

СИНТЕЗ ГЕРМАНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

Т.Н. Корпакова, А.В. Кадомцева, М.С. Пискунова, М.П. Лукьянчикова
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава
России, г. Нижний Новгород, Россия
Кафедра общей химии

Научный руководитель - к.х.н., доцент А.В. Кадомцева

Резюме. Целью исследования является синтез германийорганических соединений и оценка их антимикробной активности при лечении гнойных ран.

С целью синтеза германийорганических соединений были использованы рентгенофазовый анализ (РФА), растровая электронная микроскопия (РЕМ), хроматографический анализ (ХА), хромато-масс спектрометрический анализ (ХМСА), атомно-силовая микроскопия (АСМ), термо-программируемая десорбция (ТПД), ИК-спектроскопии, современный квантово-химический метод, теория функционала плотности (DFT, B3LYP/6-311++G(2d,2p)). С целью оценки бактерицидной активности был применен метод серийных разведений с тест-культурами *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*. Для определения фунгицидной активности применяли количественные суспензионные тесты с тестовыми микроорганизмами *Candida albicans* и спорами *Aspergillus niger*.

В результате исследования произведен синтез координационных соединений германия с помощью оригинальной методики, которая в дальнейшем может быть использована в производстве антимикробных препаратов. Выявлена эффективность германийорганических соединений в борьбе с резистентными микроорганизмами. Определены минимальная ингибирующая и минимальная бактерицидная концентрации полученных соединений.

Ключевые слова: гнойные раны; резистентность микроорганизмов; хирургия.

SYNTHESIS OF ORGANO-GERMANIUM COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS

T.N. Korpakova, A.V. Kadomtseva, M.S. Piskunova, M.P. Lukjanchikova
Volga Region Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Nizhny Novgorod, Russia
Department of General Chemistry
Scientific supervisor - Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor A.V. Kadomtseva

Abstract. The aim of the study is to synthesize organo-germanium compounds and evaluate their antimicrobial activity in the treatment of purulent wounds. X-ray phase analysis (XRF), scanning electron microscopy (SEM), chromatographic analysis (XA), chromatography-mass spectrometric analysis (HMSA), atomic force microscopy (AFM), thermo-programmable desorption (TPD), IR spectroscopy, modern quantum chemical method were used for the synthesis of organo-germanium compounds. density functional theory (DFT, B3LYP/6-311++G(2d,2p)). In order to assess the bactericidal activity, the method of serial dilutions with test cultures of Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis was used. Quantitative suspension tests with Candida albicans test microorganisms and Aspergillus niger spores were used to determine fungicidal activity. As a result of the study, the synthesis of germanium coordination compounds was carried out using an original technique that can later be used in the production of antimicrobial drugs. The effectiveness of organo-germanium compounds in the fight against resistant microorganisms has been revealed. The minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations of the obtained compounds were determined.

Key words: purulent wounds; resistance of microorganisms; surgery.

Введение. На данный момент остро стоит проблема поиска новых антимикробных препаратов и химической модификации уже имеющихся, так как все большее распространение обретает такое явление как резистентность микроорганизмов. Также актуальным является вопрос об импортозамещении фармацевтических препаратов [1, 2].

Цель исследования. Целью исследования является **синтез германийорганических соединений и оценка их антимикробной активности при лечении гнойных ран.**

Материалы и методы. С целью синтеза германийорганических соединений были использованы рентгенофазовый анализ (РФА), растровая электронная микроскопия (РЭМ), хроматографический анализ (ХА), хромато-масс спектрометрический анализ (ХМСА), атомно-силовая микроскопия (АСМ), термо-программируемая десорбция (ТПД), ИК-спектроскопии, современный квантово-химический метод, теория функционала плотности (DFT, B3LYP/6-311++G(2d,2p)). Антибактериальную активность исследовали на 6 штаммов микроорганизмах, с кратностью тестирования каждого штамма не менее 3-х раз. С целью оценки бактерицидной активности был применен метод серийных разведений с тест-культурами Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis. Для определения фунгицидной активности применяли количественные суспензионные тесты с тестовыми микроорганизмами Candida albicans и спорами Aspergillus niger.

Результаты. В ходе исследования был осуществлен синтез координационных соединений германия с помощью оригинальной методики, которая в дальнейшем может быть

использована в производстве антимикробных препаратов. Установлена структура полученных соединений. Микробиологические исследования выполнены на кафедре «Эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Эффективность германийорганических соединений в борьбе с бактериями определена с помощью метода серийных разведений *in vitro*. Определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для тест-культур *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* - 2,5 мг/мл, в отношении *Enterococcus faecalis*-10 мг/мл. Выявлена минимальная бактерицидная концентрация (МБК) для тест-культур *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* - 20 мг/мл, в отношении *Enterococcus faecalis*-50 мг/мл [3, 4].

