Огляди літератури, ***оригінальні дослідження***

DOI 10.11603/1811-2471.2026.v.i1.16132

УДК 661.693:[616-008.64:612.22]:541.49:546.289

©В. Д. Лук'янчук[1] https://orcid.org/0000-0002-7734-4739
©О. Е. Марцинко[2] https://orcid.org/0000-0002-3374-5987
©О. Є. Ядловський[3] https://orcid.org/0000-0001-9650-8375
©О. О. Шевчук[4] https://orcid.org/0000-0003-2473-6381
©О. А. Фінік[5] https://orcid.org/0000-0002-3770-615X

[1]Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, Миколаїв, Україна
[2]Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна
[3]ДУ«Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна
[4]Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна
[5]ВЦ ТОВ «ІНСПЕКТОРАТ УКРАЇНА», Одеса, Україна

ГЕТЕРОМЕТАЛІЧНІ КОМПЛЕКСИ ГЕРМАНІЮ(IV) З ГЛЮКОНОВОЮ КИСЛОТОЮ: СИНТЕЗ ТА СКРИНІНГ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ

РЕЗЮМЕ. Вперше синтезовано і вивчено у скринінговому форматі 6 сполук германію(IV) з глюконовою кислотою і наступними біометалами: Mg, Mn, Co, Ni, Cu, Zn.

Мета дослідження – провести цілеспрямований синтез нових гетерометалічних комплексів германію(IV) на основі глюконової кислоти та провести первинний фармакологічний скринінг антигіпоксантів серед них на моделі гіпоксії замкнутого простору (ГЗП).

Матеріал і методи. Експериментальну частину дослідження виконано на 64 безпородних білих мишах масою 18–21 г. ГЗП моделювали як одну з форм гострої гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією шляхом розміщення тварин в ізольовані гермооб'єми (1 дм³) впродовж 40 хв. Референтним препаратом слугував мексидол, який має виражені протигіпоксичні, протишемічні та антиоксидантні ефекти. Контрольну групу складали тварини з ГЗП без лікування, які отримували аналогічний об'єм 0,9 % розчину хлориду натрію.

Результати. Експериментально доведено, що серед шести вперше синтезованих і досліджених при первинному скринінгу сполук за критеріями оцінки ефективності потенційних антигіпоксантів (тривалість життя в гермооб'ємі, відносний показник збільшення життя, коефіцієнт протигіпоксичного захисту та клініка перебігу гіпоксичного стану) найвищу активність реалізує гексааквацинк дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманат(IV) під лабораторним шифром Біогерм-Zn, який за всіма показниками достовірно ($p<0,05$) перевищує протигіпоксичну ефективність референтного препарату.

Висновки. Проведений порівняльний аналіз протигіпоксичних властивостей досліджених сполук дозволив встановити фармакофор сполуки – лідера, яким є цинк. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням перспективності подальшого дослідження потенційного антигіпоксанта Біогерм-Zn за умов гострої гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гетерометалічні комплекси германію(IV); синтез; скринінг; антигіпоксанти; гіпоксична гіпоксія з гіперкапнією.

Вступ. Гостра гіпоксія лежить, як відомо, в основі патогенезу низки екстремальних станів, котрі характеризуються зниженням рівня забезпечення організму молекулярним киснем або ж з порушенням його утилізації в процесі перебігу окисно-відновних реакцій, що у будь-якому випадку призводить до кисневого дефіциту різного ступеня вираження.

Механізми формування гострих екзогенних киснедефіцитних станів здебільшого є ключовими у визначенні шляхів фармакокорекції цих екстремальних станів. Однак, варто зауважити, що більшість антигіпоксантів, які наразі є у лікарському арсеналі, не задовольняють сучасні вимоги лікарів до такого типу ліків, зокрема не володіють достатньою швидкістю розвитку метаболічного ефекту, здатного протистояти гіпоксичному пошкодженню клітин організму.

У зв'язку з цим, до теперішнього часу необхідне проведення цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу нових високоефективних антигіпоксантів серед метаболічно активних координаційних сполук германію(IV), які є потенційними засобами корекції гострої екзогенної гіпоксії [1–3].

