

УДК 541.49+546.814

И. И. Сейфуллина¹, Е. Э. Марцинко¹, Е. А. Чебаненко¹, А. Г. Песарогло²¹Одесский национальный университет, кафедра общей химии и полимеров
ул. Дворянская 2, Одесса, 65082²Одесский государственный аграрный университет, кафедра садоводства,
виноградарства, биологии и химии, ул. Канатная, 99, Одесса, 65039

СОСТАВ, СТРУКТУРА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РАЗНОМЕТАЛЛЬНЫХ БИС(ЦИТРАТО)- ГЕРМАНАТНЫХ(СТАННАТНЫХ) КОМПЛЕКСОВ

В данной обзорной статье обобщены результаты исследования состава, структуры и фармакологической активности родственных разнометалльных комплексов катион-анионного типа с бис(цитрато)германатным(станнатным) анионом и гексааквакатионом второго металла $[M(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot nH_2O$ и $[M(H_2O)_6][Sn(HCit)_2] \cdot nH_2O$, где $M = Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn$, $n=2-4$. Все соединения являются низкотоксичными. Они характеризуются широким спектром фармакологической активности (нейротропная, антистафилококковая, противовирусная, антигипоксическая, церебропротекторная). Анализ полученных результатов показал, что степень и характеристика того или иного вида фармакологического действия изученных препаратов определяют ионы металлов, входящие в состав комплексного катиона и аниона, а также их сочетание. Установлена взаимосвязь между составом, структурой и фармакологической активностью комплексов.

Ключевые слова: германий, олово, 3d-металлы, лимонная кислота, разнометалльные комплексы, острая токсичность, фармакологическая активность.

Разработка и создание лекарственных препаратов на основе биокоординационных соединений эссенциальных элементов на сегодняшний день относятся к числу наиболее перспективных направлений развития бионеорганической, медицинской химии.

Впервые в ОНУ имени И.И. Мечникова в рамках научной школы кафедры общей химии и полимеров (факультет химии и фармации) реализована идея получения нового класса разнометалльных координационных соединений, содержащих три биологически активных составляющих: Ge^{4+} либо Sn^{4+} – ион второго металла ($Ag^+, Mg^{2+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}$) – гидроксикарбоновая кислота (лимонная, яблочная, винная, ксиларовая) [1-9].

Возникает вопрос: почему были выбраны именно они? Согласно данным [10, 11] прием натриевых солей германия повышает концентрацию красных кровяных телец, что характерно для биологических стимуляторов. Жизненная необходимость ультрамикродоз германия для нормального функционирования иммунной системы была признана всемирной организацией здравоохранения [12]. Олово входит в состав желудочного фермента – гастриина, является электронным аналогом германия. Германий- и оловоорганические соединения обладают разнообразной биологической активностью по отношению к живым организмам [13, 14].

Гидроксикарбоновые кислоты, выбранные в качестве биолгандов, находят широкое применение в медицинской практике, фармации [15], а ионы вторых ме-

таллов – относятся к макро- и микроэлементам, существующим в организме и активно участвующим во всех жизненно важных процессах [14, 16].

На их основе нами получен значительный ряд разнометалльных комплексов, большинство из которых относятся к низкотоксичным и характеризуются фармакологической активностью разного типа [1, 17-19]. Таким образом, была подтверждена гипотеза о том, что сочетание в одной молекуле двух разных ионов металлов и биолиганда, проявляющих разные виды активности, приведет к синергизму их действия, снижению токсичности и расширению спектра фармакологического действия.

Принимая во внимание большой объем полученных экспериментальных данных, в настоящей работе мы ограничились информацией о разнометалльных бис(цитрато)германатах(станнатах). Толчком к такому исследованию послужили особенности свойств лимонной кислоты, как промежуточного продукта метаболического цикла трикарбоновых кислот, играющего главную роль в системе биохимических реакций клеточного дыхания, а также соединения, проявляющего детоксикационную, антиоксидантную, иммуномодулирующую, бактерицидную активность [15, 20]. Определены условия образования гетерометаллических комплексов в системах GeO_2 (GeCl_4 , SnCl_4) – лимонная кислота (H_4Cit) – $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (FeSO_4 , AgNO_3) – H_2O ($\text{M} = \text{Mg}^{2+}$, Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}), получена их полная физико-химическая характеристика, установлена молекулярная и кристаллическая структура [1-5, 21].

С катионами двухвалентных металлов образуются одинаковые по составу и структуре комплексы катион-анионного типа с бис(цитрато)германатным(станнатным) анионом и гексааквакатионом второго металла $[\text{M}'(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{M}'(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, где $\text{M}' = \text{Mg}$, Mn , Fe , Co , Ni , Cu , Zn , $n=2-4$ (рис. 1) [1-3].

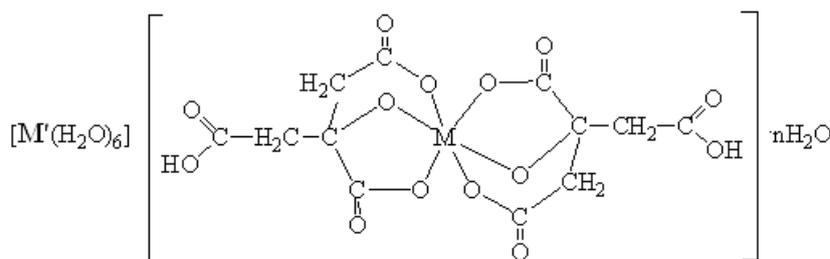


Рис. 1. Схема строения гетерометаллических бис(цитрато)германатов(станнатов);
 $\text{M} = \text{Ge}$, Sn ; $\text{M}' = \text{Mg}$, Mn , Fe , Co , Ni , Cu , Zn , $n=2-4$.

Fig. 1. Scheme of the structure of different-metal bis(citrate)germanates(stannates);
 $\text{M} = \text{Ge}$, Sn ; $\text{M}' = \text{Mg}$, Mn , Fe , Co , Ni , Cu , Zn , $n=2-4$.

Комплексное соединение с серебром представляет собой координационный полимер $\{[\text{Ag}_2\text{Ge}(\text{HCit})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$, состоящий из следующих структурных фрагментов (рис. 2) [4].

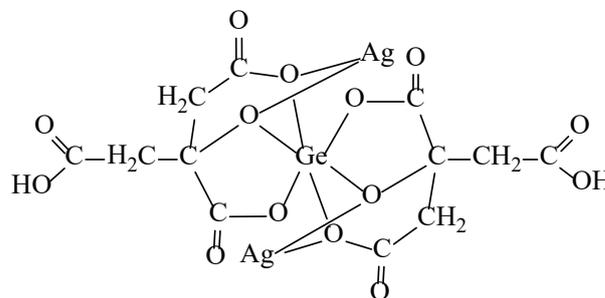


Рис. 2. Схема строения структурного фрагмента координационного полимера $\{[Ag_2Ge(HCit)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O\}_n$

Fig. 2. Scheme of a structural fragment of coordination polymer $\{[Ag_2Ge(HCit)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O\}_n$

Острая токсичность

Обязательным условием использования новых соединений в медицинской практике является определение их токсичности (табл. 1). В соответствии с расчетами показателей безопасности исследованных соединений (острая токсичность, диапазон смертельных доз, суммарный показатель токсичности) изученные бис(цитрато)германаты(станнаты) не представляют опасности и реальной угрозы возникновения и развития смертельного отравления. Экстраполяция полученных параметров на человека показала, что соединения относятся к безопасным при пероральном и инъекционном путях введения [22, 23].

Это послужило основанием для выбора направлений исследования указанных комплексов как наиболее перспективных объектов для создания лекарственных препаратов, отвечающих современным требованиям.

