

УДК 54.057

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ, СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

© 2021 г. А. В. Кадомцева^а, *, Г. М. Мочалов^б, О. В. Кузина^б

^а ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
*e-mail: kadomtseva@pimunn.ru

^б ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»,
Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Минина, 24

Поступила в редакцию 25.02.2021 г.

После доработки 12.03.2021 г.

Принята к публикации 14.03.2021 г.

Перспективным направлением современной координационной и супрамолекулярной химии является синтез биологически активных соединений германия и создание на их основе эффективных лекарственных средств, биоматериалов, модуляторов ферментов. Обзор посвящен биологически активным соединениям германия (IV) и способствует решению проблем синтеза, физико-химического анализа и прогнозирования биологической активности комплексных соединений германия, обладающих широким спектром действия. Продемонстрированы особенности координационно-химических свойств органических кислот и аминокислот в процессах комплексообразования с диоксидом и хлоридом германия. Рассмотрены имеющиеся в литературе сведения об условиях протекания реакции комплексообразования, о кристаллической и супрамолекулярной структуре комплексных соединений германия (IV), геометрии координационных полиэдров германия, типах водородных связей, топологии координационных оболочек, фармакологических и биологических свойствах ряда соединений.

Ключевые слова: координационные соединения германия с биолигандами, синтез, анализ, физико-химические и биологические свойства, механизм действия, доклинические и токсикологические исследования, комплексообразование

DOI: 10.31857/S0514749221060021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время изучено и доказано, что германий – биологически активный микроэлемент для животных и человека. Он присутствует практически во всех органах и тканях (мышечная ткань, кровь, мозг, легкие, селезенка, желудок, печень, поджелудочная железа, щитовидная железа, почки). Германий – один из микроэлементов, участвующих в обменных процессах в организме человека, а его рекомендуемая суточная доза со-

ставляет 0.4–1.5 мг [1]. Обнаружена жизненная необходимость ультрамикродоз германия для нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что соединения германия задерживают развитие некоторых злокачественных опухолей, действуют как обезболивающее, защищают от радиоактивного излучения [2–4].

Многочисленные исследования в разных странах показали противовирусную, интерферониндуцирующую, адаптогенную, кардио- и гепатопрот-

тективную, антиоксидантную, анальгезирующую, гипотензивную, противоанемическую и прочую активность соединений германия [1–4]. Благодаря уникальным свойствам, германий может также влиять на различные биохимические процессы, в частности стимулировать насыщение тканей кислородом, помогает очистить организм от ядов и токсинов, ускоряет заживление ран, благотворно действует на состав крови, укрепляет иммунную систему и др. [5, 6]. Проведённые доклинические и клинические исследования комплексных германийсодержащих соединений показали, что они имеют разносторонние фармакодинамические характеристики (гепато-, нейро-, кардиопротективная, антигипоксическая активность и др.) [7].

Приведены данные [8] об истории и перспективах разработки и применения органических соединений германия в качестве лекарственных средств. В 1970-х гг. в США был разработан и запатентован германийорганический препарат — спирогерманий {2-(3-диметиламинопропин)-8,8-диэтил-2-аза-8-гермаспиро[4,5]декан}, применяемый для лечения лимфосаркомы яичников, рака толстой кишки и ряда других онкологических заболеваний. В этом органическом соединении один атом углерода в кольцевой структуре заменен на атом германия. Действие спирогермания заключается в интенсивном подавлении активности ДНК- и синтеза РНК-молекул в опухолевых клетках различной природы за счет повышенного содержания в них германия [9]. В настоящее время спирогерманий и его аналоги остаются признанными противоопухолевыми препаратами.

Известен также санумгерман (лактат-цитратгерманат калия), разработанный в 1970-х г. в Германии и выпускаемый в качестве гомеопатического средства.

Употребление натриевой соли германиевой кислоты увеличивает концентрацию красных кровяных телец, что позволяет отнести соединения германия к биологическим стимуляторам [10]. Позже ВОЗ была признана эссенциальность ультрамикродоз германия для нормального функционирования иммунной системы [11].

Изучено [12] применение препаратов на основе хелатного комплекса германийорганического со-

единения с гуанином. В течение 3 лет исследовали эффективность комплексной терапии прекаncerозного Хейлита Манганотти на фоне герпетической инфекции губ с использованием германийорганического соединения с гуанином. Был получен положительный результат.

В статье также указано, что патологические ткани и ткани с первичными признаками заболеваний всегда характеризуются недостатком кислорода и присутствием положительно заряженных радикалов водорода H^+ . Ионы H^+ оказывают крайне негативное воздействие на клетки организма человека, вплоть до их гибели. Ионы кислорода, обладая способностью объединяться с ионами водорода, позволяют выборочно и локально компенсировать повреждение клеток и тканей, которые наносят им ионы водорода. Действие германия на ионы водорода обусловлено его органической формой — формой сесквиоксида $(O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH)_n$. Это связано с тем, что органический германий обладает ярко выраженной способностью доставлять кислород в любую точку организма и обеспечивать его взаимодействие с ионами водорода. С другой стороны, катион водорода очень активен, поэтому легко взаимодействует с атомами кислорода, находящимися в германиевых сесквиоксидах. Таким образом, беспрепятственная транспортировка кислорода в тканях — гарантия нормального функционирования всех систем организма.

Следовательно, в основе действия органического германия при взаимодействии его с ионами H^+ лежит реакция дегидрирования (отщепление водорода от органических соединений), а кислород, принимающий участие в этой реакции очищает организм от положительно заряженных ионов водорода. Поэтому органический германий — это своего рода «внутренняя люстра Чижевского» [10, 11]. При этом органические соединения германия нетоксичны, не дают побочных реакций и функционируют в организме достаточно долго, что позволяет рассматривать их как чрезвычайно перспективные для использования в медицине [5, 6].

Приведены [13] результаты изучения влияния разных количеств цитрата германия, который был получен методом электроимпульсной нанотехнологии, на физиологические процессы в организме крыс с целью установления его оптимальной дозы.

