

В. Й. Кресюн¹, К. Ф. Шемонаєва¹, Г. Г. Відавська¹, І. Й. Сейфулліна²

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКІНЕТИКИ КООРДИНАЦІЙНИХ СПЛУК ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В ДОБРЕ ВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ ОРГАНАХ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

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

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

В. И. Кресюн¹, Е. Ф. Шемонаева¹, А. Г. Видавская¹, И. И. Сейфуллина²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ХОРОШО ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ ОРГАНАХ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

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

Изучена фармакокинетика координационных соединений германия с никотиновой кислотой и оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой, проведена их сравнительная характеристика. Содержание комплексов в биопробах тканей крыс определяли по германию экстракционно-фотометрическим методом. Анализ полученных данных показал, что фармакокинетические параметры соединений отличались. Концентрация германия и скорость поступления была выше после введения МИГУ-4. Скорость процессов элиминации зависела от вида ткани. Оба биологически активные вещества обладали высокой тканевой доступностью.

Ключевые слова: фармакокинетика, германий, оксиэтилидендифосфоновая кислота, никотиновая кислота.

UDC 547.419.5:616-089-87;616-073.524

V. Y. Kresyun¹, K. F. Shemonayeva¹, G. G. Vidavs'ka¹, I. Y. Seyfullina²

COMPARATIVE ANALYSIS OF COORDINATING GERMANIUM COMPOUNDS WITH NICOTINIC ACID PHARMACOCINETICS IN HIGHLY VASCULARIZED ORGANS

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

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

There was studied pharmacokinetics of complexes of germanium with nicotine acid and germanium oxyethylidenediphosphonate with the nicotinic acid and comparative analysis was conducted.

Materials and methods of examination. After compounds intra-abdominal introduction to the "Vistar" line rat-males weighing 140–150 g (at 37.5 mg of germanium per kg of mass) in 0.25; 0.5; 1; 2; 4; 8; 24 hours the animals were decapitated under the barbituric anesthesia and there were sampled blood, blood plasma, cerebrum, liver, spleen, lungs. Contents of complexes was determined with germanium by the extraction-photometric method.

Results and their discussion. The pharmacokinetics of compounds differed. In case of determination of kinetic parameters there were established regularities which have not been revealed before.

In spite of the fact that common components (nicotine acid and germanium) are present in the chemical structure of the studied BAS, their pharmacokinetic parameters differed. Concentration of germanium in tissues and rate of delivery was higher after MIGU-4 introduction. The rate of processes of elimination depended on the type of tissue. Both BAS had high tissue availability. The results open a prospect for further study of pharmacodynamics, development of principles of pharmacotherapy for introduction to the medical practice

Key words: pharmacokinetics, germanium, oxyethylidenediphosphonic acid, nicotinic acid.

Пошук нових біологічно активних речовин (БАР), що базується на успіхах синтетичної хімії, становить основу ятрохімічної доктрини, яка є основою і донині. Створювані лікарські засоби, в основному, — чужорідні сполуки, які реалізу-

ють свій фармакологічний ефект шляхом вторгнення в тонкі механізми біологічних процесів. Сьогодні є правомірним уявлення про так звану метаболітну терапію, тобто застосування лікарських речовин, створених на основі при-

родних і незамінних продуктів життєдіяльності організму, які, на відміну від ксенобіотиків, не викликають насильницьких змін у клітині. Навпаки, метаболітні препарати природним чином коригують патологічно порушений метаболізм клітини в



межах еволюційно зумовлених реакцій обміну речовин. Однак клінічна практика показала, що ефективність застосовуваних монометаболітних препаратів відносно низька. Ці факти нашо вхують на думку, що для отримання бажаного ефекту метаболітні засоби необхідно поєднувати з дво- або трикомпонентними сполуками однонаправленого типу дії.

