

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ГЕРМАНІОРОГАНІЧНИХ СПОЛУК

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
Луганський державний медичний університет

Тридцять другий елемент періодичної системи хімічних елементів, відкритий ще в 1886 р. К. Вінклером і названий на честь його країни германієм, є одним з представників рідких дорогоцінних металів.

Виявлена в 1968 р. К. Асаї протипухлинна активність 2-карбоксіетилгермсесквіоксану послужила відправною точкою численних досліджень у галузі синтезу та вивчення біологічної активності органічних сполук цього металу [1].

Сьогодні синтезовано безліч германієорганічних сполук різної хімічної структури, що володіють широким спектром фармакологічної активності, серед яких найбільш відомими, на думку Е. Я. Лукевиця [1], є класи герматранів, гер-

моканив, гермсесквіоксанів, спіроциклічних сполук та органілгерманів (рисунок).

Органічні сполуки германію найбільш вивчені стосовно їх протипухлинних властивостей. Так, антиканцерогенну активність 2-карбоксиміоїлетилгерматранів експериментально доведено на мишах з асцитною пухлиною Ерліха, а гермоканив — на моделі щепленої саркоми [2]. Значну цитотоксичну дію спірогерманію виявлено в дослідях *in vitro* та *in vivo* щодо різних видів пухлин людини [3]. Разом з тим слід зазначити, що наведені в літературі [1] дані про ефективність застосування цього препарату у хворих із різними формами і локалізацією раку суперечливі. Тим часом застосування спірогерманію у ви-

падках за давньої карциноми яєчників, раку молочної залози і меланоми реалізується вираженим терапевтичним ефектом [4], у тому числі й антиметастатичною дією дозою 150 мг на добу [5].

Іноземними авторами у численних дослідженнях [6–8] вивчено протипухлинну активність похідних германію сесквіоксанового типу. Зокрема, в експерименті встановлено, що сполуки типу карбоксіетилгермсесквіоксану збільшують не тільки виживаність мишей з асцитом Ерліха, але й продовжують термін їх життя. Крім того, ці сполуки є ефективними при їх застосуванні на моделях аденокарциноми легень, пухлині Льюїса, саркоми 180 [9], що реалізується антиметастатичним ефектом [10]. Важ-