В результате такого исследования нам, как синтетикам – специалистам в области химии координационных соединений, важно было не только провести скрининг на проявление различных видов биологической активности впервые полученных комплексов. Главное было доказать, что индивидуальность каждого разнометалльного комплекса как лекарственной субстанции проявляется в совместном действии катиона и аниона, их взаимном влиянии, потенцировании и синергизме. Это особенно интересно продемонстрировать на примере изоструктурных бис(цитрато)германатов(станнатов) (табл. 1), которые подобны по физико-химическим свойствам, но отличаются между собой составом катионов либо анионов. Поэтому любая их замена должна приводить к изменению проявляемой соединениями биологической активности.

Наиболее ярко нам удалось это показать при сравнении фармакологического профиля четырех бис(цитрато)германатов(станнатов) **Mg-Ge**, **Co-Ge**, **Mg-Sn** и **Co-Sn**, на примере проявляемых ими различных видов активности – нейротропной, антистафилококковой, противовирусной и др.

Таблица 1

**Острая токсичность бис(цитрато)германатов(станнатов)
при разных способах введения 1 % водных растворов крысам [23, 24]**

Table 1

**Acute toxicity of bis (citrato)germanates(stannates) with different methods
of injection of 1 % aqueous solutions to rats**

№ комплекса (обозначение)	Формула комплекса (без молекул кристаллизационной воды)	Внутрибрюшинное введение		Пероральное введение	
		LD ₅₀ , мг/кг	Класс токсичности [22]	LD ₅₀ , мг/кг	Класс токсичности [22]
1 (Mg-Ge)	[Mg(H ₂ O) ₆][Ge(HCit) ₂]	3049,55 ±42,54	6 (относитель- но безвредно)	4650,0 ±68,88	4 (мало токсично)
2 (Mn-Ge)	[Mn(H ₂ O) ₆][Ge(HCit) ₂]	566,00 ±45,00	4 (мало токсично)		
3 (Fe-Ge)	[Fe(H ₂ O) ₆][Ge(HCit) ₂]	263,00 ±36,00	4 (мало токсично)		
4 (Co-Ge)	[Co(H ₂ O) ₆][Ge(HCit) ₂]	185,00 ±4,23	4 (мало токсично)	1748,86 ±28,77	4 (мало токсично)
5 (Cu-Ge)	[Cu(H ₂ O) ₆][Ge(HCit) ₂]	45,00 ±3,50	3 (умеренно токсично)		
6 (Zn-Ge)	[Zn(H ₂ O) ₆][Ge(HCit) ₂]	89,80 ±7,10	3 (умеренно токсично)		
7 (Mg-Sn)	[Mg(H ₂ O) ₆][Sn(HCit) ₂]	2370,74 ±46,22	5 (практически нетоксично)	3791,63 ±75,31	4 (мало токсично)
8 (Co-Sn)	[Co(H ₂ O) ₆][Sn(HCit) ₂]	206,63 ±4,41	4 (мало токсично)	1836,76 ±28,83	4 (мало токсично)

Нейротропная активность

Особая необходимость в лекарственных препаратах на основе биокоординационных соединений существует в тех случаях, когда заболевания сопровождаются нарушением баланса биометаллов [16] и возникает проблема его коррекции, что весьма характерно для нейроинфекций. С учетом того, что ионы металлов в живом организме существуют в виде «эндогенных» комплексов с природными метаболитами, к которым относится и лимонная кислота, постоянство металл-лигандного гомеостаза тем более целесообразно поддерживать с использованием выбранных «экзогенных» бис(цитрато)германатов(станнатов) [17, 18].

На сегодняшний день ситуация усугубляется тем, что постоянно наблюдается рост заболеваний нервной системы, из них 40 % – нейроинфекции, которые характеризуются тяжелым протеканием, частым развитием осложнений. Это про-

исходит на фоне увеличения резистентности, снижения эффективности антибиотиков, а также роста числа людей с первичным и вторичным иммунодефицитом [24]. В связи с этим возникает необходимость создания таких препаратов, которые могли бы одновременно влиять на протекание нейроинфекционного процесса, а также предупреждать и ликвидировать его осложнения.

В связи с вышесказанным, нами было изучено влияние бис(цитрато)германатов(станнатов) **Mg-Ge**, **Co-Ge**, **Mg-Sn** и **Co-Sn** на нервную систему. Так, в тесте «открытое поле» на крысах соединения показали дозозависимое депримирующее нейротропное действие ($1/80 > 1/110 LD_{50}$). По динамике развития и силе гиполокомоторного эффекта наибольшую активность проявили комплексы **Co-Ge**, **Mg-Sn** в дозах $1/110$ и $1/80 LD_{50}$, т.е. в среднем в 1,5 раза меньше по сравнению с контролем в течение 6 часов наблюдения [24].

Все соединения проявили себя как антагонисты по отношению к сульфату амфетамина (возбуждающее средство, дофамино-, адреномиметик), активность уменьшается в ряду: **Co-Sn** > **Mg-Sn** > **Co-Ge** > **Mg-Ge**. Дозозависимое потенцирование действия диазепама подтвердило их противотревожную активность, причем более существенную у германатов (**Mg-Ge** > **Co-Ge** > **Mg-Sn** > **Co-Sn**). Учитывая противоположность приведенных рядов по силе взаимодействия с амфетамином и при совместном введении с диазепамом, несмотря на однонаправленность действия всех компонентов, был сделан вывод, что механизм развития этих эффектов разный: станнатам присуще дофамино- и адреноблокирующее действие, а германатам – ГАМК-миметический эффект.

Соединения не проявили собственного гипнотического эффекта, однако отличались по выразительности потенцирования и пролонгирования тиопенталового сна у крыс **Co-Ge** > **Mg-Ge** > **Mg-Sn** > **Co-Sn** [25]. Эти данные согласуются и подтверждают ГАМК-миметический механизм реализации нейротропных эффектов, в первую очередь германатов [25].

Бис(цитрато)германаты(станнаты) по-разному влияли на эмоциональное поведение животных. Германаты проявляли антиагрессивное действие, наибольшее у **Co-Ge** (через 6 часов комплекс снижал агрессию в 2,3 раза по сравнению с контролем, эффект сохранялся в течение всего эксперимента независимо от дозы). Станнаты, в отличие от германатов, с увеличением дозы проявляли проагрессивное действие.

В конфликтной ситуации у всех соединений наблюдалось противотревожное и седативное действие, наиболее существенное у **Co-Ge** [26]. Германаты в широком диапазоне доз характеризовались выразительной ноотропной активностью. В сравнении с контролем (препарат аминалон) **Co-Ge** ($1/135 LD_{50}$) выявил аналогичную или значительно большую активность и достоверно улучшал процесс обучения животных на 22,7 %. Станнаты в той же дозе улучшали обучение и кратковременную память на уровне аминалона, однако с увеличением дозы наблюдалось ухудшение формирования условного рефлекса и долгосрочной памяти [26].

Станнаты дозозависимо ($1/80 > 1/135 LD_{50}$) уменьшали апоморфин-индуцированное стереотипичное поведение крыс **Co-Sn** > **Mg-Sn**. Германаты практически не влияли на данный показатель. Комплексы уменьшали мышечный тонус и координацию движения животных, замена германия на олово приводила к увеличению миорелаксантного влияния [26].

При моделировании судорог с помощью ацетилхолина комплекс **Mg-Ge** проявлял выраженное *противосудорожное действие* и защищал крыс от развития ацетилхолиновых корчей. В максимальной дозе LD₅₀ комплекс **Mg-Ge** оказывал противосудорожное действие по отношению к острым генерализованным коразол-вызванным судорогам и не влиял на выраженность пилокарпин- и каинат-вызванных [27].