В якості ліганду була обрана глюконова кислота, оскільки відомо, що її солі можуть відновлювати порушений баланс калію та натрію в міокарді при коронарній недостатності [4], а комбінований препарат на основі глюконової кислоти в умовах ішемії та гіпоксії пригнічує активність реакцій вільнорадикального окиснення ліпідів та

білків, обмежує зниження активності супероксиддисмутази та зменшує вміст молочної кислоти в кардіоміоцитах [5]. Раніше нами вже була виявлена протигіпоксична активність комплексів германію(IV) з глюконовою кислотою та калієм [6], нікотиновою кислотою [7] й нікотинамідом [8].

Мета дослідження – провести цілеспрямований синтез нових гетерометалічних комплексів германію(IV) на основі глюконової кислоти та первинний фармакологічний скринінг антигіпоксантів серед них на моделі гіпоксії замкнутого простору (ГЗП).

Матеріал і методи дослідження. Синтез координаційних сполук проводили з використанням реактивів Sigma Aldrich без додаткового очищення: германій(IV) оксид (GeO_2, 99.99 %, CAS 1310-53-8), глюконова кислота (50 % водний розчин, CAS 527-07-1), а також солі (вміст основної речовини не менше 98 %) $MgCO_3$ (CAS 23389-33-5), $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ (CAS 6156-78-1), $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ (CAS 6147-53-1), $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ (CAS 6018-89-9), $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ (CAS 66923-66-8) та $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ (CAS 5970-45-6).

Для синтезу сполук 1 (Біогерм-Mg) та 2 (Біогерм-Mn) наважку GeO_2 (12,4 ммоль, 1,30 г) розчиняли у 400 мл дистильованої води (90 °С), додавали 4,1 мл (12,4 ммоль) 50 %-го водного розчину глюконової кислоти, перемішували і повільно випаровували при 80 °С до об'єму 40 мл. Після охолодження до 25 °С (pH=2,5-3) розчин розділяли на дві частини, в одну додавали 3,1 ммоль (0,26 г) $MgCO_3$, в іншу – 3,1 ммоль (0,76 г) $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, ретельно перемішували. Осади комплексних сполук випадали через добу після додавання 5 мл етанолу, їх відокремлювали на скляному фільтрі Шотта і висушували на повітрі при 20–25 °С. Вихід: 66 % і 70 %, для 1 і 2 відповідно. Сполуки 3 (Біогерм-Co), 4 (Біогерм-Ni), 5 (Біогерм-Cu) і 6 (Біогерм-Zn) синтезовано за методикою, описаною в [9].

Комплекси 1–6 охарактеризовано методами елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та термогравіметрії з використанням приладів, наведених в [9]. Встановлено вміст елементів в сполуках 1, 2 (розраховано/знайдено, %):

1 – $C_{12}H_{34}O_{24}Ge_2Mg$ – C 19.70/19.54; H 4.65/4.52; Ge 19.86/19.73; Mg 3.28/3.20;

2 – $C_{12}H_{34}O_{24}Ge_2Mn$ – C 18.90/18.69; H 4.46/4.38; Ge 19.06/18.94; Mn 7.22/7.17.

Отже, утворюються сполуки складу Mg (Mn) : Ge : ліганд = 1 : 2 : 2.

Термогравіметрично встановлена наявність у сполуках 1, 2 сукупно восьми молекул кристалізаційної та координованої води, яка видаляється в результаті екзотермічного ефекту в широкому інтервалі температур 70–250 °С. ІЧ-спектри цих сполук містять такі смуги коливань:

ІЧ-спектр 1 (ν, $см^{-1}$): 3300 ν(OH), 1688 $\nu_{as}(COO^-)$, 1605 $\delta(H_2O)$, 1398 $\nu_s(COO^-)$, 1222 δ(C-OH), 1130 δ(C-O), 1068 ν(C-O), 833 δ(Ge-OH), 638 ν(Ge-O).