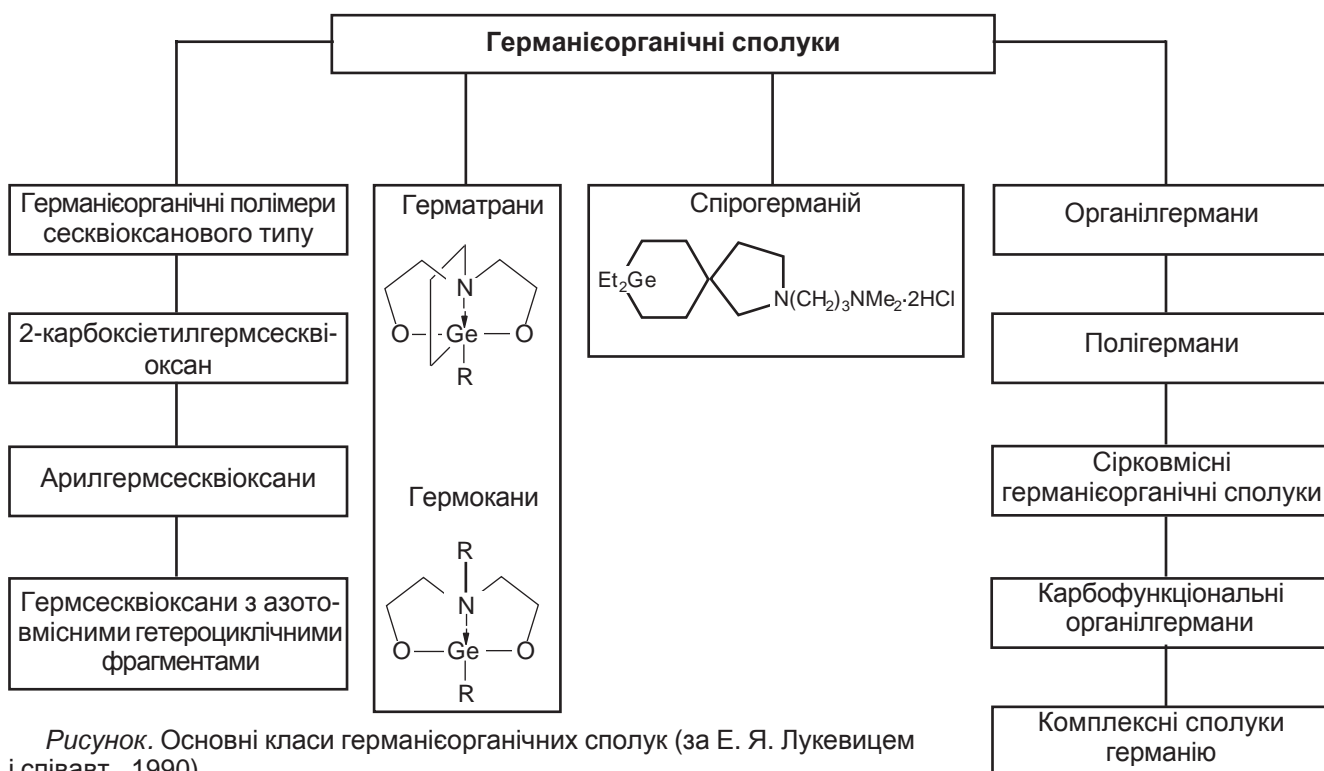


Рисунок. Основні класи германієорганічних сполук (за Е. Я. Лукевицем і співавт., 1990)



ливо підкреслити здатність карбоксіетилгермсесквіоксану пригнічувати перебіг карциногенезу в печінці, щитоподібній залозі, сечовому міхурі [11], а також підсилювати дію протипухлинних засобів різної хімічної будови, зокрема блеоміцину, 5-фторурацилу і цисплатину [12].

Про перспективність пошуку протипухлинних препаратів серед комплексних сполук германію наголошено в роботі [13]. Дійсно, фармакологічне вивчення комплексів складу $[Et\alpha_5-(C_6H_5)_5C_5]_2 Ge(II)$ і $[Et\alpha_5-(C_6H_5CH_2)_5C_5]_2 Ge(II)$ показало, що сполуки мають антибластомну дію. Це дозволило авторам [14] запропонувати їх у якості органометалевих цитостатиків. Крім того, у сесквітіанів, які являють собою сірковмісні ізоструктурні аналоги карбофункціональних германієорганічних сполук, також виявлено протипухлинні властивості, що реалізується підвищенням активності натуральних кілерів й антиметастатичним ефектом [15].

Результати вивчення впливу германієорганічних сполук на центральну нервову систему свідчать про те, що більшість досліджуваних сполук виявляють нейротропну дію депремуючого типу. Так, у дослідженнях, проведених українськими фармакологами на моделі піротоксин-індукованого кіндлінгу у щурів, встановлено виражену протисудомну активність комплексної сполуки германію з бурштиноювою кислотою (МІГУ-3), в основі нейротропного ефекту якої, імовірно, лежить ГАМК-ергічний механізм [16]. Крім того, експериментально доведено пригнічувальний вплив координаційних сполук германію з нікотиновою, бурштиноювою кислотами і нікотинамідом (МІГУ-1, 3, 2 відповідно) на спонтанну рухову активність тварин, встановлені транквілізуюча дія та ноотропні властивості, виявлений чіткий синергізм із відо-

мими депремуючими (гексенал, діазепам) і антагонізм — зі збудливими (кофеїн, фенамін) засобами середньотерапевтичними дозами, а також досліджено прискорення формування захисного рефлексу [17–19].

Отримано цікаві дані про вплив 1-адамантилгерматрану на характер перебігу гіпоксичної гіпоксії. Ця сполука дозою 50 мг/кг продовжує життя тварин в умовах гострого дефіциту кисню на 73,8 %, а дозою 100–200 мг/кг антигіпоксанти властивості реалізуються і на моделі гіпобаричної гіпоксії шляхом збільшення тривалості життя дослідних тварин порівняно з контролем у 4–9 разів, а також виживаності щурів на висоті 10 тис. м — на 12–40 % [20].

Помірну антигіпоксичну активність встановлено також у спіроциклічного гермокрану та 1-гідроксигерматрану, що дозою 5 мг/кг наближається до дії антигіпоксанта мексаміну [21].