Антистафилококковая активность

Золотистый стафилококк давно признан самым распространенным возбудителем многих болезней человека, стафилококковые инфекции регулярно возникают у госпитализированных пациентов и имеют тяжелые последствия, несмотря на антибиотикотерапию [28, 29]. Именно поэтому поиск антистафилококковых средств среди новых соединений является актуальной задачей химиков и фармакологов.

Результаты изучения антистафилококковой активности *in vitro* на культуре чувствительного к антибиотикам штамма *S. aureus ATCC 25923* показали, что по выразительности антибактериальной активности соединения располагались таким образом: **Co-Ge** > **Co-Sn** > **Mg-Ge** > **Mg-Sn** [30].

В дальнейшем более детально исследовались соединения кобальта **Co-Ge**, **Co-Sn**, в том числе и их влияние на умеренно устойчивый к антибиотикам штамм *S. aureus 2781* и устойчивый, мультирезистентный штамм *S. aureus Кунда*. Данные штаммы оказались чувствительны к указанным комплексам в дозах 700 и 1000 мкг/мл, причем **Co-Ge** в концентрации 700,0, 600,0 и 500,0 мкг/мл тормозил рост штамма *S. aureus 2781* на 82,76, 71,38 и 37,93 % соответственно [30].

Установлено, что при применении данных координационных соединений в сочетании с бензилпенициллином натрия (БПН) наблюдается подавление роста штаммов *S. aureus ATCC 25923* и *S. aureus Кунда* больше, чем при отдельном введении (потенцирование действия). При одновременном применении **Co-Ge** (400,0 мкг/мл) и БПН (0,05 и 0,025 мкг/мл) отмечался эффект потенцирования действия – угнетение штамма *S. aureus ATCC 25923* на 81,08 %. Совместное применение соединения **Co-Sn** и БПН не приводило к существенному торможению роста штамма *S. aureus ATCC 25923* [30]. Комбинации **Co-Ge** либо **Co-Sn** (800,0 мкг/мл) – БПН (10,0 мкг/мл) подавляли рост штамма *S. aureus Кунда* на 84,64 и 76,43 % соответственно [30].

Таким образом, бис(цитрато)германаты(станнаты) являются перспективными для применения в качестве антистафилококковых средств, том числе и совместно с известными антибиотиками, для лечения инфекций, вызванных резистентными формами возбудителей.

Противовирусное действие

На протяжении XX столетия было зарегистрировано три пандемии гриппа А людей (1918, 1957 и 1968 годы), которые были вызваны разными антигенными подтипами (H1N1, H2N2 та H3N2 соответственно) и привели к гибели значительного количества людей [31]. В 2005 году значительно обострилась ситуация с птичьим гриппом, вызванным штаммом H5N1. В конце апреля 2009 года в мире на-

чал быстро распространяться вирус гриппа А/Калифорния/04/2009 (H1N1), геном которого содержит гены вирусов гриппа птиц, свиней и человека, в итоге ВООЗ объявило пандемию, вызванную штаммом H1N1 [31].

В качестве противовирусных средств в настоящее время используют ингибиторы нейраминидазы (тамифлю, занамивир, озельтамивир), а также производные адамантанового ряда (амантадин, ремантадин), которые имеют ряд побочных эффектов и противопоказаний. Кроме того, подавляющее большинство изолятов вирусов гриппа приобретают стойкость к действию этих наиболее распространенных противогриппозных препаратов [32].

Именно поэтому было решено изучить противовирусное действие синтезированных бис(цитрато)германатов(станнатов) Mg^{2+} , Co^{2+} и Ag^+ [33-39]. Дополнительно к магнию и кобальту было выбрано серебро, противомикробная активность соединений которого известна давно и связана с биохимическим, каталитическим и комплексообразующим действием ионов серебра на бактериальные белки, ферменты, мембранные структуры [40].

Перед исследованием противогриппозной активности определяли токсичность комплексов на культуре инфузорий *Colpoda steinii*, на культуре ткани хорион-аллантаоисных оболочек (ХАО) 11-14-дневных куриных эмбрионов, а также на культуре клеток MDCK [27] и отбирали действующую дозу изучаемых соединений, в которой комплексы нетоксичны. Противогриппозную активность исследовали в отношении штаммов вируса гриппа человека А/Гонконг/1/68 (H3N2) и А/PR/8/34 (H1N1), а также вируса гриппа птиц H5N3 с использованием культуры ткани ХАО [27].

Таблица 2

Подавление репродукции вирусов гриппа комплексными соединениями германия и олова с лимонной кислотой

Table 2

Suppression of the reproduction of flu viruses by complex compounds of germanium and tin with citric acid

Соединение	Молярная масса, г/моль	Действующая доза, мкг/мл (соответственно в моль/л)	Подавление репродукции вируса (в $lgTID_{50}^*$)		
			H3N2	H1N1	H5N3
Ag-Ge	738,6	36,9 мкг/мл ($5 \cdot 10^{-3}M$)	0,83	2,92	2,42
Co-Ge	656,6	654 мкг/мл ($1 \cdot 10^{-3}M$)	1,63	4,17	3,67
Co-Sn	735	368 мкг/мл ($5 \cdot 10^{-4}M$)	2,2	1,6	4,08
Тамифлю (озельтамивир) – референс-препарат	410	410 мкг/мл ($1 \cdot 10^{-3}M$)	4,17	4,17	3,75

* TID_{50} – доза, которая вызывает инфицирование 50 и более процентов фрагментов ткани ХАО

Соединение **Co-Sn** полностью подавляло репродукцию штамма вируса гриппа птиц H5N3 на тканевой культуре ХАО и превышало действие тамифлю, в то время как комплекс **Co-Ge** действовал на уровне препарата сравнения. Все соединения подавляли репродукцию штамма вируса гриппа человека А/Гонконг/1/68 (H3N2), но уступали по эффективности тамифлю [33-39].

В отношении штамма вируса гриппа человека А/PR/8/34 (H1N1) комплекс **Co-Sn** действовал наравне с референс-препаратом. Следует отметить, что соединение **Ag-Ge** в концентрации 36,9 мкг/мл статистически достоверно в сравнении с контролем подавляло репродукцию на 2,92 lgТІД₅₀. При этом референс-препарат в конечной концентрации 410 мкг/мл подавлял репродукцию вируса полностью на 4,17 lgТІД₅₀. То есть, в концентрации в десять раз ниже, чем в референс-препарате, бис(цитрато)германат серебра проявлял антивирусную активность в два раза ниже.

Таким образом, в сравнении с прототипом, синтезированные соединения проявляют выраженную противовирусную активность в отношении вируса гриппа человека штаммов А/Гонконг/1/68 (H3N2) и А/PR/8/34 (H1N1), а также вируса гриппа птиц H5N3. Следует отметить, их эффективная доза в несколько раз ниже, чем референс-препарата тамифлю. Это открывает перспективу для исследования веществ на животных моделях с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику.

Антигипоксическая активность

Одна из наиболее опасных форм гипоксии замкнутого пространства (ГСП) – это гипоксическая гипоксия с гиперкапнией, которая развивается у человека при низком парциальном давлении кислорода и высокой концентрации углекислого газа во вдыхаемом воздухе [41]. Наиболее эффективной поддержкой жизнеспособности пострадавших в замкнутом пространстве на необходимом уровне считается применение фармакологических средств, таких как препарат армадин, который был выбран в качестве прототипа.