У цьому напрямку найбільш перспективним є пошук і створення екзогенних комплексних сполук на основі природних метаболітів — біолігандів і біометалів, яким у даному випадку є германій [1–3]. У публікаціях останніх років особлива увага приділяється унікальним комплексоутворювальним властивостям оксиетилідендіфосфонової кислоти (ОЕДФ), координаційні сполуки якої володіють різноманітними фармакологічними ефектами, а саме імуностимулювальним, мембранопротекторним, радіопротекторним, антимуагенним, бактерицидним, протівірусним та ін. [4]. Виходячи з цього, реалізована ідея створення нових трикомпонентних комплексних сполук на основі ОЕДФ з біолігандами і біометалом германієм [2; 3].

Як відомо, германій сам по собі володіє різнобічними фармакологічними властивостями (протипухлинні, імуномодуючі, нейро-, кардіо-, гепатотропні та ін.). Як біоліганд була обрана нікотинова кислота, що має високу і різновекторну фармакологічну активність. У численних експериментальних і клінічних роботах показано, що нікотинова кислота виявляє судинорозширювальні, транквілізуючі, ноотропні, антиагрегантні та інші властивості [5–7].

Ці принципи і були покладені в основу створення БАР —

координаційних сполук германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) та оксиетилідендіфосфонату германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-4). Скринінгові дослідження показали високу фармакологічну активність даних БАР і низьку токсичність. З огляду на перспективність сполук, ми вивчили і порівняли їх фармакокінетичні властивості.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–150 г. Сполуки вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси (ЕД₅₀). Через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 год тварин під барбітуровим наркозом декапітували і брали зразки цільної крові та плазми, головного мозку, печінки, селезінки, легень. Вміст комплексів визначали за германієм екстракційно-фотометричним методом [8]. Отримані дані обробляли статистично з використанням математичного аналізу за загальноприйнятими методиками. Фармакокінетичні параметри були розраховані в рамках камерних моделей відповідно до методичних рекомендацій з комп'ютерних програм розрахунку фармакокінетичних параметрів [9; 10].

У рамках однокамерної моделі були розраховані такі фармакокінетичні константи: максимальна концентрація C_{max} (мкг/мл), уявна початкова концентрація C_0 (мкг/мл), константа швидкості елімінації k_{el} (год⁻¹), об'єм розподілу V_d (мл), період напівелімінації $t_{1/2}$ (год), кліренс Cl_t (мл/год), площа під фармакокінетичною кривою AUC (мкг·год·мл⁻¹), середній час перебування в організмі MRT (год), тканнна доступність ft . У рамках двочастинної моделі

визначали такі фармакокінетичні параметри: максимальна концентрація C_{max} (мкг/мл), константа швидкості елімінації K_{el} (год⁻¹), уявна константа елімінації k (год⁻¹), константи швидкостей переходу: k_{12} (год⁻¹) — константа швидкості переходу з центральної камери в периферичну і k_{21} (год⁻¹) — константа швидкості переходу з периферичної камери в центральну, стаціонарний об'єм розподілу V_{ss} (мл), період напівелімінації $T_{1/2}$ (год), уявна початкова концентрація (УПК) C_0 (мкг/мл), об'єм розподілу V_d (мл), загальний об'єм розподілу V_1 (мл), загальний кліренс CL_t (мл/год), площа під фармакокінетичною кривою AUC (мкг·год·мл⁻¹), середній час перебування речовини в організмі MRT (год). Фармакокінетичні показники цільної крові після введення МІГУ-1 розраховували позамоделним методом, тому що інтенсивність процесів надходження не дозволила визначити параметри швидкої (α -фази) розподілу. Оцінка модельно незалежних параметрів проводилася з використанням методу статистичних моментів.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів експерименту показав, що фармакокінетика сполук, що вивчалися, суттєво відрізнялася. При визначенні кінетичних параметрів установлені закономірності, які раніше не були виявлені. При введенні МІГУ-1 однокамерною моделлю зі всмоктуванням (моноекспоненційна залежність) описувалися кінетичні процеси в плазмі крові, печінці, селезінці, головному мозку. У рамках однокамерної моделі без всмоктування описувалася динаміка зміни вміс-



ту германію в плазмі крові, печінці, нирках, селезінці та легенях при введенні МІГУ-4.