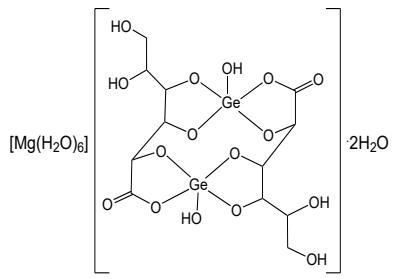
ІЧ-спектр 2 (ν, $см^{-1}$): 3414 ν(OH), 1684 $\nu_{as}(COO^-)$, 1616 $\delta(H_2O)$, 1413 $\nu_s(COO^-)$, 1225 δ(C-OH), 1100 δ(C-O), 1092 ν(C-O), 842 δ(Ge-OH), 631 ν(Ge-O).

Смуги коливань в ІЧ спектрах сполук 1, 2 подібні до таких для сполук 3–6, наведених у [9]. Отже, утворюються комплекси катіон-аніонного типу з гексааквакатіонами Магнію та Мангану(II). Молекули нових сполук містять гідроксильні та карбоксилатні групи, пов'язані з комплексоутворювачем; Германій входить до складу аніона в гідролізованій формі.

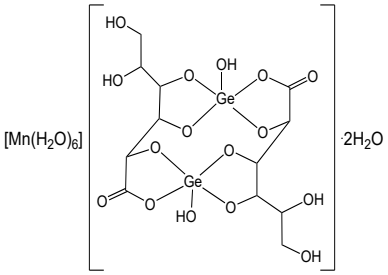
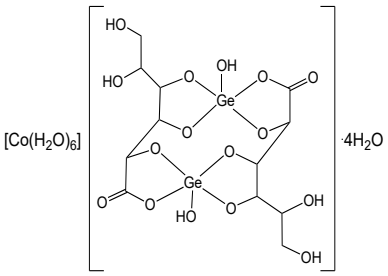
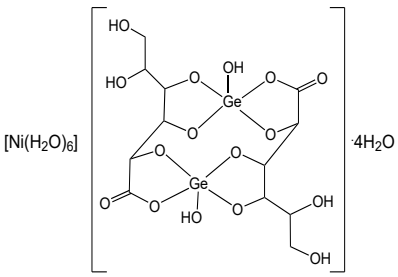
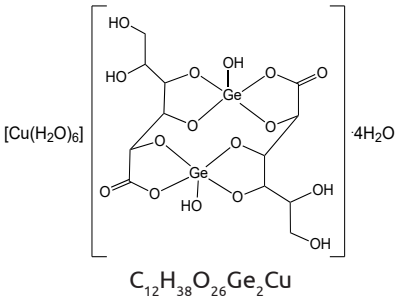
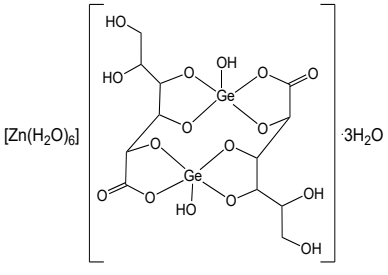
Таким чином, результати дослідження нових сполук 1 і 2 сукупністю фізико-хімічних методів свідчать про те, що їх будова подібна до будови сполук 3–6, встановленої раніше в [9] (табл. 1).

Досліди первинного фармакологічного скринінгу виконані на 64 білих безпородних мишах чоловічої статі масою 18–21 г після проходження карантину в умовах віварію ДУ ІФТ НАМН України у відповідності до методичних рекомендацій ДЕЦ

Таблиця 1. Назви, структурні та брутто-формули оригінальних гетерометалічних комплексів германію(IV) на основі глюконової кислоти, що вивчались у скринінгових дослідженнях на моделі ГЗП

Хімічна назва сполуки	Лабораторний шифр	Структурна та брутто-формула	Молярна маса, г/моль
1	2	3	4
Гексааквамагній дигідроксо-μ-біс(глюко-нато)дигерманат(IV)	Біогерм-Mg	 $C_{12}H_{34}O_{24}Ge_2Mg$	731

