

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.917: [661.718.6+547.32]

DOI 10.11603/2415-8798.2017.4.8165

©Т. А. Бухтіарова¹, В. Д. Лук'янчук², І. Й. Сейфулліна³, Д. С. Кравець⁴, О. Е. Марцинко³, Д. Ф. Літвиненко¹,
В. А. Козир¹

*ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", м. Київ¹
Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, м. Миколаїв²
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова³
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ⁴*

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОМЕТРІЯ ГЕТЕРОМЕТАЛІЧНИХ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ (IV) ТА 3D-МЕТАЛІВ НА ОСНОВІ ЛИМОННОЇ ТА ВИННОЇ КИСЛОТ

Резюме. У роботі вперше наведено результати порівняльного токсикометричного аналізу шести оригінальних координаційних сполук германію (КГС) із різними есенціальними мікроелементами (цинк, мідь, марганець) та біолігандами (лимонна та винна кислоти), які є потенційними препаратами з антигіпоксантаю активністю.

Мета дослідження – провести порівняльний токсикометричний аналіз нових координаційних сполук германію з есенціальними елементами на основі лимонної та винної кислот.

Матеріали і методи. Досліди виконані на 132 самцях нелінійних білих щурів масою 170–190 г у відділі фармакокінетики ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України" відповідно до методичних рекомендацій з дотриманням усіх етичних вимог. У порівняльних токсикометричних дослідженнях використовували шість оригінальних координаційних сполук германію (КГС) з різними есенціальними мікроелементами (цинк, мідь, марганець) та біолігандами (лимонна та винна кислоти) під відповідними лабораторними шифрами: манган (II) біс(цитрато)германат (IV) – ОКАГЕРМ-1; купрум (II) біс(цитрато)германат (IV) – ОКАГЕРМ-2; цинк біс(цитрато)германат (IV) – ОКАГЕРМ-3; манган (II) тарtratoгерманат (IV) – ОКАГЕРМ-4; купрум (II) тарtratoгерманат (IV) – ОКАГЕРМ-5, цинк (II) тарtratoгерманат (IV) – ОКАГЕРМ-6. Усі сполуки синтезовані вперше у лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом д-ра хім. наук, проф. І. Й. Сейфулліної.

Результати досліджень та їх обговорення. Експериментально доведено, що визначені за допомогою методу пробіт-аналізу параметри токсичності (LD_{16^1} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}) за умов однократного надходження в організм досліджуваних сполук мають суттєві відмінності залежно від наявності в їх структурі того чи іншого есенціального мікроелемента або біолігандів. Показано, що токсикофором у ряді гетерометалічних комплексів із різними біолігандами, що вивчаються, є саме метал, а не кислоти. За ступенем гострої токсичності (LD_{50}) досліджувані КГС можуть бути розташовані у наступному порядку (від більшого до меншого): ОКАГЕРМ-5 (купрум(II) тарtratoгерманат(IV)) > ОКАГЕРМ-2 (купрум (II) біс(цитрато)германат (IV)) > ОКАГЕРМ-3 (цинк біс(цитрато)германат (IV)) > ОКАГЕРМ-6 (цинк (II) тарtratoгерманат (IV)) > ОКАГЕРМ-4 (манган (II) тарtratoгерманат (IV)) > ОКАГЕРМ-1 (манган (II) біс(цитрато)германат (IV)). Встановлено, що при одноразовому внутрішньочеревному введенні дані сполуки є малотоксичними та помірно токсичними для ссавців, у тому числі й для людини за результатами екстраполяції експериментальних даних із використанням констант біологічної активності.

Висновки. Отримані дані є експериментальним підґрунтям доцільності подальшого поглибленого фармакологічного вивчення найбільш перспективної сполуки ОКАГЕРМ-4.

Ключові слова: токсикометрія; координаційні сполуки германію; мідь; цинк; марганець; лимонна та винна кислоти.

ВСТУП Стратегічним напрямком сучасної фармакологічної науки є цілеспрямований синтез і пошук сучасних засобів фармакокорекції найпоширеніших захворювань та невідкладних станів.