Скрининг на проявление антигипоксической активности среди бис(цитрато)германатов(станнатов) показал, что наиболее эффективным является комплекс $[Mn(H_2O)_6][Ge(HCit)_2]$ (**Mn-Ge**) [42]. Моделирование гипоксии с прогрессирующей гиперкапнией проводили путем размещения крыс в изолированные стеклянные гермообъемы (10 дм³), которые переворачивали вверх дном и опускали в поднос с водой, чтобы предупредить попадание воздуха. Введение **Mn-Ge** осуществлялось внутривентриально в виде 1 % раствора в дозе 100 мг/кг за 40 мин. до размещения животных в гермокамере. Референтный препарат армадин вводили в такой же дозе. Крысы контрольной серии получали аналогичный объем физиологического раствора натрия хлорида.

Применение **Mn-Ge** при профилактическом введении в условиях гипоксии по данным исследования показало достоверное увеличение продолжительности жизни крыс как по отношению к контролю (на 35,59 %), так и к референтному препарату армадину (на 18,42 %). Это подтверждается не только показателем средней продолжительности жизни животных в гермокамере, но и величиной относительного показателя увеличения времени жизни крыс по сравнению с контролем (32,99 %) и референтным препаратом (21,20 %) (табл. 3).

Таблица 3

Противогипоксическая активность препарата армадин и комплекса Mn-Ge на модели гипоксии замкнутого пространства (количество крыс – 6)

Table 3

Antihypoxic activity of the drug Armadin and the Mn-Ge complex in a closed-space hypoxia model (number of rats – 6)

Условия эксперимента	Продолжительность жизни животных T, мин.	Показатель увеличения времени жизни (П, %)
Контроль	39,00±1,88	-
Армадин	47,29±1,30	21,20±2,63
Mn-Ge	56,00±0,95	32,99±7,75

Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения соединения **Mn-Ge**, которое обладает высокой антигипоксической активностью в условиях гипоксии закрытого пространства, что позволило его запатентовать [43].

Церебропротекторная активность

Проблема закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) в последние десятилетия приобрела особое медико-социальное значение. Поскольку ЗЧМТ лидирует в качестве причины инвалидизации и смертности среди травм человека различной локализации, представляется перспективным поиск и разработка новых препаратов, способных оказывать многоуровневое влияние на основные звенья патогенеза ЗЧМТ.

Результаты скринингового исследования на модели травматического повреждения головного мозга у крыс среди бис(цитрато)германатов(станнатов) [44] показали, что наиболее выраженный лечебный эффект проявляет комплекс $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6] \times [\text{Ge}(\text{HCit})_2]$ (**Fe-Ge**).

Изучение фармакодинамики **Fe-Ge** по сравнению с референтным препаратом пираретамом при травматическом повреждении головного мозга в динамике показали, что по количеству адениловых нуклеотидов, фосфора и конечного продукта пуринового метаболизма – мочевой кислоты потенциальный церебропротектор не уступает препарату сравнения [45-48].

Мембранопротекторное действие **Fe-Ge** состоит в устранении дисбаланса в системе АТФ (на 29 %), АДФ (на 32 %), АМФ (на 15 %) и избыточного накопления мочевой кислоты (на 21 %) по сравнению с контролем (ЗЧМТ без лечения). Кроме того, данный комплекс способен модифицировать параметры кинетики свободно-радикального окисления в сыворотке крови крыс с ЗЧМТ и проявляет выраженную антирадикальную активность [48].

Анализ полученных результатов показал, что степень и характеристика того или иного вида фармакологического действия изученных препаратов определяют ионы металлов, входящие в состав комплексного катиона (Mg, Co) и аниона (Ge, Sn), а также их сочетание. Оказалось, что при одинаковой низкой токсичности

соответствующих комплексов германия и олова, нейротропная и антибактериальная активность существенно выше у соединений германия. На их примере прослеживается взаимосвязь между составом, структурой и фармакологической активностью.

Все рассмотренные разнометалльные координационные соединения за исключением бис(цитрато)германата серебра, относятся к одному типу. Они состоят из гексааквакатионов двухвалентных Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn и комплексных бис(цитрато)германатных(станнатных) анионов. По характеру химических связей, пространственному строению их молекул, т.е. стереохимически, они подобны.

В координационной химии стереохимический подход рассматривается как наиболее удобный прием представления свойств веществ в плане влияния на них, в том числе и на биологическую активность, того или иного фрагмента структуры. На представленных объектах выявлено более тонкое влияние: замена центральных атомов в составе комплексных катионов либо анионов приводит к проявлению различных видов фармакологической активности или изменению ее степени.

Новизна нашего подход заключается в формировании супрамолекулярных солей, структурные блоки которых несут противоположные заряды, относятся к комплексным катионам и анионам различных металлов. Благодаря этому они не конкурируют между собой за связывание с биосубстратом, а потенцируют или усиливают действие друг друга.

Авторы выражают глубокую благодарность член.-кор. АМН Украины, д.м.н. В. И. Кресюну, д.м.н. В. В. Годован, к.м.н. Е. Ф. Шемонаевой, к.фарм.н. М. В. Матюшкиной, Т.Л. Гридиной (Одесский национальный медицинский университет), д.м.н. В.Д. Лукьянчуку, к.м.н. Е. М. Полищуку, В. А. Козирю (Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины, Киев), А. С. Федчук, Л.М. Мудрик (Научно-исследовательский центр «БППП», Одесса) за проведенные фармакологические исследования.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сейфуллина И.И., Марцино Е.Э. Координационные соединения германия(IV) с анионами лимонной, винной и ксиларовой кислот. Одесса: ОНУ. 2015. – 148 с.
2. Martsinko E.E., Minacheva L.Kh., Pesaroglo A.G., Seifullina I.I., Churakov A.V., Sergienko V.S. Bis(citrate) germanates of Bivalent 3d Metals (Fe, Co, Ni, Cu, Zn): Crystal and Molecular Structure of $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ // Rus. J. Inorg. Chem. – 2011. – Vol. 56, N 8. – P. 1243-1249. <https://doi.org/10.1134/S0036023611080171>
3. Martsinko E.E., Minacheva L.Kh., Chebanenko E.A., Seifullina I.I., Sergienko V.S., Churakov A.V. The Conditions of formation of heterometallic complexes in the GeCl_4 (SnCl_4)–citric acid– $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ systems. The crystal and molecular structures of $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (M = Mg, Mn, Co, Cu, Zn) and $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (M = Mg, Co, Ni) // Rus. J. Inorg. Chem. – 2013. – Vol. 58, N 5. – P. 515-522. <https://doi.org/10.1134/S003602361305015X>
4. Sergienko V.S., Martsinko E.E., Seifullina I.I., Churakov A.V., Chebanenko E.A. Synthesis and the Crystal and Molecular Structure of the Silver(I)–Germanium(IV) Polymeric Complex with Citrate Anions $\{[\text{Ag}_2\text{Ge}(\text{HCit})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ // Crystallog. Rep. – 2016. – Vol. 61, N 2. – P. 203-208. <https://doi.org/10.1134/S1063774516020206>
5. Сейфуллина И.И., Марцино Е.Э., Чебаненко Е.А. Координационные соединения Sn(IV) с гидроксикарбоновыми кислотами // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18, №1(45). – С.15-31. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2013.1\(45\).31456](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2013.1(45).31456)
6. Громовая М.И., Чебаненко Е.А., Марцино Е.Э., Сейфуллина И.И., Песарогло А.Г. Синтез, строение и свойства малатогерманатных комплексов разных типов // Вісник ОНУ. Хімія. – 2014. – Т. 19, №4(52). – С. 32-39. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2014.4\(52\).43815](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2014.4(52).43815)