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Гексааквманган(II)-дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманат(IV)	Біогерм-Mn	 $C_{12}H_{34}O_{24}Ge_2Mn$	762
Гексаакваобальт(II)-дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманат(IV)	Біогерм-Co	 $C_{12}H_{38}O_{26}Ge_2Co$	802
Гексаакванікель(II) дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманат(IV)	Біогерм-Ni	 $C_{12}H_{38}O_{26}Ge_2Ni$	802
Гексааквакупрум(II) дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманат(IV)	Біогерм-Cu	 $C_{12}H_{38}O_{26}Ge_2Cu$	807
Гексааквацинк дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманат(IV)	Біогерм-Zn	 $C_{12}H_{36}O_{25}Ge_2Zn$	789

МОЗ України [10] з дотриманням правил GLP [11].

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, що розвивається у тварин в умовах замкнутого простору, тобто моделювалась гостра форма гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією шляхом розміщення тварин в ізо-

льовані гемооб'єми (1 дм^3), які перевертали догори дном і опускали в піднос з водою для запобігання потраплянню повітря. Експозиція ГЗП складала 40 хв.

Синтезовано і піддано скринінгу 6 сполук германію(IV) з глюконовою кислотою та різними біометалами, що наведені в таблиці 1.

Референтним препаратом вибрано мексидол (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, Армадін виробництва ТОВ НВТ "Мікрохім"), теоретичним обґрунтуванням для застосування якого слугували дані [12] щодо здатності цього засобу чинити виразні протигіпоксичні, протиішемічні та антиоксидантні властивості.

Усі досліджувані сполуки та препарат порівняння мишам вводили одноразово внутрішньочеревно у вигляді 0,05–3,00 % водного розчину в дозах, які складають 1/5 від величин LD_{50}, установлених нами раніше [13]. Армадін застосовували в дозі 100 мг/кг [8]. Миші контрольної групи (ГЗП без лікування) отримували аналогічний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду.

Критеріями оцінки ефективності потенційних антигіпоксантів, що досліджувались у скринінговій серії, слугували тривалість життя тварин та характер перебігу клінічної картини ГЗП в динаміці у порівнянні з контролем та референтним препаратом. Крім того, протигіпоксичну активність досліджуваних сполук оцінювали за величиною коефіцієнта протигіпоксичного захисту ($K_з$) та відносного показника збільшення часу життя щурів за відповідними формулами [14].

Отримані дані обробляли на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету програм Mathematica V.5.0 та Statistica V.10.0 за допомогою критерію t Стьюдента.

Результати й обговорення. Отримані в ході проведення первинного фармакологічного скринінгу дані наведені в таблиці 2, порівняльний аналіз яких показав, що всі випробовувані сполуки реалізують свою протигіпоксичну активність різного ступеня за показником подовження тривалості життя тварин на моделі форми гіпоксичної гіпоксії, що вивчається.

Таблиця 2. Протигіпоксична активність оригінальних гетерометалічних комплексів германію(IV) на основі глюконової кислоти у порівнянні з референтним засобом Армадін на моделі ГЗП (n=8)

Препарат	Доза, мг/кг	Т, хв	П, %	$K_з$
Контроль (ГЗП)		24,77±1,22	–	–
Мексидол (Армадін) референтний препарат	100,00	31,32±1,79	26,52±3,35	1,27±0,03
		P_1<0,05		
Біогерм-Zn	22,40	37,08±1,80	50,17±3,60	1,50±0,04
		P_1<0,05		
		P_2<0,05	P_2<0,05	P_2<0,05
Біогерм-Ni	20,60	27,79±1,11	15,58±1,71	1,16±0,02
		P_1>0,05		
		P_2 >0,05	P_2 >0,05	P_2 >0,05
Біогерм-Co	33,00	28,90±1,59	16,76±2,81	1,17±0,03
		P_1>0,05		
		P_2 >0,05	P_2 >0,05	P_2 >0,05
Біогерм-Mn	56,40	27,10±1,46	12,28±2,02	1,12±0,02
		P_1> 0,05		
		P_2 >0,05	P_2 >0,05	P_2 >0,05
Біогерм-Cu	5,20	26,26±0,87	6,74±2,54	1,07±0,03
		P_1>0,05		
		P_2 >0,05	P_2 >0,05	P_2 >0,05
Біогерм-Mg	300,00	28,27±1,68	14,30±3,70	1,14±0,04
		P_1>0,05		
		P_2 >0,05	P_2 >0,05	P_2 >0,05

Примітка. P_1 – в порівнянні з показниками тварин контрольної групи; P_2 – в порівнянні з показниками тварин групи референтного препарату.

Визначено, що найвиразніша здатність чинити протигіпоксичну дію притаманна сполуці під лабораторним шифром Біогерм-Zn, до складу якої входить метал цинк. При застосуванні цього потенційного антигіпоксанта відбувається вірогідне ($p<0,05$) збільшення тривалості життя тварин в умовах замкнутого простору, порівняно як з контрольною серією, так і з референтною групою. Більше того, при введенні тваринам Біогерм-Zn відносний показник збільшення часу життя (П) складає 50,17±3,60 проти 26,52±3,35 при застосуванні мексидолу ($p<0,05$). При цьому величина коефіцієнта протигіпоксичного захисту ($K_з$) під впливом Біогерм-Zn реєструється на рівні 1,50±0,04 проти 1,27±0,03 у референтних тварин ($p<0,05$).

Як видно із наведених в таблиці 2 результатів скринінгового дослідження, деяку фармакотерапевтичну активність мають і інші представники досліджених координаційних сполук за умов гострої гіпоксичної гіпоксії на фоні прогресуючої гіперкапнії. Однак, сполуки, до структур яких входять Ni, Co, Mn, Cu та Mg за показниками протигіпоксичної ефективності (Т, П, $K_з$), що вивчалися, достовірно поступаються Біогерму-Zn та референтному препарату ($P<0,05$).

Отже, отримані нами результати первинного порівняльного скринінгу різних гетерометалічних комплексів германію(IV) на основі глюконової кислоти на моделі ГЗП дозволяють дійти до висновку, що Біогерм-Zn є сполукою-лідером і відповідає її характеристикам. Інші ж представники дослідженої серії сполук, на жаль, не виявили бажаної протигіпоксичної ефективності за умов форми гіпоксії, що вивчається.

Однією з ключових задач комплексних скринінгових досліджень серед схожих за будовою хімічних сполук, поряд із встановленням сполуки-лідера, є визначення вірогідного фрагмента його молекули, яка відповідає за реалізацію фармакологічної активності, тобто фармакофора.

З огляду на хімічну будову гетерометалічних комплексів германію(IV) з глюконовою кислотою, що аналізуються у порівняльному аспекті, чітко видно, що всі координаційні сполуки належать до катіон-аніонного типу, до складу катіона яких входять різні s- або d- метали. Що ж стосується аніона, то він є загальним для всіх випробуваних сполук. Це дає підстави стверджувати, що профіль фармакологічної дії, в тому числі інтенсивність протигіпоксичної активності сполук, що досліджуються, головним чином залежить від катіона, який знаходиться у структурно-функціональній залежності від природи аніона в плані взаємодії з відповідними біосубстратами.

Нашими попередніми токсикометричними дослідженнями [13], що присвячені порівняльному аналізу співвідношення "структура – токсичність", серед даного ряду координаційних сполук катіон-аніонного типу з однотипним аніоном зроблено припущення, що фармакофором біметалевих дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманатів(IV) є саме s- або d- метал. Екстраполюючи це на сполуку-лідера за встановленою протигіпоксичною активністю є всі підстави стверджувати, що фармакофором Біогерм-Zn є біометал Zn.

Разом з тим, не можна обійти увагою і біологічну значимість аніона в структурі сполук, що вивчаються, і Біогерму-Zn, зокрема. Так, відомо [4, 5], що глюконова кислота і її солі відіграють важливу роль у нормалізації киснедефіцитних станів (ішемії та гіпоксії). При цьому глюконова кислота чинить виразну антиоксидантну та антирадикальну дію та стимулює енергетичний обмін в організмі, виступаючи в ролі метаболічного регулятора біохімічних процесів за умов енергодефіцитного стану в організмі.