Результати експерименту показали, що після введення МІГУ-1 крива залежності концентрації германію від часу в серці, легенях, нирках і крові характеризувалася наявністю двох фаз — абсорбції та елімінації. Фаза елімінації мала біекспоненціальний характер, тому кінетика германію у цих органах описувалася двокамерною моделлю зі всмоктуванням. Для цих органів характерна двофазна зміна концентрації германію: спочатку швидке зниження (α -фаза), а потім — повільне (β -фаза). Після введення МІГУ-4 динаміка зміни вмісту германію в серці та головному мозку описувалася в рамках двочастинної моделі без всмоктування, а для крові — у рамках двочастинної моделі зі всмоктуванням. Таким

чином, фармакокінетичні показники для БАР відрізнялися. У рамках однокамерної моделі після введення обох сполук описувалася кінетика вмісту германію в плазмі крові та печінці, а в рамках двокамерної — у крові та серці. Отже, розбіжності хімічної структури сполук впливали на надходження, розподіл і елімінацію БАР, при цьому МІГУ-4 у цілому відрізнялося швидким проникненням у тканини.

Результати досліджень наведені в табл. 1–3.

Аналіз отриманих даних показав, що найнижчий вміст германію після введення МІГУ-1 визначався в головному мозку — (10,90±0,16) мкг/мл, а найвищий — у нирках — (100,05±4,60) мкг/мл (див. табл. 1–3). Зі зменшенням максимальної концентрації германію органи і тканини розташувалися у такій послідовності: нирки > печін-

ка > селезінка > кров > серце > легені > плазма крові > головний мозок. Після введення МІГУ-4 була відзначена інша послідовність: нирки > печінка > кров > селезінка > серце > легені > плазма крові > головний мозок. Найменша концентрація германію була виявлена в головному мозку — (14,78±1,21) мкг/мл, а найбільша — у нирках — (126,22±10,20) мкг/мл. Незважаючи на невелику концентрацію речовини в головному мозку, доведено нейротропну дію обох БАР, тому що висока чутливість тканини до сполук забезпечує фармакологічний ефект навіть у незначних концентраціях.

Експериментальні дані свідчать, що максимальна концентрація германію (C_{max}) при введенні МІГУ-4 у всіх органах і тканинах була достовірно вищою ($p < 0,05$) порівняно з МІГУ-1 (див. табл. 1–3). Напри-

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри германію в органах і тканинах після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 і МІГУ-1 (37,5 мг/кг маси германію) у рамках однокамерної фармакокінетичної моделі

Позначення	МІГУ-1				МІГУ-4				
	Плазма крові	Печінка	Селезінка	Головний мозок	Плазма крові	Печінка	Нирки	Легені	Селезінка
k_{el} , год ⁻¹	0,34± ±0,03	0,17± ±0,01	0,11± ±0,01	0,38± ±0,02	0,09± ±0,00	0,14± ±0,00	0,13± ±0,00	0,09± ±0,00	0,11± ±0,01
$T_{1/2}$, год	2,03± ±0,15	4,12± ±0,08	6,06± ±0,38	1,85± ±0,11	7,36± ±0,41	5,09± ±0,19	5,18± ±0,21	8,01± ±0,47	6,44± ±0,47
C_{max} , мкг/г	12,63± ±0,30	38,26± ±0,43	24,12± ±0,24	10,90± ±0,15	17,94± ±1,97	71,46± ±5,66	126,22± ±10,20	31,54± ±4,66	42,74± ±10,99
T_{max} , год	0,50	1,00	1,00	4,00	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
V_d , мл	2,62± ±0,01	0,88± ±0,01	1,45± ±0,02	2,47± ±0,01	2,12± ±0,32	0,53± ±0,06	0,30± ±0,03	1,22± ±0,25	0,94± ±0,34
C_0 , мкг/мл	14,98± ±0,31	45,27± ±0,43	27,04± ±0,24	48,89± ±0,15	17,14± ±0,22	73,52± ±2,57	122,58± ±0,28	32,79± ±1,58	43,71± ±6,98
CL_t , мл/ год	0,89± ±0,08	0,15± ±0,01	0,16± ±0,01	0,94± ±0,05	0,20± ±0,00	0,07± ±0,00	0,04± ±0,00	0,110± ±0,001	0,10± ±0,02
AUC_{0-24} , мкг·год·мл ⁻¹	30,50± ±0,29	258,21± ±0,08	174,90± ±0,24	56,94± ±0,26	190,41± ±25,11	525,14± ±50,71	942,91± ±93,35	364,33± ±64,66	397,37± ±120,46
MRT, год	2,93± ±0,22	5,94± ±0,12	8,75± ±0,55	2,67± ±0,16	10,61± ±0,60	7,35± ±0,28	7,47± ±0,30	11,55± ±0,69	9,30± ±0,67
ft	—	8,47± ±0,49	5,73± ±0,25	1,87± ±0,18	—	2,70± ±0,05	4,95± ±0,02	1,91± ±0,02	2,09± ±0,03