Разом з тим необхідно зазначити, що існуючі в літературі дані про вплив гермсесквіоксанів на перебіг гіпоксії суперечливі. Одні автори [22] експериментально доводять пригнічувальну дію цих сполук на активність ферментів дихального ланцюга (цитохром-С-оксидази, NADH-цитохром-С-редуктази, сукцинат-цитохром-С-редуктази). Інші [23] відзначають підвищення активності зазначених ферментів на фоні їх застосування в клінічних умовах.

У деяких роботах вказано на знеболювальну дію карбоксіетилгермсесквіоксану, яка реалізується за участі ендогенних опіоїдів шляхом пригнічення енкефалінергічних ферментів, підсилюючи, таким чином, дію морфіну. Підтвердженням зазначеного механізму анальгезуючої дії сполуки служать результати дослідження, згідно з якими ефект препарату цілком усувається антагоністом наркотичних ана-

гетиків — налоксоном [24]. Встановлено також здатність карбоксіетилгермсесквіоксану індукувати продукцію ендогенних амфетамінів [25].

Германієорганічні сполуки є об'єктом пильного вивчення їх імуномодуючих властивостей. Показано, що залежно від хімічної будови, доз і шляхів введення ці препарати можуть володіти або імуностимулювальною дією за допомогою індукції γ -інтерферону, який бере участь в імунокорекції Т-клітин, натуральних кілерів і макрофагів [26; 27], або імуносупресивним ефектом за рахунок здатності до пригнічення процесу синтезу антитіл [28].

Українськими авторами отримані цікаві дані при вивченні фармакологічної активності хімічно модифікованого ліпополісахариду, виділеного з рослини *Ralstonia solanacearum*, який значною мірою втрачає токсичність внаслідок реакції комплексоутворення з діоксидом германію при одночасному збереженні його імуномодуючої активності, зокрема здатності індукувати продукцію γ -інтерферону [29].

Виявлена здатність монотамінолігандних оксіетилідендифосфонатів германію виступати як у ролі ефекторів індукційних ферментів α -галактозидази і α -N-ацетилгалактозамінідази, так і в ролі інгібіторів металоферменту — колагенази [30].

Встановлено противірусні властивості германієорганічних сполук щодо вірусів грипу, вірусу простого герпесу HSV-1 [21; 31].

Іноземними авторами виявлено радіозахисні ефекти герматіазолідинів [32], а при вивченні радіопротекторних ефектів комплексу германію з D-фруктозою показано, що водний розчин цієї сполуки має захисну дію при введенні мишам, опроміненим рентгенівськими променями [1].



Значну увагу фармакологи приділяють вивченню гіпотензивних властивостей карбоксіетилгермсесквіоксану. Так, у досліджах на щурах встановлено здатність сполуки, її солей та амідів знижувати кров'яний тиск у гіпертензивних щурів лінії SHR, не проявляючи ефекту у нормотензивних щурів лінії Вістар. Виходячи з цього, відмічено перспективність дослідження карбоксіетилгермсесквіоксану в якості гіпотензивного лікарського засобу [33]. Крім того, виявлено пригнічувальну дію 1-етокси, 1-ізопрокси- і 1-оксигерматранів на агрегацію тромбоцитів дозами 10^{-3} – 10^{-9} моль/л [21], а також відзначено стабілізуючий вплив карбоксіетилгермсесквіоксану на судини дна ока [34].

Досить докладно вивчено вплив германієорганічних сполук на морфогенез тканин, зокрема отримані цікаві дані про позитивний вплив карбоксіетилгермсесквіоксану на мінералізацію кісток і високу терапевтичну ефективність сполуки на експериментальній моделі остеопорозу у щурів [35]. Причому автори [36] припускають, що дефіциту германію приділяється важлива роль у патогенезі захворювань кісткової тканини.

Встановлено, що координаційні сполуки германію з біологічно активними органічними кислотами проявляють достатньо виражену карієспрофілактичну дію. Це пов'язано з регульовальним впливом германію на фосфорно-кальцієвий обмін і проникненням речовин, зв'язаних з органічними кислотами у твердій тканині зуба, зокрема емаль, на значну глибину, що сприяє поліпшенню процесу демінералізації. Так, використання оксіетилідендифосфонатодигідроксогерманату кальцію у складі ціанакрилатного зубного лаку МК-2, а також з питною водою забезпечує високу карієсостатичну дію сполуки [37].