7. Seifullina I.I., Ilyukhin A.B., Martsinko E.E., Chebanenko E.A., Sergienko V.S. Structural Features of Copper(II) and Lanthanide(III) Tartratogermanate(IV) Complexes // Russ. J. Inorg. Chem. – 2014. – Vol. 59, N 4. – P. 298-302. <https://doi.org/10.1134/S0036023614040172>
8. Martsinko E.E., Pesaroglo A.G., Minacheva L.Kh., Seifullina I.I., Sergienko V.S., Churakov A.V. Synthesis, properties, and molecular and crystal structure of hexaquaacopper(IV) bis(diaquaacuprato- μ_3 -trihydroxyglutarato) germanate(IV) dihydrate $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\mu_3\text{-Thgl})_2\{\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ // Rus. J. Inorg. Chem. – 2011. – Vol. 56. – N 2. – P. 190–196. <https://doi.org/10.1134/S0036023611020197>
9. Martsinko E.E., Minacheva L.Kh., Seifullina I.I., Chebanenko E.A., Sergienko V.S., Churakov A.V. Synthesis and characterization of cobalt(II) and manganese(II) xylaratogermanates: The molecular and crystal structures of the $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\mu_3\text{-L})_2\{\text{M}(\text{H}_2\text{O})_2\}_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{CH}_3\text{CN}$ Complexes (M = Co, n = 0; M = Mn, n = 1) // Rus. J. Inorg. Chem. – 2013. – Vol. 58. – N 2. – P. 152–159. <https://doi.org/10.1134/S0036023613020174>
10. Эмсли Дж. Элементы. – М.: Мир, 1993. – 256 с.
11. Иванов В.В. Экологическая геохимия элементов. Том 3. Редкие р-элементы. – М.: Недра, 1994 г. – 304 с.
12. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы – М.: АЛЕВ-В, 2003. – 648 с.
13. Биологическая активность соединений германия / Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов В.Ф. – Рига.: Зинатие, 1990. – 191 с.
14. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов – М.: КМК, 2000. – 537 с.
15. Кучеренко М.С., Бабенюк Ю.Д., Васильев О.М., Виноградова Р.П., Войціцький В.М. Біохімія. – Київ: ВГЦ Київський університет, 2002. – 480 с.
16. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Мир, 2004. – 216 с.
17. Лук'янчук В.Д., Сейфулліна І.І., Літвіненко Д.Ф., Марцинко О.Е. Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію – сучасні уявлення / Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 1(47). – С. 3-13.
18. Seifullina, I.I., Martsinko, E.E., Afanassenko E.V. Design and synthesis of new homo- and heterometal coordination compounds of germanium(IV) for creation of low toxic preparations with a wide therapeutic action // Вісник ОНУ. Хімія. – 2015. – Т. 20, № 4. – P. 6-17. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.4\(56\).56690](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.4(56).56690)
19. Сейфулліна І.І., Марцинко Е.Э., Миначева Л.Х., Песарогло А.Г., Сергієнко В.С. Синтез, структура і перспективи применения новых координационных соединений германия (IV) с гидроксикарбоновыми кислотами // Укр. хим. журнал. – 2009. – Т. 75, № 1. – С.3-8.
20. Георгиевский В.П. Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука, 1990. – 333 с.
21. Сейфулліна І.І., Чебаненко Е.А., Марцинко Е.Э., Песарогло А.Г., Пожарицький А.Ф. Образование и реакционная способность бисцитратогерманатных кислот // Вісник ОНУ. Хімія. – 2012. – Т. 17, № 3(43). – С. 13-22. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2012.3\(43\).31924](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2012.3(43).31924)
22. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – № 13. – С. 47–60.
23. Матюшкіна М.В. Острая токсичность нового координационного соединения германия и магния с лимонной кислотой // Фармація. – 2015. – № 1. – С. 40–42.
24. Матюшкіна М.В., Годован В.В., Вастьянов Р.С., Шемонаєва К.Ф. Депримиручі ефекти різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 2. – С. 111–115.
25. Матюшкіна М.В. Вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на вираженість тіопенталового сну // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 1 (147). – С. 31–35.
26. Матюшкіна М.В. Вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на вираженість агресивної та конфліктної поведінки // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 2. – С. 24–29.
27. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под. ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова – К.: Авіцена, 2002. – 567 с.
28. Khytman J., Van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of *staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks // Clinical Microbiol. Rev. – 1997. – Vol. 10, N 3. – P. 505-520. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.10.3.505>
29. Белобородов В.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инвазивной стафилококковой инфекции: бактериемия и эндокардит // Consilium Medicum. – 2013. – Vol. 12. – P. 24-28.

30. Матюшкіна М.В., Годован В.В., Грідіна Т.Л., Сейфулліна І.Й. Нові можливості терапії стафілококової інфекції // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 92–97.
31. Kilbourne E. Influenza Pandemic of the 20th Century // Emerging Inf. Dis. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 9-14. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1201.051254>.
32. Center of Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2009. – Vol. 58. – P. 969-972.
33. Матюшкіна М.В., Годован В.В., Грідіна Т.Л., Чебаненко О.А. Новое направление поиска противогриппозных средств – металлокомплексы // Фармація Казахстана. – 2014. – № 10. – С. 35–40.
34. Патент України на корисну модель № 93994. Кобальт бис(цитрато)германат – протигриппозний засіб / Годован В.В., Матюшкіна М.В., Сейфулліна І.Й., Грідіна Т.Л., Марцинко О.Е., Мудрик Л.М. – Заявл. 05.05.2014; Опубл. 27.10.2014, Бюл. № 20. – 6 с.
35. Патент України на корисну модель № 95565. Координаційна сполука кобальт бис(цитрато)станат з протигриппозною дією / Годован В.В., Матюшкіна М.В., Сейфулліна І.Й., Грідіна Т.Л., Чебаненко О.А., Федчук А.С. – Заявл. 21.07.2014; Опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. – 6 с.
36. Патент України на винахід №113069. Координаційна сполука кобальту бис(цитрато)станату з протигриппозною дією / Годован В.В., Матюшкіна М.В., Сейфулліна І.Й., Грідіна Т.Л., Чебаненко О.А., Федчук А.С. – Заявл. 04.07.2014; Опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23. – 6 с.
37. Патент України на корисну модель №101090. Аргентум бис(цитрато)германат з протигриппозною активністю / Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А., Грідіна Т.Л., Мудрик Л.М., Федчук А.С. – Заявл. 11.03.2015; Опубл. 25.05.2015, Бюл. № 16. – 5 с.
38. Патент України на винахід №112912. Протигриппозний засіб аргентум бис(цитрато)германат / Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А., Грідіна Т.Л., Мудрик Л.М., Федчук А.С. – Заявл. 11.03.2015; Опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21. – 5 с.
39. Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Грідіна Т.Л., Чебаненко О.А., Мудрик Л.М., Федчук А.С. Противовирусные свойства нового координационного соединения – бис(цитрато)германата серебра // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 4. – С. 30-33. <http://dx.doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-4-30-33>
40. Шкіль Н.Н., Шкіль Н.А., Бурмистров В.А., Соколов М.Ю. Антимикробные свойства, фармакотоксикологические характеристики и терапевтическая эффективность препарата арговит при желудочно-кишечных болезнях телят // Научный журнал КубГАУ. – 2011. – № 68 (04).
41. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 4-14.
42. Литвиненко Д.Ф., Козир А.А., Марцинко О.Е. Пошук потенційних антигіпоксантив серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 6(51). – С. 60-65.
43. Патент на корисну модель №117878, Україна, МПК(2017.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Застосування манган(II) бис(цитрато)германату(IV) як антигіпоксичного засобу / Лук'янчук В.Д., Сейфулліна І.Й., Бухтіярова Т.А., Марцинко О.Е., Козир В.А., Чебаненко О.А. – Заявл. 07.02.2017; Опубл. 10.07.2017. Бюл. № 13. – 5 с.
44. Лук'янчук В.Д., Поліщук С.М., Сейфулліна І.Й., Рисухіна Н.В., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А. Порівняльна характеристика фармакологічної активності координаційних сполук бис(цитрато)германатів та станатів на моделі закритої черепно-мозкової травми // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 2 (38). – С. 36-43.
45. Лук'янчук В.Д., Поліщук С.М., Сейфулліна І.Й., Рисухіна Н.В., Марцинко О.Е. Порівняльна фармакокінетика потенційного церебропротектора «Цереброгерм» на етапі абсорбції в нормі та при закритій черепно-мозковій травмі // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 2(32). – С. 66-71.
46. Лук'янчук В.Д., Поліщук С.М., Сейфулліна І.Й., Постернак Г.І., Кравець Д.С., Рисухіна Н.В., Марцинко О.Е. Комплексна біохемілюнесцентна оцінка церебропротекторної ефективності цереброгерму на моделі закритої черепно-мозкової травми // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 6 (61). – С. 152-157.

