

($2,4 \pm 0,3$ мм и $3,3 \pm 0,2$ мм соответственно). Умеренную активность демонстрируют спиртовая и этилацетатная фракции ($1,2 \pm 0,5$ мм, $3,2 \pm 0,6$ мм для *Bacillus subtilis*), что определяется присутствием в их составе фенольных соединений ((Е)-2-(4-гидрокси-3-метил-2-бутил)-гидрохинон, сиригиновая кислота, 3,4-дигидрофенилуксусная кислота) и смолистых веществ. Водный остаток, полученный после последовательного фракционирования органическими растворителями и содержащий преимущественно полисахариды [6] не проявляет заметной антимикробной активности. Антимикробная активность в отношении *Candida albicans* составляет $1,5 \pm 0,3$ мм хлороформным экстрактом. Исследуемые грибы не проявляют антимикробной активности в отношении грамотрицательных *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Следует отметить, что у чаги противомикробная активность в отношении грамотрицательных бактерий проявлялась лучше, чем в отношении грамположительных.

По сравнению с *P. betulinus*, способность ингибировать рост микроорганизмов у чаги слабо выражена (для хлороформной фракции в отношении *Pseudomonas aeruginosa* $0,5 \pm 0,1$ мм).

ВЫВОДЫ

1. В проведенных тестах трутовик березовый не показал выраженной антиоксидантной активности.

2. Выявлено, что *P. betulinus* проявляет антимикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*, незначительно в отношении *Candida albicans*.

3. Антимикробная активность трутовика березового предположительно связана с присутствием тритерпеновых кислот. Высокий уровень антимикробной активности малополярных фракций экстракта *P. betulinus* в отношении *Staphylococcus aureus* ($2,1 \pm 0,4$ мм), и *Bacillus subtilis* ($3,4 \pm 0,4$ мм) открывает перспективы для разработки очищенных лекарственных препаратов этого гриба с высоким содержанием действующих веществ, а также целенаправленной разработки технологии их выделения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Alresly, Zeyad. Chemical and Pharmacological Investigations of *Fomitopsis betulina* (formerly: *Piptoporus betulinus*) and *Calvatia gigantea* / Zeyad Alresly // Inaugural dissertation. – Greifswald, 2019. – 241 p.
2. K. Sułkowska-Ziaja, A. Szewczyk. Chemical composition and biological activity of extracts from fruiting bodies and mycelial cultures of *Fomitopsis betulina* / Sułkowska-Ziaja K., Szewczyk A. // Molecular Biology Reports. – 2018. – Vol. 45. – P. 2535–2544.
3. K. Sułkowska-Ziaja, P. Motyl, B. Muszyńska. *Piptoporus betulinus* (Bull.) / Sułkowska-Ziaja K., Motyl P., Muszyńska B. A. // A rich source of biologically active compounds. – 2015. – Vol. 16. – P. 89–95.
4. Alresly, Zeyad. Bioactive Triterpenes from the Fungus *Piptoporus betulinus* / Zeyad Alresly, Ulrike Lindequist [et al.] // Records of natural products. – 2016. – Vol. 10, No 1. – P. 103–108.
5. Kawagishi, Hirokazu. Novel Hydroquinone as a Matrix Metallo-proteinase Inhibitor from the Mushroom, *Piptoporus betulinus* / Hirokazu Kawagishi // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. – 2002. – Vol. 66, No 12. – P. 2748–2750.
6. Chemical characterization and wound healing property of a β -D-glucan from edible mushroom *Piptoporus betulinus* / L.I. de Jesus [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2018. – Vol. 117. – P. 1361–1366

Сведения об авторах

И.А. Комлач* – студент фармацевтического факультета

Г.И. Горбачевич – кандидат химических наук, доцент

Information about the authors

I.A. Komlach* – Student of the Faculty of Pharmacy

H. I. Harbatsevich – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

innakomlac@gmail.com

УДК: 546

ТАРГЕТНЫЙ СИНТЕЗ БАКТЕРИЦИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ РАН