В исследовании использовали растворы цитрата германия с концентрацией элемента 10, 200 и 300 мкг/л. Установлено, что использование раствора в концентрации 10 мкг/л не показало достоверных изменений исследуемых показателей. В то время как в крови животных, которые получали с водой цитрат германия в концентрациях 200 и 300 мкг/л, наблюдалось повышение концентрации гемоглобина, циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней массы. Такие изменения могут свидетельствовать об иммуномодулирующих свойствах цитрата германия. Также установлено достоверное снижение концентрации гидроперекисей липидов и ТБК-активных продуктов в крови животных, которые получали с водой цитрат германия в концентрации 200 и 300 мкг/л. Более эффективное физиологическое действие германия на процессы перекисидации отмечено при использовании раствора цитрата с концентрацией германия 200 и 300 мкг/л. Сделан вывод о том, что использование цитрата германия, изготовленного методом нанотехнологии, способствует улучшению иммунобиологических показателей и снижению интенсивности перекисного окисления липидов.

Также показано, что применяемые в фармакопее соединения германия, такие как 2-карбокситилгермания сесквиоксид, склонны к полимеризации, а также слаборастворимы в воде, что создает комплекс проблем, связанных с повышением риска накопления германия в организме [14].

Таким образом, актуальность проблемы синтеза новых биологически активных соединений германия и изучения их физико-химических и фармакологических свойств связана с доказанной биологической активностью ряда соединений германия. Дальнейшее изучение методов синтеза и свойств этих соединений – перспективная задача.

1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ

Проблема алиментарного дефицита микроэлементов, в том числе и германия, – актуальна для современного человечества. Германий обеспечивает наиболее эффективное усвоение кислорода в клетках организма, оказывает антиоксидантное и антистрессовое действие, нормализует проведе-

ние нервных импульсов, устраняя или сокращая эффекты нарушенной проводимости клеток в пределах очага воспаления [15].

Следует отметить, что органогерманиевые препараты могут потеснить органокремниевые, несмотря на то, что кремний уже давно признан биомикроэлементом и его органические производные используются для модификации лекарственных средств [15]. Однако органогерманиевые препараты менее токсичны, чем их кремниевые аналоги [16, 17].

Известно, что органические соединения германия обладают интерферон-индуцирующим и иммуномодулирующим действием, например, герматраны – это препараты широкого спектра действия, обладающие иммунокорректирующими и биостимулирующими свойствами. Они активируют системы макрофагов и клеточного звена иммунитета, а также повышают естественную резистентность организма.

Изучен [18] ациклогерманий, который выступает комплексным германийорганическим соединением, предназначенным для терапии заболеваний, вызванных герпесвирусами (вирусом простого герпеса, вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом и др.). Один из элементов ациклогермания – фрагмент ацикловира. В то же время данное вещество – новое германийорганическое соединение, обладающее терапевтическими эффектами, характерными для данной группы препаратов, в частности, иммуномодулирующей активностью. Ациклогерманий относится к классу малых молекул и выступает комплексным соединением, состоящим из 2 атомов германия и фрагмента ацикловира, соединенных 4 цитрат-ионами и фрагментом аргинина. Формула соединения в общем виде: $\text{Ge}_2[\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7]_4[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3][\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2]$.

Показаны [18] следующие ключевые преимущества ациклогермания по сравнению с представленными в обращении препаратами, содержащими нуклеозидные аналоги, в частности ацикловир: 1) более высокая растворимость в воде (>25% у ациклогермания, 0.13% у ацикловира), а также биорелевантных средах; 2) более высокая биодоступность по фрагменту ацикловира (>90% у ациклогермания, 15–20% у ацикловира при перораль-

ном введении); 3) эффективность в отношении ацикловир-устойчивых штаммов (в частности, в отношении штамма «L2/R» вируса простого герпеса 1-го антигенного типа из Государственной коллекции вирусов ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского»); 4) ациклогерманий обладает двойным комбинированным механизмом действия – вирусингибирующим и иммуномодулирующим, что повышает эффективность противогерпесной терапии и позволяет снизить лечебные дозы, минимизируя лекарственную токсичность и нежелательные побочные эффекты. В частности, в *in vivo* экспериментах на модели генитального герпеса кроликов было показано [18], что индекс лечебного действия лекарственной формы гель, содержащей 3% ациклогермания (с эквивалентным содержанием ацикловира 0.5%), на 23% выше, чем лекарственной формы крем зарубежного коммерческого препарата, содержащего 5% ацикловира; 5) высокая водорастворимость ациклогермания позволяет разработать новые (в сегменте аналогов нуклеозидов противогерпетического действия) более удобные лекарственные формы (например, суппозитории, гели), отсутствующие на фармацевтическом рынке.

Синтезированы [19] органические соединения германия, в частности бис[2-карбокситилгермания (IV) сесквиоксид] (Ge-132), в качестве противоопухолевого, противовирусного и иммуномодулирующего средства, спирогерманий (противоопухолевое действие), санумгерман и др. Онкотерапевтическим эффектом обладает органическое производное сесквиоксида германия [20].

С химической точки зрения предполагается, что лиганд в полиядерных молекулярных структурах играет роль мостика, который может быть образован как отдельными группами с неподеленными электронными парами, так и полидентатным лигандом в целом. В последнем случае в реализации комплекса той или иной структуры решающую роль играет строение лиганда и взаимное расположение донорных групп в нем. Для водных растворов вследствие конкуренции протонов и ионов металла поведение лиганда в реакциях полиядерного комплексообразования определяют его кислотно-основные свойства.

Соединения с координационными связями часто используют в качестве лекарственных средств. При этом комплексообразователями выступают биометаллы, а биолиганды – это естественные метаболиты организма: витамины, аминокислоты и т.д. В качестве экзолигандов [21] были использованы никотиновая кислота и никотинамид – витамины. Многочисленные исследования механизма действия никотиновой кислоты, выполненные *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о ее способности ингибировать активность печеночной диацилглицеролацилтрансферазы-2 – ключевого фермента синтеза триглицеридов. Никотиновая кислота способна к модификации липидного профиля плазмы, проявляет антиоксидантные свойства, повышая редокс-потенциал в эндотелиальных клетках артерий, ингибирует воспаление эндотелия за счет снижения образования активных форм кислорода [22]. Изучение механизма развития вазодилатации при приеме никотиновой кислоты показало, что она стимулирует синтез простагландинов D₂ и E₂ в эпителиальных клетках Лангерганса через рецептор PR109A, соединенный с G-белком.