Однак, більшої уваги потребує обговорення ролі фармакофору – цинку, в реалізації протигіпоксичної активності у складі сполуки-лідера. Насамперед потрібно зазначити здатність цинку до комплексоутворення, що супроводжується відносною безпечністю цього мікроелемента для різних біосубстратів. Значною мірою це обумовлено відсутністю у цинку прооксидантних властивостей, що притаманні іншим біометалам з перемінною валентністю (ферум, купрум, манган та інші) [15, 16].

Узагальнюючи біологічну роль цинку в організмі варто наголосити, що цей біометал реалізує свої властивості через участь у процесах енергетичного обміну і підтриманні антиоксидантного статусу [17, 18].

Висновки. 1. Виділено за розробленими авторами методиками в індивідуальному стані шість гетерометалічних комплексів германію(IV) з глюконовою кислотою з молекулярною формулою $[M(H_2O)_6][Ge_2(OH)_2(m\text{-}C_6H_8O_7)_2]\cdot nH_2O$, де M=Mg, n=2 (Біогерм-Mg); Mn, n=2 (Біогерм-Mn); Co, n=4 (Біогерм-Co); Ni, n=4 (Біогерм-Ni); Cu, n=4 (Біогерм-Cu); Zn, n=3 (Біогерм-Zn).

2. Первинний фармакологічний скринінг антигіпоксантів на моделі ГЗП серед уперше синтезованих гетерометалічних дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманатів(IV) дозволив встановити сполуку – лідера (Біогерм-Zn), яка за величинами тривалості життя тварин у гермооб'ємі, відносного показника збільшення часу життя мишей, коефіцієнта протигіпоксичного захисту та перебігу клінічної картини модельованої форми гіпоксії достовірно перевищує відповідні показники у контрольній та в референтній групах ($P<0,05$).

3. Визначено компонент молекули сполуки – лідера, який відповідає за реалізацію її протигіпок-

сичної активності за умов експерименту, що вивчається, тобто у ролі фармакофора гексааквацинку дигідроксо-μ-біс(глюконато)дигерманату(IV) виступає саме цинк.

4. Висока протигіпоксична активність та безпечність Біогерм-Zn вказують на доцільність його подальшого преклінічного вивчення як потенційного перспективного засобу фармакокорекції гострих киснедефіцитних станів, перебіг яких обтяжений прогресуючою гіперкапнією.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

В. Д. Лук'янчук – розробка ідеї, дизайну та методів дослідження, проведення дослідження, написання та редагування статті;

О. Е. Марцинко – аналіз та інтерпретація даних дослідження, складу та будови нових комплексів, обговорення результатів, редагування статті;

О. Є. Ядловський – виконання аналізу, обговорення та узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті;

О. О. Шевчук – написання та редагування статті;

О. А. Фінік – синтез нових сполук, їх виділення та очищення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Seifullina II, Martsinko EE, Afanasenko EV. Design and synthesis of new homo- and heterometal coordination compounds of Germanium(IV) for preparation of low toxic drugs with a wide therapeutic action. Odesa National Univ Her Chem. 2015;20(4(56)):6–18.

2. Litvinenko DF, Kozyr VA, Martsynko OE. Poshuk potentsiinykh antyhipoksantiv sered oryhinalnykh heterometalichnykh kompleksiv hermaniiu ta 3d-metaliv na osnovi lymonnoi ta vynnoi kyslot [Search for potential antihypoxants among original heterometallic complexes of germanium and 3d-metals based on citric and tartaric acids]. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2016;10(6):60–65. Ukrainian.

3. Seifullina II, Martsynko OE, Chebanenko OA, Piesarohlo OH. Sklad, struktura ta farmakolohichna aktyvnist heterometalevykh bis(tsytrato)hermanatnykh(stannatnykh) kompleksiv [Composition, structure and pharmacological activity of heterometallic bis(citrato)germanate(stannate) complexes]. Visnyk ONU. Khimiia. 2020;25(2(74)):6–21. Ukrainian.