47. Патент України на корисну модель № 96363, МПК (2015.01) А61К 33/00, G09В 23/00. Спосіб фармакотерапії травматичного пошкодження головного мозку / Лук'янчук В.Д., Поліщук Є.М., Сейфулліна І.І., Рисухіна Н.В., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А. – Заявл. 14.02.2014; Опубл. 10.02.2015, Бюл. № 3. – 7 с.
48. Lukianchuk V.D., Seifullina I.I., Martsinko O.E., Shevchuk O.O. Cerebroprotection by Germanium Coordination Compounds in Experimental Acute Global Brain Ischemia // Int. J. Med. Med. Res. – 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 60-66. <http://dx.doi.org/10.11603/IJMMR.2413-6077.2018.1.9253>
49. Lukianchuk V.D., Bukhtiarova T.A., Seifullina I.I., Polishchuk E.M., Martsinko O.E., Topolnytska H.A. Pharmacokinetics of the new cerebroprotector ferrum bis(citrato)germanate at the stage of its distribution to the organs in closed head injury // Int. J. Med. Med. Res. – 2019. – Vol. 5, N 1. – P. 58-65. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.1.10306>

Стаття надійшла до редакції 25.04.2020

І. Й. Сейфулліна¹, О. А. Чебаненко, О. Е. Марцинко¹, О. Г. Песарогло²

¹Одеський національний університет, кафедра загальної хімії та полімерів
вул. Дворянська 2, Одеса, 65082, Україна

²Одеський державний аграрний університет, садівництва, виноградарства,
біології та хімії, вул. Канатна, 99, Одеса. 65039

СКЛАД, СТРУКТУРА ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ БІС(ЦИТРАТО)-ГЕРМАНАТНИХ(СТАНАТНИХ) КОМПЛЕКСІВ

У даній оглядовій статті узагальнено результати дослідження складу, структури та фармакологічної активності споріднених різнометальних комплексів катіон-аніонного типу з біс(цитрато)германатним(станатним) аніоном і гексааквакатіоном другого металу $[M(H_2O)_6][Ge(HCit)_2 \cdot nH_2O]$ й $[M(H_2O)_6][Sn(HCit)_2 \cdot nH_2O]$, де $M = Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn$, $n=2-4$. Поштовхом до такого дослідження стали особливості властивостей лимонної кислоти, як проміжного продукту метаболічного циклу трикарбонних кислот, що відіграє головну роль в системі біохімічних реакцій клітинного дихання. Визначено умови утворення гетерометалічних комплексів в системах GeO_2 ($GeCl_4$, $SnCl_4$) – лимонна кислота (H_4Cit) – $M(CH_3COO)_2$ ($FeSO_4$, $AgNO_3$) – H_2O ($M = Mg^{2+}, Mn^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}$), отримана їх повна фізико-хімічна характеристика, встановлена молекулярна та кристалічна структура. Всі сполуки є низькотоксичними. Вони характеризуються широким спектром фармакологічної активності (нейротропна, антистафілококова, протівірусна, антигіпоксична, церебропротекторна). Аналіз отриманих результатів показав, що ступінь і характер того чи іншого виду фармакологічної дії вивчених препаратів визначають іони металів, що входять до складу комплексного катіону і аніону, а також їх поєднання. Встановлено взаємозв'язок між складом, структурою і фармакологічною активністю комплексів. Новизна підходу, що запропоновано авторами, полягає у формуванні супрамолекулярних солей, структурні блоки яких несуть протилежні заряди, відносяться до комплексних катіонів та аніонів різних металів. Завдяки цьому вони не конкурують між собою за зв'язування з біосубстратами, а потенціюють або підсилюють дію один одного.

Ключові слова: германій, станум, 3d-метали, лимонна кислота, різнометальні комплекси, гостра токсичність, фармакологічна активність.

I. I. Seifullina¹, E. A. Chebanenko¹, E. E. Martsinko¹, A. G. Pesaroglo²

¹Odessa Mechnikov National University, Department of General Chemistry and Polymers, Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026

²Odessa State Agrarian University, Department of Gardening, Viticulture, Biology and Chemistry, Kanatnaya St., 99, Odessa, 65039

COMPOSITION, STRUCTURE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DIFFERENT-METAL BIS(CITRATO)-GERMANATE(STANNATE) COMPLEXES

This review article summarizes the results of the study of the composition, structure and pharmacological activity of related different-metal cation-anionic complexes with bis(citrato) germanate(stannate) anion and hexaquaation of the second metal $[M(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot nH_2O$ and $[M(H_2O)_6][Sn(HCit)_2] \cdot nH_2O$, где $M = Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, n=2-4$. The inspire for this study were the features of citric acid as an intermediate product of the metabolic cycle of tricarboxylic acids, which plays a major role in the system of biochemical reactions of cellular respiration. Authors defined the conditions for the formation of heterometallic complexes in the systems $GeO_2 (GeCl_4, SnCl_4) - citric\ acid (H_4Cit) - M(CH_3COO)_2 (FeSO_4, AgNO_3) - H_2O (M = Mg^{2+}, Mn^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+})$, obtained their complete physico-chemical characteristics, and also established their molecular and crystalline structures. All compounds have low toxicity. They were proved to have a wide range of pharmacological activity (neurotropic, antistaphylococcal, antiviral, antihypoxic, cerebroprotective). The level and characteristics of a particular type of pharmacological action of the studied drugs is determined by the metal ions – parts of the complex cations and anions, as well as their synergetic effect. The relationship between the composition, structure and pharmacological activity of the complexes was established. The novelty of the approach allowed to obtain supramolecular salts with the structural blocks of opposite charges – complex cations and anions of different metals. Therefore, they do not compete with each other for binding to biosubstrates, but potentiate or enhance each other's action.

Keywords: germanium, tin, 3d-metals, citric acid, different-metal complexes, acute toxicity, pharmacological activity.

