



## Нові можливості терапії стафілокової інфекції

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет,

<sup>2</sup>Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова МОЗ України, м. Одеса,

<sup>3</sup>Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

**Ключові слова:** стафілокок, координаційні сполуки металів, протимікробна дія.

У зв'язку з частим виникненням резистентних штамів стафілокока виникла необхідність пошуку нових лікарських засобів. З метою виявлення антимікробного ефекту вивчили вплив нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бис(цитрато)германатів (станатів) – на ріст різних штамів *Staphylococcus aureus* окремо та при поєднаному застосуванні з бензилпеніцилін-натрієм на поживному бульйоні. Здійснили дослідження на музейних і виділених від хворих штамів. Визначили мінімальні інгібуючі концентрації металокомплексів, бензилпеніцилін-натрію та антибактеріальну дію при поєднаному використанні біологічно активних речовин у тих же концентраціях і бензилпеніцилін-натрію. При поєднаному застосуванні координаційних кобальтвмісних сполук із бензилпеніцилін-натрієм спостерігають потенціювання антистафілокової дії. Це свідчить про перспективність застосування синтезованих сполук для лікування інфекцій, що викликані резистентними формами збудників.

### Новые возможности терапии стафилококковой инфекции

М. В. Матюшкина, В. В. Годован, Т. Л. Гридина, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева

В связи с частым возникновением резистентных штаммов стафилококка возникла необходимость поиска новых лекарственных средств. С целью установления антимикробного эффекта изучено влияние новых координационных соединений – разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) – на рост различных штаммов *Staphylococcus aureus* отдельно и при совместном применении с бензилпенициллин-натрием на питательном бульоне. Выполнили исследования на музейных и выделенных от больных штаммах. Установили минимальные ингибирующие концентрации металлокомплексов, бензилпенициллин-натрия и антибактериальное действие при совместном использовании биологически активных веществ в тех же концентрациях и бензилпенициллин-натрия. При совместном применении координационных кобальтсодержащих соединений с бензилпенициллин-натрием наблюдают потенцирование антистафилококкового действия. Это свидетельствует о перспективности использования синтезированных соединений для лечения инфекций, вызванных резистентными формами возбудителей.

**Ключевые слова:** стафилококк, координационные соединения металлов, антимикробное действие.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2014. – № 3 (16). – С. 92–96

### New possibilities of staphylococci infection therapy

M. V. Matyushkina, V. V. Godovan, T. L. Grydina, I. I. Seyfullina, K. F. Shemonayeva

**Aim.** The frequently registered occurrence of staphylococcus resistant strains leads to research of new medical compounds. The influence of new coordinative compounds, such as (Mg, Co)bis(citrate)germanates (stannates) of different mentality, on the *Staphylococcus aureus* different strains' growth in case of their separate and combined administration with benzylpenicillin sodium has been studied on nutrient broth.

**Methods and results.** Cobalt-containing coordinative compounds in combined administration with benzylpenicillin sodium have shown the antistaphylococci activity potentiation.

**Conclusion.** This indicates the perspective of newly synthesized compounds for the treatment of infections caused by resistant forms of pathogens.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, Coordination Complexes, Metal Complexes, Antimicrobial Agents.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 92–96**

Стафілокок золотистий може викликати широкий діапазон захворювань від легких шкірних інфекцій до тяжких нейроінфекцій. І дотепер є однією з чотирьох найчастіших причин внутрішньолікарняних інфекцій [1]. Для стафілококів (більш ніж для будь-яких інших видів бактерій) характерне часте виникнення штамів, які стійкі до дії різних препаратів [2]. Бактеріальні плазмиди резистентності контролюють стійкість до багатьох антибіотиків. Встановлена стійкість золотистого стафілокока в досліджених вибірках до бензилпеніциліну (40–97%),

тетрациклінів (40–95%), хлорамфеніколу (30–93%), еритроміцину й олеандоміцину (20–97%), стрептоміцину (20–95%), мономіцину (2–8%), канаміцину (2–6%) [3].

Незважаючи на синтез нових антибіотиків, набуття стійкості до них – питання часу. Часто для боротьби зі стійкістю інфекції використовують два і більше антибіотики. Цілком імовірно, що бактерія може впоратись з одним видом ліків, але вірогідність того, що перемаже відразу два різнотипних препарати, помітно менша. Але короткочасна перемога над бактерією в цьому випадку

може обернутись повною поразкою через швидку появу суперстійкого збудника [4]. У ВООЗ розробили глобальну стратегію із запобігання формування резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів [5]. Тому виникає потреба розробки нових лікарських засобів для боротьби зі збудником, які можна використати для ефективного лікування інфекцій, що викликані золотистим стафілококом.

Крім того, одним з основних показників стафілококової інфекції є отруєння стафілококовим ентеротоксином і розлади ЦНС. Ускладненнями після нейроінфекції є судоми, енцефалопатії, емоційно-поведінкові порушення тощо [6]. Тому актуальним є пошук засобів із різними видами фармакологічної активності, що могли б разом з антимікробною дією коригувати наслідки нейроінфекцій. На кафедрі загальної хімії та полімерів ОНУ ім. І.І. Мечникова синтезовано різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) – координаційні сполуки, молекули яких містять три біологічно активні складові: залишок лимонної кислоти (H<sub>4</sub>Citr); іони Ge<sup>4+</sup> або Sn<sup>4+</sup>, Mg<sup>2+</sup> або Co<sup>2+</sup>: [Mg(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Ge(HCitr)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (гермацит); [Co(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Ge(HCitr)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (геркоцит); [Mg(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Sn(HCitr)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (станмацит); [Co(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Sn(HCitr)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (станкоцит) [7–8]. Біологічно активні речовини (БАР) охарактеризовано сукупністю фізико-хімічних методів дослідження, вони мають однотипну будову, складаються з центросиметричних октаедричних катіонів [M(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> (M = Mg, Co), аніонів [M(HCitr)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> (M = Ge, Sn) і кристалізаційних молекул води.

Скринінгові дослідження показали, що ці сполуки мають нейротропні властивості та водночас проявляють антистафілококову активність [9]. Більш виразний антистафілококовий ефект виявили в кобальтвмісних сполук – геркоциту і станкоциту.

### Мета роботи

Визначення впливу нових координаційних сполук металів (гермациту, геркоциту, станмациту та станкоциту) на ріст різних штамів *Staphylococcus aureus* окремо та при поєднаному застосуванні з бензилпеніцилін-натрієм.

### Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали на штамі *Staphylococcus aureus*

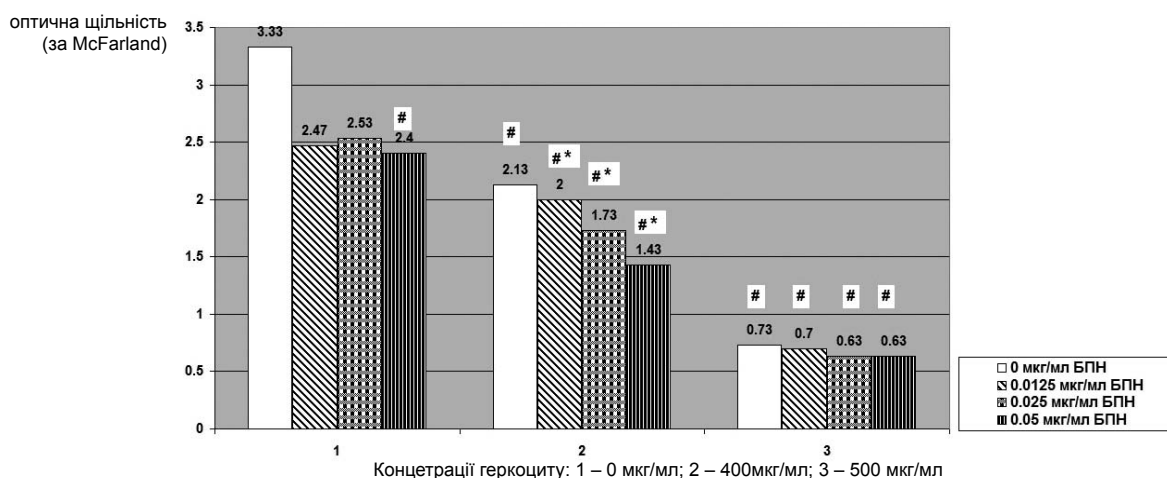


Рис. 1. Вплив окремого та поєднаного застосування геркоциту з бензилпеніцилін-натрієм на ріст культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 на рідкому середовищі.

Примітки: \* – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем (p<0,5).

ATCC 25923 із колекції Музею мікроорганізмів ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова» МОЗ України (Одеса). Цей штам характеризується генетичною стабільністю, чутливістю до антибіотиків, його використовують для контролю якості під час визначення чутливості мікроорганізмів до препаратів [10]. Використали також виділені від хворих штами *Staphylococcus aureus* 2781, *Staphylococcus aureus* Кунда з колекції Музею мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (Харків). Штам *Staphylococcus aureus* 2781, котрий виділений від хворої на кон'юнктивіт, є помірно стійким до антибіотиків. Штам *Staphylococcus aureus* Кунда, що виділений від хворого на післятравмовий остеомієліт, є мультирезистентним.

Визначали мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) металокомплексів, бензилпеніцилін-натрію (БПН; фл. по 1 000 000 ОД, ВАТ «Київмедпрепарат», Україна) та антибактеріальну дію при сумісному використанні біологічно активних речовин (БАР) у тих же концентраціях і БПН. Для цього готували розчини антибіотика та БАР у поживному бульйоні Мюллера – Хінтона (Hi-Media, Індія). До 1,0 мл кожного розчину антибіотика додавали 1,0 мл розчини БАР і 0,1 мл добової культури мікроорганізмів у концентрації 10<sup>9</sup> мікробних клітин/мл. У такий спосіб готували і розчини металокомплексів. Здійснюючи дослідження, ставили три контролі: антибіотика, металокомплексу і штаму.

Оптичну щільність вимірювали через 18–20 год інкубації при 37°C за допомогою приладу Densi-La-Meter (Pliva-Lachema Diagnostika, Чеська Республіка). Облік результатів проводили з використанням значень оптичної щільності суспензій в одиницях за МакФарландом (McF). Досліди виконали у 3–5 повтореннях. Результати опрацювали статистично за допомогою Microsoft Excel 2007.

### Результати та їх обговорення

Застосування геркоциту кінцевими концентраціями 500,0 та 400,0 мкг/мл гальмувало ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 на 2,6 і 1,2 од. оптичної щільності (ООЩ) за McF відповідно, тобто на 78,08 і 36,04% (рис. 1). БПН у концентраціях 0,05, 0,025 і 0,0125 мкг/мл вірогідно

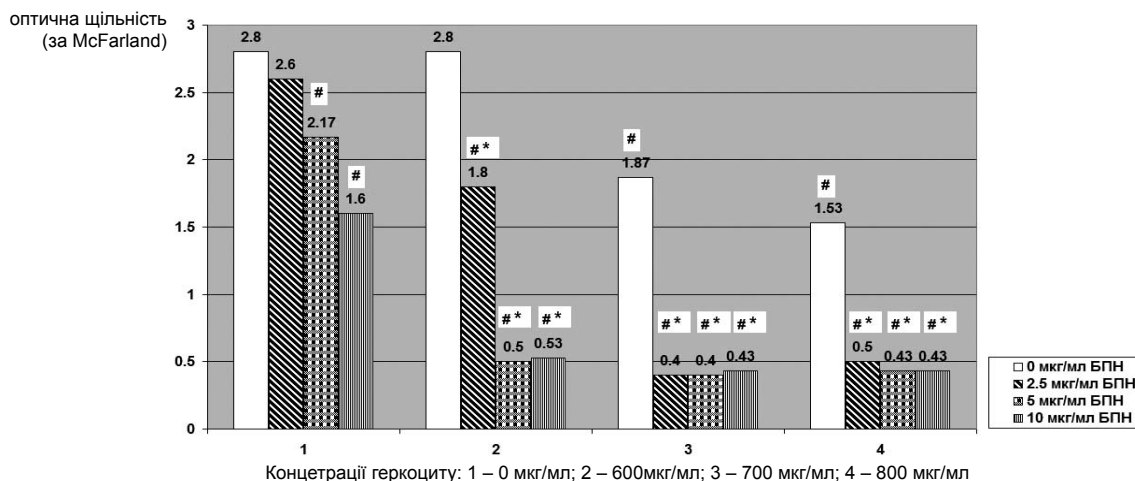


Рис. 2. Вплив окремого та поєднаного застосування геркоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* Кунда на рідкому середовищі.

Примітки: \* – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем ( $p < 0,5$ ).

пригнічував ріст цього штаму на 0,93, 0,47 і 0,86 ООЩ відповідно (на 27,93, 14,11 та 25,83%). При поєднаному застосуванні геркоциту (у кінцевій концентрації 400,0 мкг/мл) і БПН (у кінцевій концентрації 0,05 та 0,025 мкг/мл) визначили ефект потенціювання дії на 81,08% (рис. 1).

Аналогічно геркоцит впливав і на ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда (рис. 2).

Геркоцит концентрацією 600,0 мкг/мл не впливав на ріст штаму *S. aureus* Кунда, але додавання в кінцевій концентрації 800,0 та 700,0 мкг/мл гальмувало ріст на 1,27 і 0,93 ООЩ відповідно, тобто на 45,36% і 33,21% (рис. 2).

БПН у концентраціях 10,50 та 2,50 мкг/мл гальмував ріст цього штаму на 1,2, 0,63 та 0,2 ООЩ відповідно (на 42,86, 22,5 та 7,14%) (рис. 2). При поєднаному застосуванні геркоциту з БПН у всіх концентраціях, які вивчили, спостерігали ефект потенціювання дії. Наприклад, поєднане застосування геркоциту в концентрації 800,0 мкг/мл та БПН 10,0 мкг/мл вірогідно пригнічувало ріст культури на 84,64% (рис. 2).

Для помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 виявили певні відмінності. Геркоцит у кінцевій концентрації 700,0, 600,0 та 500,0 мкг/мл гальмував ріст штаму *S. aureus* 2781 на 2,4; 2,07 та 1,1 ООЩ, тобто на 82,76, 71,38 і 37,93% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1  
Вплив окремого та поєднаного застосування геркоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* 2781 на рідкому середовищі

Концентрація БПН (мкг/мл)	Концентрація геркоциту (мкг/мл)			Контроль БПН
	700	600	500	
0,01	0,50 <sup>†</sup>	0,97 <sup>†</sup>	1,83 <sup>†</sup>	2,27 <sup>#</sup>
0,005	0,40 <sup>†</sup>	1,13 <sup>*†#</sup>	1,90 <sup>†</sup>	2,50 <sup>#</sup>
0,0025	0,47 <sup>†</sup>	1,03 <sup>*†#</sup>	1,83 <sup>†</sup>	2,90
Контроль геркоциту	0,50	0,83	1,80	2,90 <sup>‡</sup>

Примітки: дані наведені в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland; <sup>†</sup> – результати поєднаного застосування; <sup>‡</sup> – контроль культури; \* – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

Гальмування росту цього штаму БПН у концентрації 0,01 та 0,005 мкг/мл встановлені на рівні 0,63 та 0,4 ООЩ (21,72 та 13,74%), а в концентрації 0,0025 мкг/мл БПН не впливав на ріст штаму. Поєднана дія сполук була на рівні впливу геркоциту (табл. 1).

Вплив станкоциту на *S. aureus* ATCC 25923, який використовується для контролю якості при визначенні чутливості мікроорганізмів до препаратів, відрізнявся. У кінцевій концентрації 500,0 та 400,0 мкг/мл станкоцит не впливав на ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 (табл. 2). На відміну від станкоциту БПН у концентрації 0,05, 0,025 та 0,0125 мкг/мл гальмував ріст штаму на 0,93, 0,47 та 0,86 ООЩ відповідно (27,93, 14,11, 25,83%). Поєднане застосування сполук не призводило до суттєвого гальмування росту мікроорганізмів (табл. 2).

Таблиця 2  
Вплив окремого та поєднаного застосування станкоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 на рідкому середовищі

Концентрація БПН (мкг/мл)	Концентрація станкоциту (мкг/мл)		Контроль БПН
	500	400	
0,05	3,17 <sup>†</sup>	3,23 <sup>†</sup>	2,4 <sup>#</sup>
0,025	3,3 <sup>†</sup>	3,17 <sup>†</sup>	2,53 <sup>#</sup>
0,0125	3,13 <sup>†</sup>	3,13 <sup>†</sup>	2,47 <sup>#</sup>
Контроль станкоциту	3,37	3,37	3,33 <sup>‡</sup>

Примітки: дані наведені в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland; <sup>†</sup> – результати поєднаного застосування; <sup>‡</sup> – контроль культури; \* – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

Для помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 спостерігали іншу дію. Використання станкоциту в кінцевій концентрації 700,0 та 600,0 мкг/мл призводило до гальмування росту штаму *S. aureus* 2781 на 2,44 та 2,1 ООЩ відповідно (72,4 та 62,31%), а в концентрації 500,0 мкг/мл ефекту не виявили (табл. 3).

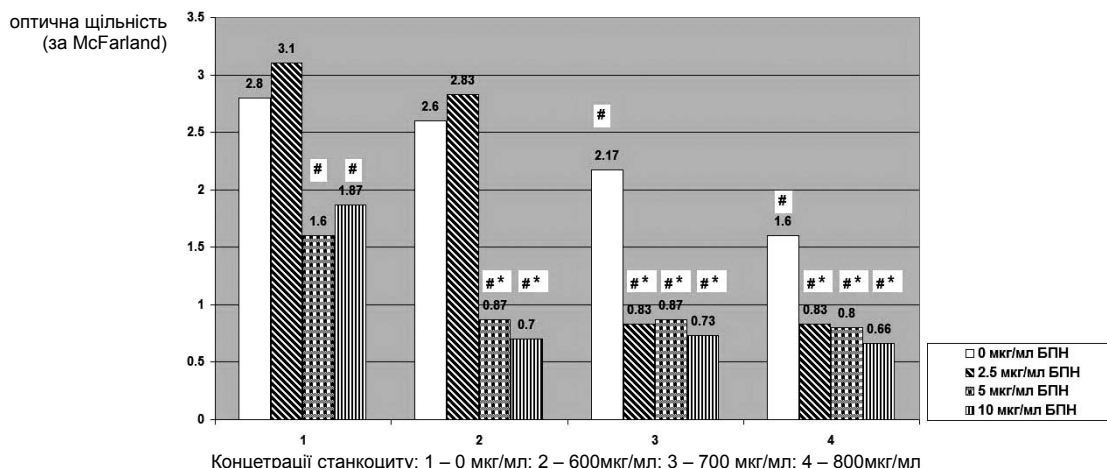


Рис. 3. Вплив окремого та поєднаного застосування станкоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* Кунда на рідкому середовищі.

Примітки: \* – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – достовірність порівняно з контролем (p<0,5).

При застосуванні БПН у концентрації 0,01 та 0,005 мкг/мл встановили пригнічення росту на 0,63 і 0,4 ООЩ відповідно, а в концентрації 0,0025 мкг/мл ефекту не виявили. Поєднана дія речовин була на рівні впливу станкоциту (табл. 3).

Таблиця 3

**Вплив окремого та поєднаного застосування станкоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* 2781 на рідкому середовищі**

Концентрація БПН (мкг/мл)	Концентрація станкоциту (мкг/мл)			Контроль БПН
	700	600	500	
0,01	0,9 <sup>†</sup>	1,93 <sup>†</sup>	2,4 <sup>†*</sup>	2,5
0,005	0,87 <sup>†</sup>	1,93 <sup>†</sup>	2,37 <sup>**†</sup>	2,87
0,0025	0,87 <sup>†</sup>	1,83 <sup>†</sup>	2,83 <sup>*†</sup>	3,37
Контроль станкоциту	0,93	1,27	3,37	3,37 <sup>‡</sup>

Примітки: дані наведені в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland; <sup>†</sup> – результати поєднаного застосування; <sup>‡</sup> – контроль культури; \* – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем (p<0,05).

Станкоцит дещо інакше впливав на ріст штаму *S. aureus* Кунда. Так, у кінцевій концентрації 800,0 та 700,0 мкг/мл БАР гальмувала ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда на 0,93 та 1,2 ООЩ відповідно, тобто на 33,21 та 42,86%, а в концентрації 600,0 мкг/мл не

впливала (рис. 3). Пригнічення росту цього штаму БПН у концентрації 10,0 мкг/мл, 5,0 мкг/мл та 2,5 мкг/мл встановили в діапазоні 1,2, 0,63 та 0,2 ООЩ відповідно, тобто на 42,86, 22,5 та 7,14% (рис. 3).

При поєднаному застосуванні станкоциту з БПН в усіх концентраціях, які вивчили, виявили ефект потенціювання дії. Так, наприклад, станкоцит у концентрації 800,0 мкг/мл та БПН 10,0 мкг/мл пригнічували ріст штаму на 76,43% (рис. 3).

**Висновки**

При поєднаному застосуванні координаційної сполуки германію з кобальтом і лимонною кислотою в комбінації з БПН спостерігали пригнічення росту штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Staphylococcus aureus* Кунда більше, ніж кожною сполукою окремо (потенціювання дії).

Поєднане застосування станкоциту в комбінації з БПН призводило до потенціювання дії щодо *Staphylococcus aureus* Кунда.

Заміна олова на германій призвела до зниження антистафілококової активності сполуки.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у тому, що координаційні сполуки, які виявились перспективними антистафілоковими засобами, потребують вивчення для сумісного застосування з відомими антибіотиками для лікування інфекцій, що викликані резистентними формами збудників.

**Список літератури**

1. Актуальные проблемы диагностики и лечения БГМ / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, В.Б. Ченцов и др. // Лечащий врач. – 2008. – №9. – С. 31–36.
2. Лобзин Ю.В. Бактериальные менингиты и герпетическая инфекция / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, В.Е. Карев // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – №4. – С. 5–9.
3. Coculescu V.I. Antimicrobial resistance induced by genetic changes / V.I. Coculescu // J Med Life. – 2009. – №2. – P. 114–123.
4. Конли Дж. Резистентность к противомикробным препаратам: повторение «трагедии общего достояния» / Дж. Конли // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. – 2010. – Вып. 88. – №11. – С. 797–876.
5. Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance. Bulletin of the World Health Organization. WHO. WHO/CDS/CSR/DRS/2001. – Geneva, 2001. – 105 p.
6. Кириенко О.С. Исходы гнойных менингитов у детей / О.С. Кириенко, В.Г. Мосиянц, М.А. Погосова // Материалы VI конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва, 2007. – С. 83.
7. Бис(цитрато)германаты двухвалентных 3d-металлов (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Кристаллическая и молекулярная структура [Fe(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Ge(HCit)<sub>2</sub>]·4H<sub>2</sub>O / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, А.Г. Песарогло и др. // Журнал неорганической химии. – 2011. – Т. 56. – №8. – С. 1247–1253.
8. Условия образования гетерометаллических комплексов в

- системах  $\text{GeCl}_4$  ( $\text{SnCl}_4$ ) – лимонная кислота –  $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  –  $\text{H}_2\text{O}$ . Кристаллическая и молекулярная структура  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$ ) и  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$ ) / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, Е.А. Чебаненко и др. // Журнал неорганической химии. – 2013. – Т. 58. – №5. – С. 588–595.
9. Матюшкіна М.В. Антимікробні властивості координаційної сполуки германію з кобальтом та лимонною кислотою / М.В. Матюшкіна, Т.Л. Грідіна, К.Ф. Шемонаєва // VII Всеукраїнська науково-практична конференція с міжнародним участієм по клінічній фармакології «Клінічна фармакологія і фармакотерапія захворювань в світлі доказальної медицини» (25–26 листопада 2013 р.) : тези докл. – Вінниця, 2013. – С. 98–99.
10. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167/2007 // Новини медицини і фармації. – 2007. – №18(225).
- ### References
- Vengerov, Yu. Ya., Nagibina, M. V., Chencov, V. B., Smirnova, T. Yu., Molotilova, T. N., Kryuchkova, T. V., et al. (2008). Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya [Actual problems of diagnosis and treatment of pectoralis]. *Lechaschij vrach*, 9, 31–36. [in Russian].
  - Lobzin, Yu. V., Pilipenko, V. V., Karev, V. E (2010). Bakterial'nye meningity i gerpeticheskaya infekciya [Bacterial meningitis and herpes virus infection]. *Infekcionnye bolezni*, 8(4), 5–9. [in Russian].
  - Coculescu, B. I. (2009). Antimicrobial resistance induced by genetic changes. *J Med Life*, 2, 114–123.
  - Conly, J. (2010). Rezistentnost' k protivomikrobnym preparatam: povtorenie «tragedii obshchego dostoyaniya» [Antimicrobial resistance: the repetition of «the tragedy of the commons»]. *Byulleten' Vsemirnoj organizacii zdravookhraneniya*, 88(11), 797–876.
  - (2001) *Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance. Bulletin of the World Health Organization. WHO. WHO/CDS/CSR/DRS/2001*. Geneva.
  - Kirienko, O. S., Mosiyanc, V. G., & Pogosova, M. A. (2007) Iskhody gnojnykh meningitov u detej [Outcomes of purulent meningitis in children]. «Actual issues of infectious disease and vaccination», *Proceedings of the VI Congress of Russian children ifektsionistov*, (p. 83). Moskow. [in Russian].
  - Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Pesaroglo, A. G., Sejfullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2011). Bis(citrato)germanaty dvukhvalentnykh 3d-metallov (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$  [Bis (citrate) 3d-germanates divalent metals (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). The crystal and molecular structure of  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{NCit})_2] 4\text{H}_2\text{O}$ ]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 56(8), 1247–1253. [in Russian].
  - Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Chebanenko, E. A., Sejfullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2013). Usloviya obrazovaniya geterometallicheskih kompleksov v sistemakh  $\text{GeCl}_4$  ( $\text{SnCl}_4$ ) – limonnaya kislota –  $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  –  $\text{H}_2\text{O}$ . Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$ ) i  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$ ) [Conditions for the formation of heterometallic complexes in systems  $\text{GeCl}_4$  ( $\text{SnCl}_4$ ) - citric acid -  $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  -  $\text{H}_2\text{O}$ . Crystal and molecular structure of  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$ ) and  $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$ )]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 58(5), 588–595. [in Russian].
  - Matiushkina, M. V., Hridina, T. L., Shemonayeva, K. F. (2013). Antymikrobnі vlastyivostі koordynatsijnoy spolyuky hermaniiu z kobaltom ta lymonnoiu kyslotoiu [Antimicrobial properties of coordination compounds of cobalt and germanium and citric acid]. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya zabollevanij v svete dokazatel'noj mediciny* Abstracts of Papers of the 7th Scientific and Praktical Conference with international participation, (p. 98–99). Vinnitsa. [in Ukrainian].
  - (2007) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Pro zatverdzhennia metodychnykh vказivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» : vid 5 April 2007 roku. № 167/2007 [The approved guidelines on «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics»]. *Novosti mediciny i farmacii*, 18(225). [in Ukrainian].

### Відомості про авторів:

Матюшкіна М.В., аспірант каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, E-mail: shemonayeva\_56@mail.ru.

Годован В.В., д. мед. н., професор каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.

Грідіна Т.Л., к. біол. н., провідний науковий співробітник лабораторії імунобіологічних та хіміотерапевтичних препаратів, ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова» МОЗ України.

Сейфулліна І.Й., д. хім. н., професор, зав. каф. загальної хімії та полімерів, Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова.

Шемонаєва К.Ф., к. мед. н., доцент каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.

Надійшла в редакцію 01.07.2014 р.