4. Dziak HV, Khaniukov AA. Prymenenye kombynyrovannoho preparata hliukonovoi kysloty vmeste s amyodaronom dlia vosstanovlenyia synusovoho rytma pry fybrylliatsyy predserdyi [Use of a combination drug of gluconic acid together with amiodarone to restore sinus rhythm in atrial fibrillation]. Ukr. kard. zhurnal. 2013;6:77–81. Russian.

5. Lypnytskyi TM, Denysiuk VO, Kozlovskyi VO. Vyvchennia antyartmichnoi efektyvnosti likarskykh zasobiv pry arytmiiakh sertsia, sprychynenykh aktyvatsiieiu protsesiv perekysnoho okysnennia lipidiv [Study of antiarrhythmic efficacy of drugs in cardiac arrhythmias caused by activation of lipid peroxidation processes]. Bukov. med. visnyk. 2003;7(2):131–133. Ukrainian.

6. Luk'ianchuk VD, Seifullina II, Martsynko OE, Yadlovskyi OIe, Kozyr VA, Chebanenko OA, vynakhidnyky. Sposib oderzhannia kalii hidroksohliukonatohermanatu(IV), shcho proiavliaie protyhipoksychnu aktyvnist [Method for producing potassium hydroxygluconate germanate(IV) exhibiting antihypoxic activity]. Patent Ukrainy 152495. 15.02.2023. Ukrainian.

7. Luk'ianchuk VD, Seifullina IY, Bukhtiiarova TA, Martsynko OE, Kozyr VA, Chebanenko OA, vynakhidnyky. Sposib oderzhannia novoi koordynatsiinoi spoluky niatsyniiu dyhidrokso-μ-bis(hliukonato)dyhermanatu(IV) tryhidratu [Method for preparing a new coordination compound niacinium dihydroxy-μ-bis(gluconato)digermanate(IV) trihydrate]. Patent Ukrainy 127322. 19.07.2023. Ukrainian.

8. Luk'ianchuk VD, Seifullina IY, Martsynko OE, Yadlovskyi OYe, Finik OA, vynakhidnyky. Sposib oderzhannia supramolekulianoi soli niamidiiu dyhidrokso-μ-bis(hliukonato) dyhermanatu(IV), shcho proiavliaie protyhipoksychnu aktyvnist [Method for obtaining supramolecular salt of niamide dihydroxy-μ-bis(gluconato)digermanate(IV), exhibiting antihypoxic activity]. Patent Ukrainy 157231. 18.09.2024. Ukrainian.

9. Gudzenko OV, Borzova NV, Varbanets LD, Seifullina II, Martsinko OE, Chebanenko OA. Germanium(IV) Complexes with Gluconic Acid as Effectors of Penicillium tardum and Eupenicillium erubescens α-LRhamnosidases. Microbiological journal. 2023;4:58-65. Ukrainian.

10. Steshenko MM, Honchar OO, Nosar VI, Frantsuzova SB, Mankovska IM. Vplyv meksydolu na prooksydantnoantyoksydantnyi homeostaz ta protsesy okysnoho fosforyliuvannia v mitokhondriiakh miokarda shchuriv za umov hostroi hipoksii [The effect of mexidol on prooxidant-antioxidant homeostasis and oxidative phosphorylation processes in rat myocardial mitochondria under conditions of acute hypoxia]. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2010;4(4):64-69. Ukrainian.

11. Lukianchuk VD, Seifullina IY, Yadlovskyi OYe, Martsynko OE. Porivnialnyi analiz spivvidnoshennia «struktura – toksychnist» sered upershe syntezovanykh bimetalevykh dyhidrokso-μ-bis(hliukonato)-dyhermanativ(IV) [Comparative analysis of the "structure-toxicity" relationship among the first synthesized bimetallic dihydroxo-μ-bis(gluconato)-digermanates(IV)]. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2024;18(3):191–197. Ukrainian.

