

REFERENCES

1. Botabaev B.K. Complex rehabilitation of old and senile patients with different types of adentia. Thesis of MD degree, St.Pts, 2010. 225 p.
 2. Golikov O.S. Visit with purpose of dentition implants in patients of different age. *Stomatologichna implantatsiya. Osteointegratsiya*. Materials of the V Ukrain. Intern. Congress, 27-28 April 2012, Kyiv. p.169.
 3. Yermolayeva T.Ye., Nespryad'ko V.P., Lisjuk S.V. Analysis of occlusion of interrelation in patients with complete removable dentition. *Suchasnyy stan i aktual'ni problemi ortopedichnoi stomatologii*. Materials Intern research conference, Ivano-Frankivs'k, 12-13 may 2005. p. 23.
 4. Zablots'ky Ya.V. *Implantatsiya v nezhimnomu protezuvanni*. L'viv: Gal Dent, 2006. 156 p.
 5. Paraskevich V.A. *Dental'naya implantologiya: osnovy teorii i praktiki: monografiya*. Moscow, Meditsinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. p. 399.

6. Pavlenko A.V., Kolenko Yu.G., Pershukov A.A. Immediate dental implantation in non-standard clinical conditions. *Stomatologichna implantatsiya. Osteointegratsiya*. Materials of the V Ukrain. Intern. Congress, 27-28 April 2012, Kyiv. p. 75-77.
 7. Ugrin M.M. Peculiarities of dentition on implants in patients of different age with full adentia. *Implantologiya, Parodontologiya, Osteologiya* 2007; 3: 15-26.
 8. Diev E.V., Labunets V.A., Shnayder S.A., Dieva T.V. Actual problems of dental implantation in context of concept of oroviding complex implant service in Ukraine. *Innovatsii v stomatologii* 2014; 2: 72-77.
 9. *Nakaz MOZ Ukraïni №566 vid 23.11.2004 r. "Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoi dopomogi za special'nostyami "ortopedichna stomatologiya", "terapevtichna stomatologiya", "chirurgichna stomatologiya", "ortodontiya", "dityacha terapevtichna stomatologiya", "dityacha chirurgichna stomatologiya"*. Kyiv, 2004.

10. *Nakaz MOZ Ukraïni №507 vid 28.12.02 r. "Pro zatverdzhennya normativiv nadannya medichnoi dopomogi ta pokaznikiv yakosti medichnoi dopomogi"*. Kyiv, 2002.
 11. Nespryad'ko V.P., Kuts P.V. *Dental'na implantologiya: monografiya*. Kharkiv, Kontrast, 2009. 287 p.
 12. Labunets V.A., Grigorovich V.R. *Metodologichni aspekti unifikovanoi sistemi obliku, kontrolyu praci stomatologiv-ortopediv i zubnich technikiv v Ukraïni: metodichni rekomendatsii*, Odesa, 1999. 12 p.
 13. Diev E.V., Labunets V.A., Shnayder S.A., Dieva E.E. Peculiarities of statistic processing of chronometry data of measuring of prosthesis making term at norm of work of dentists. *Galits'kiy likars'ky visnyk* 2014; 4 (21): 107-109.

Поступила 16.11.2016
 Рецензент д-р мед. наук,
 проф. Ю. Г. Романова

УДК 615.2:546.289:541.452:546.56].099

Г. П. Паниотова¹, П. Б. Антоненко¹, В. В. Годован¹, І. Й. Сейфулліна² ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ — ГЕРМАНІЄВОЇ СОЛІ ДИФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ З ЦИНКОМ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615.2:546.289:541.452:546.56].099

Г. П. Паниотова¹, П. Б. Антоненко¹, В. В. Годован¹, І. Й. Сейфулліна² ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ — ГЕРМАНИЕВОЙ СОЛИ ДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЦИНКОМ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Целью данной работы было исследование токсикометрических характеристик нового биологически активного вещества — цинк-оксиэтилидендифосфонатогерманата (гермацина) в остром эксперименте при пероральном, подкожном и внутривентральном введении. Установлено, что гермацин принадлежит к малотоксичным соединениям (IV класс токсичности) при разном пути введения как у крыс, так и у мышей. Исследованное новое соединение германия выявило меньшую токсичность, чем аналогичное соединение германия, где вместо цинка в структуру включено купрум (медгерм). Достаточно небольшая токсичность гермацина свидетельствует о перспективности ее последующего доклинического исследования как потенциального лекарственного средства.