Позже [23] были синтезированы координационные соединения германия с биолигандами – диоксид германия с никотиновой кислотой (ЛД₅₀ = 1475 мг·кг⁻¹) и оксиэтилидендифосфонат германия с никотиновой кислотой (ЛД₅₀ = 339.0 мг·кг⁻¹), которые проявляли антигипоксантное, мембрано- и кардиопротективное действие. Установлено, что в полученных соединениях координация лигандов происходит за счет неподеленной электронной пары атома азота гетероцикла. Эти соединения вполне могут составить конкуренцию полученному ранее карбоэтилгермания сесквиоксиду, который обладал широким спектром биологического и фармакологического действия, включая противоопухолевую активность [24].

Синтезированы [25] германиевые комплексы – карбоксилаты 1-гидроксигерматрана на основе карбоновых кислот цикла Кребса (лимонной, яблочной, фумаровой, янтарной). Наибольший эффект наблюдается у комплекса диоксида германия с лимонной кислотой, субстанция обладает автопротекторным действием и стимулирует тканевое дыхание. Впервые синтезированные комплексы германия с лимонной кислотой оказались доста-

точно сложными объектами для того, чтобы на основании только данных ИК-спектроскопического анализа точно определить строение, природу связи и способ координации лигандов в них. Причина в том, что лимонная кислота относится к тетрадентатным лигандам и может координироваться по-разному, так как даже для одноосновных карбоксилатов обнаружено 19 способов координации с металлами. Можно предположить, что органогерманиевые комплексы увеличивают активность ферментов митохондрий, улучшают энергообеспечение клеток и снабжение кислородом, обладают антигипоксантами активностью. Подтверждение этого предположения требует дополнительных исследований, которые позволят объяснить механизм действия германиевого комплекса [25].

Известно, что введение в организм биометаллов в виде координационных соединений (экзогенных комплексов), то есть в форме, наиболее приближенной к той, в которой металлы находятся в биологических системах, приводит к проявлению этими соединениями свойств, присущих биокоординационным соединениям природного происхождения (эндогенным комплексам). Поэтому экзогенные комплексы металлов, аналогичные эндогенным, менее токсичны, чем неорганические и органические соединения биометалла [26, 27].

Особый интерес германий представляет в комплексных соединениях с оксиэтилендифосфоновой кислотой. Наряду с низкой токсичностью, она обладает высокой биологической активностью, её производные достаточно широко применяются в клинической практике как регуляторы минерального обмена, противоопухолевые средства, антидоты при отравлении токсичными и радиоактивными элементами и т.д. По этой причине целенаправленным синтезом был создан новый класс биологически активных веществ — оксиэтилендифосфонатогерманатов.

Проведена [28] сравнительная характеристика фармакокинетики новых биологически активных веществ — координационных соединений диоксида германия с никотиновой кислотой и оксиэтилендифосфоната германия с никотиновой кислотой при воздействии на сердце. Оба вещества обладали высокой тканевой доступностью. Выявлено, что координационное соединение окси-

этилендифосфоната германия с никотиновой кислотой быстрее проникает в сердце и достигает максимальной концентрации, но быстрее элиминируется по сравнению с соединением оксида германия с никотиновой кислотой. То есть оксиэтилендифосфонат ускоряет фармакокинетику координационного соединения оксида германия с никотиновой кислотой. Этот результат может быть использован при разработке препаратов для рациональной фармакотерапии.

Как одно из перспективных веществ в этом ряду можно рассматривать комплексное соединение германия и оксиэтилендифосфоновой кислоты с эссенциальным микроэлементом медью — купрумоксиэтилендифосфонатогерманат. Интерес к меди обусловлен тем, что она играет большую роль в поддержании морфофункциональной структуры миелиновых оболочек нервов, кровеносных сосудов, лёгочных альвеол и пр. Кроме того, медь влияет на углеводный обмен, процессы кроветворения, способствует усвоению железа, входит в состав многих важных ферментов, таких как Cu/Zn-супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD), цитохромоксидазы, тирозиназы, аскорбиназы и др., обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. В метаболизме меди большую роль играет печень, в которой синтезируется медьсодержащий белок церулоплазмин, обладающий различными биологическими свойствами. Изучено [29] его влияние на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему (АОС) у крыс при остром галактозаминном гепатите. Оценивая характер влияния координационного соединения германия с медью на состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза при остром токсическом галактозаминном гепатите, необходимо отметить его способность достаточно эффективно предупреждать генерацию и накопление конечных продуктов ПОЛ, а также сохранять активность неферментативной и ферментативной частей АОС. Синергетическое влияние германия и меди на АОС обеспечивает защиту мембран гепатоцитов, а, следовательно, и уменьшение токсического влияния гепатотоксиканта на печень. Убедительным свидетельством этого служит предупреждение образования и накопления в течение суток острого галактозаминного гепатита конечных продуктов ПОЛ (тиобарбитуровой

кислоты) у крыс, получавших купрумоксиэтилен-дифосфонато-германат, в отличие от нелеченых животных.

Приведены [30] результаты исследований соединения гидроксида германия с триэтаноламином (герматранол) и комплексов герматранола с лимонной или пировиноградной кислотой.

1) Герматранол – 1-герматранол-гидрат, $C_6H_{13}Ge \cdot NO_4$ (рис. 1).

2) Цитрат 1-гидроксигерматрана, $C_6H_{13}GeNO_4 \cdot C_6H_8O_7$, «эниогерм» (рис. 2).

3) Пируват 1-гидроксигерматрана, $C_6H_{13}GeNO_4 \cdot C_3H_4O_3$ (рис. 3).

Исследования радиационно-химических превращений биологически активных соединений германия в водных растворах (концентрация от $2.0 \cdot 10^{-5}$ до $6.0 \cdot 10^{-4}$ М) проведены при различных условиях облучения:

- аэробные (в присутствии кислорода воздуха);
- анаэробные (насыщение раствора инертным газом – гелием);
- в присутствии закиси азота;
- дозу γ -облучения варьировали в пределах (0.2–15 кГр).

