

УДК 615.91 : 546.2

## ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ

А.В. Кадомцева, И.В. Жданович,  
М.С. Пискунова, А.Н. Линева,  
А.Н. Новикова, П.А. Логинов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

**В** настоящее время перспективным направлением является синтез биологически активных координационных соединений и создание на их основе эффективных фармакологических препаратов. В работе исследованы дигерман, а также его производные комплексы. Приведены токсикологические исследования синтезированных соединений. Следует отметить, что позитивные лекарственные свойства металлоорганических соединений германия подтверждены множеством исследований, дальнейшее изучение методов синтеза, физико-химических и фармакологических свойств этих соединений, является перспективной задачей.

**Ключевые слова:** токсикологические исследования, координационные соединения германия, металлоорганические, ферроценовые соединения, биологическое действие.

**Введение.** В настоящее время исследования в координационной химии являются приоритетными, что связано с необходимостью синтеза биологически активных координационных соединений и создания на их основе эффективных фармакологических препаратов, биоматериалов, модуляторов ферментов [1]. Известно, что введение в организм биометаллов в виде координационных соединений (экзогенных комплексов), может приводить к выполнению этими соединениями функций, присущих биокоординационным соединениям естественного происхождения (эндогенных комплексов). Поэтому такие экзогенные комплексы металлов всегда менее токсичны, чем их неорганические и органические соединения, а также они обладают рядом фармакологических эффектов: противосудорожное действие, противоопухолевая, противовирусная, нейротропная активность (седативное, анксиолитическое действие), церебропротекторная эффективность. В связи с этим актуально изучение лигандных свойств гидроксикарбоновых кислот по отношению к германию (IV).

Для установления особенностей структурообразования комплексных соединений германия (IV) в качестве лигандов, авторами [2] были выбраны лимонная, винная и ксиларовая кислоты,

которые снижают риск синтеза в организме канцерогенных нитрозаминов, а значит и риск развития онкологической патологии, очищают организм от вредных отравляющих веществ, выводят соли, шлаки, нормализуют деятельность психо-, нейро-, эндокринной и иммунной систем.

Авторами [3] предложен новый синтетический подход к выделению существующих в растворе гидроксикарбоксилатогерманатных комплексных анионов, базирующийся на использовании их способности выступать в роли конструктивных блоков – металлотеконов и образовывать ониевые соединения с органическими молекулами (экзо-лигандами), а также разнометалльные комплексы с ионами s-, d-, f-металлов за счет донорно-акцепторных, ион-ионных, ион-дипольных и комбинированных взаимодействий. Определены условия комплексообразования  $\text{GeO}_2$  и  $\text{GeCl}_4$  с лимонной, винной и ксиларовой кислотами с формированием моно-, ди- и полимерных комплексов.

Этапной следует считать работу [4], в которой рассматривалась проблема участия различных групп гидроксикислот в координации с ионами металлов в зависимости от кислотности среды. В других работах принималась точка зрения, согласно которой в кислой среде координация осу-

Кадомцева Алёна Викторовна (Kadomtseva Alena Viktorovna), кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, rector@pimunn.ru

Жданович Ирина Владимировна (Zhdanovich Irina Vladimirovna), доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, rector@pimunn.ru

Пискунова Марина Сергеевна (Piskunova Marina Sergeevna), доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, rector@pimunn.ru

Линева Альбина Николаевна (Lineva Al'bina Nikolaevna), доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, rector@pimunn.ru

Новикова Antonina Nikolaevna (Novikova Antonina Nikolaevna), кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, rector@pimunn.ru

Логинов Петр Александрович (Loginov Petr Alexandrovich), младший научный сотрудник центра доклинических исследований ЦНИЛ ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, rector@pimunn.ru

ществляется за счет карбоксильных групп, а гидроксильные группы координируются лишь в щелочной среде [5, 6].

Также привлекают к себе внимание в качестве биологически активных систем, металлоорганические соединения германия. Известно, что германий и его соединения способствуют индукции  $\gamma$ -интерферонов, которые подавляют процессы размножения быстро делящихся клеток, активируют специфические клетки (Т-киллеры), оказывают иммуномодулирующее, антибактериальное, фунгицидное, противовирусное, противоопухолевое, гипотензивное, кардио-, гепато-, мембранопротекторное и нейротропное действие. Описаны противосудорожные, седативные, миорелаксантные, ноотропные, адаптогенные свойства соединений германия, выраженный антигипоксический эффект. Известны их детоксикационные свойства при отравлении солями тяжелых металлов и некоторыми промышленными ядами, установлены антиоксидантные, радиозащитные, противовоспалительные эффекты. Соединения германия используют как стимуляторы эпителизации, а также как положительно влияющие на течение катаракты, остеопороза.