Корпакова Татьяна Николаевна, Кадомцева Алёна Викторовна, Пискунова Марина Сергеевна
Кафедра общей химии

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Введение. Проблема лечения гнойно-септических заболеваний далека от разрешения и в современных условиях представляет определенные трудности в связи с появлением резистентных и полирезистентных форм микроорганизмов к имеющимся антибактериальным препаратам. В последние годы повысился интерес к наиболее рациональному использованию уже известных лекарственных средств, а также к возможности их химической модификации. **Цель исследования** – синтез биологически активных комплексных соединений германия и изучение биологической активности. **Материал и методы.** УФ-, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопия, хроматографические (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ), масс-спектрометрические методы для анализа и идентификации биологически активных соединений. **Результаты.** Показано, что ряд биоконплексов обладают антимикробной и антигрибковой активностью, являются иммуномодуляторами, не оказывают раздражающего и алергизирующего действия и относятся к классу малотоксичных веществ и могут использоваться в полимерных лекарственных средствах. **Выводы.** Одним из путей получения новых эффективных и безопасных лекарственных средств является использование координационных соединений металлов с биолигандами, так как эндогенные микроэлементы содержатся в организме в виде координационных соединений с органическими лигандами – простыми и сложными компонентами тканей и жидкостей организма.

Ключевые слова: координационные соединения, таргетный синтез, физико-химический анализ, биологическая активность, фармакологический эффект, биоцидный эффект.

TARGETED SYNTHESIS OF BACTERICIDAL COMPOUNDS OF GERMANIUM USED IN THE TREATMENT OF PURULENT-NECROTIC WOUNDS

Korpakova Tatyana Nikolaevna, Kadomtseva Alena Viktorovna, Piskunova Marina Sergeevna

Department of General Chemistry

Privolzhskiy Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Introduction. The problem of treating purulent-septic diseases is far from resolved and in modern conditions presents certain difficulties due to the emergence of resistant and multiresistant forms of microorganisms to existing antibacterial drugs. In recent years, interest has increased in the most rational use of already known drugs, as well as in the possibility of their chemical modification. **The aim of the study** is synthesis of biologically active germanium complex compounds and study of biological activity. **Material and methods.** Physicochemical research methods: spectral (UV, IR, ¹H NMR spectroscopy), chromatographic (TLC, GLC, HPLC), mass spectrometric methods for the analysis and identification of biologically active compounds. **Results.** It has been shown that a number of biocomplexes have antimicrobial and antifungal activity, are immunomodulators, do not have irritating or allergenic effects and belong to the class of low-toxic substances and can be used in polymeric medicines. **Conclusion.** One of the ways to obtain new effective and safe drugs is the use of coordination compounds of metals with bioligands, since endogenous microelements are contained in the body in the form of coordination compounds with organic ligands - simple and complex components of tissues and body fluids.

Keywords: coordination compounds, targeted synthesis, physicochemical analysis, biological activity, pharmacological effect, biocidal effect.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что биологическая активность химических соединений зависит от строения и состава их молекул, наличия и вида заместителей, вида и кратности химической связи. Вещества в виде наночастиц обладают свойствами, часто радикально отличными от их аналогов в виде макроскопических дисперсий, что позволяет создавать новые фармакологически активные препараты и использовать их в медицине [1,2]. Помимо антибактериального, использование веществ в наносостоянии позволяет достигать и другие активные лечебные эффекты: иммуномоделирующий, антиоксидантный, дегидратационный, а также сорбционный при использовании с соответствующими раневыми покрытиями [3,4].

В настоящее время актуален поиск методов синтеза новых эффективных бактерицидных препаратов, не оказывающих токсического действия. Подбирая металлы и лиганды, будут синтезированы новые биологически активные вещества с заданными фармакологическими свойствами. Последнее позволит не только уменьшить токсичность металла, но и усилить биологическую активность всех составляющих – и биолиганда, и металла. Представленное исследование является перспективным в плане создания новых высокоэффективных фармпрепаратов, характеризующихся синергизмом действия их составляющих и низкой токсичностью.