Метод инверсионной полярографии при использовании вольтамперометрического анализатора АВС-1.1 («Эконикс») позволил оценить функциональную активность германийорганических комплексов и зарегистрировать элементарные стадии реакций восстановления O_2 в буферных растворах: 1) до супероксид анион-радикала; 2) пероксид-иона до молекул воды; 3) специфические

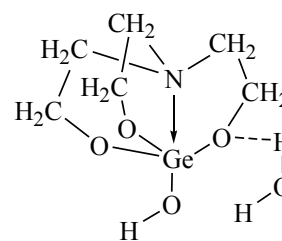


Рис. 1 Структура молекулы герматранола

стадии восстановления промежуточных соединений с частичным переносом заряда в присутствии $[Ge \cdots ROOH]$ и флавоноидов. Установлено, что эти соединения стимулируют иммунную систему, а заметно большая устойчивость герматранового цикла, по сравнению с силатрановым, к гидролитическому расщеплению позволяет использовать герматраны в качестве транспортирующего агента биологически активных фрагментов в живые клетки.

Помимо герматранола, была исследована биологическая активность герматранов. Эти трициклические эфиры триэтанолamina отличаются от герматранола наличием заместителя гидроксильной группы. Общая формула герматранов $XGe(OCH_2CH_2)_3N$, где X – галоген, производное моноэтанолamina или водород.

Следует отметить, что перевод биологически активных органических кислот в их триэтаноламмониевые соли – протатраны – существенно расширяет спектр их физиологического действия. Для установления этого факта [31] были синтезированы трициклические кремниевые и германиевые эфиры триэтанолamina с общей формулой $XM(OCH_2CH_2)_3N$, где M = Si, Ge, и исследована их биологическая активность. Внутрикомплексные трициклические соединения кремния и германия –

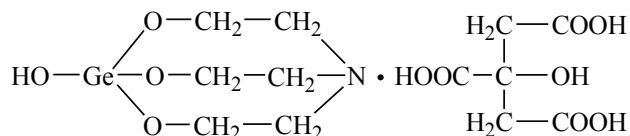


Рис. 2 Структура молекулы цитрат 1-гидроксигерматрана

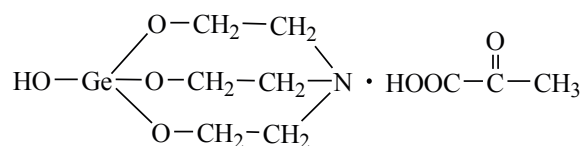


Рис. 3 Структура молекулы пируват 1-гидроксигерматрана

соответственно силатраны и герматраны, как правило, обладают почти одинаковой биологической активностью, что, вероятно, обусловлено сходством элементов-аналогов Si и Ge. Однако герматраны, обладая той же или более высокой биологической активностью, – менее токсичны, чем их кремневые аналоги. В отличие от силатранов, которые нашли широкое применение в медицине и сельском хозяйстве, герматраны практически не используются.

Синтезированы [31] трициклические эфиры триэтанолamina с производными кремниевых и германиевых кислот и исследована их биологическая активность. В экспериментах на животных показано, что герматраны – это препараты широкого спектра действия, обладающие иммунокорректирующими и биостимулирующими свойствами. Они активируют системы макрофагов и клеточного звена иммунитета, а также повышают естественную резистентность организма. Предполагают, что защитный эффект герматрана обусловлен его антиоксидантными свойствами. Снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления находит отражение в низкой интенсивности ПОЛ. Предотвращая активацию ПОЛ, герматран, по-видимому, способствует сохранению функционального состояния митохондрий. Протекторные свойства герматрана, по-видимому, обусловлены его способностью активировать НАД-зависимые дегидрогеназы, а повышение активности НАД-зависимых дегидрогеназ активирует энергетические процессы в клетке, в результате чего повышается устойчивость организма к изменяющимся условиям внешней среды.

Дана [32] подробная характеристика результатов интраназальной иммунизации мышей вакцинирующим гриппозным вирусом в сочетании с низкомолекулярным германийорганическим соединением. В динамике иммунного ответа после введения вакцины установлено повышение уровня цитокинов. Доказано положительное влияние низкомолекулярного органического соединения германия на продукцию цитокинов у мышей, иммунизированных гриппозной вакциной. Полученные данные указывают на то, что иммунизация мышей вакциной приводила к активации продукции цитокинов, характерных для иммунного ответа.

Изучено [33] адъювантное действие германийорганических соединений ГОС 1 (WDS-14) и ГОС 2 (энигерманий) при иммунизации обезьян *Macaca fascicularis*. Концентрация препаратов германия в прививочной дозе составляла 2 мг/0.5 мл. Проведенное исследование показало, что использование германийорганических соединений в качестве адъювантов при иммунизации обезьян *Macaca fascicularis* не оказывает негативного воздействия на вакцинные препараты по критерию безопасности их применения: реактогенности, аллергенности, токсичности.

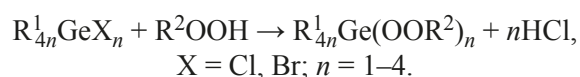
В качестве адъюванта к холодадаптированному вирусу гриппозной вакцины был использован отечественный препарат, запатентованный в 2007 г., – 1-гидроксигерматранил цитрат [34]. Уровень цитокинов определяли на проточном цитометре FC-500 при помощи тест-системы с использованием шариков, сенсibilизированных моноклональными антителами к цитокинам GM-CSF, INF- γ , IL-1- ν , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL17, TNF- β . Статистическая обработка результатов позволила сравнить эффективность воздействия на систему образования цитокинов. Заметные различия в интенсивности образования некоторых цитокинов были отмечены через 3 и 6 ч после воздействия на мышью. Эти данные свидетельствуют о перспективности использования вакцины в качестве неспецифического иммуномодулятора, а повышение уровня цитокинов – показатель адъювантной активности 1-гидроксигерматранила цитрата.