Следует отметить, что симметричные алифатические производные германия оказались малотоксичными, асимметричные - более токсичными. Наличие двойной связи резко повышало токсичность. При действии аллиловых соединений германия отмечены судороги. Насыщенные соединения вызывали падение мышечного тонуса, гипотермию, параличи. При отравлении хлорпроизводными развитию вялого паралича предшествовала стадия возбуждения, при действии йодпроизводными она отсутствовала, бромпроизводными - была стертой. Однако соединения триалкилгермания менее токсичны, чем аналогичные соединения свинца и олова [7].

Ранее в работах [8-10] был получен германий (IV) методом каталитического восстановления тетрахлорида германия (IV) водородом.

В работах [11-13] рассмотрен способ определения проявления побочных токсических эффектов химиопрепаратов, изучена динамика параметров ИК-спектров плазмы крови животных на фоне введения биологически активных добавок.

**Материалы и методы исследования.** Все операции [14-16] с легкоокисляющимися и быстрогидролизующимися веществами проводили в вакуумированных стеклянных приборах. Используемые растворители подвергали предварительной очистке. Для удаления следов влаги и перекисей ТГФ, эфир кипятили над натрием в присутствии бензофенона, после чего дегазировали путем многократного перемораживания жидким азотом в вакууме. Отгонку растворите-

лей проводили конденсацией в вакууме.

Изучение острой токсичности соединений проводилось на белых крысах, самцах, массой около 22 г., содержащихся в условиях вивария, которым внутримышечно одноразово вводился препарат в виде раствора в ДМСО. Вещество вводилось в мышцу в возрастающих дозах от 10 до 160 мг/кг с интервалом доз в 30 мг/кг между каждой группой. Выбор такой шкалы доз производился на основании предварительной серии исследований по «нащупыванию» летальных доз на трех группах крыс с дозами 50, 150, 250 мг/кг; при этом от дозы 250 мг/кг крысы гибли почти сразу после введения раствора. Ограничились максимальной дозой в 160 мг/кг еще и потому, что необходимый для больших доз объем раствора  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  такой низкой концентрации (1%) был слишком велик для внутримышечного введения крысам.

Эксперименты были поставлены на 6 группах крыс. В каждом эксперименте была запланирована группа интактных крыс. Содержание экспериментальных животных соответствовало действующим Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев).

**Результаты и обсуждение.** При изучении физико-химических свойств  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  установлено, что соединение не растворяется в воде, практически не растворимо в персиковом масле, но умеренно растворимо в диметилсульфоксиде - часто применяемом при введении внутрь веществ, нерастворимых в физиологических жидкостях.

Вещество  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  вводилось в мышцу в возрастающих дозах от 10 до 160 мг/кг с интервалом доз в 30 мг/кг между каждой группой. Параллельно проводился контроль для изучения местного и возможного резорбтивного действия ДМСО на крыс при его внутримышечном введении в дозе 0.5 мг/кг.

Параметры летальных доз соединения  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  рассчитаны на % погибших животных по формуле Першина и на логарифмически-пробитной сетке по Миллеру. Среднесмертельная доза  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  при его внутримышечном введении в виде 1% раствора ДМСО составила 158 мг/кг для крыс: ЛД<sub>16</sub> - 110 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> - 164 мг/кг; ЛД<sub>84</sub> - 206 мг/кг. При анализе летальности в каждой группе крыс (то есть с одинаковой дозой на кг веса) следует отметить, что первыми гибли крысы, которым вводился большой объем раствора комплекса  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$ , то есть крысы с большей массой тела.

Местные изменения после инъекции проявлялись сразу после введения в виде резкой отечности, посинения инъецированной лапки и даже хвоста, у некоторых крыс длительное время сохранялся парез этой лапки, что

говорит о наличии сильного раздражающего местного действия вводимого вещества. Среди факторов, оказывающих местное раздражающее действие можно исключить наркоз, так как предварительно до инъекции он не был сделан.

Резорбтивное действие после введения препарата  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  проявилось настороженностью и агрессивностью крыс. Отклонений в вегетативной сфере не выявлено. В группах крыс, получивших большие дозы комплекса  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  в первые трое суток изменилось поведение - крысы скучивались, отмечались явления выраженного угнетения, заторможенности, уменьшение пищевой активности, шерсть становилась взъерошенной и грязной, затем нарастала заторможенность, снижалась реакция на боль; смерть наступала в первые трое суток. Через сутки после введения малых доз комплекса  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$ , внешний вид и общее состояние крыс не отличалось от интактных животных.