При вивченні впливу 1-ізопроксигерматрану на проліферативно-репаративну функцію сполучної тканини встановлено стимулювальний ефект цієї сполуки, що проявляється значним збільшенням вмісту в клітинах нуклеїнових кислот, колагену (оксипроліну), глікопротеїдів (в т. ч. глікозаміногліканів) на фоні високої біосинтетичної активності [38]. В окремих роботах [39] показано здатність карбоксіетилгермсесквіоксану пригнічувати амілоїдоз у мишей, а також чинити антиоксидантну дію, яка реалізується шляхом підвищення активності глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази і каталази [40], що, імовірно, обумовлено наявністю антиокисних властивостей у металевого германію [41].

В основі виявлених гепатопротекторних властивостей германієорганічних сполук лежить їх здатність пригнічувати пероксидацію ліпідів з одночасною активацією антирадикального захисту організму, нормалізацією співвідношення холестерин/фосфоліпіди і зниженням такого легко- і важкоокислювальних фракцій фосфоліпідів на експериментальній моделі гепатиту [42–45], що зрештою сприяє нормалізації субфракційного складу плазми крові [46; 47].

При вивченні протизапальної активності германієорганічних сполук виявлено синергізм карбоксіетилгермсесквіоксану з глюкокортикоїдами [48].

Спірогерманій запропонований авторами як антималярійний препарат, що є достатньо ефективним щодо резистентних видів *P. Falciparum* [49].

Германій виявлений у багатьох рослин (женьшень, алое, камфорний лавр, часник, томати та ін.). Сьогодні вчені не виключають, що германій може виступати в якості самостійного біомікроелементу [50]. Російськими фармакологами розроблено вітамінний комплекс «Гермавіт», що зареєстрова-

ний МОЗ Російської Федерації як біологічно активна добавка з антиоксидантними властивостями.

Дані про побічні ефекти і токсичність германієорганічних сполук суперечливі. З одного боку, в літературі описаний симптомокомплекс так званого «германієвого сп'яніння», що проявляється гіпопротеїнемією, азотемією, анемією, молочним ацидозом, атаксією, парестезією кінцівок, дизартрією, блюванням, анорексією, нейро- і міопатією, зниженням маси тіла і порушенням функції нирок з переважним нагромадженням металу у волоссі та нігтях [22; 51; 52]. З другого боку — відзначено низьку токсичність окремих класів ГОС (герматрани, гермсесквіоксани) [2; 53], LD_{50} яких становить 1500 мг/кг та вище [6], що може бути пов'язано з інтенсивністю процесів їх біотрансформації та елімінації [54]. За ступенем токсичності координаційні сполуки германію з біолігандами залічені до малотоксичних [55].

Узагальнюючи аналіз даних літератури, слід зазначити широкий спектр біологічної активності германієорганічних сполук. Так, численні органічні, в тому числі комплексні сполуки германію володіють нейротропними, анальгезуючими, гіпотензивними, гепатопротекторними, протівірусними, антималярійними, антирадіаційними, антиоксидантними, протизапальними властивостями. Багаторічні експериментальні дослідження і клінічні випробування доводять ефективність германієорганічних сполук у широкому діапазоні різних патологій, включаючи злоякісні новоутворення, артрит, остеопороз та ін. Великий інтерес становлять антигіпоксантні властивості органілгерманів, що демонструють ефективність використання герматранів при різних видах гіпоксичних станів. При цьому представники різних класів герма-