У останні роки саме біокоординаційні сполуки металів як потенційні лікарські засоби складають основу сучасних соціально значущих інноваційних розробок. Поєднання іонів металів з органічною сполукою забезпечує можливість одержання супрамолекулярних асоціатів, які за своєю природою близькі до ендогенних координаційних сполук [1, 2]. У фармакологічні дослідження залучають все нові й нові іони-комплексотворювачі й ліганди, однак на сьогодні це не в змозі забезпечити створення нових ліків із заданими фармакодинамічними властивостями та фармакокінетичним профілем [3, 4].

Тому синтез та вивчення нових представників гетерометалічних комплексів германію (IV) та 3d-металів із різними біолігандами видається пріоритетним напрямком вирішення цього завдання.

Експериментально обґрунтовано доцільність вибору для комплексних досліджень вказаного типу координаційних сполук германію в якості потенційних ліків та тео-

ретичним підґрунтям слугували наукові розробки, раніше виконані [5–10].

Метою дослідження було провести порівняльний токсикометричний аналіз нових координаційних сполук германію з есенціальними елементами на основі лимонної та винної кислот.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди виконані на 132 самцях нелінійних білих щурів масою 170–190 г у відділі фармакокінетики ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України" відповідно до методичних рекомендацій [11] з дотриманням всіх етичних вимог.

У порівняльних токсикометричних дослідженнях використовували шість оригінальних координаційних сполук германію (КГС) з різними есенціальними мікроелементами (цинк, мідь, марганець) та біолігандами (лимонна та винна кислоти) під відповідними лабораторними шифрами: манган (II) біс(цитрато)германат (IV) – ОКАГЕРМ-1; купрум (II) біс(цитрато)германат (IV) – ОКАГЕРМ-2; цинк біс(цитрато)германат (IV) – ОКАГЕРМ-3; манган (II) тарtratoгерманат (IV) – ОКАГЕРМ-4; купрум (II) тарtratoгерманат (IV) – ОКАГЕРМ-5, цинк (II) тарtratoгерманат (IV) – ОКАГЕРМ-6. Усі сполуки синтезовані вперше у

лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом д-ра хім. наук, проф. І. Й. Сейфулліної.

Досліджувані сполуки вводили одноразово внутрішньочеревно в різних дозах у вигляді 1% водного розчину. Розрахунок параметрів гострої токсичності (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}) проводили методом пробіт-аналізу [12] в програмі для математичної обробки біомедичних досліджень BioStat Pro 6 [13]. Екстраполяцію експериментальних параметрів токсичності на людину проводили методом [14] з використанням констант біологічної активності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі отриманих в токсикометричному експерименті даних про загибель тварин, залежно від введених внутрішньочеревно доз КСГ, наведених у таблиці 1, зроблено розрахунок основних параметрів токсичності та у порівняльному аспекті (рис. 1).

Результати експериментів показали, що досліджувані КСГ, залежно від наявності в їх структурі того чи іншого есенціального мікроелемента або біолігандів у вигляді лимонної чи винної кислот, мають досить відмінності за усіма параметрами токсикометрії (табл. 1). Разом з тим, з метою уніфікованої оцінки показників токсичності усіх 6 германатів вважалось доцільним провести порівняльний аналіз за величиною LD_{50} . Так, згідно з цим токсикометричним параметром, найтоксичнішою сполукою є ОКАГЕРМ-5, LD_{50} якої складає $(52,84 \pm 19,73)$ мг/кг. При цьому важливо зазначити, що молекула ОКАГЕРМ-5 у своїй структурі містить мідь (II) та винну кислоту. Дещо меншою за токсичністю є інша координаційна сполука германію – ОКАГЕРМ-2 ($LD_{50} = (85,08 \pm 29,44)$ мг/кг), до складу якої також входить мікроелемент мідь (II), але в якості біоліганду виступає лимонна кислота. Результати аналізу сполук ОКАГЕРМ-3 та ОКАГЕРМ-6 свідчать, що за величиною LD_{50} ці сполуки займають, відповідно, третє та четверте місця (табл. 1, рис. 1). Загальним для цих сполук є есенціальний мікроелемент цинк (II). І, нарешті, найменш токсичними КСГ, які вивчаються, за умов експерименту, є ОКАГЕРМ-4 та ОКАГЕРМ-1, котрі містять однаковий мікроелемент — марганець (II). LD_{50} цих сполук складає $(551,87 \pm 94,04)$ мг/кг та $(582,53 \pm 42,42)$ мг/кг, відповідно для ОКАГЕРМ-4 та ОКАГЕРМ-1.