Фармакокінетичні параметри германію в органах і тканинах після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 і МІГУ-1 (37,5 мг/кг маси германію) в рамках двокамерної фармакокінетичної моделі

Позначення	МІГУ-1			МІГУ-4		
	Серце	Легені	Нирки	Кров	Серце	Головний мозок
C_{max} , мкг/г	14,41±1,25	13,38±1,02	100,05±4,6	45,07±3,02	34,28±4,61	14,79±1,21
K_{el} , год ⁻¹	0,15±0,02	0,19±0,01	1,04±0,04	0,94±0,32	0,250±0,048	0,11±0,01
k , год ⁻¹	0,02±0,00	0,03±0,00	0,04±0,00	0,05±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01
K_{21} , год ⁻¹	0,12±0,01	0,10±0,01	0,06±0,00	0,10±0,01	0,20±0,11	0,69±0,06
K_{12} , год ⁻¹	0,46±0,02	0,35±0,01	0,62±0,01	1,04±0,02	0,68±0,05	1,08±0,15
$T_{1/2}$, год	28,31±0,33	22,05±0,72	19,69±0,45	14,96±4,62	15,40±2,80	17,33±1,94
C_0 , мкг/мл	5,67±0,00	3,78±0,00	27,91±0,00	7,89±0,00	6,04±0,00	6,73±0,00
V_d , мл	2,77±0,05	5,61±0,09	0,64±0,03	12,84±2,70	4,87±0,34	5,24±1,33
V_1 , мл	0,46±0,01	0,95±0,03	0,02±0,00	0,63±0,00	0,88±0,07	1,97±0,06
V_{ss} , мл	2,28±0,03	4,17±0,02	0,26±0,01	7,20±1,01	3,94±0,30	5,05±0,62
CL_t , мл/год	0,07±0,01	0,18±0,01	0,03±0,00	0,59±0,22	0,22±0,16	0,21±0,06
AUC, мкг·год·мл ⁻¹	386,11±0,65	206,64±0,73	1289,00±0,50	253,88±46,95	215,46±10,49	241,32±73,21
MRT, год	40,85±0,12	31,80±0,24	28,41±0,14	21,58±6,67	22,22±4,04	25,00±2,81
ft	0,85±0,01	1,77±0,01	1,18±0,01	1,33±0,51	1,13±0,01	1,27±0,01

клад, при введенні МІГУ-1 вміст германію в печінці був в 1,9 разу меншим, ніж при МІГУ-4 — (38,26±0,43) і (71,46±5,66) мкг/мл, у серці — у 2,4 разу — (34,28±4,61) і (14,41±1,25) мкг/мл. Отже, МІГУ-4 краще проникав у тканини, що можна пояснити відмінностями хімічної структури, оскільки МІГУ-4 містить оксиетилідендифосфонат германію.

Як видно з отриманих даних, у рамках однокамерної моделі час досягнення максималь-

ної концентрації після введення МІГУ-1 становив 0,50–4,00 год (див. табл. 1). Після введення МІГУ-4 максимальна концентрація германію визначалася вже через 0,25 год, що свідчить про швидке надходження сполуки. Можливо, це пов'язано з ліпофільністю МІГУ-4.