ніеорганічних сполук відрізняються низькою токсичністю для теплокровних, що є їх безсумнівною перевагою перед більшістю синтетичних сучасних лікарських препаратів. А це означає, що вивчення фармакологічної активності відомих і синтезованих біогерманіеорганічних сполук є перспективним напрямком створення ефективних і безпечних лікарських препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Биологическая активность соединений германия* / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов. — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.
2. *Gerber G., Leonard A.* Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of germanium compounds // *Mutat Res.* — 1997. — Vol. 387, N 3. — P. 141-146
3. *Slavik M., Blanc O., Davis J.* Spirogermanium: a new investigational drug of novel structure and lack of bone marrow toxicity // *Invest New Drugs.* — 1983. — Vol. 1, N 3. — P. 225-234.
4. *Eisenhauer E., Kerr I., Bodurtha A.* A phase II study of spirogermanium in patients with metastatic malignant melanoma. An NCI Canada Clinical Trials Group Study // *Invest New Drugs.* — 1985. — Vol. 3, N 3. — P. 303-305.
5. *Legha S. S., Ajani J. A., Bodey G. P.* Phase I study of spirogermanium given daily // *J. Clin. Oncol.* — 1983. — Vol. 1, N 5. — P. 331-336.
6. *Игнатенко М. А.* Противоопухолевая активность кремний- и германийорганических соединений // *Хим.-фармацевт. журнал.* — 1987. — Т. 21, № 4. — С. 402-408.
7. *Sato I., Yuan B., Nishimura T.* Inhibition of tumor growth and metastasis in association with modification of immune response by novel organic germanium compounds // *J. Biol. Response Mod.* — 1985. — Vol. 4, N 2. — P. 159-168.
8. *Suzuki F.* Antitumor activity of Ge-132, a new organogermanium compound, in mice is expressed through the functions of macrophages and T lymphocytes // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1985. — Vol. 12, N 7. — P. 1445-1452
9. *Fukazawa H., Ohashi Y., Sekiyama S.* Multidisciplinary treatment of head and neck cancer using BCG, OK-432, and GE-132 as biologic response modifiers // *Head Neck.* — 1994. — Vol. 16, N 1. — P. 30-38.
10. *Song W. S.* Experimental study on prevention of the colorectal cancer by China medical stone and the organogermanium compound // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 1993. — Vol. 27, N 5. — P. 286-289.
11. *Jao S, Lee W, Ho Y.* Effect of germanium on 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal cancer in rats // *Dis Colon Rectum.* — 1990. — Vol. 33, N 2. — P. 99-104.
12. *Hill B., Bellamy A., Metcalfe S.* Identification of synergistic combinations of spirogermanium with 5-fluorouracil or cisplatin using a range of human tumour cell lines in vitro // *Invest New Drugs.* — 1984. — Vol. 2, N 1. — P. 29-33.
13. *Kopf-Maier P.* Cytostatic non-platinum metal complexes: new perspectives for the treatment of cancer? // *Naturwissenschaften.* — 1987. — Vol. 74, N 8. — P. 374-382.
14. *Элементоорганические производные фурана. Синтез и биологическая активность производных 5-триметилгермил-фурфуриленгидразона* / Э. Я. Лукевиц, Л. М. Игнатович, А. А. Зидермане, А. Ж. Дауварте // *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.* — 1984. — № 4. — С. 483-486.
15. *Sato I., Nishimura T., Kakimoto N.* Prevention of pulmonary metastasis of Lewis lung carcinoma and activation of murine macrophages by a novel organic germanium compound, PCAGeS // *J. Biol. Response Mod.* — 1988. — Vol. 7, N 1. — P. 1-5.
16. *Антоненко П. Б.* Протисудомні ефекти нового похідного германію (МІГУ-3) за умов хімічного кіндлінгу в експериментальних тварин // *Одес. мед. журнал.* — 1998. — № 1 (45). — С. 3-4.
17. *Кресюн В. Й., Годован В. В., Антоненко П. Б.* Фармакологічний аналіз нової сполуки германію — МІГУ-3 // *Лекарства — человеку: Матер. науч.-практ. конф. — Харьков, 2001.* — Т. 15, № 1-2. — С. 29-30.
18. *Координаційна сполука діоксиду германію з янтарною кислотою, яка володіє анксиолітичною дією* / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован, П. Б. Антоненко. — Декларційний патент на винахід. Україна. — 2000. — № 31846 А.
19. *Кресюн В. Й., Шандра О. А., Антоненко П. Б.* Вплив нових похідних германію на формування умовної реакції активного уникнення // *Одес. мед. журнал.* — 1998. — № 3 (47). — С. 40-41.
20. *Лукевиц Э. Я., Германе С. К., Трушуле М. А.* Нейротропная активность германийорганических производных адамантанов и азотсодержащих гетероциклов // *Хим.-фарм. журнал.* — 1987. — Т. 21, № 9. — С. 1070-1074.
21. *Хромова Н. Ю., Гар Т. К., Миронов В. Ф.* Герматраны и их аналоги. — М.: НИИТЭХИМ, 1985. — 33 с.
22. *Higuchi I., Takahashi K., Nakahara K.* Experimental germanium myopathy // *Acta Neuropathol.* — 1991. — Vol. 82, N 1. — P. P55-59.
23. *Long Q. C., Zeng G. X., Zhao X. L.* Pharmacokinetics of germanium after po beta-carboxyethylgermanium sesquioxide in 24 Chinese volunteers // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* — 1996. — Vol. 17, N 5. — P. 415-418.
24. *Hachisu M., Takahashi H., Koeda T.* Analgesic effect of novel organogermanium compound, GE-132 // *Pharmacobiodyn.* — 1983. — Vol. 6, N 11. — P. 814-820.
25. *Ho C. C., Chern Y. F., Lin M. T.* Effects of organogermanium compound 2-carboxyethyl germanium sesquioxide on cardiovascular function and motor activity in rats // *Pharmacology.* — 1990. — Vol. 41, N 5. — P. 286-291.
26. *Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А.* Иммунофармакология микроэлементов. — М.: КМК, 2000. — 537 с.
27. *Kirillicheva G. B., Baturina I. G., Mit'kin V. V.* The characteristics of the action of the immunomodulator MOP-35 on macrophage 5'-nucleotidase activity depending on the time of day // *Bull. Eksp. Biol. Med.* — 1992. — Vol. 114, N 11. — P. 525-527.
28. *Di Martino M. J., Lee J. C., Badger A. M.* Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1986. — Vol. 236, N 1. — P. 103-110.
29. *Varbanets L. D., Seifullina I. I., Rybalko S. L.* The biological activity of a lipopolysaccharide from *Ralstonia solanacearum* ICMP 7859 and of its modified derivative // *Mikrobiol. Z.* — 1998. — Vol. 60, N 4. — P. 80-87.
30. *Влияние координационных соединений германия на синтез и активность ферментов* / И. И. Сейфулліна, Е. Э. Марцинко, О. А. Батракова и др. // *Мікробіол. журнал.* — 2002. — Т. 64, № 7. — С. 3-11.
31. *Ishiwata Y., Yokochi S., Suzuki E.* Effects of proxigermanium on interferon production and 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the lung of influenza virus-infected mice and in virus-infected human peripheral blood mononuclear cell cultures // *Arzneimittelforschung.* — 1990. — Vol. 40, N 8. — P. 896-899.
32. *Vos O., Budke L., Fatome M.* Radioprotection by thiazolidines at the cellular level // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* — 1981. — Vol. 39, N 3. — P. 291-296.
33. *Asai K., Tomizawa S., Sato R.* Effects of organic germanium compound on spontaneously hypertensive rats // *Rep. Asai Germanium Res. Inst.* — 1972. — N 1. — P. 21-23.
34. *Unakar N., Tsui J., Johnson M.* Effect of pretreatment of germanium-132 on Na(+)-K(+)-ATPase and galactose cataracts // *Curr Eye Res.* — 1997. — Vol. 16, N 8. — P. 832-837.



35. Fujii A., Kuboyama N., Yamane J. Effect of organic germanium compound (Ge-132) on experimental osteoporosis in rats // *Gen. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 24, N 6. — P. 1527-1532.
36. Peng X., Lingxia Z., Schrauzer G. Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000. — Vol. 77, N 3. — P. 193-197.
37. Медико-біологічні аспекти застосування комплексів германію (IV) / І. І. Сейфулліна, Т. П. Баталова, В. І. Кресюн, А. А. Бас // Тез. докл. XVIII Чугаєвського засідання по хімії координаційних сполучень. — М., 1996. — 110 с.
38. Мансурова Л. А. Вплив ізопроксилартрану та ізопроксигерматрану на проліферативну-репаративну функцію сполучної тканини // Докл. АН СРСР. — 1982. — Т. 262. — № 6. — С. 1505-1506.
39. Suzuki T., Ishikawa S., Motoyama T. Suppression and acceleration of experimental amyloidosis in mouse model // *Acta Pathol. Jpn.* — 1980. — Vol. 30, N 4. — P. 557-564.
40. Xie W., Chen X., Yang K. Effects of selenium and germanium on lipid peroxidation in rats fed with low-selenium grain // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 1996. — Vol. 30, N 2. — P. 88-90.
41. Yiin S. J., Lin T. H. Effects of metallic antioxidants on cadmium-catalyzed peroxidation of arachidonic acid // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 1998. — Vol. 28, N 1. — P. 43-50.
42. Годован В. В., Сейфулліна І. І. Координаційні сполуки германію як нові гепатопротекторні засоби // Одес. мед. журнал. — 1997. — № 1. — С. 10-12.
43. Годован В. В. Ефективність нових сполучень германію з біолигандами при експериментальній патології печини // Труды науч.-практ. конф. «Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации». — Полтава, 1995. — С. 201.
44. Кресюн В. В., Годован В. В., Сейфулліна І. І. К фармакології нових сполучень германію з біолигандами // Праці наук. конф. «Школа академіка О. І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи». — К., 1994. — С. 56.
45. Кресюн В. В., Годован В. В. К механізму гепатопротекторного дії координаційних сполучень германію // Наук. записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання: Щорічник. — К., 1997. — Вип. 1. — Ч. 1. — С. 143-145.
46. Андронов Д. Ю., Годован В. В. Використання лазерної кореляційної спектроскопії при експериментальній патології печини // Труды IV науч.-практ. конф. «Современные достижения валеологии и спортивной медицины». — К., 1997. — С. 6.
47. Бажора Ю. І., Кресюн В. І., Годован В. В. Лазерна кореляційна спектроскопія при експериментальній патології печини: Інформ. листок № 287-96. — Одеса: ЦНТЭИ, 1996. — 2 с.
48. Pronai L., Arimori S. Decreased plasma superoxide scavenging activity in immunological disorders — carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as a promoter of prednisolone // *Biotherapy.* — 1992. — Vol. 4, N 1. — P. 1-8.
49. Mrema J., Slavik M., Davis J. Spirogermanium: a new drug with antimalarial activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1983. — Vol. 21, N 4. — P. 167-171.
50. Hara S., Hayashi N., Hirano S. Determination of germanium in some plants and animals // *Z. Naturforsch.* — 1990. — Vol. 45, N 11-12. — P. 1250-1251.
51. Shamir M., Sprung C. Fatal multiple organ system dysfunction associated with germanium metal used in complementary therapy // *Harefuah.* — 1997. — Vol. 16, N 133. — P. 446-447.
52. Takeuchi A., Yoshizawa N., Oshima S. Nephrotoxicity of germanium compounds: report of a case and review of the literature // *Nephron.* — 1992. — Vol. 60, N 4. — P. 436-442.
53. Sanai T., Okuda S., Onoyama K. Chronic tubulointerstitial changes induced by germanium dioxide in comparison with carboxyethylgermanium sesquioxide // *Kidney Int.* — 1991. — Vol. 40, N 5. — P. 882-890.
54. Lin C. H., Chen T. J., Hsieh Y. L. Kinetics of germanium dioxide in rats // *Toxicology.* — 1999. — Vol. 15, N 132. — P. 147-153.
55. Годован В. В. Фармакологія гепатозащитного дії нових координаційних сполучень германію з біолигандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1998. — 16 с.

УДК 618.146-006-08

В. В. Степула, С. С. Степанов

МОЖЛИВОСТІ ХРОНОТЕРАПІЇ В КЛІНІЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Одним із шляхів підвищення ефективності та переносимості лікування є його хронокорекція (хронотерапія). Термін «хронотерапія» означає використання лікарських препаратів або впливів відповідно до певних біоритмів організму [1]. У живій природі найбільш чітко виражені ритми з періодом близько 24 год, названі Ф. Халбергом циркадіанними (лат. *circa* — близько, *dies* — день). Спільність добових циклів, їх-

ня універсальність, стабільність, висока стійкість і чітка закономірність дають підстави вважати 24-годинні ритми настільки ж фундаментальною властивістю живого, як генетичний код, а циркадіанну систему ритмів — порівняно за значущістю з нервовою й ендокринною системами [2].

Численні цикли організму людини, зокрема ритми станів і функцій ЦНС, системи аналізаторів і рухового апарату ко-

ри великих півкуль мозку мають добову періодичність. Виявлено добовий ритм поєднання фаз серцевого циклу і дихання. Циркадіанну ритмічність мають функції системи травлення, зокрема слиновиділення, секреторної діяльності підшлункової залози, синтетичної функції печінки, моторики шлунка. Добова динаміка характерна для основного обміну і пов'язаного з ним рівня тирозину, тиреоїдстимулю-