Підсумовуючи аналіз параметрів токсикометрії сполук, можна зробити висновок, що токсикофором у ряді гетерометалічних комплексів із різними біолігандами слід вважати саме метал, а не кислоти. Вже на цьому етапі досліджень є підстави стверджувати, що найбільш "токсичним" є мідь (II), найменш – марганець (II), а цинк (II) займає проміжну позицію. Отримані результати дають можливість сформулювати сполуки у наступному порядку за ступенем зменшення їх гострої токсичності (LD_{50}): ОКАГЕРМ-5 > ОКАГЕРМ-2 > ОКАГЕРМ-3 > ОКАГЕРМ-6 > ОКАГЕРМ-4 > ОКАГЕРМ-1.

Таблиця 1. Параметри гострої токсичності (мг/кг), координаційних сполук германію, які вивчають, для білих щурів при одноразовому внутрішньочеревному введенні

Сполука	Стат. показник	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{99}
ОКАГЕРМ-1	$M \pm m$	478,62	$582,53 \pm 42,42$	686,43	738,39
ОКАГЕРМ-2	$M \pm m$	34,09	$85,08 \pm 29,44$	136,06	161,55
ОКАГЕРМ-3	$M \pm m$	112,26	$170,00 \pm 33,33$	227,73	256,60
ОКАГЕРМ-4	$M \pm m$	269,70	$551,81 \pm 94,04$	833,91	974,97
ОКАГЕРМ-5	$M \pm m$	4,52	$52,84 \pm 19,73$	101,16	125,31
ОКАГЕРМ-6	$M \pm m$	241,11	$327,72 \pm 50,00$	414,32	457,62

Для експериментально обґрунтованого висновку щодо небезпеки сполук, які вивчають, у порівняльному аспекті з урахуванням їхньої хімічної будови, ми зробили спробу оцінити представників гетерометалічних комплексів германію залежно від кута нахилу їх кривих в координатах "доза–пробіт".

Дані такого порівняльного аналізу представлено на рисунку 2, з якого видно, що найнебезпечнішими КСГ є ОКАГЕРМ-5, ОКАГЕРМ-2 та ОКАГЕРМ-3.

Варто звернути увагу на сполуку ОКАГЕРМ-1, що є найменш токсичною, але, разом з тим, має порівняно великий кут нахилу "кривої токсичності", що вказує про потенційну спроможність викликати гостре отруєння.

Що ж стосується сполуки ОКАГЕРМ-4, то вона відрізняється незначною токсичністю (за величиною LD_{50}), але найголовніше, й найменшим кутом нахилу кривої у координатах, які вивчають. Ця обставина вказує на перспективність подальшого всебічного вивчення сполуки-лідера.

Для встановлення залежно здатності гетерометалічних комплексів германію з різними біолігандами викли-

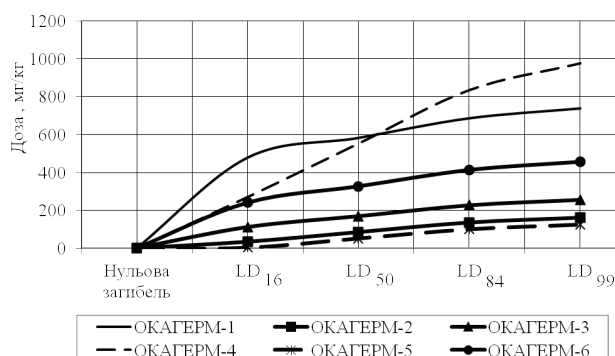


Рис. 1. Графічне зображення параметрів токсичності (мг/кг) гетерометалічних комплексів германію з лимонною та винною кислотами, які вивчають.

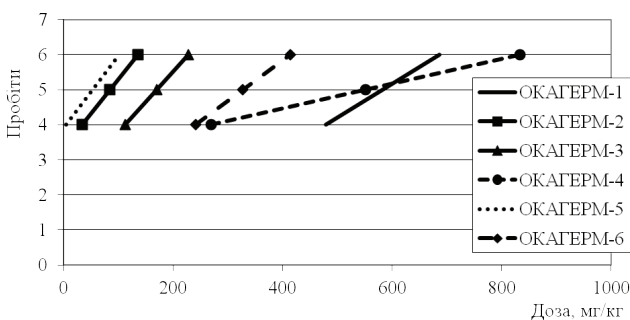


Рис. 2. Криві токсичності гетерометалічних комплексів германію, які вивчають, в координатах "доза–пробіт".

кати гостре отруєння за умов їх однократного надходження в організм від їх хімічної будови, а саме від наявності того чи іншого перехідного металу, а також аніонів лимонної або винної кислот, ми побудували графіки, на яких зображені криві токсичності конститuentів, що містять різні біоліганди, тобто цитрат або тартрат, але мають загальний мікроелемент.

На рисунку 3 зображені криві токсичності сполук марганцю, на рисунку 4 – міді, на рисунку 5 – цинку, до складу яких входить лимонна та винна кислоти.

З рисунку 3 видно, що ОКАГЕРМ-1 та ОКАГЕРМ-4, які містять марганець, за ступенем токсичності та, особливо, кутом нахилу кривої в координатах “доза–пробіт”, більшою безпечністю відрізняється саме ОКАГЕРМ-4, до складу якої входить залишок винної кислоти.

Аналіз кривих токсичності, що представлені на рисунку 4, показує, що КСГ з наявністю в їх структурі такого іона перехідного металу як мідь, також різняться за ступенем токсичності (LD_{50}), але за характером кута нахилу кривої різниці між сполуками ОКАГЕРМ-2 та ОКАГЕРМ-5, що містять відповідно цитрат та тартрат, немає.

З рисунку 5, на якому наведені криві токсичності цинковмісних сполук (ОКАГЕРМ-3 та ОКАГЕРМ-6), видно, що також тартрат значно переважає над величиною LD_{50} (токсичністю) та кутом нахилу кривої, тобто за ступенем небезпеки.

В порядку проміжного висновку доречно наголосити на тому, що будова органічних кислот (біолігандів), які входять у структуру КСГ, чинить різноспрямовану дію на токсичність сполук. Що утруднює дійти конкретного висновку про їх вплив на небезпеку виникнення гострого отруєння та вимагає більш глибокого дослідження у цьому напрямку. Необхідно наголосити, що у сполук, які містять такі 3d-метали, як цинк та марганець, саме наявність в їх структурі залишку винної кислоти сприяє зменшенню їх токсичності та підвищенню ступеня безпеки.

У подальшому було проведено порівняльний аналіз токсичності та небезпеки гетерометалічних комплексів германію, які вивчають, залежно від внеску в ці характеристики перехідного металу, який входить до їх структури.

З огляду на це, вважали за доцільне проаналізувати у порівняльному аспекті криві токсичності координаційних сполук германію, що отримані на основі лимонної або винної кислот, але містять різні перехідні метали. Для більшої наочності побудовані графіки, зображені на рисунках 6 та 7.

Як видно з рисунку 6, криві токсичності координаційних сполук, що отримані на основі цитрату, але до складу яких входять різні мікроелементи, мають неоднаковий профіль токсичності, в тому числі нахилу кривої у координатах “доза–пробіт”. Що стосується токсичності, то сполука, яка має у своєму складі марганець, відрізняється значно більшою величиною LD_{50} , аніж ті, що містять мідь та цинк. Більш того, марганцевмісна сполука (ОКАГЕРМ-1) має значно менший кут нахилу кривої, що аналізується, порівняно зі сполуками мідь- та цинковмісними, тобто ОКАГЕРМ-2 та ОКАГЕРМ-3 відповідно. Отже, марганцевмісна сполука на основі лимонної кислоти у токсикологічному відношенні має суттєві переваги та перспективи.

Порівняльна оцінка ступеня впливу характеру перехідного металу, що входить до гетерометалічного комплексу германію, синтезованого на основі винної кислоти,

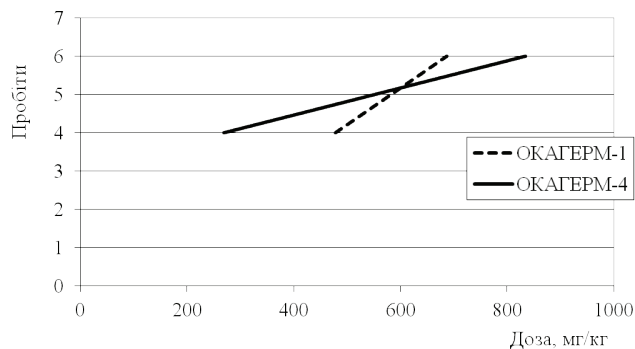


Рис. 3. Криві токсичності сполук, які вивчають, і містять марганець у своїй структурі.

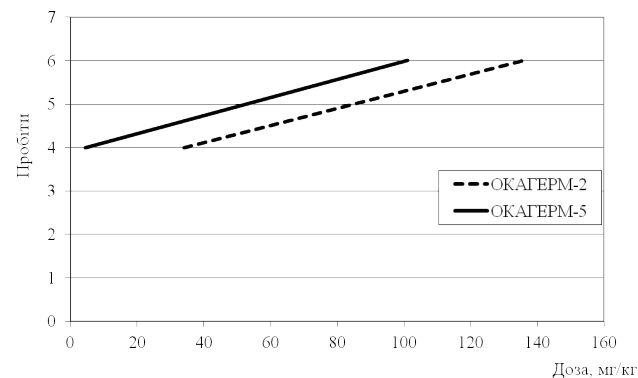


Рис. 4. Криві токсичності сполук, які вивчають, і містять мідь у своїй структурі.

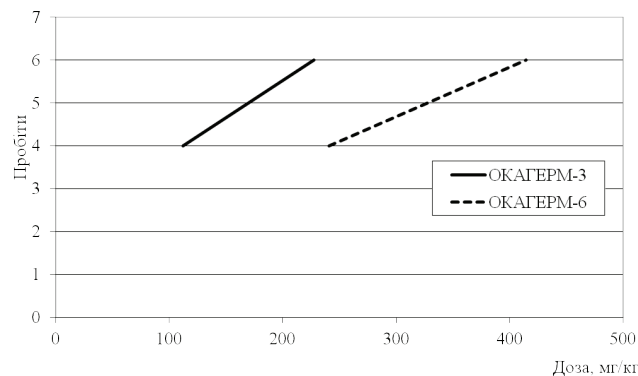


Рис. 5. Криві токсичності сполук, які вивчають, і містять цинк у своїй структурі.

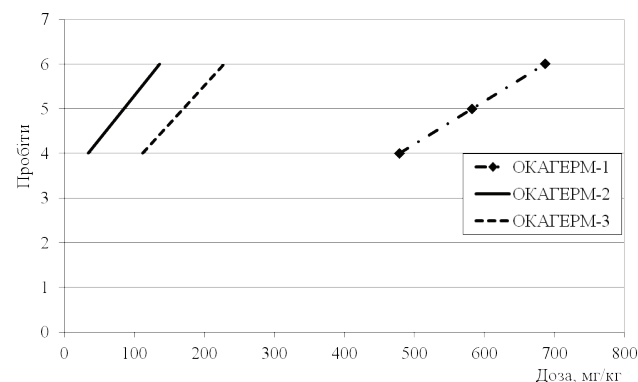


Рис. 6. Криві токсичності сполук, які вивчають, на основі цитрату, що містять іони перехідних 3d-металів.

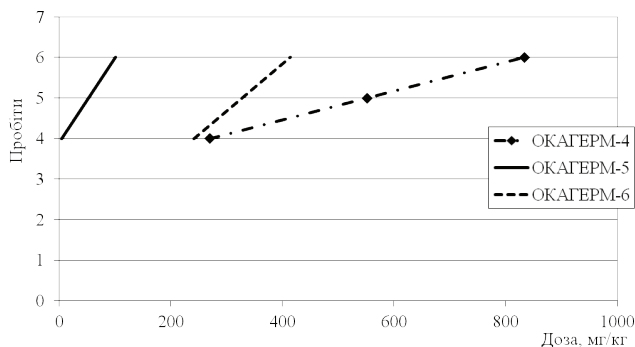


Рис. 7. Криві сполук, які вивчають, на основі тартрату, що містять різні іони перехідних 3d-металів.

показує (рис. 7), що, як і у випадку координаційних сполук, котрі отримані на основі лимонної кислоти, найменш токсичною та безпечною є та, що містить марганець (ОКАГЕРМ-4). Сполуки ж, що включають мідь та цинк, значно більш небезпечні, оскільки мають значно більший кут нахилу токсичності, ніж ОКАГЕРМ-4. При цьому варто наголосити, що найбільш токсичною речовиною є ОКАГЕРМ-5 та дещо менш токсичною – ОКАГЕРМ-6 порівняно з ОКАГЕРМ-4.

Виходячи з отриманих у токсикометричному експерименті даних, здається можливим дійти переконливого висновку, згідно з яким найбільший внесок у ступінь біологічної активності робить саме перехідний метал. Що ж стосується впливу залишку органічної кислоти на ступінь токсичності та безпеки гетерометалічних комплексів металів, які вивчають, то він не є суттєвим.

Також слід зазначити, що сполуки на основі тартрату є такими, що мають більшу величину LD_{50} , тобто менший ступінь токсичності, а що стосується безпеки марганцевмісних сполук, то вона більш виражена в ОКАГЕРМ-4, тобто тієї, що синтезована на основі винної кислоти.

З точки зору прикладної лікарської токсикології важливим етапом є зіставлення отриманих параметрів токсикометрії за класифікацією токсичності. Для цього використовували найпоширенішу та найбільш прийнятну класифікацію за К. К. Сидоровим [15, 16], що передбачає розподіл речовин на класи, залежно від величини їх середньосмертельних доз або концентрацій та шляхів потрапляння отруту в організм.

Отримані дані щодо класу токсичності (за їх ступенем) гетерометалічних комплексів германію, які вивчають, за умов їх одноразового внутрішньочеревного введення для щурів представлені в таблиці 2, з якої чітко видно, що всі сполуки, які досліджують, належать до 3 та 4 класів небезпеки, тобто до помірно токсичних або малотоксичних речовин. При цьому варто відмітити, що дві сполуки відрізняються найбільшою величиною LD_{50} . Це ОКАГЕРМ-1 та ОКАГЕРМ-4, які є саме марганцевмісними.

Таким чином, за класом та ступенем токсичності сполука-лідер – ОКАГЕРМ-4 – є малотоксичною, що вказує на перспективність її подальшого поглибленого вивчення.

На подальшому етапі доклінічних токсикологічних досліджень вважаємо за доцільне виконати екстраполяцію отриманих експериментальних даних на людину з використанням константбіологічної активності. Отримані при цьому дані представлені в таблиці 3, з якої видно, що ці відомості практично віддзеркалюють токсикометричний дизайн сполук, які вивчають. Тим не менше, не можна обійти увагою параметри токсикометрії сполуки-лідера порівняно з іншими гетерометалічними комплексами германію.

Порівняльний аналіз даних токсикометрії, отриманих за допомогою методу екстраполяції результатів експерименту з тварин на людину, ще раз доводить відносну нешкідливість сполуки-лідера та вказує на доцільність її подальшого поглибленого доклінічного фармакологічного вивчення.

Таблиця 2. Клас та ступінь токсичності координаційних сполук германію, які вивчають, за умов експерименту

Сполука	LD_{50} (мг/кг)	Клас токсичності	Ступінь токсичності
ОКАГЕРМ-1	582,53	4	Малотоксичні
ОКАГЕРМ-2	85,08	3	Помірно токсичні
ОКАГЕРМ-3	170,00	4	Малотоксичні
ОКАГЕРМ-4	551,81	4	Малотоксичні
ОКАГЕРМ-5	52,84	3	Помірно токсичні
ОКАГЕРМ-6	327,72	4	Малотоксичні

Таблиця 3. Параметри гострої токсичності (мг/кг) КСГ, яку вивчають, для людини, отримані методом екстраполяції експериментальних даних

Сполука	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{99}
ОКАГЕРМ-1	75,36	91,72	108,08	116,27
ОКАГЕРМ-2	5,37	13,40	21,42	25,44
ОКАГЕРМ-3	17,68	26,77	35,86	40,41
ОКАГЕРМ-4	42,47	86,89	131,31	153,52
ОКАГЕРМ-5	0,71	8,32	15,93	19,73
ОКАГЕРМ-6	37,96	51,60	65,24	72,06

ВИСНОВКИ Отримані експериментальні й розраховані токсикометричні дані 6 оригінальних гетерометалічних комплексів германію з різними біолігандами, які були піддані порівняльному аналізу, дозволяють зробити наступні висновки, головним з яких є те, що за показни-

ками гострої токсичності та безпеки всі координаційні сполуки германію, до складу яких входять різні іони перехідних металів (мідь, цинк, марганець) та різні біоліганди (лимонна, винна кислоти) при одноразовому внутрішньочеревному введенні є малотоксичними та помірно токсичними.