Германийорганические соединения также нашли применение и в косметологии. Хотя спектр химических пилингов, применяемых врачами дерматокосметологами, огромен, однако поиск высокоэффективных препаратов, которые позволяли бы достичь выраженных клинических эффектов при отсутствии периода реабилитации пациентов, по-прежнему актуален. Дана оценка [35] эффективности лактогерманиевого и азелогерманиевого пилинга с гиалуроновой кислотой для коррекции возрастных изменений кожи с помощью комплекса объективных клинико-инструментальных исследований. Установлено, что лактогерманиевый и азелогерманиевый пилинги с гиалуроновой кислотой более эффективно воздействуют на эпидер-

мальные структуры кожи по сравнению с чистой гиалуроновой кислотой: повышают эластичность, стимулируя синтез коллагена и эластина; снижают количество пигмента в коже, регулируя выработку меланина; уменьшают степень эритемы, укрепляя стенку сосудов дермы; регулируют выработку про- и противовоспалительных цитокинов; оказывают эксфолиативное действие на роговой слой эпидермиса. Наблюдается синергетическое воздействие германиевых соединений и гиалуроновой кислоты.

Следует отметить, что подобный эффект наблюдается во всех случаях применения германиевых соединений с биологически активными лигандами. В случае биологически инертных лигандов наблюдается воздействие германия на процессы ПОЛ и АОС в клетках, что обеспечивает интенсификацию выработки энергии в митохондриях.

Кроме того, представлены [36] методы синтеза органических пероксидов кремния и германия, которые могут быть использованы в качестве антипаразитарных препаратов. Метод получения германийорганических пероксидов – реакция галогенгерманов с гидропероксидами в присутствии азотистых оснований:



В качестве оснований используют триэтиламин и аммиак. Реакцию проводят в эфире или пентане при охлаждении. Этим методом получены моно-, ди-, три- и тетразамещенные германийорганические пероксиды [37].

2. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ

Осуществлен синтез молекулярных комплексов диоксида германия с диантипирилметаном (Dam), *N,N'*-дифенилгуанидином (Dphg), никотиновой кислотой (Nic), никотинамидом (Nad), изониазидом (Ind) в различных органических растворителях [38]. Комплексы были изучены методами элементного и рентгенофазового анализа, термогравиметрии и ИК спектроскопии. Установлено, что в полученных соединениях координация лигандов происходит за счет неподеленной электронной пары атома азота гетероцикла и вакансии на d-ор-

битали германия. Предложены схемы строения комплексов. Показана их высокая антигипоксическая, гепатопротекторная, антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность.

Метод [39] введения внешнесферного лиганда оказался успешным в случае высокорастворимых оксиэтилдендифосфонато- и бисцитратогерманатов [40]. Синтез [39] соединения $(\text{HDam})_2[\text{Ge}_2(\text{m-L})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ осуществляли поэтапно. Сначала готовили 0.02 М водный раствор тартратогерманиевой кислоты. Для этого к диоксиду германия добавляли D-винную кислоту, кипятили при постоянном перемешивании до полного растворения реагентов и упаривали на водяной бане. На следующем этапе к полученному раствору тартратогерманиевой кислоты добавляли Dam и оставляли на водяной бане. Через 1 сут при комнатной температуре выпадали кристаллы.

При синтезе [41] комплекса дифенилгуанидиния с цитратом германия $(\text{HDphg})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ к нагретому до 70–80°C разбавленному раствору комплексной бисцитратогерманиевой кислоты, полученной взаимодействием диоксида германия и моногидрата лимонной кислоты $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, при кипячении добавляли Dphg и перемешивали до полного растворения. На примере рассмотренных комплексов удалось установить, что при замене внешнесферного органического катиона координационное число атома Ge(IV), равное 6, сохраняется, но происходят изменения в структуре аниона.

Можно утверждать, что состав и структура комплексов германия (IV) напрямую зависят не столько от того, к какому классу соединений относится лиганд (гидроксикарбоновая кислота или комплексон), сколько от строения конкретного лиганда.

Доказан [42] факт ступенчатого комплексообразования германия (IV) с винной, лимонной и ксиларовой кислотой и отсутствие тенденции к какому-либо определенному преимущественному составу комплексов. Показано, что состав соответствующих комплексов германия в большинстве случаев зависит от конкретных условий их образования, в частности, от соотношения концентраций реагирующих веществ.

Ранее [43] были исследованы структуры H_4Cit и ее моногидрата с помощью метода терагерцо-

вой спектроскопии (электромагнитный спектр между инфракрасным и радиодиапазоном). С некоторым приближением был установлен ряд силы комплексообразователей для кислот различного строения, основности и дентатности в отношении ионов металлов (для первой ступени комплексообразования, т.е. для монолигандных комплексов): этилендиаминтетрауксусная > нитрилтриуксусная > лимонная > яблочная > винная > щавелевая > малоновая > янтарная > фумаровая > жирные кислоты алифатического ряда \approx гликолевая \approx молочная кислота. Из приведенного ряда следует, что гидроксикарбоновые кислоты можно отнести к соединениям с высокой комплексообразующей способностью, особенно в полностью депротонированных формах.

Специфика гидроксикарбоновых кислот проявляется не только в значительном разнообразии моноядерных и полиядерных структур различных типов металлокомплексов, выделенных в твердом виде, но и в существовании их в водных растворах в широком диапазоне pH. Установлено, что комплексообразование с GeO_2 приводит к значительному понижению pH раствора, что свидетельствует об образовании кислот, более сильных, чем исходная метагерманиевая и соответствующая органическая гидроксикислота. Однако данные о составе комплексов, существующих в растворе, полученные разными авторами, во многих случаях противоречивы.

Несмотря на разнообразие форм комплексов, находящихся в растворе, при образовании кристаллов в твердую фазу может переходить только один из них. При этом комплексное соединение претерпевает искажение своей геометрии в соответствии с требованиями плотнейшей упаковки в кристаллической решетке. Поэтому, помимо синтеза, возникает проблема выделения координационных соединений в твердом виде и определение их свойств, структуры, а также возможных областей практического использования. Применительно к германию это особенно актуально, если учесть, что многие из его координационных соединений с биоллигандами характеризуются широким спектром биологической активности [42].

Следует отметить, что выделение кристаллов комплексных цитрато-, тартрато- и ксиларатогер-

манатных (IV) кислот, существующих в водном растворе, долгие годы представляло проблему в связи с высокой растворимостью последних. Выделение в виде кристаллов было необходимо для выявления особенностей их формирования в зависимости от лиганда, способа получения, растворителя, для изучения физико-химических и других важных для практического применения свойств.

Решение вышеуказанной проблемы было предложено в последние десятилетия в результате систематических исследований [44, 23].

В соответствии с разработанными методиками синтеза из систем $\text{GeO}_2\text{-H}_4\text{Citr-экзо-лиганд (L)-H}_2\text{O}$ в твердом виде выделены комплексные соединения германия (IV) **1–8** (L = никотиновая кислота Nic **1**, амид никотиновой кислоты Nad **2**, гидразид изоникотиновой кислоты Ind **3**, цитозин Ctz **4**, дифенилгуанидин Dphg **5**, имидазол Im **6**, пирацетам Pam **7**, диантипирилметан Dam **8**).

По результатам элементного анализа установлено, что во всех комплексах реализуется мольное соотношение Ge–цитрат–L = 1:2:2. Индивидуальность и чистота полученных соединений **1–6, 8** подтверждена рентгенофазовым анализом. Комплекс **7** – рентгеноаморфный, остальные – кристаллические с индивидуальным набором межплоскостных расстояний. Примеси исходных веществ не обнаружены.

Комплексы **1–8** относятся к катион-анионному типу и состоят из протонированной формы экзо-лиганда и комплексного германийсодержащего аниона, что свидетельствует о способности последнего к распознаванию и связыванию органических молекул в соответствии с рис. 4.

Разработаны [45] два новых эффективных способа синтеза рацемических кремний- и германийсодержащих α -аминокислот, формулы типа $\text{rac-H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{EIR}_3)\text{COOH}$ (El = Si, Ge; R = organyl), начиная с 3,6-диэтокси-2,5-дигидропиразина. Рацемические кремний и германийсодержащие α -аминокислоты синтезируются в виде: 1) *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)\text{COOH}$, *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{GeMe}_3)\text{COOH}$, *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Ph})\text{COOH}$, *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{GeMe}_2\text{Ph})\text{COOH}$; 2) *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{CH-CH}_2)\text{COOH}$. Эти соединения ис-

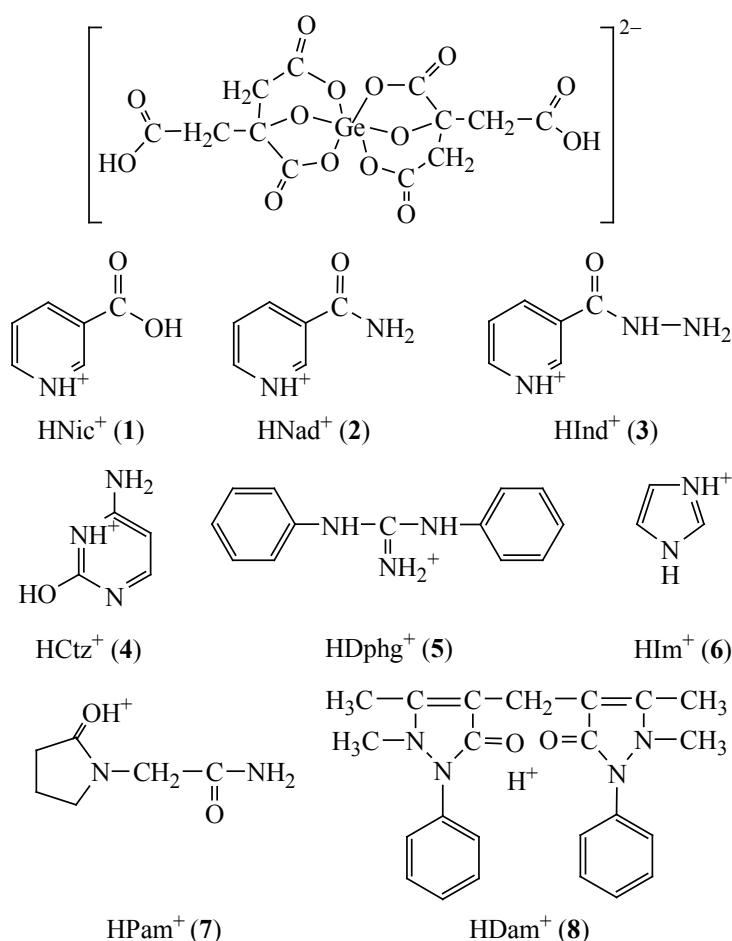


Рис 4. Схема строения бисцитратогерманатного аниона и протонированных экзо-лигандов в комплексах 1–8

следовали *in vitro* в функциональном анализе с использованием рекомбинантной клеточной линии, экспрессирующей человеческий рецептор GnRH (агонист Triptorelin). Соединения проявили себя как средне-сильные антагонисты GnRH, причем антагонистическая активность этих 3 аналогов C/Si/Ge сходна.

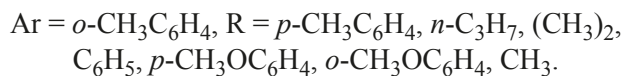
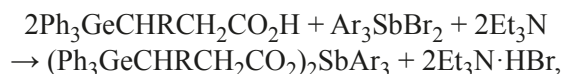
Синтезирована [46] серия диорганотиновых дикарбоксилатов общей формулой $(\text{CH}_3)_2\text{Sn} \cdot (\text{OCOCHR}^3\text{CHR}^2\text{GeR}^1)_2$, где $\text{R}^1 = (\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, H , CH_3 , $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$. Соединения были синтезированы по реакции диметилоксида олова с германийзамещенной пропионовой кислотой в молярном соотношении 1:2 в толуоле. Доказано, что все соединения обладают антибактериальной активностью *in vitro*.

Синтезирована [47] и охарактеризована новая серия биметаллических (Ge и Sb) соединений с

помощью элементного анализа, ИК-Фурье, многоядерной ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Соединения были подвергнуты скринингу в отношении различных патогенов и проявили антибактериальную и противогрибковую активность.

Соединения получали реакцией Ar_3SbBr_2 с эквивалентом трифенилгермилпропионовой кислоты в присутствии триэтиламина в качестве акцептора галогеноводорода в толуоле. Реакция протекала в мягких условиях по уравнению:



Выход составлял 63–85%. Все соединения представляли собой белые порошки. Они легко растворимы в органических растворителях, на-

пример, бензоле, дихлорметане, хлороформе и диметилсульфоксиде.

Позже [48] синтезированы ди- и триорганотиновые (IV) соединения, содержащие германий, с общей формулой $R_{4-n}SnL_n$ (синтезированы по реакции 3-трифенилгерманил-3,3-диметилпропионовой кислоты с оксидами оловоорганических соединений (IV) и хлорида оловоорганических соединений (IV) в молярном соотношении 2:1 и 1:1 соответственно, где $R = CH_3, C_2H_5, n-C_4H_9, n-C_8H_{17}$ и $C_6H_5, n = 1$ или 2 и $L =$ анион трифенилгерманиловой кислоты ($GeC_{23}H_{23}O^{-2}$). Все синтезированные соединения были протестированы *in vitro* в отношении ряда микроорганизмов для оценки их биоцидных свойств. и оказались более эффективными, по сравнению с синтезированными ранее.

Синтезированные производные оловоорганического соединения (IV), содержащие германий, были подвергнуты скринингу в отношении различных штаммов грибов, таких как *Trichophyton longifusus*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Microsporium canis*, *Fusarium solani* и *Candida glaberata*. Установлено, что производные, содержащие германий, активны в отношении всех протестированных грибов, кроме *Candida albicans*.

Синтезированы [49] пентакоординированные соединения германия, содержащие фосфонильную группу, которые были получены реакцией сесквиоксидов германия с диэтиловым N,N -бис(2-гидроксиэтил)аминометилфосфонатом с хорошим выходом (72–94%).

Сделано предположение [50] о том, что включение двух фрагментов пентакоординированного германия и аминофосфоновой кислоты в одну структурную единицу может дать синергетический эффект активности такого соединения в отношении бактерий.

ВЫВОДЫ

Анализ представленных данных по биологической активности координационных соединений германия показал, что в случае биологически инертных лигандов основное действие германия обусловлено его антиоксидантными свойствами. Снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления находит отражение в

низкой интенсивности ПОЛ. Предотвращая активацию ПОЛ, координационное соединение германия способствует сохранению функционального состояния митохондрий, что находит отражение в сохранении митохондрий. Протекторные свойства, по-видимому, обусловлены его способностью активировать НАД-зависимые дегидрогеназы, а повышение активности НАД-зависимых дегидрогеназ активирует энергетические процессы в клетке, в результате чего повышается устойчивость организма к изменяющимся условиям внешней среды. Кроме того, доказано также и действие германия на ионы водорода, что обусловлено формой нахождения германия в виде сесквиоксида $(O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH)_n$. Эта форма придает соединению доставлять кислород в любую точку организма и обеспечивать его взаимодействие с ионами водорода. Таким образом, беспрепятственная транспортировка кислорода в тканях – гарантия нормального функционирования всех систем организма.

Комплексные соединения германия с биологически активными лигандами проявляют синергетический эффект, при котором взаимно усиливается как биологическая активность германия, так и лигандов. Кроме того, германий в комплексных соединениях с оксиэтилидендифосфоновой кислотой ускоряет фармакокинетику координационного соединения оксида германия с никотиновой кислотой. Этот эффект может быть использован при разработке препаратов для рациональной фармакотерапии.

Следует отметить также синергетическое влияние германия и меди в биметаллическом разнолигандном комплексе на АОС, что, в конечном итоге, обеспечивает защиту от нарушения функций мембран гепатоцитов, а, следовательно, и уменьшение токсического влияния гепатотоксиканта на печень.