В контрольных опытах при введении крысам одного растворителя ДМСО в дозе 0.5

мг/кг веса наблюдались агрессивность, болезненность после инъекции и местные изменения: отеки, цианоз лапки и хвоста, в разной степени выраженный парез лапки в зависимости от вводимого объема). К концу наблюдения все крысы были живы и находились в хорошем состоянии, отмечены нарастание массы тела и повышение пищевой активности.

Следовательно, в результате опытов установлено, что  $LD_{50}$  для 1% раствора  $(C_6F_5)_4Ge_2H_2$  в ДМСО при внутримышечном введении составила 158 мг/кг. Это позволяет отнести изучаемый препарат  $(Cr_2VS_2Ge_2(C_6F_5)_4)$  к умеренно токсичным веществам.

Также была изучена токсичность комплекса  $Cr_2VGe_2(C_6F_5)_4H$ . Опыты были поставлены на трех группах крыс по 4 в каждой. Суспензию (%) в ДМСО вводили внутривентрально в дозах 50, 100, 150 мг/кг.

В первой группе крыс (5 мг/кг) животные после инъекции оставались активными, физиологические отправления в норме. В течение двух недель гибели крыс в этой группе не

Таблица 1

**Результаты исследований летальных доз  $Cr_2VSe_2Ge_2(C_6F_5)_4$ , полученные методом Беренса**

	Доза	Фактический результат	Накопленные частоты	% смертности
Крысы-самцы	40	0/6	0/15	0
	80	1/5	1/9	10
	120	3/3	4/4	50
	160	5/1	9/1	90
	200	6/0	15/0	100
	d		40	
	A/B		80/120	
	a/b		10/50	
	$LD_{50}$		120	
Крысы-самки	40	0/6	0/15	0
	80	1/5	1/9	10
	120	3/3	4/4	50
	160	5/1	9/1	90
	200	6/0	15/0	100
	d		40	
	A/B		80/120	
	a/b		10/50	
	$LD_{50}$		120	

наблюдалось. Во второй и третьей группах (дозы 100 и 150 мг/кг) после инъекции у животных отмечали снижение двигательной и пищевой активности. Через три дня в обеих группах остались живы по одной крысе, которые быстро восстанавливались и через две недели не отличались от интактных.

Расчетная среднесмертельная доза 1% суспензии комплекса  $\text{Cr}_2\text{VGe}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4\text{H}$  составила 75 мг/кг. Вскрытие брюшной полости крыс, погибших в день введения препарата, показало, что в брюшной полости выпота и гекоралий нет, петли кишок без изменений, среди них видны крупинки, частички единичного вещества. Печень без изменений. Легкие воздушные, розовые. При вскрытии брюшной полости крыс, погибших на второй день после инъекции, ни выпота, ни частичек препарата нет, печень без патологии. Обращают на себя внимание атоничные желтоватые петли некоторых кишок. В грудной полости - без патологии.

Была проведена вторая серия повторного токсикологического исследования 1% раствора соединения  $\text{Cr}_2\text{VGe}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4\text{H}$  в ДМСО. В этой серии получен истинный раствор, который представляет собой гомогенную смесь, состоящую из частиц растворённого вещества, растворителя и продуктов их взаимодействия. Опыты поставлены на пяти группах белых крыс, которым внутривентриально вводились дозы производного  $\text{Cr}_2\text{VGe}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4\text{H}$

соответственно 50, 100, 150 и 200 мг/кг, а в пятой группе, контрольной - чистый ДМСО в объеме максимальной дозы. В течение часа после инъекции крысы в первой группе были все живы, во второй - тоже, но половина крыс заторможена, неподвижна, реакции резко снижены; в третьей группе половина крыс сразу погибла; в четвертой и в контроле - 100% летальность. В течение двух недель наблюдения оставшиеся в живых крысы в первой и второй группах были активны, аппетит и физиологические отправления - в норме, шерсть чистая, общее состояние и поведение не отличалось от нормы.

Результаты в контрольной группе животных - быстрая 100% гибель при внутривентриальном введении чистого ДМСО - подтверждают его высокую токсичность, по-видимому, за счет угнетения центральной нервной системы, токсичность 1% раствора соединения  $\text{Cr}_2\text{VGe}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4\text{H}$  обусловлена прежде всего растворителем. Чтобы уменьшить токсическое действие растворителя, поставлена третья серия опытов с более концентрированным (3%) раствором. Изменен и путь введения препарата - внутримышечно, так как объемы растворов в целом уменьшены втрое. Поставлена серия опытов на 6 группах животных, которым внутримышечно вводился 3% раствор в ДМСО в дозах соответственно по группам - 60, 90, 120, 150, 180 и 210 мг/кг. Параллельно проведены контрольные опы-

Таблица 2

**Результаты исследования «погибло/выжило» при введении  $\text{Cr}_2\text{VSe}_2\text{Ge}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ , обработанные с помощью метода Кербера**

	Доза	40	80	120	160	200
Крысы-самцы	Выжило	6	5	3	1	0
	Погибло	0	1	3	5	6
	z		0,5	2	4	5,5
	d		40	40	40	40
	zd		20	80	160	220
	$\text{LD}_{50}$	120				
Крысы-самки	Доза	40	80	120	160	200
	Выжило	6	5	3	1	0
	Погибло	0	1	3	5	6
	z		0,5	2	4	5,5
	d		40	40	40	40
	zd		20	80	160	220
	$\text{LD}_{50}$	120				

ты с внутримышечным введением чистого ДМСО в дозах 0,6, 0,8 и 1,0 мг/кг.

После инъекции отмечалась агрессивность животных, визг от болезненного укола, как и прежде, степень беспокойства была в прямой зависимости от объема вещества. В дальнейшем в последних трех группах опытных крыс (150, 180 и 210 мг/кг) и в контрольных группах с ДМСО (0,6 мл) появилась отечность лапки, но каких-либо органических поражений не отмечалось, не было изъязвления в месте инъекции, хотя подвижность лапки была ограничена несколько дней.

Расчеты показали, что при внутримышечном введении 3% раствора комплекса ДМСО в дозах 0,6, 0,8 и 1,0 мг/кг  $\text{Cr}_2\text{VGe}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4\text{H}$  в ДМСО среднесмертельная доза составила 165 мг/кг,  $\text{LD}_{50}$  - 103 мг/кг,  $\text{LD}_{84}$  - 225 мг/кг. Это позволяет отнести соединение  $\text{Cr}_2\text{VGe}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4\text{H}$  к умеренно токсичным веществам  $\text{Cr}_2\text{VSe}_2\text{Ge}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  разряда. При этом параметры токсичности этого соединения приближаются к таковым для  $(\text{C}_6\text{F}_5)_4\text{Ge}_2\text{H}_2$ .

Для предварительного изучения токсичности препарата  $\text{Cr}_2\text{VSe}_2\text{Ge}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  в виде его раствора в ДМСО представлены эксперименты на 5 груп-

пах животных весом около 200 г в каждой группе. Препарат вводился внутримышечно в растворе ДМСО, в дозах 40 мг/кг, 80 мг/кг, 120 мг/кг, 160 мг/кг, 200 мг/кг. Летальные дозы, полученные методами Беренса и Кербера (табл.1, табл.2), составили,  $\text{LD}_{50}$  для самцов и самок крыс – 120,00 ± 11,958 мг/кг,  $\text{LD}_{16}$  для самцов и самок крыс – 87,00 мг/кг,  $\text{LD}_{84}$  для самцов и самок крыс – 152,00 мг/кг.

Гибель животных наступала в первые сутки после инъекции на фоне общего угнетения (движений, рефлексов, дыхания), что позволяет отнести препарат  $\text{Cr}_2\text{VSe}_2\text{Ge}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  к 4-й степени малотоксичных веществ по классификации Hodge и Sterner. Следует отметить, что замена серы на селен в халькогенидных комплексах  $\text{Cr}_2\text{VSe}_2\text{Ge}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  и  $\text{Cr}_2\text{VSe}_2\text{Ge}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  ведет к значительному увеличению токсичности.

**Заключение.** На сегодняшний день позитивные лекарственные свойства металлоорганических соединений германия подтверждены множеством исследований, дальнейшее изучение методов синтеза, физико-химических и фармакологических свойств этих соединений, является перспективной задачей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кадомецва А.В.* Фундаментальные аспекты разработки противоопухолевого препарата направленного действия. Всероссийский молодежный форум с международным участием «Неделя науки-2017», Ставрополь. 2017; 491-492.
2. *Кучеренко М.Е., Бабенюк Ю.Д., Васильев О.М.* Біохімія, Київ, 2002; 480.
3. *Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э.* Координационные соединения германия (IV) с анионами лимонной, винной и ксиларовой кислот. 2015; 148.
4. *Пятницкий И.В.* Комплексные соединения металлов с оксикислотами. 1963; 32(1): 93-119.
5. *Porlanova R., Lajunen L.H.J.* Critical evaluation of stability constants for  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acid complexes with protons and metal ions and the accompanying enthalpy changes. Part II. Aliphatic 2-hydroxycarboxylic acids. *Pure Appl. Chem.* 2003; 75(4): 495-540.
6. *Назаренко В.А.* Аналитическая химия германия. Наука; 1973, 262с.
7. *Юшкова В.В., Вахрин А.С.* и др. Материалы по обоснованию ПДК тетрафторида германия в воздухе рабочей зоны. Ангарск, 2022с.
8. *Кадомецва А.В., Об'едков 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; 89(11): С. 1428-1437 (Kadomtseva 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; 89(11): С. 1797-1800. DOI: 10.1134/S1070427216110100).
9. *Кадомецва А.В., Об'едков 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; 54(10): 1027-1032 (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; 54(10): 971-976. DOI: 10.1134/S0020168518100084).
10. *Кадомецва А.В., Об'едков А.М.* Восстановление  $\text{GeCl}_4$  в присутствии катализатора на основе модифицированного  $\text{NiCl}_2$ . *Неорганические материалы.* 2017; 53(12):1342-1350. DOI: 10.7868/S0020337X17120144 (Kadomtseva, A. V., Ob'edkov, A. M. Reduction of  $\text{GeCl}_4$  in the Presence of a Catalyst based on Modified  $\text{NiCl}_2$ . *Inorganic Materials.* 2017; 53(12):1312-1320. DOI: 10.1134/S0020168517120056).
11. *Красникова О.В., Гордцево А.С., Конторщикова К.Н., Крылов В.Н., Сазанов А.И.* Изменение параметров ИК-спектров биологических тканей животных-опухоленосителей на фоне совместного введения доксорубина и озона. *Современные технологии в медицине.* 2011; 3: 83-87.
12. *Красникова О.В., Гордцево А.С., Крылов В.Н.* Изменение ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей на фоне введения биологически активных добавок. *Современные технологии в медицине.* 2011; 4: 18-13. Красникова О.В., Гордцево А.С., Конторщикова К.Н., Крылов В.Н., Сазанов А.И. Изменение параметров ИК-спектров плазмы крови животных – опухоленосителей на фоне совместного введения доксорубина и озона. *Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.* 2011; 5(1):105-109.
13. *Zhanovich I.V., Lineva A.N., Lataeva V.N., Novotortsev V.M., Eremenko I.L., Struchkov YU.T.* Molecular structure and magnetic properties of the heteronuclear complex  $\text{CP2VTE2GE2(C6F5)4}$ . *Russian journal of inorganic chemistry.* 1999; 44(7): 1056-1059.
14. *Еременко И.Л., Стручков Ю.Т., Жданович И.В., Панкратов Л.В., Бочкарев М.Н., Латяева В.Н., Линева А.Н.* Молекулярная структура комплекса  $\text{CP2VSGE(C6F5)2SGE(C6F5)2}$ . *Журнал неорганической химии.* 1996; 41(6): 1028-1031.
15. *Кадомецва А.В., Об'едков А.М., Семенов Н.М., Каверин Б.С., Кремлев К.В., Гусев С.А., Юнин П.А.* Comparative analysis of catalysts for obtaining germanium by hydrogen reduction of the tetrachloride germanium. *Inorganic Materials.* 2018, 54 (10), 971-976 (DOI: 10.1134 / S0020168518100084).
16. *Кадомецва А.В., Об'едков А.М., Семенов Н.М., Каверин Б.С., Кремлев К.В., Гусев С.А., Юнин П.А.* Comparative analysis of catalysts for obtaining germanium by hydrogen reduction of the tetrachloride germanium. *Inorganic Materials.* 2018, 54 (10), 971-976 (DOI: 10.1134 / S0020168518100084).