сичними для ссавців, у тому числі й для людини. При цьому сполука-лідер ОКАГЕРМ-4 є практично безпечною в плані її токсичності й небезпеки для теплокровних,

включаючи людину. Отримані дані можуть слугувати обґрунтуванням для подальшого, більш поглибленого фармакологічного вивчення ОКАГЕРМ-4.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Использование органических соединений германия в медицине / И. В. Амбросов, С. В. Алешин, Л. М. Алимбарова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т.11, № 2. – С. 144–150.
2. Менчиков Л. Г. Биологическая активность органических соединений германия / Л. Г. Менчиков, М. А. Игнатенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 11. – С. 3–6.
3. Кресюн В. Й. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 31–35.
4. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов. – Рига : Зинатне, 1990. – 191 с.
5. Кислотно-основное состояние у животных с гипоксией замкнутого пространства на фоне фармакопрофилактики новым координационным соединением германия / В. Д. Лукьянчук, И. И. Сейфуллина, Е. А. Шебалдова [и др.] // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 1 (56). – С. 67–70.
6. Комплексна біохемілюнесцентна оцінка церебропротекторної ефективності цереброгерму на моделі закритої черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'янчук, Е. М. Поліщук, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 6 (61). – С. 152–157.
7. Дослідження актопротекторної активності нового антигіпоксанта ВІТАГЕРМ-3 після перенесеної гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, К. О. Шебалдова, О. Е. Марцино // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 1(42). – С. 53–58.
8. Вплив нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-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.
9. Патент України на корисну модель. Спосіб фармакотерапії травматичного пошкодження головного мозку / Лук'янчук В.Д., Поліщук Є.М., Сейфулліна І.Й., Рисухіна Н.В., Марцино О.Е., Чебаненко О.А.; – № 96363; МПК (2015.01) А61К 33/00, G09В 23/00, заявл. 14.02.2014; опубл. 10.02.2015, Бюл. № 3. – 7 с.
10. Координаційні сполуки германію – потенційні засоби знешкодження при ендотоксикозі / В. Й. Кресюн, Т. Р. Лучишин, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // Журнал АМН України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 120–125.
11. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів : методичні рекомендації / [В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова, О. Д. Немятих, В. М. Радіонов]. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 27 с.
12. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – № 1(23). – С. 115-120.
13. BioStat TM Acces Lihk (дата обращения: 15.08.2017).
14. Рыболовьев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовьев, Р. С. Рыболовьев // Докл. АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
15. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К. К. Сидоров. – М. : Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.
16. Измеров Н. Ф. Параметры токсиметрии промышленных ядов при однократном воздействии : справочник / Н. Ф. Измеров, И. В. Саноцкий, К. К. Сидоров – М. : Медицина, 1977. – 240 с.

Отримано 13.09.17

©Т. А. Bukhtiarova¹, V. D. Lukianchuk², I. Y. Seifullina³, D. S. Kravets, O. E. Martsinko³, D. F. Litvinenko⁴, V. A. Kozyr¹

*Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine, Kyiv¹
Pylp Orlyk International Classic University, Mykolaiv²
I. Mechnikov Odesa National University³
O. Bohomolets National Medical University, Kyiv⁴*

COMPARATIVE TOXICOMETRY OF HETEROMETAL COMPLEXES OF GERMANIUM (IV) AND 3D-METALS BASED ON CITRIC AND TARTARIC ACID

Summary. The article represents the results of a comparative toxicometric analysis of six original coordination compounds of germanium (CCG) with various essential elements (zinc, copper, manganese) and biologic agents (citric and tartaric acid), which possess potential antihypoxic properties.

The aim of the study – to perform a comparative toxicometric analysis of new coordination compounds of germanium with essential elements based on citric and tartaric acids.

Results and Discussion. It was experimentally proved that the toxicity parameters LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99} , which were studied by probit analysis, are totally different depend on an essential element or bioligands in their structure. It was shown that the main toxicophore is a metal, not an acid in heterometal complexes with different bioligands. According to LD_{50} all investigated CCG are located in the next decreasing series: OKAHERM-5 (cuprum (II) tartratogermanate(IV)) > OKAGERM-2 (cuprum(II) bis (citrate) germanate (IV)) > OKAGERM 3 (zinc bis (citrate) germanate(IV)) > OCAGERM-6 (zinc(II) tartratogermanate(IV)) > OKAGERM-4 (manganese(II) tartrate germanate(IV)) > OKAGERM-1 (manganese(II) bis (citrate) germanate(IV)). It was established that one intraperitoneal injection of all CCG possess low-toxicity and moderate toxicity to mammals, including humans, based on the extrapolation of experimental data using the constants of biological activity.