Фунгицидная активность соединений германия доказана *in vitro* с помощью количественных суспензионных тестов, тестовыми организмами для которых послужили *Candida albicans* и споры *Aspergillus niger*. Установлена минимальная ингибирующая концентрация – 20 мг/мл и минимальная фунгицидная концентрация - 50 мг/мл. В результате исследования также выявлена антигипоксическая и антиоксидантная активность соединений германия, основанные на способности соединений металла приносить кислород к тканям [5].

Обсуждение. Разрабатываемый метод применим во многих областях. Значимое преимущество метода синтеза – способность превращать нативные лекарственные вещества не растворимые в воде в водорастворимые, благодаря чему появляется возможность разрабатывать новые лекарственные формы.

Рассматриваемый металл встречается в важнейших соединениях, включая белки, которые играют значительную роль в нормальной функции человеческого организма. Как органические, так и неорганические комплексные соединения германия (координационные) используются в медицине за счет их широкого спектра биологической активности, например, противоопухолевой, антиоксидантной, иммуномодулирующей, противовирусной, противовоспалительной. Эти соединения также эффективны при лечении ожогов, гепатита, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза. Германий выполняет разнообразные функции, такие как стимуляция иммунной системы, гепатопротекция, борьба с гипоксией, что повышает устойчивость и продуктивность животных [1, 5]. Однако бактерицидные и фунгицидные свойства германия до сих пор остаются малоизученными. Бактерицидный или бактериостатический характер действия, а также расчет минимальной бактерицидной концентрации является для бактериальных препаратов важной характеристикой, не проявляющей цитотоксического эффекта по отношению к тканям организма. В связи с этим актуален синтез инновационных биологически активных комплексных соединений германия, обладающих антимикробными свойствами, а также установление минимальных бактерицидной и фунгицидной концентраций, безопасных для организма.

Выводы. Германий органические соединения обладают бактерицидным действием, благодаря чему их можно применять в хирургии при лечении гнойных ран. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что получение лекарственных препаратов на основе германийорганических соединений является многообещающим направлением. Оно требует дальнейшего проведения экспериментов и клинических исследований. Также данное исследование является важным шагом на пути к импортозамещению антимикробных фармацевтических препаратов на российском рынке.

Список литературы

1. Кадомцева, А.В., Жданович, И.В., Пискунова, М.С., Линева, А.Н., Новикова, А.Н., Логинов, П.А. Оценка токсичности координационных соединений германия [Текст] / А.В. Кадомцева, И.В. Жданович, М.С. Пискунова, А.Н. Линева, А.Н. Новикова, П.А. Логинов // Токсикологический вестник. — 2019. — № 2. — С. 16-21.
2. Кадомцева, А. В., Зарубенко, П. А., Логинова, Л. Б. Роль иммобилизованных металлоорганических соединений в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей [Текст] / А. В. Кадомцева, П. А. Зарубенко, Л. Б. Логинова // Новости хирургии. — 2021. — № 3. — С. 334-346. doi: 10.18484/2305-0047.2021.3.334
3. Кадомцева, А.В., Мочалов, Г.М., Жданович, И.В., Пискунова, М.С. Перспективы использования катионов металлов для разработки противомикробных комплексов [Текст] / А.В. Кадомцева, Г.М. Мочалов, И.В. Жданович, М.С. Пискунова // Биоорганическая химия. — 2023. — № 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 [Текст] / Kadomtseva A.V., Mochalov G.M., Zhdanovich I.V., Piskunova M.S. // Bioorganic Chemistry. — 2023. — № 1. — С. 28–34.].
4. Кадомцева, А. В., Мочалов, Г. М., Кузина, О. В. Биологически активные координационные соединения германия, синтез и физико-химические свойства [Текст] / А. В. Кадомцева, Г. М. Мочалов, О. В. Кузина // Журнал органической химии. — 2021. — № 6. — С. 788-801. DOI: 10.31857/S0514749221060021 [Kadomtseva A.V., Mochalov G.M., Kuzina O.V. Biologically Active Coordination Compounds of Germanium. Synthesis and Physicochemical Properties. [Текст] / Kadomtseva A.V., Mochalov G.M., Kuzina O.V. // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2021. — № 6. — С. 879-888. DOI: 10.1134/S1070428021060026]
5. 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 [Текст] / Kadomtseva, A.V., Mochalov, G.M., Zasovskaya, M.A., Ob'edkov A.M. // Inorganics. — 2024. — № 12. — С. 83. <https://doi.org/10.3390/inorganics12030083>