В організмі БАР розподілялися між кров'ю, міжклітинною рідиною і клітинами тканин. Їх розподіл залежав від відносної спорідненості молекул до біомакромолекул крові і тканин. Аналіз отриманих даних показав, що найвища УПК (C_0) германію при введенні МІГУ-1 була в печінці — (45,27±0,43) мкг/мл і головному мозку — (48,89±0,15) мкг/мл, а після введення МІГУ-4 — у нирках — (122,58±0,28) мкг/мл і печінці — (73,52±2,57) мкг/мл. У всіх органах і тканинах значення УПК після введення МІГУ-4 було вищим порівняно з МІГУ-1 (див. табл. 1–3). Отже, за умови введення речовини в кров і миттєвого розподілу її по органах і тканинах піс-

ля введення МІГУ-4 концентрація германію в тканинах була значно вищою, що свідчить про краще його проникнення через тканинні бар'єри.

Величина уявного об'єму розподілу (УОР) свідчить про ступінь розподілу речовини по тканинах організму порівняно з плазмою крові. Високий показник УОР (V_d) після введення МІГУ-1 характерний для головного мозку — (2,47±0,01) мл у рамках однокамерної моделі, а після введення МІГУ-4 — у рамках двокамерної моделі — (5,24±1,33) мл. Отже, МІГУ-1 і МІГУ-4 проникали у головний мозок, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, що дозволяє реалізувати нейротропну дію.

Після введення МІГУ-4 характерний більш високий вміст германію в органах і тканинах, ніж у плазмі крові, що підтверджується значеннями параметрів УОР. Отже, можна стверджувати про добру тканинну доступність комплексу, що доведено параметрами ft (див. табл. 1–3). Стаціонарний об'єм

Таблиця 3

Фармакокінетичні параметри германію в крові після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-1 (37,5 мг/кг маси германію)

Позначення	Параметри
C_{max} , мкг/мл	20,05
K_{el} , год ⁻¹	0,04±0,00
t_{max} , год	0,5
$t_{1/2}$, год	18,71±0,72
V_d , мл	3,51±0,13
CL_t , мл/год	0,13±0,03
AUC, мкг·год·мл ⁻¹	289,18±0,75
MRT, год	27,00±0,87



розподілу (COP) V_{ss} описує розподіл як в інтенсивно перфузовані, так і в периферичні тканини, відображає настання рівноваги між видаленням молекул БАР із центральної камери в периферичну та їх перенесенням у зворотному напрямку. Швидкість перенесення БАР між камерами характеризують константи швидкостей переходу — k_{12} (год⁻¹) і k_{21} (год⁻¹). Ці показники мають значення для розробки дозування перспективних БАР — майбутніх лікарських засобів, адже саме при встановленні рівноважної концентрації проявляється в повному обсязі клінічний ефект. Аналіз отриманих даних показав, що після введення МІГУ-1 найменший показник COP характерний для нирок, а після введення МІГУ-4 — для головного мозку. При цьому для обох сполук швидкість переходу речовини з центральної камери у периферичну вища, ніж швидкість зворотного процесу (див. табл. 2). Параметр COP показує, що після введення МІГУ-1 в умовах настання рівноваги між камерами моделі об'єм розподілу в легенях зростає більше, ніж у серці та нирках, — (4,17±0,02), (2,28±0,03), (0,26±0,01) мл, а після введення МІГУ-4 — більше в головному мозку, ніж у серці, — (4,06±0,65), (3,94±0,30) мл. Отже, після досягнення рівноваги між центральною і периферичною камерами переважало перенесення речовини з тканин (див. табл. 2).

Про короточасне перебування МІГУ-1 у плазмі крові та головному мозку в рамках однокамерної моделі свідчить низький показник параметра середнього часу утримання речовини (MRT) — (2,93±0,22) і (2,67±0,16) год. Після введення МІГУ-4 германій перебував у досліджуваних тканинах

довше (у головному мозку — (25,00±2,81) год). Отже, тривалість фармакологічного ефекту при введенні МІГУ-4 може бути довшою порівняно з МІГУ-1.