Ключевые слова: германий, цинк, оксиэтилидендифосфонат, нетоксичность.

UDC 615.2:546.289:541.452:546.56].099

G. P. Paniotova¹, P. B. Antonenko¹, V. V. Godovan¹, I. I. Seifullina² ACUTE TOXICITY OF NEW COORDINATING COMPOUND — GERMANIUM SALT OF DIPHOSPHONIC ACID WITH ZINC

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine

The aim of present work was to study the toxometric characteristics of a new biologically active compound — zinc-oxyethylidene diphosphonate germanium (germazin) in acute experiment after oral (or.), subcutaneous (s. c.) and intra-abdominal (i. a.) administration. It was established that germazin belongs to low-toxicity compounds (IV class toxicity) at any of the ways of administration both in rats and in mice. The calculated toxicity indexes of new germanium compound indicate that it does not possess a significant toxicity for humans. This conclusion can be drawn under the low values of LD₅₀, acute toxic effects of the zone and so on. The studied compound has shown lower toxicity comparatively to analogue germanium compound where zinc is replaced by copper (medgerm). For example, the LD₅₀ at i. a., s. c., and or. routes of administration new biological active compound were 47.24; 78.07 and 618.08 mg/kg versus 10.01; 11.54 and 372.59 mg/kg for medgerm. Relatively insignificant toxicity of germazin witnesses its good prospective for further pre-clinical researches as a promising medical agent.

Key words: germanium, zinc, oxyethylidene diphosphonate, non-toxicity.



Вступ

Серед сучасних методів створення нових лікарських препаратів чільне місце належить прицільному синтезу нових сполук із попередньо прогнозованою біологічною активністю. Одним із можливих шляхів такого синтезу є створення нової сполуки на основі координації метал-іона з біологічно активними лігандами. Речовини такого класу (комплексні, координаційні) — це складні сполуки, які містять прості, здатні до окремого існування сполуки. За умов координації до іона металу здатність до хімічних перетворень може збільшуватися або зменшуватися, але малоімовірно, що вона залишиться незмінною [1]. За таких умов сукупність біоефектів вихідних компонентів у складі координаційних сполук сприяє зменшенню токсичності та збільшенню біологічної активності іона металу щодо його неорганічної солі.

У даній роботі як метал було обрано германій — відомий мікроелемент [2]. Згідно з публікаціями останніх років, сполуки германію мають імуностимулювальну, протипухлинну, церебропротекторну активність тощо [3–5]. Протягом багатьох років співробітники кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету і кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова займаються синтезом і дослідженням біологічної активності низки сполук нового класу — координаційних сполук германію (з ніацином, нікотинамідом, магнієм тощо). Попередньо було встановлено, що новим сполукам властива гепато-, кардіопротекторна, протимікробна, седативна дія [6–9]. У публікаціях останніх років повідомляється про синтез цілої низки похідних германію з біолігандом оксіетилідендифосфоновою кислотою [10]. Введення другого металу до складу координаційної сполуки — це новий етап у

