

ФАРМАЦІЯ

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-14>

Марина МАТЮШКІНА

кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри загальної фармації з курсом клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, Одеса, Україна, індекс 65000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-5814>

Катерина ШЕМОНАЄВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, Одеса, Україна, індекс 65000

ORCID: <https://orcid.org/0000-001-8354-4692>

Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, Одеса, Україна, індекс 65000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>

Анастасія КИРИЛЮК

студентка 2 курсу медичного факультету, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, Одеса, Україна, індекс 65000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>

Maryna MATYUSHKINA

Candidate of Pharm., Assistant of the Department of General Pharmacy with a Course of Clinical Pharmacology, Odessa National Medical University, 2, Valikhovsky lane, Odessa, Ukraine, postal code 65000

Kateryna SHEMONAYEVA

Doctor of Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, 2, Valikhovsky lane, Odessa, Ukraine, postal code 65000

Yaroslav ROZHKOVSKEY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head at the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, 2, Valikhovsky lane, Odessa, Ukraine, postal code 65000

Anastasia KIRILYUK

2nd year student of the Faculty of Medicine, Odessa National Medical University, 2, Valikhovsky lane, Odessa, Ukraine, postal code 65000

Бібліографічний опис статті: Матюшкіна М., Шемонаєва К., Рожковський Я., Кирилук А. Вплив (Mg, Co) біс (цитрато) германатів на морфологічні зміни тканини головного мозку. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2022. Вип. 1(8). С. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-14>

Bibliographic description of the article: Matyushkina M., Shemonayeva K., Rozhkovsky Ya., Kirilyuk A. (2022). Vplyv (Mg, Co) bis (tsytrato) hermanativ na morfolohichni zminy tkanyny holovnoho mozku [The effect of (Mg, Co) bis (citrate) germanates on morphological changes in brain tissue]. *Suchasna medytsyna, farmatsiia ta psykhologichne zdorovia – Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 1(8). 101–106. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-14>

ВПЛИВ (MG, CO) БІС (ЦИТРАТО) ГЕРМАНАТИВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Анотація. Вступ. Проблема безпеки фармакотерапії стає дедалі актуальнішою у всьому світі. Насамперед це пов'язано зі збільшенням кількості лікарських засобів та широким їх застосуванням. Використання фармакотерапевтичних засобів зазвичай супроводжується виникненням побічних реакцій, різних за проявами та ступенем тяжкості.

Безпечно застосування лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань сучасної охорони здоров'я. Тому при вивченні нових біологічно активних речовин – майбутніх лікарських засобів особлива увага надається відомостям про їх токсичність.

Пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів досить складний та тривалий процес. Один із відомих шляхів пошуку базується на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь у процесах життєдіяльності, патофізіологічних та патохімічних процесах, які лежать в основі патогенезу різних захворювань. Керуючись цими принципами під керівництвом професора Сейфулліної І.Й. на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету ім. І.І.Мечникова було синтезовано ряд біологічно активних речовин – координаційних сполук на основі германію, в якості біолігандів виступали вітаміни, мікроелементи, органічні кислоти.

Цілеспрямовано синтезовано: біс(цитрато)германат магнію – гермацит, біс(цитрато)германат кобальту – геркоцит. Вивчена гостра токсичність БАР: магній біс (цитрато) германат $LD_{50}=(3049,55\pm 42,54)$ мг/кг ваги щурів, кобальт біс (цитрато) германат $LD_{50}=(185,00\pm 4,23)$ мг/кг.

Метою роботи було вивчення морфологічних змін тканини головного мозку щурів після введення (Mg, Co) біс (цитрат) германатів у підгострому та субхронічному експериментах.

Методологія та методи дослідження. Експериментальне дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, яким протягом 28 днів та 3-х місяців внутрішньоочередово вводили (Mg, Co) біс (цитрат) германати в дозах 1/40, 1/110 і 1/135 LD_{50} . При цьому раніше доведено, що основні фармакологічні властивості сполуки виявляли дозами 1/110 та 1/135 LD_{50} . Після декапітації проводилось макро- та мікроскопічне дослідження тканини головного мозку. При проведенні експерименту дотримувалися загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європейського союзу від 21 вересня 2010 року по охороні тварин, що використовуються з науковою метою.