12. Lukianchuk VD, Savchenkova LV, Nemiatykh OD, Radionov VM. Poshuk ta eksperymentalne vyvchennia potentsiinykh protyhipoksychnykh zasobiv [Search and experimental study of potential antihypoxic agents]. Kyiv: DFTs MOZ Ukrainy, 2002. 27 p. Ukrainian

13. Antoniak HL, Vazhnenko OV, Bovt VD, Stefanyshyn OM. Biolohichna rol tsynku v orhanizmi liudyny i

tvaryn [The biological role of zinc in humans and animals]. Biolohiia tvaryn. 2011;13(1-2):17–31. Ukrainian.

14. Kramarov SO, Yevtushenko VV, Yevtushenko OM. Znachennia tsynku pry infektsiinykh zakhvoriuvanniakh u ditei [The importance of zinc in infectious diseases in children]. Aktualna infektolohiia. 2020;8(1):17–24. Ukrainian.

15. Yeshchenko YuV. Vmist tsynku v klitynakh pry riznykh funktsionalnykh stanakh insuliarnoho aparata pidshlunkovoi zalozy [Zinc content in cells in different functional states of the pancreatic insular apparatus] [avtoreferat dysertatsii]. Kyiv: KNUTSh; 2004. 19 p. Ukrainian.

16. Li Y, Kimura T, Huyck RW, Laity JH, Andrews GK. Zinc-Induced Formation of a Coactivator Complex Containing the Zinc-Sensing Transcription Factor MTF-1, p300/CBP, and Sp1. Mol Cell Biol. 2008;28(13):4275-84.

V. D. Lukianchuk[1], O. E. Martsynko[2], O. Y. Yadlovsky[3], O. O. Shevchuk[4], O. A. Finik[5]

[1]Pylyp Orlyk International Classical University, Mykolaiv, Ukraine
[2]Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine
[3]State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
[4]Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine
[5]LLC "Inspectorat Ukraine", Odesa, Ukraine

HETEROMETALLIC COMPLEXES OF GERMANIUM(IV) WITH GLUCONIC ACID: SYNTHESIS AND SCREENING OF POTENTIAL ANTIHYPOXANTS

SUMMARY. For the first time, 6 germanium(IV) compounds with gluconic acid and the following biometals were synthesized and studied in a screening format: Mg, Mn, Co, Ni, Cu, Zn.

The aim – to conduct a targeted synthesis of new heterometallic germanium(IV) complexes based on gluconic acid and to conduct a primary pharmacological screening of antihypoxants among them in the model of confined space hypoxia (CSP).

Material and Methods. The experimental part of the study was performed on 64 outbred white mice weighing 18-21 g. CSP was modelled as one of the forms of acute hypoxic hypoxia with progressive hypercapnia by placing animals in isolated sealed volumes (1 dm^3) for 40 min. Mexidolum (armadin) served as the reference drug, which has pronounced antihypoxic, antiischemic and antioxidant effects. The control group consisted of animals with untreated CSP, which received a similar volume of 0.9 % sodium chloride solution.

Results. It was experimentally proven that among the 6 synthesized and studied novel compounds in the primary screening according to the criteria for assessing the effectiveness of potential antihypoxants (life expectancy in a hermetic volume, relative life extension, antihypoxic protection coefficient and clinical course of hypoxic state), the highest activity was exerted by hexaaquazinc dihydroxy-μ-bis(gluconato)digermanate(IV) under the laboratory code Biogerm-Zn, which by all indicators significantly ($P<0.05$) exceeds the antihypoxic effectiveness of the reference drug.

Conclusions. The conducted comparative analysis of the antihypoxic properties of the studied compounds allowed us to establish the pharmacophore of the compound – the leader, which is zinc. The obtained results are an experimental justification of the prospects for further research of the potential antihypoxant Biogerm-Zn under conditions of acute hypoxic hypoxia with progressive hypercapnia.

KEY WORDS: heterometallic complexes of germanium (IV); synthesis; screening; antihypoxants; hypoxia with hypercapnia.

Отримано 13.01.2026

Електронна адреса для листування: