

4. Tamura V., Nagaoka S. Lipopolysaccharides of *Bacteroides intermedius* (*Prerotella intermedia*) and *Bacteroides* (*Porphyromonas gingivalis*) induce interleukine-8 gene expression in human gingival fibroblast culture. *Infect. Immun.* 1992; 11 (60): 4932-4937.

5. Zhou Q., Desta T., Fenton M. Cytokine profiling of macrophages exposed to *Porphyromonas gingivalis*, its Lipopolysaccharide, or its FimA protein. *Infection and Immunity* 2005; 2 (73): 935-943.

6. Tikhonov A.I. *Tekhnologia lekarstv* [Technology of medicines]. Kharkiv: Zoloty stranitsi, 2002, 704 p.

7. Levitskiy A.P., Denga O.V., Makarenko O.A. et al. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti (metod. rekomendatsii) [Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity (metod. recommendations)]. Odessa, 2010, 16 p.

8. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti dlya skринinga pro- i prebiotikov (metod. reko-

mendatsii) [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics (metod. recommendations)]. Kyiv, GFC, 2007, 22 p.

9. Asatiani V.S. *Novye metody biokhimicheskoy fotometrii* [New techniques of biochemical photometry]. Moscow, Nauka, 1965, 298 p.

10. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv, Morion, 2000, 320 p.

Надійшла 4.04.2012

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

М. В. Матюшкіна<sup>1</sup>, В. В. Годован<sup>1</sup>,  
Л. М. Мудрик<sup>2</sup>, Т. Л. Грідіна<sup>2</sup>

## АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК МЕТАЛІВ З ЛИМОННОЮ КИСЛОТОЮ

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

<sup>2</sup> ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут  
ім. І. І. Мечникова», Одеса, Україна

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

М. В. Матюшкіна<sup>1</sup>, В. В. Годован<sup>1</sup>, Л. М. Мудрик<sup>2</sup>, Т. Л. Грідіна<sup>2</sup>  
ПРОТИВОМИКРОБНІЕ СВОЙСТВА НОВЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ С ЛИМОННОЙ КИСЛОТОЙ

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

<sup>2</sup> ГУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова», Одеса, Україна

Координаційні сполуки металів — кобальта, германія, олова з лимонною кислотою подавляли ріст штамів *Staphylococcus aureus*, що мають різний рівень антибіотикорезистентності. Кобальтсодержачі сполуки проявляли більшу антимікробну активність.

**Ключевые слова:** координаційні сполуки металів, антимікробна активність, *Staphylococcus aureus*.

UDC 615.21/281:546.3:547.477.1

М. В. Matyushkina<sup>1</sup>, V. V. Godovan<sup>1</sup>, L. M. Mudrik<sup>2</sup>, T. L. Grydina<sup>2</sup>  
ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF NEW CO-ORDINATION COMPOUNDS OF METALS WITH CITRIC ACID

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> SE "I. I. Mechnikov Ukrainian Research Anti-Plague Institute", Odessa, Ukraine

**Actuality.** Wide application of antibiotics in medicine is accompanied with spreading antibiotic-resistant strains of staphylococcus. That is why there is conducted a constant search for new effective anti-staphylococcal medicines.

**Purpose of research** — studying anti-staphylococcal activity of the coordination compounds of metals — cobalt, germanium, tin with the citric acid on staphylococcus strains: *Staphylococcus aureus* ATSS 25923, *Staphylococcus aureus* 2781, *Staphylococcus aureus* Cunda.

**Materials and methods.** For studying sensitivity it was used a method of serial dilution in the fluid culture — the minimal concentrations of compounds were determined. Measuring turbidity of bacterial suspensions was conducted on densitometer, and value of optical density of suspension were interpreted by Mac-Farland turbidity unit (McF).

**Results of research.** The examined compounds suppressed growth of strains of *Staphylococcus aureus*, possessing a different level of antibiotic resistance. The cobalt-containing compound revealed high antimicrobial activity.

**Key words:** co-ordination compounds of metals, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*.



Сьогодні у світі зростає кількість антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, і вони набувають широкого розповсюдження [1]. Суттєве значення має проблема поширення інфекцій, викликаних штамми *Staphylococcus aureus*, стійкими до антибіотиків [2]. Резистентність штамів поширюється не тільки на традиційні антибіотики, але й спостерігається набуття стійкості до нових груп антибіотиків. Тому пошук нових потенційних мішеней для протимікробних препаратів у збудника, виявлення нових сполук з протистафілококовою активністю є перспективним напрямом досліджень. Інший шлях розв'язання цієї проблеми — це комбіноване застосування антибіотиків з препаратами іншої природи. Так, сьогодні є повідомлення про створення ефективних комбінованих антимікробних сполук, наприклад, комплексу кобальту з похідними нітроїмідазолу, нітрофуранів [3].

Одним із факторів, що обтяжують перебіг інфекційного процесу, є порушення балансу біометалів. Тому приділяється увага питанням корекції метало-лігандного гомеостазу організму за допомогою координаційних сполук металів [4]. Комплексоутворення з біометалами є одним з ефективних напрямів пошуку нових біологічно активних речовин (БАР), оскільки воно дозволяє поєднувати в одній сполуці різні види активності, які до того ж можуть взаємно потенціювати один одного, розширювати спектр дії, знижувати токсичність лікарських засобів [5]. Доцільність і перспективність такого підходу до створення нових лікарських засобів, зокрема, підтверджується дослідженнями у галузі фармакології комплексних сполук германію. Як відомо, вони, поряд з достатньо низькою токсичністю,

мають широкий спектр фармакологічних властивостей (протипухлинні, нейротропні, протизапальні, антимікробні, противірусні та ін.) [6]. Тому на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної цілеспрямовано були синтезовані чотири нові комплексні сполуки біометалів (германію, олова, магнію, кобальту) з лимонною кислотою:

- германій і магній з лимонною кислотою — гермацит;
- олово та магній з лимонною кислотою — станмацит;
- германій і кобальт з лимонною кислотою — геркоцит;
- олово та кобальт з лимонною кислотою — станкоцит.

Вибір складових цих координаційних сполук зумовлений таким.

Лимонна кислота, будучи головним проміжним продуктом метаболічного циклу трикарбонових кислот, відіграє важливу роль у системі біохімічних реакцій клітинного дихання; виявляє детоксикаційну, антиоксидантну, імуномодуючу, бактерицидну активність тощо. Крім того, сьогодні є дані про використання лимонної кислоти як антимікробного засобу [7].

Магній відіграє есенційну роль у багатьох фундаментальних клітинних реакціях, стимулює утворення білків, регулює зберігання і вивільнення АТФ, знижує збудження в нервових клітинах [8].

Останнім часом багато уваги приділяється сполукам олова, які виявляють нейротропні, антимікробні, противірусні та протигрибкові ефекти [9].

Кобальт має виражені антимікробні властивості та використовується як складова частина комплексних антибактеріальних сполук [9].

Враховуючи вищевикладене, можна припустити наяв-

ність у синтезованих координаційних сполук біометалів здатності пригнічувати життєдіяльність мікроорганізмів.

**Мета** первинної серії дослідження антибактеріальної активності нових комплексних сполук металів з лимонною кислотою — визначення чутливості до цих БАР трьох, різних за ступенем фармакорезистентності, штамів *Staphylococcus aureus*.

#### **Матеріали та методи дослідження**

У роботі використано штам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 з колекції музею мікроорганізмів ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова МОЗ України» (Одеса), який характеризується генетичною стабільністю та чутливістю до антибіотиків і застосовується для контролю якості при визначенні чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [10]. Крім того, були використані виділені від хворих штамми *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, виділений від хворої на кон'юнктивіт, є помірно стійким до антибіотиків. Штам *Staphylococcus aureus* Кунда, виділений від хворого на післятравмовий остеомієліт, є мультирезистентним.

Для встановлення чутливості бактерій до нових БАР використовували метод серійного розведення у рідкому живильному середовищі, за допомогою якого визначали мінімальні пригнічувальні концентрації сполук [10]. Для цього готували розведення металокомплексів на живильному бульйоні Мюллера — Хінтона (Hi-Media, Індія). Мікробну суспензію (інокулум) готували за тради-



ційними методиками [10]. До 1,0 мл розведення досліджуваного БАР додавали 0,1 мл добової культури мікроорганізмів у концентрації  $10^9$  мікробних клітин на мілілітр. При виконанні дослідження проводили контроль кожної сполуки та дослідного штаму. Облік результатів здійснювали через 18–20 год інкубації при 37 °С. Вимірювання мутності бактеріальних суспензій проводили на денситометрі “Densi-Lameter” (Pliva-Lachema Diagnostika, Чехія), за допомогою якого значення оптичної щільності суспензій інтерпретувалися в одиниці мутності за МакФарландом (McF). За мінімально інгібуючу концентрацію (МІК) приймали мінімальну концентрацію, яка забезпечує повне пригнічення видимого росту штаму, що досліджувався. Досліди проводили у 5 повтореннях. Результати обробляли статистично за допомогою комп’ютерних програм Microsoft Excel 2007.

### Результати дослідження та їх обговорення

Додавання гермациту концентраціями 4000,0 і 3000,0 мкг/мл до рідкого середовища майже повністю (на 91,5 і 90,9 % відповідно) затримувало ріст контрольного для визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (табл. 1). Концентраціями 2000,0 і 1000,0 мкг/мл гермацит пригнічував ріст цієї культури майже удвічі порівняно з контролем (на 1,9 і 2,13 McF відповідно), що становить 34,6 і 38,3 %. Додавання гермациту концентраціями 800,0–50,0 мкг/мл різною мірою викликало статистично значуще пригнічення росту збудника ( $p < 0,05$ ), а концентрацією 25,0 мкг/мл — не спричиняло гальмівної дії на ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 (див. табл. 1).

Таблиця 1  
Вплив гермациту та станмациту на ріст культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 на рідкому середовищі

Концентрація БАР, мкг/мл	Оптична щільність суспензій за МакФарландом, McF	
	Гермацит	Станмацит
4000,0	<b>0,47*</b>	<b>0,50*</b>
3000,0	<b>0,50*</b>	1,77*
2000,0	3,60*	5,17
1000,0	3,37*	5,67
800,0	4,43*	5,60
600,0	4,60*	5,87
400,0	4,73	5,60
200,0	5,10	5,50
100,0	5,27	5,53
50,0	5,33	5,57
25,0	5,57	5,77
Контроль культури	5,50	5,50

Примітка. У табл. 1–3: \* — достовірність порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Аналогічним чином впливало на ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 і застосування станмациту (див. табл. 1). Його додавання до рідкого середовища кінцевою концентрацією 4000,0 мкг/мл приводило до повного пригнічення росту культури (90,9 %). Концентрацією 3000,0 мкг/мл станмацит пригнічував ріст цього шта-

му на 3,73 McF порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), що становить 67,8 %. Застосування даної БАР меншими концентраціями (2000,0, 1000,0, 800,0–25,0 мкг/мл) не приводило до достовірного пригнічення росту збудника.

Сполуки геркоцит і станкоцит також впливали на ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 (табл. 2). Додавання цих БАР до рідкого середовища кінцевими концентраціями 1500,0–750,0 мкг/мл приводило до повного пригнічення росту мікроорганізму: мутність клітинних суспензій під дією геркоциту відповідно була в діапазоні 0,40–0,50 McF, станкоциту — 0,50–0,60 ( $p < 0,05$ ), тобто сполуки пригнічували ріст на 83,6 і 83,6 % відповідно. Геркоцит концентрацією 500,0 мкг/мл гальмував ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 на 1,4 McF ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем, що становило 45,9 % (див. табл. 2). Кінцевими концентраціями 250,0–125,0 мкг/мл геркоцит достовірно не пригнічував ріст культури. Додавання станкоциту до рідкого середовища кінцевими концентраціями 500,0–125,0 мкг/мл також не інгібувало ріст цього штаму.

Таким чином, усі досліджувані комплексні сполуки якоюсь мірою виявляли антистафілококову активність щодо

Таблиця 2  
Вплив геркоциту та станкоциту на ріст культур *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Staphylococcus aureus* Кунда на рідкому середовищі

Концентрація БАР, мкг/мл	Оптична щільність суспензій, McF			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>S. aureus</i> Кунда	
	Геркоцит	Станкоцит	Геркоцит	Станкоцит
1500,0	<b>0,40*</b>	<b>0,50*</b>	<b>0,45*</b>	<b>0,40*</b>
1000,0	<b>0,40*</b>	0,60*	<b>0,40*</b>	<b>0,40*</b>
750,0	<b>0,50*</b>	0,60*	2,65	2,50
500,0	1,65*	3,25	2,85	3,05
250,0	3,05	3,35	3,05	3,05
125,0	3,15	3,20	3,10	3,15
Контроль культури	3,05	3,05	3,05	3,05





штаму *S. aureus* ATCC 25923. Сполуки, які містять магній (гермацит і станмацит), виявили найменший бактеріостатичний ефект порівняно з кобальтвмісними БАР (геркоцит і станкоцит). Для гермациту МІК становила 3000,0 мкг/мл, станмациту — 4000,0 мкг/мл, геркоциту — 750,0 мкг/мл, станкоциту — 1500,0 мкг/мл. За вираженістю антистафілококової активності дані сполуки розподілилися так: геркоцит > станкоцит > гермацит > станмацит. Необхідно відмітити, що серед магній- і кобальтвмісних БАР найбільшу ефективність мали германієві похідні (гермацит і геркоцит).

Враховуючи найбільшу активність кобальтвмісних сполук щодо контрольного штаму *S. aureus*, подальші дослідження чутливості на помірно- і мультирезистентних штаммах проведено із застосуванням геркоциту і станкоциту. У результаті було встановлено, що на ріст мультирезистентного штаму *S. aureus* Кунда вони впливали дозами, порівнюваними з такими, у яких ці БАР інгібували ріст чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923 (див. табл. 2). Додавання досліджуваних БАР до рідкого середовища кінцевими концентраціями 1500,0–1000,0 мкг/мл приводило до повного пригнічення росту *S. aureus* Кунда: оптична щільність під дією геркоциту відповідно була в діапазоні 0,45–0,40 McF, станкоциту — 0,40–0,40 McF ( $p < 0,05$ ), що становило 85,3 та 83,6 %. Похідне з германієм — геркоцит знову виявилось дещо активнішим. Його додавання кінцевими концентраціями 750,0–500,0 мкг/мл викликало достовірне пригнічення росту цього штаму, тимчасом як станкоцит виявив гальмівний ефект тільки концентрацією 750,0 мкг/мл (2,50 McF). Меншими концентраціями обидві речовини не впливали на ріст збудника.

Пригнічувальний вплив геркоциту і станкоциту на ріст мікроорганізмів також спостерігався щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781, але меншими кінцевими концентраціями (табл. 3). Так, додавання до рідкого середовища геркоциту кінцевими концентраціями 18,50, 9,25, 4,60 та 0,60 мкг/мл приводило до пригнічення росту даної культури у 1,5–2,0 рази, тобто на 48,2–64,8 % ( $p < 0,05$ ), а концентраціями 2,30–1,15 мкг/мл — майже повністю (на 81,5–85,2 %) інгібувало її ріст (відповідно 0,50 і 0,40 McF) ( $p < 0,05$ ). Кінцевими концентраціями 0,30–0,03 мкг/мл ця БАР не впливала на ріст штаму *S. aureus* 2781.

Аналогічним чином впливав на ріст штаму *S. aureus* 2781 і станкоцит (див. табл. 3). Його додавання до рідкого середовища кінцевими концентраціями 20,66, 10,30, 5,20 і 0,65 мкг/мл приводило до гальмування росту цієї культури у 1,5–2,0 рази ( $p < 0,05$ ). Концентраціями 2,60–1,30 мкг/мл дана БАР майже повністю (79,6–83,3 %) інгібувала ріст цього штаму (відповідно 0,55 і 0,45 McF). Кінцевими концентраціями 0,32–0,04 мкг/мл станкоцит не впли-

вав на ріст *S. aureus* 2781. Таким чином, даний помірно резистентний штам *S. aureus* виявився найбільш чутливим до кобальтвмісних сполук. Для геркоциту МІК становила 1,15 мкг/мл, для станкоциту — 1,30 мкг/мл.

Отже, проведені дослідження свідчать про те, що нові досліджувані БАР пригнічують ріст штамів *Staphylococcus aureus* з різним рівнем чутливості до антибіотиків, причому більш виражена активність характерна для кобальтвмісних сполук.

### Висновки

За результатами дослідження антибактеріальної активності *in vitro* до стандартно контрольного штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 встановлено, що нові комплексні сполуки металів з лимонною кислотою тією чи іншою мірою виявляли антистафілококову активність. Найбільшу ефективність мали кобальтвмісні сполуки, МІК геркоциту становила 750,0 мкг/мл, станкоциту — 1500,0 мкг/мл. Водночас цей показник магнійвмісних БАР (гермацит, станмацит) відповідно становив 3000,0 і 4000,0 мкг/мл. В обох рядах сполук германіє-

Таблиця 3

#### Вплив геркоциту та станкоциту на ріст культури *Staphylococcus aureus* 2781 на рідкому середовищі

Геркоцит		Станкоцит	
Концентрація, мкг/мл	Оптична щільність суспензій, McF	Концентрація, мкг/мл	Оптична щільність суспензій, McF
18,50	1,40*	20,66	1,45*
9,25	0,95*	10,30	0,95*
4,60	0,80*	5,20	0,70*
2,30	<b>0,50*</b>	2,60	<b>0,55*</b>
1,15	<b>0,40*</b>	1,30	<b>0,45*</b>
0,60	1,70*	0,65	1,25*
0,30	2,80	0,32	2,70
0,15	2,60	0,16	2,60
0,06	2,75	0,08	2,70
0,03	2,70	0,04	2,60
Контроль культури	2,70	Контроль культури	2,70



ві похідні (гермацит і геркоцит) мали найбільшу активність.

Штам *Staphylococcus aureus* Кунда, який є мультирезистентним для сучасних антибактеріальних препаратів, виявився однаково чутливим до кобальтвмісних сполук (геркоци-ту та станкоци-ту). Їх бактеріостатичний ефект виявлявся в концентрації 1000,0 мкг/мл.

Помірно резистентний штам *Staphylococcus aureus* 2781 виявився більш чутливим до кобальтвмісних сполук, причому германієве похідне (геркоцит) було більш ефективним: МІК геркоци-ту дорівнювала 1,15 мкг/мл, станкоци-ту — 1,30 мкг/мл.

Виявлена антистафілококова активність у кобальтвмісних координаційних сполук з лимонною кислотою свідчить про перспективність і доцільність їх подальшого доклінічного дослідження як антибактеріальних речовин.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко С. В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия [Электронный ресурс] / С. В. Сидоренко // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 11. – С. 717–725. – Режим доступа : [http://www.rmj.ru/articles\\_2159.htm](http://www.rmj.ru/articles_2159.htm).

2. Демиховская Е. В. MRSA — знаменитый и неизвестный Метициллин-резистентный *S. aureus*: механизмы резистентности, лабораторная диагностика, клиника и эпидемиология [Электронный ресурс] / Е. В. Демиховская // Болезни и антибиотики. – 2012. – № 2 (7). – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/34693>

3. Каштанова Е. В. Антимикробная активность некоторых комплексов цинка и кобальта, содержащих метронидазол и фурацилин, и их влияние на течение инфекционного процесса : дис. ... канд. биол. наук / Е. В. Каштанова ; Курган. гос. ун-т. – Курган, 2006. – 134 с.

4. Муравьева Т. И. Эссенциальные микроэлементы. Их роль в сохранении здоровья, предупреждении и коррекции заболеваний / Т. И. Муравьева // Новая аптека. – 2001. – Спец. вып. – С. 138–143.

5. Головенко Н. Я. Биохимическая фармакология пролекарств / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. – Одесса : Экологія, 2007. – 358 с.

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 ; Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 2008. – 452 с.

7. A simple and effective approach for the treatment of chronic wound infections caused by multiple antibiotic resistant *Escherichia coli* / B. S. Nagoba, B. J. Wadher, A. K. Rao [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2008. – Vol. 69, N 2. – P. 77–80.

8. Вислый А. А. Роль магния в регуляции физиологических процессов в организме / А. А. Вислый // Новости медицины и фармации в Украине. – 2008. – № 6 (238). – С. 14–15.

9. Синтез и антимикробные свойства комплексов переходных металлов с шиффовым основанием / Ш. М. Мамедова, З. П. Мамедова, З. Г. Солтанова [и др.] // Химические проблемы. – 2008. – № 3. – С. 48–52.

10. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167/2007 // Новості медицини і фармации. – 2007. – № 18. – С. 225.

#### REFERENCES

1. Sidorenko S.V. Resistancy of microorganisms and antibacterial therapy [Electronic resource]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*; 1998; 6 (11): 717-725. Access mode: [http://www.rmj.ru/articles\\_2159.htm](http://www.rmj.ru/articles_2159.htm).

2. Demikhovskaya Ye.V. MRSA — well-known and unknown Meticillin-resistant *S. aureus*: modes of resistency, laboratory diagnosis, clinic and epidemiology [Electronic resource]. *Bolezni i antibiotiki* 2012; 2 (7). Access mode: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34693>

3. Cashtanova Ye.V. Antimicrobial activity of some complexes of zinc and cobalt, containing metronidazol and furacyllin, and their influence on the infectious process course: dis. of cand. of biol. sciences, 2006. Kurgan State University. Kurgan, 2006, 134 p.

4. Muravyova T.I. Essential microelements. Their role in saving health, prevention and correction of diseases. *Novaya apteka* 2001: 138-143.

5. Golovenko N.Ya., Kravchenko I.A. Biomeditsinskaya farmakologia prolekarstv [Biochemical pharmacology of pro-medicines]. Odessa, Ecology, 2007, 358 p.

6. Godovan V.V. Farmacological properties of new derivatives of germanium salts of diphosphone acids with bioligands. MD dissertation. 14.03.05 the Odessa State Medical University. Odessa, 2008, 452 p.

7. Nagoba B.S., Wadher B.J., Rao A.K. et al. A simple and effective approach for the treatment of chronic wound infections caused by multiple antibiotic resistant. *Escherichia coli*. *J. Hosp. Infect.* 2008; 69 (2): 77-80.

8. Vislyy A.A. Role of magnesium in adjusting physiological processes in the organism. *Novosti meditsiny i farmatsii v Ukraine*. 2008; 6 (238): 14-15.

9. Mamedova Sh.M., Mamedova Z.R., Soltanova Z.G. et al. Synthesis and antimicrobial properties of complexes of transitional metals with shif basis. *Khimicheskie problemy* 2008; 3: 48-52.

10. About approval of methodic recommendations "Determination of sensitivity of microorganisms v to antibacterial medicines". Order of MH of Ukraine of 05.04.2007; 167/2007. *Novosti meditsiny i farmatsii v Ukraine*; 18: 225.

Надійшла 5.05.2014