Час напіввиведення ліків — це початковий орієнтир, що дозволяє вибрати інтервал між введеннями медикаментів. Разом з іншими фармакокінетичними показниками він забезпечує збереження їх концентрації в плазмі крові та тканинах у межах терапевтичного діапазону. Тому періодичність введення будь-якого майбутнього лікарського засобу залежить від періоду напіввиведення (ПН — $t_{1/2}$). Аналіз отриманих експериментальних даних показав, що після введення сполук процеси елімінації мають свої особливості залежно від виду тканини. Після введення сполук ПН германію з тканин селезінки в рамках однокамерної моделі збігався ((6,06±0,38) і (6,44±0,47) год), у печінці — відрізнявся незначно ((4,12±0,08) і (5,09±0,19) год). У плазмі крові германій після введення МІГУ-4 перебував довше — $t_{1/2}$ =(7,36±0,41) год та $t_{1/2}$ =(2,03±0,15) год (див. табл. 1). У рамках двокамерної моделі показник ПН для всіх тканин був більшим після введення МІГУ-1 (див. табл. 2). Наприклад, для серця він становив $t_{1/2}$ =(28,31±0,33) год, а для МІГУ-4 — $t_{1/2}$ =(15,40±2,80) год, що свідчить про тривале утримання германію тканиною серця після введення МІГУ-1. Зазначені дані експерименту узгоджуються з показником константи швидкості елімінації (K_{el}).

Про швидкість елімінації речовини з органів і тканин також судять за величиною показників кліренсу. Високий показник кліренсу після введення МІГУ-1, характерний для головного мозку і плазми — (0,94±0,05) і

(0,89±0,08) мл/год, зумовлював низькі значення показника ПН — (1,85±0,11) і (2,03±0,15) год, що свідчить про порівняно високу швидкість видалення сполук з цих тканин. У порівняльному аспекті найнижчий показник кліренсу характерний для печінки і селезінки — (0,15±0,01) і (0,16±0,01) мл/год відповідно. Швидкість елімінації германію після введення МІГУ-4 була значно нижчою, наприклад, для нирок CL_r =(0,04±0,00) мл/год (див. табл. 1–3).

Величина показника періоду напівабсорбції обох БАР для всіх тканин була на порядок вищою, ніж періоду напіввиведення, тобто надходження речовини відбувалося швидше, ніж її виведення. При цьому германій при введенні МІГУ-1 елімінував швидше в рамках однокамерної моделі (плазма крові, печінка, селезінка, головний мозок) і повільніше в рамках двокамерної (серце, легені, нирки) (див. табл. 1–3).

Величина показника площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час (AUC) для обох БАР значно перевищувала аналогічні показники для плазми крові, що свідчить про тканинну доступність сполук (див. табл. 1, 2).

Висновки

Незважаючи на те, що в хімічній структурі досліджуваних БАР є спільні компоненти (нікотинова кислота і германій), їх фармакокінетичні параметри відрізнялися. В органи і тканини тварин після введення МІГУ-4 германій надходив швидше і концентрація його в більшості тканин була вищою. Процеси елімінації швидше відбувалися після введення МІГУ-1 у рамках однокамерної моделі (плазма крові, пе-