REFERENCES

1. Seifullina I.I., Martsinko E.E. *Koordinatsionnyie soedineniya germaniya(IV) s anionami limonnoy, vinnoy i ksilarovoy kislot.* Odessa, ONU, 2015, 148 p. (in Russian)
2. Martsinko E.E., Minacheva L.Kh., Pesaroglo A.G., Seifullina I.I., Churakov A.V., Sergienko V.S. *Bis(citrato) germanates of Bivalent 3d Metals (Fe, Co, Ni, Cu, Zn): Crystal and Molecular Structure of $[Fe(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot 4H_2O$.* Rus. J. Inorg. Chem., 2011, vol. 56, pp. 1243-1249. <http://dx.doi.org/10.1134/S0036023611080171>.
3. Martsinko E.E., Minacheva L.Kh., Chebanenko E.A., Seifullina I.I., Sergienko V.S., Churakov A.V. *The Conditions of formation of heterometallic complexes in the $GeCl_4 (SnCl_4)$ -citric acid- $M(CH_3COO)_2-H_2O$ systems. The crystal and molecular structures of $[M(H_2O)_6][Ge(HCit)_2] \cdot 4H_2O (M = Mg, Mn, Co, Cu, Zn)$ and $[M(H_2O)_6][Sn(HCit)_2] \cdot 4H_2O (M = Mg, Co, Ni)$.* Rus. J. Inorg. Chem., 2013, vol. 58, pp. 515-522. <http://dx.doi.org/10.1134/S003602361305015X>.
4. Sergienko V.S., Martsinko E.E., Seifullina I.I., Churakov A.V., Chebanenko E.A. *Synthesis and the Crystal and Molecular Structure of the Silver(I)-Germanium(IV) Polymeric Complex with Citrate Anions $\{[Ag_2Ge(HCit)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O\}_n$.* Crystallog. Rep., 2016, vol. 61, no 2, pp. 203-208. <http://dx.doi.org/10.1134/S1063774516020206>.
5. Seifullina I.I., Martsinko E.E., Chebanenko E.A. *Koordinatsionnyie soedineniya (IV) s gidroksikarbonovyimi kislotami.* Visn. Odes. nac. univ. Him., 2013. vol. 18, no 1(45), pp. 15-31. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.1\(45\).31456](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2013.1(45).31456) (in Russian)

6. Gromovaya M.I., Chebanenko E.A., Martsinko E.E., Seifullina I.I., Pesaroglo A.G., *Sintez, stroenie i svoystva malatogermanatnykh kompleksov raznykh tipov*. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2014, vol. 19, no 4(52), pp. 32-39. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2014.4\(52\).43815](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2014.4(52).43815) (in Russian)
7. Seifullina I.I., Ilyukhin A.B., Martsinko E.E., Chebanenko E.A., Sergienko V.S. *Structural Features of Copper(II) and Lanthanide(III) Tartratogermanate(IV) Complexes*. Russ. J. Inorg. Chem., 2014, vol. 59, no 4, pp. 298-302. <http://dx.doi.org/10.1134/S0036023614040172>
8. Martsinko E.E., Pesaroglo A.G., Minacheva L.Kh., Seifullina I.I., Sergienko V.S., Churakov A.V. *Synthesis, properties, and molecular and crystal structure of hexaaquacopper(IV) bis(diaquacuprato- μ_3 -trihydroxyglutarato)germanate(IV) dihydrate* $[Cu(H_2O)_6][Ge(\mu_3-Thgl)_2\{Cu(H_2O)_3\}_2 \cdot 2H_2O$. Rus. J. Inorg. Chem., 2011, vol. 56, no 2, pp. 190-196. <http://dx.doi.org/10.1134/S0036023611020197>
9. Martsinko E.E., Minacheva L.Kh., Seifullina I.I., Chebanenko E.A., Sergienko V.S., Churakov A.V. *Synthesis and characterization of cobalt(II) and manganese(II) xylaratogermanates: The molecular and crystal structures of the* $[M(H_2O)_6][Ge(\mu_3-L)_2\{M(H_2O)_3\}_2] \cdot 4H_2O \cdot nCH_3CN$ Complexes ($M = Co, n = 0; M = Mn, n = 1$). Rus. J. Inorg. Chem., 2013, vol. 58, no 2, pp. 152-159. <http://dx.doi.org/10.1134/S0036023613020174>
10. Emsli Dzh. *Elementyi*, Moscow, Mir, 1993, 256 p. (in Russian)
11. Ivanov V.V. *Ekologicheskaya geohimiya elementov. Tom 3. Redkie p-elementyi*, Moscow, Nedra, 1994, 304 p. (in Russian)
12. Rebrov V.G., Gromova O.A. *Vitaminy i mikroelementyi*, Moscow, ALEV-V, 2003, 648 p. (in Russian)
13. Lukevits E.Ya., Gar T.K., Ignatovich L.M., Mironov V.F. *Biologicheskaya aktivnost soedineniy germaniya*, Riga, Zinatie, 1990, 191 p. (in Russian)
14. Kudrin A.V., Skalnyi A.V., Zhavoronkov A.A., Skalnaya M.G., Gromova O.A. *Immunofarmakologiya mikroelementov*, Moscow: KMK, 2000, 537 p. (in Russian)
15. Kucherenko M.E., Babenyuk Yu.D., Vasilev O.M., Vinogradova R.P., Vojcic'kij V.M. *Biohimiya*, Kiyiv, VGTS Kiyivskiy universitet, 2002, 480 p. (in Russian)
16. Skalnyi A.V. *Himicheskie elementyi v fiziologii i ekologii cheloveka*, Moscow, Mir, 2004, 216 p. (in Russian)
17. Luk'yanchuk V.D., Seifullina I.I., Litvinenko D.F., Martsinko O.E., *Farmakologichni vlastivosti organichnih i koordinatsiy nih spoluk germaniyu – suchasni uyavlennny*. Farmakologiya ta likarska toksikologiya, 2016, vol. 1(47), pp. 3-13. (in Ukrainian)
18. Seifullina I.I., Martsinko E.E., Afanasenko E.V. *Design and synthesis of new homo- and heterometal coordination compounds of germanium(IV) for creation of low toxic preparations with a wide therapeutic action*. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2015, vol. 20, no 4, pp. 6-17. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.4\(56\).56690](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2015.4(56).56690)
19. Seifullina I.I., Martsinko E.E., Minacheva L.Kh., Pesaroglo A.G., Sergienko V.S. *Sintez, struktura i perspektivy primenyeniya novykh koordinatsionnykh soedineniy germaniya (IV) s gidroksikarbonovymi kislotami*. Ukr. him. Zhurn., 2009, vol. 75, no 1, pp.3-8. (in Russian)
20. Georgievskiy V.P. Komisarenko N.F., Dmitruk S.E. *Biologicheski aktivnyie veschestva lekarstvennykh rasteniy*. Novosibirsk: Nauka, 1990, 333 p. (in Russian)
21. Seifullina I.I., Chebanenko E.A., Martsinko E.E., Pesaroglo A.G., Pozharitskiy A.F. *Obrazovanie i reaktivnaya sposobnost bistratogermanatnykh kislot*. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2012, vol. 17, no 3(43), pp. 13-22. [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2012.3\(43\).31924](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2012.3(43).31924) (in Russian)
22. Sidorov K.K. *O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteralnykh sposobakh vvedeniya*. Toksikologiya novykh promyishlennykh himicheskikh veschestv, Moscow, 1973, no 13, pp. 47-60. (in Russian)
23. Matyushkina M.V. *Ostraya toksichnost novogo koordinatsionnogo soedineniya germaniya i magniya s limonnoy kislotoy*. Farmatsiya, 2015, no 1, pp. 40-42. (in Russian)
24. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Vastyanov R.S., Shemonaeva K.F. *Deprimuyuchi efekti riznometalnih (Mg, Co) bis(tsitrato)germanativ (stanativ)*. Zdobutki klinichnoyi i eksperimentalnoyi meditsini, 2014, no 2, pp. 111-115. (in Ukrainian)
25. Matyushkina M.V. *Vpliv riznometalnih (Mg, Co) bis(tsitrato)germanativ (stanativ) na virazhenist tiopentalovogo snu*. Odeskij medichnij zhurnal, 2015, no 1 (147), pp. 31-35. (in Ukrainian)
26. Matyushkina M.V. *Vpliv riznometalnih (Mg, Co) bis(tsitrato)germanativ (stanativ) na virazhenist agresivnoyi ta konfliktnoyi povedinki*. Ukrayinskiy biofarmatsevtichnij zhurnal, 2015, no 2, pp. 24-29. (in Ukrainian)
27. Stefanova A.V. *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv*. Kiev, Avitsena, 2002, 567 p. (in Russian)
28. Kluytmans J., Van Belkum A., Verbrugh H. *Nasal carriage of staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks*. Clinical Microbiol. Rev., 1997, vol. 10, no 3, pp. 505-520. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.10.3.505>
29. Beloborodov V.B. *Sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu invazivnoy stafilokokkovoy infektsii: bakteriyemiya i endokardit*. Consilium Medicum., 2013, vol. 12, pp. 24-28. (in Russian)

30. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Gridina T.L., Seifullina I.I. *Novi mozhlivosti terapiyi stafilokokovoyi infektsiyi*. Aktualni pitannya farmatsevtichnoyi i medichnoyi nauki ta praktiki, 2014, no 3 (16), pp. 92–97. (in Ukrainian)
31. Kilbourne E. *Influenza Pandemic of the 20th Century*. Emerging Inf. Dis., 2006, vol. 12, no 1 pp. 9-14. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1201.051254>.
32. *Center of Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis* // MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 2009, vol. 58, pp. 969-972.
33. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Gridina T.L., Chebanenko E.A. *Novoe napravlenie poiska protivogrippoznykh sredstv – metallokompleksyi*. Farmatsiya Kazahstana, 2014, no 10, pp. 35–40. (in Russian)
34. Godovan V.V., Matyushkina M.V., Seifullina I.I., Gridina T.L., Martsinko E.E., Mudrik L.M. *Cobalt-bis(citrato) germanate, featuring an anti-influenza effect*. Patent UA na korisnu model, no 93994, 2014. (in Ukrainian)
35. Godovan V.V., Matyushkina M.V., Seifullina I.I., Gridina T.L., Chebanenko E.A., Fedchuk A.S. *Koordinatsiyina spoluka kobalt bis(tsitrato)stanat z protigripoznoyu dieyu*. Patent UA na korisnu model, no 95565, 2014. (in Ukrainian)
36. Godovan V.V., Matyushkina M.V., Seifullina I.I., Gridina T.L., Chebanenko E.A., Fedchuk A.S. *Koordinatsiyina spoluka kobalt bis(tsitrato)stanat z protigripoznoyu dieyu*. Patent UA na vinahid, no 113069, 2016. (in Ukrainian)
37. Seifullina I.I., Martsinko E.E., Chebanenko E.A., Gridina T.L., Mudrik L.M., Fedchuk A.S. *Argentum bis(tsitrato)germanat z protigripoznoyu aktivnistyu*. Patent UA na korisnu model, no 1101090, 2015. (in Ukrainian)
38. Seifullina I.I., Martsinko E.E., Chebanenko E.A., Gridina T.L., Mudrik L.M., Fedchuk A.S. *Protigripoznyi zasib argentum bis(tsitrato)germanat*. Patent UA na vinahid, no 112912, 2016. (in Ukrainian)
39. Seifullina I.I., Martsinko E.E., Gridina T.L., Chebanenko E.A., Mudrik L.M., Fedchuk A.S. *Protivovirusnyie svoystva novogo koordinatsionnogo soedineniya – bis(tsitrato)germanata serebra*. Himiko-farmatsevticheskii zhurnal, 2019, vol. 53, no 4, pp. 30-33. <http://dx.doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-4-30-33> (in Russian)
40. Shkil N.N., Shkil N.A., Burmistrov V.A., Sokolov M.Yu. *Antimikrobnyie svoystva, farmakotoksikologicheskie hrakteristiki i terapevticheskaya effektivnost preparata argovit pri zheludochno-kishechnykh boleznyah telyat* // Nauchnyy zhurnal KubGAU, 2011, no 68 (04).
41. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. *Novoe o signalnykh mekhanizmah adaptatsii k gipoksii i ih roli v sistemnoy regulyatsii*. Patogenez, 2011, vol. 9, no 3, pp. 4-14.
42. Litvinenko D.F., Kozir A.A., Martsinko E.E. *Poshuk potentsiynih antigipoksantiv sered originalnih geterometalichnih kompleksiv germaniyu ta 3d-metalliv na osnovi limonnoyi ta vinnoyi kislot*. Farmakologiya ta likarska toksikologiya, 2016, no 6(51), pp. 60-65. (in Ukrainian)
43. Luk'yanchuk V.D., Seifullina I.I., Buhtiyarova T.A., Martsinko E.E., Kozir V.A., Chebanenko E.A. *Zastosuvannya mangan(II) bis(tsitrato)germanatu(IV) yak antigipoksichnogo zasobu*. Patent UA na korisnu model, no 117878, 2017. (in Ukrainian)
44. Luk'yanchuk V.D., Polischuk E.M., Seifullina I.I., Risuhina N.V., Martsinko E.E., Chebanenko E.A. *Porivnyalna harakteristika farmakologichnoyi aktivnosti koordinatsiyinih spoluk bis(tsitrato)germanativ ta stanativ na modeli zakritoyi cherepno-mozkovoyi travmi*. Farmakologiya ta likarska toksikologiya, 2014, no 2 (38), pp. 36-43. (in Ukrainian)
45. Luk'yanchuk V.D., Polischuk E.M., Seifullina I.I., Risuhina N.V., Martsinko E.E. *Porivnyalna farmakokinetika potentsiyного tserebroprotektora «Tserebrogerm» na etapi absorptsiyi v normi ta pri zakritiy cherepno-mozkoviy travmi*. Farmakologiya ta likarska toksikologiya, 2015, no 2(32), pp. 66-71. (in Ukrainian)
46. Luk'yanchuk V.D., Polischuk E.M., Seifullina I.I., Posternak G.I., Kravets D.S., Risuhina N.V., Martsinko E.E. *Kompleksna biohemilyunestentna otsinka tserebroprotektornoyi effektivnosti tserebrogermu na modeli zakritoyi cherepno-mozkovoyi travmi*. Meditsina nevidkladnih staniv, 2014, no 6 (61), pp. 152-157. (in Ukrainian)
47. Luk'yanchuk V.D., Polischuk E.M., Seyfullina I.I., Risuhina N.V., Martsinko E.E., Chebanenko E.A. *Sposib farmakoterapiyi travmatichnogo poshkodzhennya golovnogo mozku*. Patent UA na korisnu model, no 96363, 2015. (in Ukrainian)
48. Lukianchuk V.D., Seifullina I.I., Martsinko O.E., Shevchuk O.O. *Cerebroprotection by Germanium Coordination Compounds in Experimental Acute Global Brain Ischemia*. Int. J. Med. Med. Res., 2018, vol. 4, no 1, pp. 60-66. <http://dx.doi.org/10.11603/IJMMR.2413-6077.2018.1.9253>.
49. Lukianchuk V.D., Bukhtiarova T.A., Seifullina I.I., Polischuk E.M., Martsinko O.E., Topolnytska H.A. *Pharmacokinetics of the new cerebroprotective ferrum bis(citrato)germanate at the stage of its distribution to the organs in closed head injury*. Int. J. Med. Med. Res., 2019, vol. 5, no 1, pp. 58-65. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.1.10306>