Conclusions. Our results are promising for the further pharmacological study of the most promising compound OKAGERM-4.

Key words: toximetry; coordination compounds of germanium; copper; zinc; manganese; citric and tartaric acid.

©Т. А. Бухтиарова¹, В. Д. Лукьянчук², И. Й. Сейфуллина³, Д. С. Кравец⁴, Е. Э. Марцинко³,
Д. Ф. Литвиненко¹, В. А. Козир¹

*ДУ “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, г. Киев¹
Международный классический университет имени Пилипа Орлика, г. Николаев²
Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова³
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев⁴*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИКОМЕТРИЯ ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ ГЕРМАНИЯ (IV) И 3D-МЕТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ ЛИМОННОЙ И ВИННОЙ КИСЛОТ

Резюме. В работе впервые приведены результаты сравнительного токсикометрического анализа шести оригинальных координационных соединений германия (КГС) с различными эссенциальными микроэлементами (цинк, медь, марганец) и биолигандами (лимонная и винная кислоты), которые являются потенциальными препаратами с антигипоксантной активностью.

Цель исследования – провести сравнительный токсикометрический анализ новых координационных соединений германия с эссенциальными элементами на основе лимонной и винной кислот.

Материалы и методы. опыты выполнены на 132 самцах нелинейных белых крыс массой 170–190 г в отделе фармакокинетики ДУ “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины” в соответствии с методическими рекомендациями с соблюдением всех этических требований. В сравнительных токсикометрических исследованиях использовали шесть оригинальных координационных соединений германия (КГС) с разными эссенциальными микроэлементами (цинк, медь, марганец) и биолигандами (лимонная и винная кислоты) под соответствующими лабораторными шифрами: марганец (II) бис (цитрато) германат (IV) – ОКАГЕРМ-1; купрум (II) бис (цитрато) германат (IV) – ОКАГЕРМ-2; цинк бис (цитрато) германат (IV) – ОКАГЕРМ-3; марганец (II) тартратогерманат (IV) – ОКАГЕРМ-4; купрум (II) тартратогерманат (IV) – ОКАГЕРМ-5, цинк (II) тартратогерманат (IV) – ОКАГЕРМ-6. Все соединения синтезированы впервые в лаборатории кафедры общей химии и полимеров Одесского национального университета имени И. И. Мечникова под руководством д-ра хим. наук, проф. И. Й. Сейфуллиной.

Результаты исследований и их обсуждение. Экспериментально доказано, что изучаемые с привлечением метода пробит-анализа параметры токсичности (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}) в условиях однократного поступления соединений в организм имеют существенные различия в зависимости от наличия в их структуре того или иного эссенциального микроэлемента или биолигандов. Показано, что токсикофором в ряду гетерометаллических комплексов с различными биолигандами является именно металл, а не кислоты. По степени острой токсичности (LD_{50}) исследуемые КГС могут быть расположены в следующем убывающем ряду: ОКАГЕРМ-5 (медь (II) тартратогерманат (IV)) > ОКАГЕРМ-2 (медь (II) бис (цитрато) германат (IV)) > ОКАГЕРМ-3 (цинк бис (цитрато) германат (IV)) > ОКАГЕРМ-6 (цинк (II) тартратогерманат (IV)) > ОКАГЕРМ-4 (марганец (II) тартратогерманат (IV)) > ОКАГЕРМ-1 (марганец (II) бис (цитрато) германат (IV)). Установлено, что при однократном внутрибрюшинном введении данные вещества являются малотоксичными и умеренно токсичными для млекопитающих, в том числе и для человека по результатам экстраполяции экспериментальных данных с использованием констант биологической активности.

Выводы. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием целесообразности дальнейшего углубленного фармакологического изучения наиболее перспективного соединения ОКАГЕРМ-4.

Ключевые слова: токсикометрия; координационные соединения германия; медь; цинк; марганец; лимонная та винная кислоты.