чинка, селезінка, головний мозок) і повільніше в рамках двокамерної (серце, легені, нирки). Обидві БАР мали високу тканинну доступність. Результати дослідження фармакокінетичних параметрів комплексів відкривають перспективу подальшого вивчення фармакодинаміки, розробки принципів фармакотерапії для впровадження в медичну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Марцинко Е. Э. Синтез, строение и свойства ониевых бис(ксиларато)германатов / Е. Э. Марцинко // Украинский химический журнал. – 2015. – Т. 81, № 9. – С. 38–42.
2. Марцинко Е. Э. Синтез и строение бис(ксиларато)германатов (IV) магния, кальция и бария / Е. Э. Марцинко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 36–41.
3. Синтез и рентгеноструктурное исследование 1-гидроксиэтилендифосфонатогерманата (IV) никеля (II) / Е. Э. Марцинко, И. И. Сейфуллина, П. Ю. Демченко, Р. Е. Гладышевский // Украинский химический журнал. – 2015. – Т. 81, № 1. – С. 8–12.
4. Волошенко Д. В. Вплив похідних дифосфонату германію з нікотинамідом, нікотиновою кислотою та магнієм на ригідність м'язів, тремор і саливацію у щурів та мишей / Д. В. Волошенко // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 4. – С. 21–23.
5. Вплив нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою (MIGU-1) на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів і гепатоцитів щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю / І. В. Ніженковська, В. П. Нароха, О. В. Кузнецова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 1 (42). – С. 68–75.
6. Нові можливості терапії стафілокової інфекції / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Т. Л. Гридінна [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 92–96.
7. Координаційні сполуки германію — потенційні засоби знешкодження при ендотоксикозі / В. Й. Кресюн, Т. Р. Лучишин, І. Й. Сейфулліна [та ін.]

// Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 120–125.

8. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, Г. Г. Відавська [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6 (62). – С. 7–11.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

10. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский [и др.]. – К. : Авиценна, 2002. – 20 с.

REFERENCES

1. Martsinko Ye.E. Synthesis, structure and properties of onium bis(xylarato)germanates. *Ukrayinskiy khimicheskiy zhurnal* 2015; 81 (9): 38-42.
2. Martsinko Ye.E. Synthesis and structure of bis(xylarato) germanates (IV) magnesium, calcium and barium. *Visnyk ONU. Khimiya* 2015; 20 (1): 36-41.
3. Martsinko Ye.E., Seyfullina I.I., Demchenko P.Yu., Gladyshevskiy R.Ye. Synthesis and roentgen structure examination 1-hydroxyethylenediphosphonate germanate (IV) nickel (II). *Ukrayinskiy khimicheskiy zhurnal* 2015; 81 (1): 8-12.
4. Voloshenkov D.V. Influencing of germanium diphosphonate derivatives with nicotinamide, nicotinic acid and magnium at rigidity of muscles, tremor and salivation in rats and mice: scientific publication. *Odes'kyi medychnyi zhurnal* 2005; 4: 21-23.
5. Nizhenkovs'ka I.V., Narokha V.P., Kuznetsova O.V., Bryuzgina T.S., Seyfullina I.Y., Martsinko O.E., Chebanenko O.A. Influence of nicotine acid and complex of germanium with the nicotine acid (MIGU-1) on the fat-acid composition of cardiomyocyte lipids and hepatocytes in rats with the experimental chronic cardiac insufficiency. *Pharmacologiya ta medychna toksikologiya* 2015; 1 (42): 68-75.
6. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Grydina T.L., Seyfullina I.Y., Shemonayeva K.F. New possibilities of therapy of staphylococcal infection. *Ak-*

tualni pytannya farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky 2014; 3 (16): 92-96.

7. Kresyun V.Y., Luchyshyn T.D., Seyfullina I.Y., Risukhina N.V., Luk'yanchuk V.D. Co-ordinating germanium compounds — potential facilities of neutralization at endotoxycosis. *Zhurnal NAMN Ukrainy* 2012; 18 (1): 120-125.

8. Kresyun V.Y., Shemonayeva K.F., Vidavska G.G., Seyfulina I.Y., Shcherbakov S.V. Extraction-photometric determination of micro level of germanium in tissues of experimental animals. *Odes'kyi medychnyi zhurnal* 2000; 6 (62): 7-11.

9. Mironov A.N. (ed.) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya.* [Guidance on conducting pre-clinical researches of medications. Part I. Moscow.] Grif I K, 2012: 944 p.

10. Golovenko N.Ya., Zhuk O.V., Zinkovskiy V.G., Lukyanchuk V.V., Zhuk M.S., Kravets D.S. *Metodicheskie rekomendatsii po kompyuternym raschetam farmakokineticheskikh parametrov lekarstvennykh sredstv* [Methodical recommendations upon the computer calculations of pharmacokinetic parameters of medications (linear parts of models)]. Kyiv, Avitsenna, 2002: 20 p.

Надійшла 20.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