Среди методов синтеза биологически активных координационных соединений германия наиболее широкое распространение получили методы прямого взаимодействия диоксида или тетрахлорида германия с органическими лигандами в водных или смешанных растворителях. Выделение полученных соединений проводили в основном выпариванием растворителя при пониженном давлении, а очистку – перекристаллизацией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эмсли Д. *Элементы*. М.: Мир, **1993**.
2. Asai K. Пат. 46-2964 (**1971**). Япония.
3. Asai K. Пат. 60-41472 (**1985**). Япония.
4. Asai K. Пат. 59-25677 (**1984**). Япония.
5. Aso H., Suzuki F., Ebina T., Ishida N. *J. Biol. Response Mod.* **1989**, 8, 180–189.
6. Unakar N.J., Tsui J., Johnson M. *Curr. Eye Res.* **1997**, 16, 832–837. doi 10.1016/s0014-4835(05)80035-1
7. Тимчишин О.Л., Кресюн В.Й., Годован В.В. *Досягнення біології та медицини*. **2011**, 2, 64–69. doi 10.17816/КМЖ1905
8. Амбросов И.В., Алешин С.В., Алимбарова Л.М., Матело С.К., Шохин И.Е. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. **2015**, 2, 144–152.
9. Asbury R.F., Snaan M.D., Harris L., Zaentz S., Haller D. *Am. J. Clin. Oncol.* **1994**, 17, 166–169. doi 10.1097/00000421-199404000-00016
10. *Экологическая геохимия элементов*. Книга 3. М.: Недра, **1994**.
11. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины и микроэлементы*. М.: **2003**.
12. Галченко В.М., Бывальцева С.Ю., Галческо Л.И., Федотова М.В. *Пародонтология*. **2017**, 22, 89–92.
13. Dolaychuk O.P., Fedoruk R.S., Kovalchuk I.I., Kropyvka S.Y. *Біологія тварин*. **2015**, 17, 50–56. doi 10.15407/animbiol17.02.050
14. Choi S., Oh C., Han J., Park J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1654–1656. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.069
15. Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миرون В.Ф. *Биологическая активность соединений германия*. Рига: Знание, **1990**.
16. Mariusz K. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2008**, 38, 84–92. doi 10.1080/10408340701804459
17. Lukevics E., Ignatovich L. *Appl. Organomet. Chem.* **1992**, 6, 113–126. doi 10.1002/aoc.590060204
18. Алешин С.В., Амбросов И.В., Матело С.К., Шохин И.Е. *Сорбционные и хроматографические процессы*. **2016**, 16, 93–99.
19. Исаев А.Д. Пат. 2487878 (**2006**). РФ.
20. Zhang Ch.L., Li T.H., Niu Sh.H., Wang R.F., Fu Zh.L., Guo F.Q., Yang M. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2009**, 8. doi 10.1155/2009/908625
21. Zhang L.H., Kamanna V.S., Ganji S.H. *J. Lipid. Res.* **2012**, 53, 941–950.
22. Song W.L., FitzGerald G.A. *J. Lipid. Res.* **2013**, 54, 2586–2594. doi 10.1194/jlr.R040592
23. Ніженковська І.В., Нароха В.П., Кузнецова О.В., Брюзгіна Т.С., Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. **2015**, 1, 68–75.
24. Asai K. *Miracle Cure*. Tokyo: Japan Publications. **1980**.
25. Ревина А.А. Пат. 2322327 (**2007**). РФ.
26. Менчиков Л.Г., Игнатенко М.А. *Хим. фарм. ж.* **2012**, 46, 3–6. doi 10.30906/0023-1134-2012-46-11-3-6
27. Кадомцева А.В., Жданович И.В., Пискунова М.С., Линева А.Н., Новикова А.Н., Логинов П.А. *Токсикологический вестник*. **2019**, 2, 16–21.
28. Шемонаева Е.Ф., Кресюн В.И. Видавская А.Г., Сейфуллина И.И. *Современные тенденции развития науки и технологий*. **2016**, 9, 59–62.
29. Тымчишин О.Л. *Казанский мед. ж.* **2013**, 94, 628–632.
30. Ле Ньят Тхюи Занг, Барышок В.П., Воронков М.Г. *Бутлеров. сооб.* **2013**, 36, 57–59.
31. Воронков М.Г., Абзаева К.А., Федорин А.Ю. *Генезис и эволюция химии органических соединений германия, олова и свинца*. Новосибирск: Гео, **2012**.
32. Зайцева Е.А., Тройнич Я.Н., Лебединская О.В., Ляшенко В.А., Ахматова Н.К. *Медицинская иммунология*. **2015**, 17, 388–389.
33. Лаврентьева И.Н., Семенов А.В., Амбросов И.В., Матело С.К., Агрба В.З., Карал-оглы Д.Д. *Медицинская иммунология*. **2015**, 17, 403.
34. Ляшенко В.А., Ахматова Э.А., Зайцева Е.А., Ахматова Н.К., Лебединская О.В., Краснопоршина Л.И. *Медицинская иммунология*. **2015**, 17, 405.
35. Уколова Н.Ю., Суркичин С.И., Матело С.К., Исаев А.Д., Амбросов И.В., Дириш А.В., Косткина Е.А. *Клиническая дерматология и венерология*. **2017**, 1, 49–56.
36. Терентьев А.О., Платонов М.М., Левицкий Д.О., Дембицкий В. М. *Усп. хим.* **2011**, 80, 843–864. doi 10.1070/RC2011v080n09AVEH004189
37. Случевская Н.П., Яблоков В.А., Яблокова Н.В., Александров Ю.А. *ЖОХ*. **1976**, 46, 2724–2727.
38. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Христова Н.М., Чебаненко Е.А. *Вісник ОНУ. Хімія*. **2017**, 21, 18–28.
39. Марцинко Е. Э., Сейфуллина И. И., Миначева Л. Х. *ЖНХ*. **2008**, 53, 1814–1822.
40. Сейфуллина И.И., Песарогло Л.Г., Миначева Л.Х. *ЖНХ*. **2006**, 51, 2010–2017.
41. Сейфуллина И.И., Песарогло А.Г., Марцинко Е.Э. *ЖНХ*. **2007**, 52, 550–555.

42. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э. *Координационные соединения германия(IV) с анионами лимонной, винной и ксиларовой кислот.* Одесса: Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова. **2015**, 99–133.
43. King M.D., Davis E.A., Smith T.M. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 11039–11044. doi 10.1021/jp204750v
44. Варбанець О.І., Годован В.В., Марцинко О.Е. *Одеський мед. ж.* **2012**, *4*, 15–18. doi 10.18524/2304-0947.2016.3(59).79565
45. Merget M., Günther K., Bernd M., Günther E., Tacke R. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *628*, 183–194. doi 10.1016/S0022-328X(01)00783-5
46. Choudhary M.A., Mazhar M., Ali S., Song X., Eng G. *Metal-Based Drugs.* **2016**, *8*, 275–228. doi 10.1155/MBD.2002.275
47. Kaleem K.M., Mazhar M., Sarim D., Khadija S., Farnaz M. *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 345–354.
48. Kaleem K.M., Mazhar M., Saqib A., Sarim D. *Turk. J. Chem.* **2010**, *34*, 387–398. doi 10.3906/kim-0904-10
49. Chen R., Liu L., Zhang Z. *Heteroat. Chem.* **1997**, *6*, 503–506. doi 10.1002/hc.520060603
50. Huang J., Chen R. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 480–492. doi 10.1002/1098-1071(2000)11:7<480::AID-HC6>3.0.CO;2-J

Biologically Active Coordination Compounds of Germanium, Synthesis and Physico-chemical Properties

A. V. Kadomtseva^{a, *}, G. M. Mochalov^b, and O. V. Kusina^b

^a "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
pl. Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

*e-mail: kadomtseva@pimunn.ru

^b Nizhny Novgorod State Technical University named after R.E. Alekseev,
ul. Minina, 24, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

Received February 25, 2021; revised March 12, 2021; accepted March 14, 2021

A promising area of modern coordination and supramolecular chemistry is the synthesis of biologically active compounds of germanium and the creation on their basis of effective drugs, biomaterials, enzyme modulators. The review is devoted to biologically active compounds of germanium (IV) and contributes to the solution of problems of synthesis, physicochemical analysis and prediction of the biological activity of complex germanium compounds with a wide spectrum of action. The features of the coordination and chemical properties of organic acids and amino acids in the processes of complexation with germanium dioxide and chloride are demonstrated. The literature data on the conditions of the complexation reaction, on the crystal and supramolecular structure of germanium (IV) complex compounds, geometry of germanium coordination polyhedra, types of hydrogen bonds, topology of coordination shells, pharmacological and biological properties of a number of compounds are considered.

Keywords: coordination compounds of germanium with bioligands, synthesis, analysis, physicochemical and pharmacological properties, mechanism of action, preclinical and toxicological studies, complexation