Результати дослідження та їх обговорення. Введення координаційних сполук металів протягом 28 діб дозою 1/40 LD_{50} спричиняло появу у тканині головному мозку периваскулярного та перицелюлярного набряку, більш виразного для кобальтвмісної сполуки. Введення гермациту дозами 1/40 LD_{50} протягом 3-х місяців призвело до появи ділянки некротизованої тканини мозку, а введення геркоциту спричиняло появу ділянок деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин.

Уведення БАР дозами 1/110 LD_{50} протягом 28 діб та 3-х місяців супроводжувалося незначними морфологічними змінами (помірно виражений периваскулярний та перицелюлярний набряк). При використанні БАР дозами 1/135 LD_{50} тканина головного мозку щурів мала незначні зміни (повнокров'я окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк).

Висновки. Таким чином, нові різнометальні координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрато)германати в ефективних дозах в підгострому та субхронічному експериментах не виявляли токсичного впливу на тканини головного мозку та є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних властивостей.

Ключові слова: координаційні сполуки германію, підгостра токсичність, морфологічні зміни.

THE EFFECT OF (MG, CO) BIS (CITRATE) GERMANATES ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN BRAIN TISSUE

Abstract. Introduction. The problem of safety of pharmacotherapy is becoming more and more urgent all over the world. This is primarily due to the increase in the number of medicines and their widespread use. The use of pharmacotherapeutic agents is usually accompanied by the occurrence of adverse reactions, which differ in their manifestations and degree of severity.

Safe use of medicines is one of the priority tasks of modern health care. Therefore, when studying new biologically active substances – future medicines, special attention is paid to information about their toxicity.

The search for new effective and safe medicines is a rather complex and long process. One of the well-known ways of searching is based on the detection of biologically active substances (BAS) involved in life processes, pathophysiological and pathochemical processes that underlie the pathogenesis of various diseases. Guided by these principles under the leadership of Professor Seyfullina I.Y. at the Department of Inorganic Chemistry and Chemical Education of Odesa National University named after I.I. Mechnikov, a number of biologically active substances were synthesized – coordination compounds based on germanium, vitamins, microelements, and organic acids acted as bioligands.

Purposefully synthesized: magnesium bis(citrato)germanate – hermacite, cobalt bis(citrato)germanate – hercocite. The acute toxicity of BAR was studied: magnesium bis (citrato) germanate $LD_{50}=(3049.55\pm 42.54)$ mg/kg of rat weight, cobalt bis (citrato) germanate $LD_{50}=(185.00\pm 4.23)$ mg/kg.

The aim of the work was to study the morphological changes in the brain tissue of rats after administration of (Mg, Co) bis (citrato) germanates in subacute and subchronic experiments.

Research methodology and methods. An experimental study was conducted on sexually mature male Wistar rats weighing 180-250 g, which were injected intraperitoneally with (Mg, Co) bis (citrato) germanates in doses of 1/40, 1/110 and 1/135 LD_{50} . At the same time, it was previously proven that the main pharmacological properties of the compound were manifested by doses of 1/110 and 1/135 LD_{50} . After decapitation, macro- and microscopic examination of the brain tissue was carried out. When conducting the experiment, the general principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union dated September 21, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes were observed.

Research results and their discussion. The introduction of coordination compounds of metals for 28 days at a dose of 1/40 LD_{50} caused the appearance of perivascular and pericellular edema in the tissue of the brain, which was more pronounced for the cobalt-containing compound. Administration of hermacite in doses of 1/40 LD_{50} for 3 months led to the appearance of areas of necrotized brain tissue, and administration of hercocite led to the appearance of areas of destruction of brain tissue with the formation of small cavities.

Administration of BAR in doses of 1/110 LD_{50} for 28 days and 3 months was accompanied by minor morphological changes (moderately expressed perivascular and pericellular edema). When BAR was used in doses of 1/135 LD_{50} , the tissue of the brain of rats had minor changes (fullness of individual vessels of the microcirculatory channel, around which there is moderate edema).

Conclusions. Thus, new multimetallic coordination compounds (Mg, Co) bis(citrate) germanate in effective doses in subacute and subchronic experiments did not show toxic effects on brain tissues and are promising for further study and establishment of pharmacological properties.

Key words: coordination compounds of germanium, subacute toxicity, morphological changes.

Вступ. Проблема безпеки фармакотерапії стає дедалі актуальнішою у всьому світі. Насамперед це пов'язано зі збільшенням кількості лікарських засобів та широким їх застосуванням. Застосування фармакотерапевтичних засобів зазвичай супроводжується виникненням побічних реакцій, різних за проявами та ступенем тяжкості. Від токсичних небажаних ефектів 2-3 % людей в загальній популяції [1, с. 9]. Наприкінці 90-х років минулого століття ВООЗ визначила основні вимоги, яким повинні відповідати лікарські засоби. Якщо раніше з-поміж усіх вимог особливо важливе значення відводилося ефективності, то зараз – безпеці [2, с. 2]. В даний час за даними ВООЗ побічна дія лікарських засобів посідає 5-е місце у світі за смертністю після серцево-судинних, онкологічних, легеневих захворювань та травм [3, с. 2]. Фармакотерапія завдає шкоди чотирьом з 10 пацієнтів. Найсерйозніші наслідки мають помилки діагностики захворювань, призначення та використання лікарських засобів [4, с. 8]. Безпечне застосування лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань сучасної охорони здоров'я. Тому при вивченні нових біологічно активних речовин – майбутніх лікарських засобів особлива увага надається відомостям про їх токсичність.

Пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів досить складний та тривалий процес. Один із відомих шляхів пошуку базується на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь у процесах життєдіяльності, патофізіологічних та патохімічних процесах, які лежать в основі патогенезу різних захворювань [5, с. 1]. Особлива увага надається вивченню гострої, підгострої та хронічної токсичності, механізмів фармакологічного ефекту [6, с. 7]. У підходах до скринінгових досліджень лежить спрямований синтез речовин, які мають кращі фармакологічні властивості та передбачувану активність [7, с. 8]. Віддають перевагу синтезу біологічно активних речовин (БАР), які беруть участь у життєдіяльності організму (біометали, вітаміни, медіатори тощо) або є незамінними учасниками біохімічних процесів (субстрати ферментів, коферменти, органічні кислоти та ін.) [8, с. 8]. Такі БАР є природними для організму та нешкідливими.

Керуючись цими принципами під керівництвом професора Сейфулліної І.Й. на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету ім. І.І.Мечникова було синтезовано ряд біологічно активних речовин – координаційних сполук на основі германію, в якості біолігандів виступають вітаміни, мікроелементи, органічні кислоти. Такі БАР мають широкий спектр фармако-

логічної активності та низьку токсичність [8, с. 18]. Прицільно синтезовано гермацит (магній біс(цитрато)германат) та геркоцит (магній біс(цитрато)германат).

Вивчено нешкідливість (гостру токсичність) нових сполук в експерименті. Гермацит (магній біс(цитрато)германат) при внутрішньоочеревинному введенні мишам належить до практично нетоксичних (V клас), а при введенні щурам – до відносно безпечних (VI клас) речовин, при пероральному – до малотоксичних (IV клас) речовин. Геркоцит (кобальт біс(цитрато)германат) за обох шляхів введення обом видам тварин відноситься до IV класу (малотоксичні) сполуки [9, с. 41]. Вивчено фармакологічні властивості сполук. Виявилось, що (Mg, Co) біс(цитрато)германати виявляють нейротропні властивості (седативні, транквілізуючі, протисудомні, міорелаксантні, ноотропні, антиагресиві, антиконфліктні), які залежать від дози сполук [10, с. 45; 11, с. 361; 12, с. 29; 130, с.28]

Оскільки у клінічній практиці для лікування різноманітних захворювань лікарські засоби (ЛЗ) часто застосовуються курсом, тобто призначаються протягом досить тривалого часу, особливо для лікування хронічних захворювань, то є ризик появи токсичного впливу на тканини хворого. Тому на доклінічному етапі вивчення безпечності майбутніх ЛЗ є визначення їх впливу на морфологічний стан внутрішніх органів тварин при повторному застосуванні [14, с. 74].

Мета дослідження – вивчити морфологічні зміни головного мозку після введення гермациту (магній біс(цитрато)германату) та геркоциту (кобальт біс(цитрато)германату) у підгострому та субхронічному експерименті.

Матеріали та методи дослідження. Експеримент проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, які утримувалися на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі в експериментально-біологічній клініці ОНМедУ МОЗ України. Досліди проводилися згідно з вимогами Good Laboratory Practice (GLP), методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [14, с. 74]. При проведенні експерименту дотримувалися загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, ухвалених I національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європейського союзу від 21 вересня 2010 року по охороні тварин, що використовуються з науковою метою.

На основі попередньо одержаних даних гострої токсичності (LD_{50}) та ефективних доз (ЕД) визначали діапазон доз та вивчали зміни в організмі експериментальних тварин при повторному введенні сполук. В клінічній практиці препарати часто застосовуються курсом, найбільш ймовірно 7–14 діб. Згідно до правил, якщо сполуку будуть застосовувати протягом 7 діб, то тривалість експерименту продовжують до 28 діб (підгостра токсичність) [14, с. 91]. Дослідження нешкідливості у хронічному експерименті проводиться протягом 3 міс [14, с. 91]. В експерименті тварин поділяли на групи залежно від сполук та тривалості введення. Було сформовано 10 груп, в кожній по 6 щурів. Кожній експериментальній тварині внутрішньоочередово (в/о) вводили відповідно гермацит та геркоцит у вигляді 10, 5 та 1 % водних розчинів, контрольній групі – 0,9 % розчин хлориду натрію (ЗАТ «Дарниця», Україна) протягом 28 днів, іншій, аналогічній групі – протягом 3 міс. Були обрані дози 1/40, 1/110 та 1/135 LD_{50} [13, с. 41]. При цьому раніше доведено, що основні фармакологічні властивості сполуки виявляли дозами 1/110 та 1/135 LD_{50} [10, с. 45; 11, с. 361; 12, с. 29; 130, с.28]. Як розчинник використовували воду для ін'єкцій (ЗАТ «Дарниця», Україна).

Вплив нових БАР оцінювали за зовнішнім виглядом тварин, масою тіла, поїданням тваринами кормів, вживанням води, наявності приплоду, поведінкою тощо. Після завершення тварин виводили з експерименту шляхом декапітації.

Після цього проводилось макро- та мікроскопічне дослідження головного мозку [15, с. 111–216]. Його видаляли безпосередньо після декапітації тварин та фіксували в 10 % нейтральному формаліні протягом 48 год. Патоморфологічне дослідження головного мозку щурів проводилось у лабораторії патоморфології ОНМедУ (свідоцтво № РО-236/2009). Гістологічні зрізи фарбували гематоксилином і еозином за Ван Гізоном [16, с. 64, 73]. Мікроскопія матеріалу виконувалася залежно від методики та виду тканини при різних збільшеннях (x100-x200) на світловому мікроскопі Olympus C41 (Японія).

Виклад основного матеріалу дослідження.

За час експерименту при щоденному введенні щурам сполук трьома дозами протягом 28 діб та 3 міс у тварин зберігалися чіткі реакції на больовий подразник. Тварини добре приймали їжу, загинув не спостерігалася. У самиць і самців під час експерименту збільшувалася маса тіла так само як і у контрольних тварин. Динаміка маси тіла є важливим показником токсичності лікарських засобів, тому нормальне збільшення маси тварин під час експерименту свідчить про відсутність токсичного впливу.

Поведінка експериментальних тварин змінювалася під впливом БАР залежно від складу, дози та тривалості введення. Гермацит спричиняв зменшення ру-

хової активності та м'язового тонуусу щурів. Геркоцит зменшував рухову активність та агресію, тварини були дещо спокійнішими, тривалість сну збільшувалася.

При морфологічному дослідженні головного мозку експериментальних тварин, яким вводились сполуки протягом як 28 діб, так і 3 міс, макроскопічних змін не виявлено.

Вивчення тканини головного мозку щурів під впливом гермациту, введеного дозою 1/40 LD_{50} протягом 28 діб, показало помірно виражене повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, стаз, периваскулярний і перичелюлярний набряк (рис. 1).

Під впливом геркоциту дозою 1/40 LD_{50} в препаратах головного мозку з'явився виразний периваскулярний і перичелюлярний набряк.

Під впливом гермациту дозою 1/40 LD_{50} протягом 3 міс у тканині мозку відзначалося повнокров'я судин мікроциркуляторного русла з вираженим периваскулярним і перичелюлярним набряком. Ядра нервових клітин були неправильної форми, зменшені в обсязі, гіперхромні. Олігодендроглія набрякла, вакуолізована. На рис. 2 помітні також ділянки некротизованої тканини мозку із загинувими нейронами, навколо яких розташовуються нейрони з дистрофічними змінами.

Дослідження тканини головного мозку після введення геркоциту дозою 1/40 LD_{50} протягом 3 міс показало, що введена БАР не змінювала структури мозку, вона мала звичайну будову. Судини мікроциркуляторного русла були розширені, повнокровні, місцями звужені з вираженим периваскулярним набряком. Також був помітний виражений перичелюлярний набряк. Набрякла рідина накопичувалася навколо нервових клітин і в периферичних ділянках їх тіл. Траплялися ділянки деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин, край яких представлені некротизованою тканиною мозку.

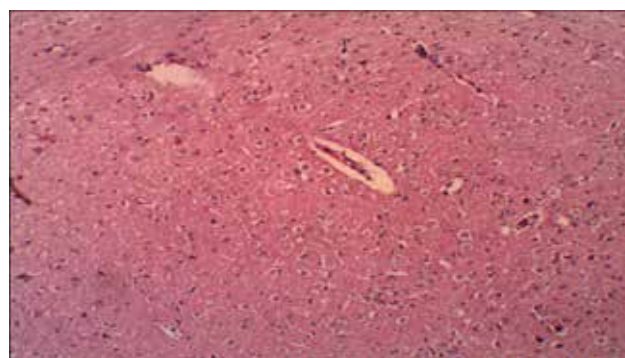


Рис. 1. Периваскулярний та перичелюлярний набряк у речовині головного мозку щура після введення гермациту дозою 1/40 LD_{50} протягом 28 діб (забарвл. гематоксилином і еозином, x100)

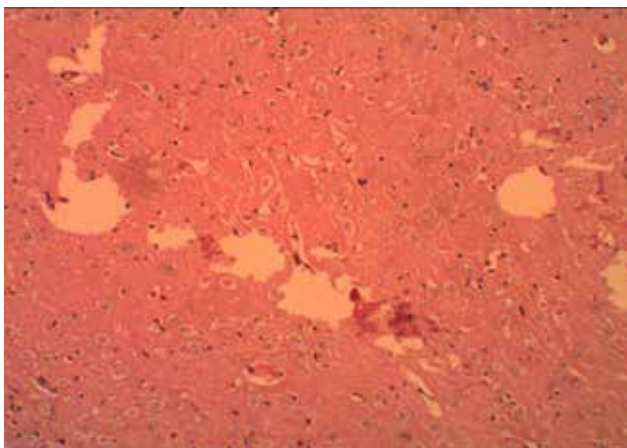


Рис. 2. Ділянка некротизованої тканини головного мозку щура після введення гермациту дозою 1/40 LD₅₀ протягом 3 міс (забарвл. гематоксиліном і еозином, ×100)

Морфологічні зміни в органах експериментальних тварин після введення речовин дозами 1/110 LD₅₀ протягом 3 міс відрізнялися від таких після використання дозами 1/40 LD₅₀.

У тканині головного мозку під 3-х місячним впливом гермациту дозою 1/110 LD₅₀ спостерігалися незначні зміни. Так, судини головного мозку помірно повнокровні, навколо деяких з них спостерігався помірно виражений периваскулярний та перицелюлярний набряк.

У судинах головного мозку на тлі 3 міс застосування 1/110 LD₅₀ гермациту відзначалося помірно виразне повнокров'я і периваскулярний набряк. Перицелюлярний набряк спостерігався навколо деяких нервових клітин.

На наступному етапі досліджувані БАР вводили дозами 1/135 LD₅₀ протягом 3 міс, оскільки в цій дозі сполуки проявляли в експериментах виразну нейротропну дію.

У тканині головного мозку після введення гермациту дозою 1/135 LD₅₀ протягом 3 міс відзначалося повнокров'я окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк.

Клітини головного мозку були без ознак дистрофічних і некротичних змін.

Порушення кровообігу в судинах головного мозку при 3 міс введенні 1/135 LD₅₀ гермациту не виявлено.

Висновки з дослідження. Уведення координаційних сполук металів протягом 28 діб у дозах 1/40 LD₅₀ спричиняло у головному мозку периваскулярний і перицелюлярний набряк, більш виразний для кобальтвмісної сполуки. Введення гермациту дозами 1/40 LD₅₀ протягом 3-х місяців призвело до появи ділянки некротизованої тканини мозку, а введення гермациту спричиняло появу ділянок деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин.

Уведення БАР дозами 1/110 LD₅₀ супроводжувалося незначними морфологічними змінами (помірно виражений периваскулярний та перицелюлярний набряк). При використанні БАР дозами 1/135 LD₅₀ тканина головного мозку щурів мала незначні зміни (повнокров'я окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк).

Внаслідок проведених досліджень можна констатувати, що сполуки мають низьку токсичність.

Таким чином, нові різнометальні координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрат)германати в ефективних дозах в підгострому та субхронічному експериментах не виявляли токсичного впливу на тканини головного мозку та є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних властивостей.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори інформують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи: Матюшкіна М.В. – ідея, мета, проведення експерименту, аналіз отриманих результатів; Шемонаєва К.Ф. – експериментальне дослідження, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів; Рожковський Я.В. – аналіз отриманих результатів, формування висновків роботи; Кирилюк А.О. – участь у проведенні експерименту, статистична обробка результатів дослідження, підготовка тексту статті до друку.

Список використаних джерел:

1. Belenichev IF, Gorchakova NO, Bukhtiyarova NV, Samura IB, Bukhtiarova TA, Nagorna OO et al. Side effects of drugs: a textbook for students of higher medical institutions. Zaporizhzhia State Medical University. Vinnytsia: Nova Kniga, 2021. 355 p. (In Ukrainian).
2. Patient Safety. Making health care safer. Geneva: World Health Organization. 2017. 20 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255507/WHO-HIS-SDS-2017.11-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Vseмирnaja organizacija zdravoohraneniya: 10 faktov o bezopasnosti pa-cientov. URL: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/ru/ (data zvernennja: 06.05.2020). 10 p.
4. Shyrykyna MV, Obolonskaia OYu, Lynnyk VA, Deev VV. The current state of the problem of side effects of drugs in medicine. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya. 2016;1-4:275–283. (in Russian).
5. Balon YaG, Samson OYa, Simurov OV, Tronko MD. Endocrinology: passing today for new directions. International Journal of Endocrinology. 2013; 7(55); 109–117.
6. Holovko YuS, Yvashkevych OA, Holovko AS. Modern methods of searching for new drugs. Vestnyk BHU. 2012; 1(2):7–15. (In Ukrainian).

7. Dydzain i syntez molekuliarnykh kompleksiv ta kompleksonativ hermaniiu(IV) z shyrokym spektrom farmakolohichnoi dii. [Macro microelements (exchange, pathology and methods of value): monograph]. Pohorielov MV, Bumeister VI, Tkach HF et al. Sumi: SumDU; 2010. 147 p. (In Ukrainian).
8. Martsynko OE, Seifullina II. Dydzain i syntez molekuliarnykh kompleksiv ta kompleksonativ hermaniiu(IV) z shyrokym spektrom farmakolohichnoi dii. [Design and synthesis of molecular complexes and complexonates in germanium (IV) with a wide range of pharmacological activities]. Odesa: «Odeskyi natsionalnyi universytet imeni I.I. Mechnykova»; 2018. 144 p. (In Ukrainian).
9. Matiushkina MV. Acute toxicity of a new coordination compound of germanium and magnesium with citric acid. *Farmatsyia*. 2015;1:40–42. (in Russian).
10. Hodovan VV, Matiushkina MV, Vastianov RS. Nootropic effects of metal (Mg, Co) biscitratogermanates (stanat). *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 2014; 5 (86):41–46. (In Ukrainian).
11. Hodovan VV, Matiushkina MV. Modulation of generalized convulsive activity under the influence of new coordination compounds of germanium, tin and magnesium. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2014; 2(18): 359–362. (In Ukrainian).
12. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis (citrate) germanates (stanates) on changes in muscle tone. *Farmatsevtichnyi chasopys*. 2014;4 (32):24–29. (In Ukrainian).
13. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis (citrate) germanates (stanates) on the severity of aggressive and conflicting behavior. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2015;2:24–29. (In Ukrainian).
14. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: [metodychni rekomendatsii]. Preclinical studies of drugs: [guidelines] / Stefanov OV. K. : Avitsena; 2001. 527 p. (In Ukrainian).
15. General cytology and histology: a textbook. Dzerzhynskiy ME, Skrypnyk N V, Ostrovska GV and others. ; under the editorship M.E. Dzerzhynskiy; edited by Skrypnyk NV. K. : Kyiv University Publishing and Printing Center, 2010. 575 p. (In Ukrainian).
16. Vareniuk IM, Dzerzhynskiy ME. Methods of cyto-histological diagnostics: a study guide. Kyiv: Interservice, 2019. 256 p. (In Ukrainian).