## REFERENCES:

1. *Kadomtseva A.V.* Fundamental aspects of the development of anticancer drugs with directed action. All-Russian youth forum with international participation "Week of science-2017", Stavropol, 2017, 491-492 (in Russian).
2. *Kucherenko M.Ye., Babenyuk Yu.D., Vasilev O.M.* *Biokhimiya*, Kiev, 2002, 480 (in Russian).
3. *Seifullina I.I., Martsinko E.E.* Coordination compounds of germanium (IV) with anions of citric, tartaric and xylar acids. 2015, 148 (in Russian).
4. *Pyatnitsky I.V.* Complex compounds of metals with oxy-acids. 1963, 32 (1), 93-119 (in Russian).
5. *Porlanova R., Lajunen L.H.J.* Critical evaluation of stability constants for  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acid complexes with protons and metal ions and the accompanying enthalpy changes. Part II. Aliphatic 2-hydroxycarboxylic acids. *Pure Appl. Chem.* 2003, 75(4), 495-540.
6. *Nazarenko V.A.* Analytical chemistry of germanium, Science, 1973, 262 p (in Russian).
7. *Yushkov V.V., Vakhnin A.S.* etc. Materials to substantiate of the MAC of germanium tetrafluoride in the air of the working area. Angarsk, 2003, 22 p (in Russian).
8. *Kadomtseva A.V., Ob'edkov A.M., Semenov N.M., Kaverin B.S., Gusev S.A.* Preparation and study of influence of the catalyst based on ash microspheres coated with pyrolytic tungsten on the process of obtaining metallic germanium. *Journal of Applied Chemistry.* 2016, 89 (11), 1797-1805 (DOI: 10.1134 / S1070427216110100).
9. *Kadomtseva A.V., Ob'edkov A.M., Semenov N.M., Kaverin B.S., Kremlev K.V., Gusev S.A., Yunin P.A.* Comparative analysis of catalysts for obtaining germanium by hydrogen reduction of the tetrachloride germanium. *Inorganic Materials.* 2018, 54 (10), 971-976 (DOI: 10.1134 / S0020168518100084).

- 10.** Kadomtseva A.V., Ob'edkov A.M. Reduction of germanium tetrachloride in the presence of a catalyst based on modified nickel chloride (II). *Inorganic Materials*. 2017, 53 (12), 1312-1318 (DOI: 10.1134/S0020168517120056).
- 11.** Krasnikova O.V., Gordetsov A.S., Kontorshchikova K.N., Krylov V.N., Sazanov A.I. Changes in the IR spectra of biological tissues of tumor-bearing animals under the joint introduction of doxorubicin and ozone. *Modern technologies in medicine*. 2011, 3, 83-87 (in Russian).
- 12.** Krasnikova O.V., Gordetsov A.S., Krylov V.N. Changes in the IR spectra of blood plasma of tumor-bearing animals under the introduction of biologically active additives. *Modern technologies in medicine*. 2011, 4, 18-21 (in Russian).
- 13.** Krasnikova O.V., Gordetsov A.S., Kontorshchikova K.N., Krylov V.N., Sazanov A.I. Changes in the IR spectra of biological tissues of tumor-bearing animals under the joint introduction of doxorubicin and ozone. *Bulletin of N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University*. 2011, 5 (1), 105-109 (in Russian).
- 14.** Zhdanovich I.V., Lineva A.N., Latyaeva V.N., Novotortsev V.M., Eremenko I.L., Struchkov Yu.T. Molecular structure and magnetic properties of heteronuclear complex  $CP_2VTE_2GE_2(C_6F_5)$  *Russian journal of inorganic chemistry*. 1999, 44 (7), 1056-1059 (in Russian).
- 15.** Eremenko I.L., Struchkov Yu.T., Zhdanovich I.V., Pankratov L.V., Bochkarev M.N., Latyaeva V.N., Lineva A.N. The molecular structure of the complex  $CP_2VSGE(C_6F_5)_2SGE(C_6F_5)$  *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 1996, 41 (6), 1028-1031 (in Russian).

*A.V. Kadomtseva, I.V. Zhdanovich, M.S. Piskunova, A.N. Lineva, A.N. Novikova, P.A. Loginov*

## ASSESSMENT OF TOXICITY OF GERMANIUM COORDINATION COMPOUNDS

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603950, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The synthesis of biologically active coordination compounds and the design on their basis of effective pharmacological preparations is currently the promising area. This paper presents the results of the toxicological studies on digermanium and its complex derivatives. It should be noted that the positive medical properties of organometallic compounds of germanium are confirmed by numerous studies, therefore, the development of the methods of synthesis, as well as investigations of physicochemical and pharmacological properties of these compounds are at the center of attention.

**Keywords:** *toxicological studies, coordination compounds of germanium, organometallic, ferrocene compounds, biological action.*

Переработанный материал поступил в редакцию 12.03.2019 г.