створенні зовсім інших біологічно активних речовин (БАР) у ряді комплексонів. Експериментально встановлено, що сполуці нового класу оксіетилідендифосфонатогерманатів з купрумом властива гепатопротекторна дія [11]. Останніми роками нашу увагу привернув протилежний купруму мікроелемент — цинк. Біологічне значення цинку, як і купруму, різноманітне і визначається тим, що він входить до складу понад 200 ензиматичних систем, що регулюють основні процеси обміну речовин, а цинковмісні ферменти належать до усіх 6 класів ферментів [12]. У взаємодії з ферментами, гормонами та вітамінами цинк значно впливає на фундаментальні життєві процеси: кровотворення, розмноження, ріст і розвиток організму, обмін вуглеводів, білків і жирів, окисно-відновні процеси, енергетичний обмін [13]. Він відіграє певну роль у підтримці мембранних структур. Наприклад, роль цинку як антиоксиданта полягає в тому, що він входить до складу активного центру ферментів антиоксидантної системи і, регулюючи метаболічні процеси в клітині, забезпечує руйнування ендоперекисів, утворених у процесі перекисного окиснення ліпідів [14]. Беззаперечно встановлено, що цинк є одним із найбільш поліфункціональних хімічних елементів в імунній системі [15]. Люди з недостатністю цинку зазвичай часто і довготривало хворіють на інфекційні хвороби [16]. Відомо, що цинковмісні препарати мають імуномодулюючу, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну дію [12]. Наведені дані стали підґрунтям створення нової БАР — цинк-оксіетилідендифосфонатогерманату (гермацин). На першому етапі дослідження біологічної активності нової сполуки вивчали її гостру токсичність. Тому мета даної роботи — дослідження токсикометричних характеристик нової БАР — гермацину в гострому експерименті за різних шляхів введення.

Матеріали та методи дослідження

Гостру токсичність нової БАР вивчали на 105 мишах-самцях лінії ISR масою 18–25 г і на 105 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Тварини утримувалися на звичайному водно-харчовому раціоні з вільним доступом до їжі та води. Досліди проводили згідно з вимогами GLP, методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [17].

На першому етапі дослідження проведено «пристрілювальну» серію, метою якої було встановлення меж токсичності нової БАР (n=3). На другому етапі проводили уточнення гострої токсичності в межах доз, що було встановлено на першому етапі (n=6). Водні розчини нової БАР вводили одноразово внутрішньоочеревинно (в/о), підшкірно (п/ш) і перорально (п/о). При цьому враховували об'єм розчину, що вводився, і шлях введення, вид тварини (щур або миша). Перорально сполуку вводили за допомогою шприца зі спеціальною насадкою, що унеможлиблює травматизацію стравоходу тварини.

Критерієм токсичності БАР, що вивчалася, був показник LD_{50} , який обчислювали за допомогою програми "BioStat 2008" (компанія AnalystSoft, США, 2012). Крім того, були обчислені такі показники токсичності нової БАР: $1/LD_{50}$ — обернена величина середньосмертельної дози (абсолютна токсичність), LD_{84}/LD_{16} — діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії), $1/(LD_{50} - S)$ — сумарний показник токсичності та S — функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) за формулою:

$$S = \left(\frac{LD_{84}}{LD_{50}} + \frac{LD_{50}}{LD_{16}} \right) : 2.$$

Розрахунок токсикометричних показників для людини проводили з використанням констант біологічної активності [18].



Таблиця 1

**Діапазон токсичних доз гермацину
у «пристрілювальній» серії досліджень, мг/кг**

Шлях введення БАР	Об'єкт дослідження	
	Миші	Щури
Внутрішньоочеревинний	150÷350	150÷450
Підшкірний	300÷500	250÷650
Пероральний	2500÷4000	2000÷8000

**Результати дослідження
та їх обговорення**

При проведенні першого етапу дослідження («пристрілювальна» серія) для БАР було встановлено верхні межі доз (100 % летальності) та нижні дози (0 % летальності), у яких має знаходитися LD_{50} (табл. 1).

Клінічна картина гострого отруєння розвивалася через різні проміжки часу, залежно від шляху введення, проте була чітка фазність — спочатку збудження, яке пізніше переходило в пригнічення. Збудження було більш вираженим при внутрішньоочеревинному введенні й розвивалося через 7 хв. При пероральному введенні збудження з'являлося пізніше — через 10–13 хв: миші та щури частіше міняли позу, обдивлялися на всі боки, їхні рухи були більш координованими, відзначалися тахіпноє і поверхневе дихання. Після фази збудження спостерігала-

ся фаза пригнічення, коли з'являлися загальмованість, пригнічення дихання, парези, фасцикуляції, тонічні судоми, що змінювалися на тоніко-клонічні судоми, спонтанне сечовипускання та дефекація. Усі ці прояви тривали без упину у тварин, що у подальшому загинули. Найрізкіше ці зміни виявлялися при внутрішньоочеревинному, менше — при пероральному введенні. Тварини гинули від різкого пригнічення дихання. Як правило, у більшості тварин смерть настала через 12–24 год після введення токсичних доз БАР. За результатами першої фази дослідження були обраховані межі токсичності нової БАР — від нижньої (0 % летальності) до верхньої (100 % летальності).

Метою другого етапу було визначення показників гострої токсичності нової БАР за різних шляхів її введення. Результати дослідження залежності загибелі тварин від шляху

введення і дози наведено на рис. 1 і 2, результати обчислення LD_{50} та інших показників — у табл. 2 і 3. Згідно з отриманими даними в умовах гострого експерименту і класифікацією К. К. Сидорова, нова сполука германію належить до IV класу токсичності, тобто до малотоксичних сполук. Причому належність до IV класу підтвердилася за різних шляхів введення — внутрішньоочеревинного, підшкірного і перорального, а також на обох видах лабораторних тварин. Тим часом пероральний шлях введення нової БАР мав нижчу токсичність, ніж інші шляхи, що свідчить про особливості фармакокінетики нової сполуки.

За даними літератури, аналогічна сполука медгерм, яка відрізняється від дослідженої БАР лише заміною цинку на мідь, виявляла більшу токсичність, ніж нова БАР. Наприклад, LD_{50} у медгерму була в 1,2–2,5 рази вищою, ніж у сполуки з цинком, за різних шляхів введення у мишей і в 1,7–6,8 разу у щурів.

Порівняння параметрів токсичності нової БАР за різних шляхів введення також показало певні відмінності між різними видами гризунів. Так, зона гострої токсичності була меншою у мишей — від 1,12 до 1,26 і більшою у щурів — від 1,93 до 2,98. Найменша широчина

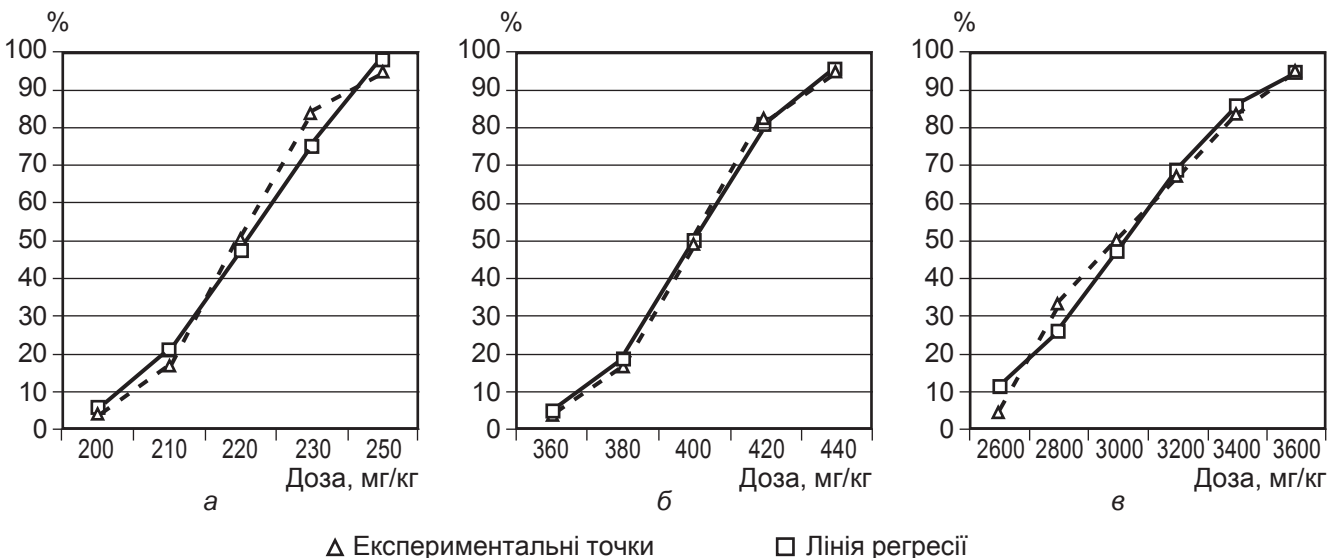


Рис. 1. Пробіт-аналіз летальних доз нової біологічно активної речовини у мишей за різних шляхів введення. На рис. 1, 2: а — внутрішньоочеревинний; б — підшкірний; в — пероральний

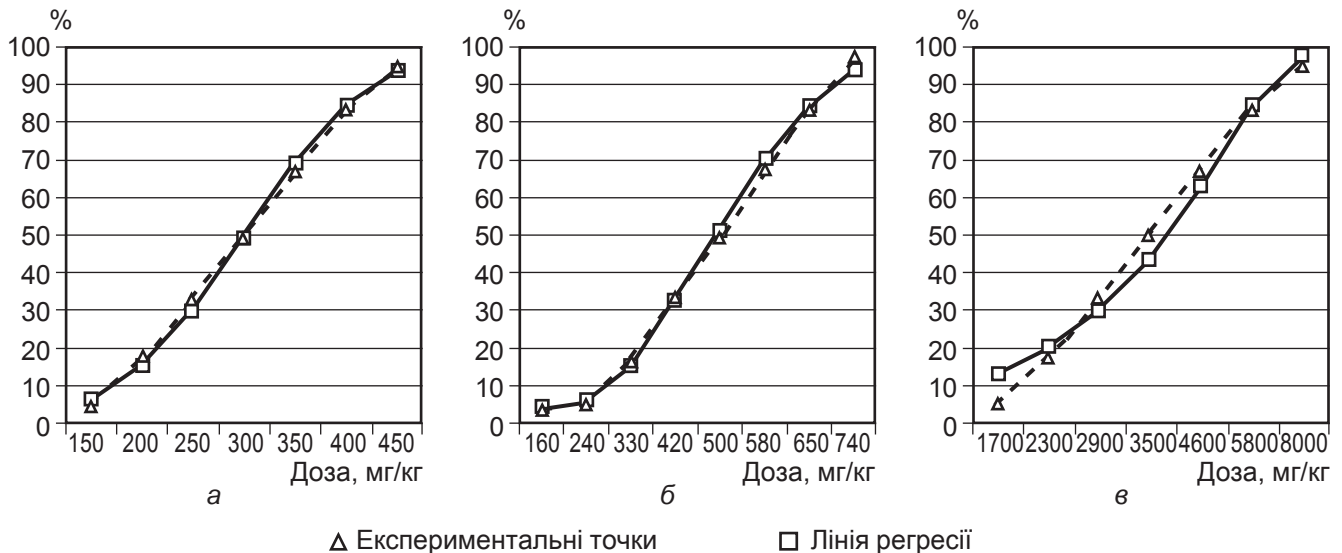


Рис. 2. Пробіт-аналіз летальних доз гермаціну у щурів за різних шляхів введення

та токсичності в обох видів лабораторних тварин спостерігалася при ін'єкційному введенні (в/о і п/ш), найбільша — при пероральному введенні. Зазначені розбіжності між щурами і мишами, скоріш за все, пов'язані з видовими відмінностями. За даними літератури, сполука медгерм мала приблизно таку ж зону гострої токсичності — від 2,57 до 1,11 у мишей і від 2,32 до 1,11 у щурів, що свідчить про подібність параметрів токсичності комплексних сполук германію з оксіетилідендифосфонатогерманатом і мікроелементами (цинк, купрум).

За даними варіабельності смертельних доз, яка дорівнює 1,06–1,12 (у мишей) і 1,39–1,74 (у щурів), нова БАР належить до сполук, що не становлять значної потенційної небезпеки виникнення і розвитку отруєння. Згідно з попередніми дослідженнями, аналогічний показник у сполуки медгерм дорівнював 1,25–1,05 (у мишей) і 1,53–1,05 (у щурів).

Результати обчислення варіабельності смертельних доз нової БАР зіставляються з показниками сумарної токсичності, яка дорівнювала 0,000331–0,004566 (у мишей) і 0,000255–0,003349 (у щурів). Показник сумарної токсичності медгерму становив 0,0004–0,0110 (у мишей) і 0,0004–0,0240 (у щурів). Таким чином, сумарна токсичність нової БАР була на порядок

меншою, ніж у попередньо дослідженої сполуки — медгерму.

Екстраполяція результатів, отриманих на моделях тварин, щодо токсичності нової БАР наведена у табл. 4. Обчислені показники токсичності нової сполуки германію свідчать про те, що вона не становить значної небезпеки для людини. Цього висновку можна дійти

завдяки низьким значенням показників LD_{50} , зони гострої токсичної дії тощо. Порівняння розрахункових результатів токсичності нової сполуки для людини з аналогічними даними раніше дослідженої сполуки — медгерму виявило меншу токсичність нової сполуки. Наприклад, LD_{50} при внутрішньоочеревинному, підшкірно-

Таблиця 2

Гостра токсичність гермаціну у мишей за різних шляхів введення, мг/кг

Показник	Шлях введення		
	Внутрішньоочеревинний	Підшкірний	Пероральний
LD_{50}	220,05	400,00	3025,27
Стандартна похибка LD_{50}	4,09	7,38	101,14
Нижня межа LD_{50}	212,85	384,43	2816,05
Верхня межа LD_{50}	228,92	415,57	3234,48
LD_{10}	203,91	371,62	2576,22
LD_{16}	207,67	377,86	2674,92
LD_{84}	234,35	422,14	3375,61
LD_{90}	238,11	428,38	3474,32
LD_{100}	241,02	433,21	3550,79
Абсолютна токсичність ($1/LD_{50}$)	0,004554	0,002500	0,000331
Зона гострої токсичної дії (LD_{84}/LD_{16})	1,13	1,12	1,26
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,06	1,06	1,12
Сумарний показник токсичності	0,004566	0,002507	0,000331
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05



Таблиця 3

**Гостра токсичність гермацину у щурів
за різних шляхів введення, мг/кг**

Показник	Шлях введення		
	Внутрішньо-очеревинний	Підшкірний	Пероральний
ЛД ₅₀	300,00	495,81	3925,34
Стандартна похибка ЛД ₅₀	25,03	40,74	304,33
Нижня межа ЛД ₅₀	248,82	412,49	2893,87
Верхня межа ЛД ₅₀	351,18	579,12	4956,81
ЛД ₁₀	175,77	293,59	1421,80
ЛД ₁₆	203,07	338,04	1972,08
ЛД ₈₄	396,93	653,58	5878,61
ЛД ₉₀	424,23	698,03	6428,89
ЛД ₁₀₀	445,39	732,46	6855,23
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,003333	0,002016	0,000255
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,95	1,93	2,98
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,40	1,39	1,74
Сумарний показник токсичності	0,003349	0,002023	0,000255
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05

Таблиця 4

Гостра токсичність гермацину для людини, мг/кг

Показник	Шлях введення		
	Внутрішньо-очеревинний	Підшкірний	Пероральний
ЛД ₅₀	47,24	78,07	618,08
Стандартна похибка ЛД ₅₀	3,94	6,41	59,41
Нижня межа ЛД ₅₀	39,18	64,95	455,67
Верхня межа ЛД ₅₀	55,30	91,19	780,49
ЛД ₁₀	27,68	46,23	223,87
ЛД ₁₆	31,98	53,23	310,52
ЛД ₈₄	62,50	102,91	925,64
ЛД ₉₀	66,80	109,91	1012,28
ЛД ₁₀₀	70,13	115,33	1079,41
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,021169	0,012809	0,001618
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,95	1,93	2,98
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,40	1,39	1,74
Сумарний показник токсичності	0,021815	0,013041	0,001622
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05

му, пероральному введенні для нової БАР становила 47,24; 78,07 і 618,08 мг/кг проти 10,01; 11,54 і 372,59 мг/кг для медгерму. Інтегральні показники токсичності обох сполук германію були близькими за значенням (зона гострої токсичної дії, варіабельність смертельних доз). Водночас сумарний показник токсичності нової БАР становив 0,021845; 0,013041 і 0,001622 за різних шляхів введення (в/о, п/ш і п/о). Аналогічний показник медгерму становив 0,120; 0,090 і 0,003. Важливо, що за інтегральними показниками нова БАР була більш безпечною при пероральному введенні, сполука медгерм — при ін'єкційному введенні.

Висновки

Отримані результати дослідження ймовірної токсичності нової координаційної сполуки германію з оксіетилідендифосфоновою кислотою і цинком на мишах і щурах виявило таке.

1. Нова координаційна сполука германію з оксіетилідендифосфоновою кислотою і цинком належить до малотоксичних сполук (IV клас токсичності) при внутрішньоочеревинному, підшкірному і пероральному введенні в обох видів тварин.

2. Досліджена нова сполука германію виявила меншу токсичність, ніж аналогічна сполука германію, де замість цинку в структуру включено купрум.

3. Досить невелика токсичність нової сполуки германію свідчить про перспективність її подальшого доклінічного дослідження як потенційного лікарського засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Киселев Ю. М. Химия координационных соединений / Ю. М. Киселев. — М. : Интеграл-Пресс, 2008. — 728 с.
2. Сейфуллина И. И. Гомо- и гетерометаллические комплексоны германия (IV) / И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко. — Одесса : Феникс, 2011. — 168 с.
3. Nakamura T. The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates 6-tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice / T. Nakamura, T. Takeda, Y. Tokuji // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2014. — Vol. 84, N 3/4. — P. 183–195.



4. *Synthesis and synergetic anti-tumor activity evaluation of dihydroartemisinin-organogermanium (IV) compound* / P. Lu, S. Yao, J. Cai, P. H. Yang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24 (22). – P. 5294–5297.

5. *Комплексна біохемілюмінесцентна оцінка церебропротекторної ефективності цереброгерму на моделі закритої черепно-мозкової травми* / В. Д. Лук'ячук, Є. М. Поліщук, І. Й. Сейфулліна, Г. І. Постернак [та ін.]. – 2014. – № 6 (61). – С. 152–157.

6. *Годован В. В.* Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.05 / В. В. Годован. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 452 с.

7. *Варбанець О. І.* Нейротропна дія нових германійорганічних сполук (експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / О. І. Варбанець. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2014. – 19 с.

8. *Нові можливості терапії стафілокової інфекції* / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Т. Л. Гридінна, І. Й. Сейфулліна, К. Ф. Шемонаєва // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2014. – № 3 (16). – С. 92–96.

9. *Матюшкіна М. В.* Вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на вираженість тіопенталового сну / М. В. Матюшкіна // *Одеський медичний журнал.* – 2015. – № 1. – С. 31–35.

10. *Марцинко О. Е.* Синтез, структура та перспективи застосування гомо- і гетерометалічних 1-гідроксietилідендифосфонатогерманатів / О. Е. Марцинко // *Український хімічний журнал.* – 2014. – № 8. – С. 88–95.

11. *Тимчишин О. Л.* Фармакологічна активність нової біологічно активної речовини — купрум-оксietилідендифосфонатогерманату : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 — фармакологія / О. Л. Тимчишин. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2015. – 22 с.

12. *Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці* / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, А. Д. Руденко [та ін.] // *Український медичний журнал.* – 2013. – № 2 (94). – С. 42–47.

13. *Біологічна роль цинку в організмі людини і тварин* / Г. Л. Антоняк, О. В. Важненко, В. Д. Бовт [та ін.] // *Біологія тварин.* – 2011. – Вип. 13, № 1/2. – С. 20–32.

14. *Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною* / М. Д. Тронько, М. О. Полумбрик, В. М. Ковбаса [та ін.] // *Вісник НАМ України.* – 2013. – № 6. – С. 21–31.

15. *Пілюк І. І.* Корекція імунно-метаболических порушень при пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі рес-

піраторні захворювання / І. І. Пілюк // *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс.* – 2014. – № 4. – С. 108–116.

16. *Ступницька Г. Я.* Ефективність використання препаратів цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням / Г. Я. Ступницька // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина.* – 2015. – Вип. 1. – С. 108–112.

17. *Доклиническое исследование лекарственных средств : метод. рекомендации* / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2002. – 567 с.

18. *Рыболовлев Ю. Р.* Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // *Журнал АН СССР.* – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

REFERENCES

1. Kiselev Yu.M. *Chimiya koordinatsionnykh soedineniy* [Chemistry of coordinating compounds]. Moscow, Integral-Press, 2008. 728 p.

2. Seifullina I.I., Martsynko Ye.E. *Homo- and heterometallicheskiye kompleksonaty germaniya (IV)* [Homo- and heterometallic complexonates of germanium (IV)]. Odessa, Phenix, 2011. 168 p.

3. Nakamura T., Takeda T., Tokuyama Y. The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates β -tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2014; 84(3-4): 183-195.

4. Lu P., Yao S., Cai J., Yang P.H. Synthesis and synergetic anti-tumor activity evaluation of dihydroartemisinin-organogermanium(IV) compound. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014; 24(22): 5294-5297.

5. Lukyanchuk V.D., Polishchuk Y.M., Seifullina I.J., Paternak H.I., Rysukhina N.V., Martsynko O.E. Complex biochemical evaluation on model of closed cranio-cerebral trauma. *Medytsyna nevidkladnykh staniv* 2014; 6(61): 152-157.

6. Godovan V.V. *Pharmacologichni vlastuvosti novuch pohidnuch germanievuch soley diphosfonovoy kisloty z bioligandami* [Pharmacological features of new derivative of germanium salts of diphosphonic acid with bioligands]: manuscript ... doctor scientific degree. 14.03.05. Odessa State Medical University. Odessa, 2008. 452p.

7. Varbanets O.I. *Neurotropna diya novuch germaniy-organichnuyh spoluk (eksperimentalne doslidzennya)* [Neurotropic action of new germanium-containing compounds (experimental research)]. abstract of manuscript ... scientific degree of candidate of medical science. 14.03.05. Odessa State Medical University. Odessa, 2014. 19 p.

8. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Gridina T.L., Seifullina I.I., Shemonayeva K.F. New opportunities of staphylococcal infection. *Aktualni pytannya farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky* 2014; 3(16): 92-96.

9. Matyushkina M.V. Effect of different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates) on the thiopental sleep expression. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2015; 1: 31-35.

10. Martsynko O.E. Synthesis, structure, and prospective of application of homo- and heterometallic 1-hydroxyethylidenbiphosphonate germanates. *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal* 2014; 8: 88-95.

11. Tymchishin O.L. *Pharmacologichna actuvnist novoyi rechovynu — cuprum-oxyethylidenduphosfonatogeranate* [Pharmacological activity of new biologically active compound — cuprum-oxyethylidenbiphosphonato-germanate] : scientific degree of candidate of medical science. 14.03.05 Odessa State Medical University. Odessa, 2015. 22 p.

12. Chekman I.S., Ulberg Z.R., Rudenko A.D., Marushko Yu.V., Grusina T.G., Reznichenko L.S., Dybkova S.M., Grebelsnik A.I. Zinc and nanozinc: properties, application in clinical practice. *Ukrainskyi medychnyi zhurnal* 2013; 2(94): 42-47.

13. Antoniak H.L., Vazhnenko O.V., Bovt V.D., Stefanyshyn O.M., Panas N.E. Biological role in humans and animals. *Biologiya tvaryn* 2011; 13(1-2): 20-32.

14. Tronko M.D., Polumbryk M.O., Kovbasa V.M., Kravchenko V.I., Balion Y.H. The biological role of zinc on human body and necessity of sufficient level of its intake. *Vistruk NAM Ukrainy* 2013; 6: 21-31.

15. Pyliuk I.I. Correction of immune - metabolic disorders during pneumonia treatment in children with recurrent respiratory infections. *Prykarpatskyi Vistruk NTSh. Puls* 2014; 4: 108-116.

16. Stupnytska G.Ya. Efficiency zinc supplements in patients with chronic obstructive pulmonary disease with obesity. *Naukovyi Visnyk Uzhgorodskogo Universytetu Uzhhorod university: seriya Meditsina* 2015; 1: 108-112.

17. Stephanov A.V. (ed.) *Doclinichni issledovaniya lekarstvennykh sredstv* [Preclinical studies of medical agents]. Methodical recommendation. Kyiv, Avicenna, 2002. 567 p.

18. Rubolovlev Yu.R., Rubolovlev R.S. Dozing of substances for mammals according to constant of biological activity. *Zhurnal AN SSSR* 1979; 247(6): 1513-1516.

Надійшла 18.10.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський

