Годован В. В. Вплив магнієвої солі дифосфонату германію на активність АТФ-аз мітохондрій міокарда на експериментальній міокардіодістрофії / В. В. Годован, Н. В. Кресюн // *Досягнення біології та медицини.* – 2006. – № 1 (7). – С. 24–29.
61. Сейфуллина И. Й. Образование и реакционная способность бисцитратогерманиевых кислот / И. Й. Сейфуллина, Е. А. Чабаненко, Е. Э. Марцинко // *Вісник ОНУ.* – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 13–22.
62. Лукьянчук В. Д. ЭПР-спектрометрический анализ протекторного действия координационного соединения германия с магнием и оксиэтилидендифосфоновой кислотой в условиях синдрома длительного раздавливания / В. Д. Лукьянчук, Н. В. Рисухина, И. И. Сейфуллина // *Журнал АМН України.* – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 592–560.
63. Лук'яничук В. Д. Вплив координаційної сполуки германію з ніотиною кислотою на кінетику рівня парамагнітних центрів гепатоцитів у щурів в умовах гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'яничук, О. Д. Немятых, Л. В. Савченкова // *Ліки.* – 2002. – № 5 – С. 81–85.
64. Немятых О. Д. Влияние координационного соединения германия с никотиновой кислотой на окислительно-антиоксидантное равновесие в мозге крыс с гипоксией замкнутого пространства / О. Д. Немятых // *Фармаком.* – 2002. – № 3. – С. 180–184.
65. Внукова М. О. Фармакологічна корекція гепатотоксичності протитуберкульозних засобів координаційною сполукою германію з нікотинамідом / М. О. Внукова // *Військова медицина України.* – 2007. – Т. 7, № 1–2. – С. 41–46.

66. Сейфуллина И. И. Гомо- и гетерометаллические комплексонаты германия (IV) / И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко. – Одеса : Фенікс, 2011. – 168 с.
67. Лучишин Т. Р. Пошук засобів фармакотерапії синдрому ендогенної інтоксикації серед координаційних сполук германію: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «фармакологія» / Т. Р. Лучишин. – Одеса, 2013. – 22 с.
68. Крилова О. В. Фармакокінетичний аналіз церебропротекторної дії координаційної сполуки германію з оксиетилідендифосфоновою кислотою та пірацетамом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 14.03.05 «фармакологія» / О. В. Крилова. – Харків, 2010. – 20 с.
69. Рисухина Н. В. Токсикометрические параметры МИГУ-6 –потенциального средства для лечения синдрома длительного раздавливания / Н. В. Рисухина, И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 3. – С. 59–61.
70. Чадова Л. В. Влияние нового потенциального нейропротектора – МИГУ-1 на состояние антиоксидантного профиля в условиях острой цереброваскулярной недостаточности / Л. В. Чадова // Український медичний альманах. – 2007. – № 6. – С. 164–168.
71. Фармакологічні ефекти германійорганічних сполук / І. Й. Сейфулліна, О. Д. Немятих, В. Д. Лук'яничук, Є. В. Ткаченко // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 6. – С. 110–114.
72. Фармакокінетическая характеристика МИГУ-1 в норме и в условиях церебральной ишемии / В. И. Кресюн, В. Д. Лукьянчук, Д. С. Кравец [и др.] // Журнал АМН України. – 2008. – № 3. – С. 582–592.
73. Фармакокінетичний профіль МИГУ-5 в нормі та на моделі ендотоксемії / В. Д. Лук'яничук, Т. Р. Лучишин, Н. В. Рисухина [та ін.] // Журнал АМН України. – 2012. – № 4. – С. 529–535.
74. Крилова О. В. Порівняльна фармакокінетика нового потенційного церебропротектора ВІПН-1 на етапі абсорбції в нормі і при церебральній ішемії / О. В. Крилова // Фармацевтичний журнал. – № 2. – 2010. – С. 73–77.
75. Спектр розподілення координаційної сполуки германію з пірацетамом в організмі щурів в нормі та за умов ішемії головного мозку / В. Й. Кресюн, В. Д. Лук'яничук, О. В. Крилова [та ін.] // Журнал АМН України. – № 1. – 2010. – С. 149–159.
76. Особливості біотрансформації нового потенційного церебропротектора ВІПН-1 у нормі та при церебральному ішемічному інсульті / О. В. Крилова, В. Д. Лук'яничук, В. Г. Ткаченко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 3 (10). – С. 5–20.

В. Д. Лук'яничук, І. Й. Сейфулліна, Д. Ф. Литвиненко, О. Е. Марцинко
Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію – сучасні уявлення

В оглядовій статті наведено сучасні відомості з питань фармакології органічних і координаційних сполук германію. Відображені основні представники германійорганічних похідних, що містять координаційні зв'язки. В огляді детально викладено дані щодо широкого спектра фармакодинамічних ефектів, притаманних германійвмісним сполукам, а також їхнього впливу на морфогенез тканин. Значну увагу приділено фармакотерапевтичній ефективності координаційних сполук германію з біолігандами різної будови на низці моделей невідкладних станів, основу патогенезу яких складає гіпоксичний синдром. Окремі фрагменти огляду присвячені токсикометрії та фармакокінетиці сполук германію, що містять координаційні зв'язки.

Стаття містить інформацію щодо фармакологічних властивостей гомо- та гетерометалічних комплексів германію, а також структурні формули шести, найефективніших з фармакотерапевтичної точки зору, координаційних сполук. В огляді зроблено наголос на можливих механізми реалізації фармакологічної дії сполук германію за умов їхнього застосування при екстремальних кисеньдефіцитних станах, зокрема, наведено відомості щодо їхнього впливу на біоенергетичні процеси. Важливими видаються дані літератури, які висвітлюють результати ЕПР-спектрометричного дослідження впливу координаційних сполук германію з різними біолігандами на структурно-функціональний стан мітохондріального та мікросомального ланцюгів транспорту електронів за умов гіпоксичного синдрому травматичного, ішемічного та іншого генезу.

Представлена інформація вказує на доцільність пошуку нових лікарських засобів серед уперше синтезованих координаційних сполук германію, що містять різні метали та біоліганди.

Ключові слова: германійорганічні сполуки, координаційні сполуки германію, фармакодинаміка, фармакокінетика, застосування

В. Д. Лук'яничук, И. И. Сейфуллина, Д. Ф. Литвиненко, О. Е. Марцинко
Фармакологические свойства органических и координационных соединений германия – современные представления

В обзорной статье приведены современные сведения по вопросам фармакологии органических и координационных соединений германия. Отражены основные представители германійорганіческих производных, содержащих координационные связи. В обзоре подробно изложены данные по

широкому спектру фармакодинамічних ефектів, присущих германійсодержащим соединениям, а также их влияние на морфогенез тканей. Пристальное внимание уделяется фармакотерапевтической эффективности координационных соединений германия с биолгандами различного строения на ряде моделей неотложных состояний, в основе патогенеза которых лежит гипоксический синдром. Отдельные фрагменты обзора посвящены токсикометрии и фармакокинетике соединений германия, содержащих координационные связи.

Статья содержит информацию о фармакологических свойствах гомо- и гетерометаллических комплексов германия, а также структурные формулы шести, наиболее эффективных с фармакотерапевтической точки зрения, координационных соединений. В обзоре делается акцент на возможные механизмы реализации фармакологического действия соединений германия в условиях их применения при экстремальных кислороддефицитных состояниях, в частности, отражены сведения об их влиянии на биоэнергетические процессы. Важными представляются данные литературы, освещающие результаты ЭПР-спектрометрического исследования влияния координационных соединений германия с различными биолгандами на структурно-функциональное состояние митохондриальной и микросомальной цепи транспорта электронов в условиях гипоксического синдрома травматического, ишемического и другого генеза.

Представленная информация указывает на целесообразность поиска новых лекарственных средств среди впервые синтезированных координационных соединений германия, содержащих различные металлы и биолганды.

Ключевые слова: германійорганические соединения, координационные соединения германия, фармакодинамика, фармакокинетика, применение

V. D. Lukjanchuk, I. J. Seifullina, D. F. Litvinenko, O. E. Martsynko

The pharmacological properties of organic and coordination compounds of germanium – modern views

This review presents current data on the pharmacology of organic and coordination compounds of germanium. There were reflected main representatives of germanium organic derivatives which contain coordination bonds. In review detail sets out data about broad-spectrum of pharmacodynamic effects of germanium-contain compounds and also their effect on morphogenesis of tissue. Close attention is paid to pharmacotherapeutic effectiveness of coordination compounds of germanium with bioligands of different structure on a number of models of emergency conditions with hypoxic syndrome in their pathogenesis. Some fragments of review are devoted to toximeters and pharmacokinetics of germanium compounds which contain coordination bonds.

This article contains information about pharmacological properties of homo- and hetero metal complexes of germanium and also structural formula of six most effective coordination compounds from pharmacotherapeutic point of view. The review focuses on possible mechanisms for implementing the pharmacological action of the compounds of germanium for use under extreme conditions with deficit of oxygen, especially recorded information about their influence on the bioenergetic processes. It is presented the data of literature that expose the results of the EPR spectrometer study of the effect of coordination compounds of germanium with different bioligands on the structure and function of microsomal and mitochondrial electron transport chains in conditions of hypoxic syndromes of traumatic, ischemic or other origin.

The present information indicates on the search expediency of new drugs among novel coordination compounds of germanium that contain different metals and biolihands.

Key words: germanium-organic compounds, coordination compounds of germanium, pharmacodynamics, pharmacokinetics, application

Надійшла: 24 листопада 2015 р.

Контактна особа: Лук'янчук Віктор Дмитрович, доктор медичних наук, професор, відділ фармакокінетики, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 456 98 65. Електронна пошта: lvdlug@mail. ru