На сегодняшний день исследования комплексообразования тетрахлорида германия с лигандными системами различного типа, показали, что GeCl_4 склонен к образованию координационных соединений с три- и более дентатными лигандами, как в воде, так и растворителях органического происхождения. Далее мы можем наблюдать полное или частичное замещение хлоридных ионов [5-7]. Полученные координационные соединения германия обладают не только большей биологической активностью по сравнению с исходными лигандами, но имеют и более высокий спектр действия. Исследование биологической активности новых координационных соединений германия является актуальной задачей в связи с возможным их практическим использованием и может служить теоретической основой для целенаправленного синтеза биологически активных соединений германия с заданными свойствами.

Цель исследования является синтез биологически активных соединений и изучение биологической активности новых комплексных соединений германия *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Физико-химические методы исследования: спектральные (УФ-, ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопия), хроматографические (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ), масс-спектрометрические методы для анализа и идентификации биологически активных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве исходных органических заместителей могут быть использованы как малые, так и полимерные молекулы. Спектр применения разрабатываемого подхода достаточно широк. Одним из значимых преимуществ метода синтеза является возможность перевода с его помощью практически нерастворимых в воде нативных лекарственных веществ в водорастворимые, что позволит разрабатывать новые лекарственные формы.

Применение таких форм имеет ряд преимуществ перед нативными за счет повышения стабильности и уменьшения иммунологической и аллергической реакций организма в связи с понижением способности модифицированного вещества стимулировать образование антител и реагировать с ними.

Кроме того, оптимизация репаративной регенерации связана с протеканием процесса в условиях влажной среды, что предупреждает избыточное высыхание тканей, углубление некроза, а также предотвращает рубцовые деформации и контактуры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили установить, что лечение ряда нозологий комплексными соединениями германия может быть высокоэффективным. Выбор металла обусловлен фармакологической активностью [1]. В последнее время для соединений германия известны нейро-, кардио- и гепатотропный эффекты, антимикробные, противовирусные и другие свойства.

Микроэлемент германий входит в состав целого ряда важнейших соединений, в том числе белков, которые играют существенную роль в нормальной жизнедеятельности человеческого организма. Органические соединения германия используются в медицине благодаря широкому спектру их биологической активности – противоопухолевой, антиоксидантной, иммуномодулирующей, противовирусной, противовоспалительной. Они эффективны также при лечении ожогов, гепатита, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза. Доказано, что германий выполняет также разнообразные функции — иммуностимулирующую [5], гепатопротекторную, антигипоксическую [1] и много других, повышая резистентность и продуктивность животных. Однако, малоизученными остаются бактерицидные свойства германия. Очень важной характеристикой антибактериальных препаратов являются их характер действия (бактерицидный или бактериостатический) и определение минимальной бактерицидной концентрации, не проявляющей цитотоксического эффекта по отношению к тканям организма. В связи с этим актуален поиск новых биокомплексов германия и определение их минимальной бактерицидной не цитотоксичной концентрации.

ВЫВОДЫ

В настоящее время бактерицидное и бактериостатическое действие катионов и наночастиц металлов широко используется в медицинской практике (серебро, медь, цинк). Повреждающее действие ионов металлов на микробную клетку реализуется через блокирование функциональных групп ферментов и полинуклеотидов, денатурацию белков, повреждение и блокирование мембранных транспортных систем, вытеснение и замещение биогенных катионов.

Данная работа позволила нам сделать следующий вывод: комплексные соединения увеличивают антимикробную активность, так как металл в их составе оказывает значительное синергидное действие, влияя на биологическую активность лигандов.

Успехи в научном исследовании и использовании металлов в значительной мере зависят от возможностей методов синтеза – от того, позволяет ли выбранный метод получать соединения, удовлетворяющие требованиям данной научной или практической цели.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kadomtseva, A.V.; Mochalov, G.M.; Zasovskaya, M.A.; Ob'edkov, A.M. Synthesis, Structure, and Biological Activity of the Germanium Dioxide Complex Compound with 2-Amino-3-Hydroxybutanoic Acid. *Inorganics* 2024, 12, 83. <https://doi.org/10.3390/inorganics12030083>
2. Кадомцева А.В., Обьедков А.М., Семенов Н.М., Каверин Б.С., Гусев С.А. Получение и исследование влияния катализатора на основе золотых микросфер с покрытием из пиролитического вольфрама на процесс получения металлического германия. *Журнал прикладной химии*. 2016. Т.89. Вып.11. С.1428-1437. [Kadomtsev A.V., Ob'edkov A.M., Semenov N.M., Kaverin B.S., Gusev S.A. Synthesis of Catalyst Based on Sol Microspheres Coated with Pyrolytic Tungsten and Study of Its Influence on Production of Metallic Germanium. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2016, Vol. 89, No. 11, pp. 1795–1803. DOI: 10.1134/S1070427216110100. EID: 2-s2.0-85013641759]
3. Кадомцева А.В., Обьедков А.М. Восстановление GeCl₄ в присутствии катализатора на основе модифицированного NiCl₂. *Неорганические материалы*, 2017, том 53, № 12. DOI: 10.7868/S0002337X17120144. [Kadomtseva A.V., Ob'edkov A.M. Reduction of GeCl₄ in the Presence of a Catalyst based on Modified NiCl₂. *Inorganic Materials*, 2017, Vol. 53, No. 12. p.1312-1318. DOI: 10.1134/S0020168517120056. EID: 2-s2.0-85035093292]
4. Кадомцева А.В., Обьедков А.М., Семенов Н.М., Каверин Б.С., Кремлев К.В., Гусев С.А., Юнин П.А. Сравнительный анализ катализаторов реакции получения германия при восстановлении тетрахлорида германия водородом. *Неорганические материалы*, 2018, Вып. 54, № 10. С. 1027–1032. DOI: 10.1134/S0002337X18100081. [Kadomtseva A.V., Ob'edkov A.M., Semenov N.M., Kaverin B.S., Kremlev K.V., Gusev S.A., Yunin P.A. A Comparative Analysis of Catalysts for the Preparation of Germanium through Hydrogen Reduction of Germanium Tetrachloride. *Inorganic Materials*, 2018, Vol. 54, No. 10. pp. 971–976. DOI: 10.1134/S0020168518100084]
5. Кадомцева А.В., Зарубенко П.А., Логинова Л.Б. Роль иммобилизованных металлоорганических соединений в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей. *Новости хирургии*. 2021. Т. 29. № 3. С. 334-346. doi: 10.18484/2305-0047.2021.3.334
6. Кадомцева А.В., Мочалов Г.М., Кузина О.В. Биологически активные координационные соединения германия, синтез и физико-химические свойства. *Журнал органической химии*. 2021. Т. 57. № 6. С. 788-801. DOI: 10.31857/S0514749221060021 (Kadomtseva A.V., Mochalov G.M., Kuzina O.V. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2021. Т. 57. № 6. С. 879-888. Biologically Active Coordination Compounds of Germanium. Synthesis and Physicochemical Properties. DOI: 10.1134/S1070428021060026)
7. Кадомцева А.В., Мочалов Г. М., Жданович И. В., Пискунова М. С. Перспективы использования катионов металлов для разработки противомикробных комплексов. *Биоорганическая химия*. - 2023.- том 49, № 1.- С. 32–40. DOI: 10.31857/S0132342323010128, [Kadomtseva A.V., Mochalov G.M., Zhdanovich I.V., Piskunova M.S. Prospects of Using Metal Cations to Develop Antimicrobial Complexes. *Bioorganic Chemistry*.- 2023.- Vol. 49, No. 1.- p. 28–34].

Сведения об авторах

Т.Н. Корпакова – студент лечебного факультета

А.В. Кадомцева * – кандидат химических наук, доцент

М.С. Пискунова - кандидат химических наук, доцент

Information about the authors

T.N. Korpakova – student of the Faculty of Medicine

A.V. Kadomtseva* – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

M.S. Piskunova - Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

al.kadomtseva@gmail.com