

ТОКСИКОМЕТРИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПОТЕНЦІЙНОГО ПРОТИШЕМІЧНОГО ЗАСОБУ ОК-7 В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В.Д. Лук`янчук, Д.С. Кравець, І.О. Житіна

Луганський державний медичний університет, Україна

РЕЗЮМЕ. Результати розрахункових та експериментальних даних токсикометрії свідчать, що координаційна сполука германію з калієм та лимонною кислотою належить до групи малотоксичних речовин (IV клас) та не становить особливої небезпеки для теплокровних тварин, в тому числі й для людини.

Ключові слова: сполуки ОК-7, токсичність, безпечність.

РЕЗЮМЕ. Результаты расчетных и экспериментальных данных токсикометрии свидетельствуют, что координационное соединение германия с калием и лимонной кислотой принадлежит к группе малотоксичных веществ (IV класс) и не составляет особой опасности для теплокровных животных, в том числе и для человека.

Ключевые слова: соединение ОК-7, токсичность, безопасность.

SUMMARY. The results of calculating and experimental information of toxicometrical of coordination compound of germanium with potassium and citric acid belongs to the group of low-toxic substances (IV class) and does not make the special danger for warm-blooded animals, including man.

Key words: substance ОК-7, toxicity, safety

Профілактика та лікування судинних ушкоджень головного мозку, зокрема ішемічного інсульту — найактуальніша медико-соціальна проблема сьогодення [1]. Останні дані літератури свідчать, що судинні захворювання головного мозку знаходяться на третьому місці серед причин смерті і дорівнюють 11,3% у загальній структурі смертності. При цьому частка ішемічних церебральних розладів становить 71,24% серед всіх церебральних захворювань. Саме тому велику увагу останнім часом приділяють розробці та впровадженню нових високоефективних медичних технологій, засобів лікування та лікарської профілактики [2].

В останнє десятиріччя в лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ проводяться дослідження фармакології нового класу елементоорганічних сполук — координаційних комплексів германію з біолігандами як перспективних потенційних засобів фармакотерапії екстремальних кисневодефіцитних станів різного генезу, в тому числі і гострої ішемії головного мозку [3, 4, 5]. Комплексними токсикометричними дослідженнями встановлено низьку токсичність та небезпечність германієорганічних сполук [6,7,8,9].

У результаті проведеного нами скринінгу виявлено: в ряду комплексів, які містять германій з різними біолігандами, найбільшу ак-

тивність, що перевершує референтний препарат — пірацетам ("Фармак", Україна), на моделі гострої ішемії головного мозку виявляє координаційна сполука германію з лимонною кислотою та калієм під лабораторним шифром ОК-7.

У сучасній системі доклінічних досліджень медикаментів центральне місце посідає лікарська токсикометрія, основним завданням якої є адекватна оцінка співвідношення фармакотерапевтичної ефективності потенційних ліків та тих небажаних ефектів, які можуть виникнути при їх застосуванні [10, 11].

Мета роботи: комплексний токсикометричний аналіз потенційного церебропротектора ОК-7 в умовах внутрішньоочеревинного введення.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на білих нелінійних щурах масою 160-220 г обох статей. Досліджувану сполуку (ОК-7) вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді 10% водного розчину в різних дозах 500 мг/кг, 750 мг/кг, 850 мг/кг та 1000 мг/кг.

Параметри гострої токсичності ОК-7 (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84}) в умовах що досліджувались, визначили за допомогою пробіт-аналізу [12]. Величину LD_{99} розраховували за формулою [13]: $LD_{99} = LD_{50} + 2,3 \cdot ((LD_{84} - LD_{16}) : 2)$.

Для отримання всебічної токсикометричної характеристики досліджуваного субституенту нами були розраховані наступні показни-

ки небезпеки [10,14]: величина, що є зворотною до середньосмертельної дози (абсолютна токсичність) — $1/LD_{50}$, діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії) — LD_{84}/LD_{16} , функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) — S , сумарний показник токсичності — $1/(LD_{50} \cdot S)$, тангенс кута нахилу кривої летальності — $tg \alpha$, інтегральний показник токсичності — $1/LD_{50} \cdot tg \alpha$. Криву летальності в координатах "Пробіти-доза, (мг/кг)" будували шляхом лінеаризації одержаних дослідних даних методом найменших квадратів [12]. Екстраполяцію токсикометричних параметрів, одержаних в експерименті, на людину провели методом [15] із використанням констант біологічної активності.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані в експерименті дані про відсоток загибелі тварин залежно від дози сполуки ОК-7, що була введена в організм тварин, представлені в табл. 1, а крива летальності в координатах "Пробіти-доза, мг/кг" на рис. 1.

Таблиця 1
Залежність загибелі тварин від доз ОК-7, що вводяться (n=6)

Доза ОК-7, мг/кг	Загибель тварин, %
500	0
750	17
850	83
1000	100

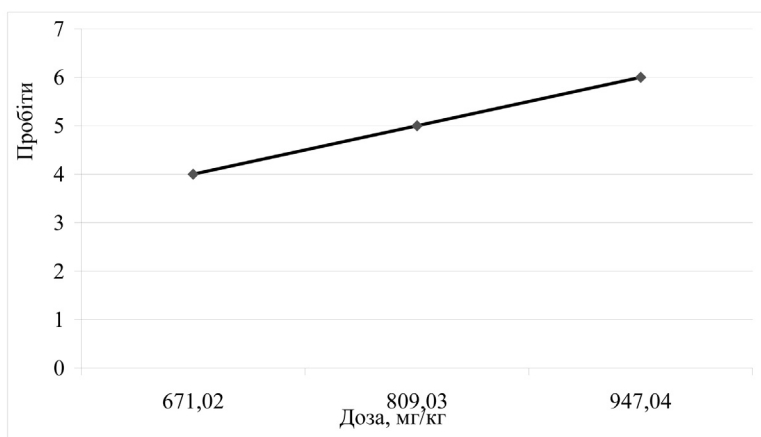


Рис. 1. Крива летальності щурів в умовах одноразового внутрішньоочеревинного введення ОК-7

Ці дані слугували базовими і були покладені в основу розрахунків основних параметрів токсичності LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄ та LD₉₉, що наведені в табл. 2.

висновку: досліджуваний субституент належить до IV класу токсичності, тобто до "малотоксичних" речовин.

З метою більшої наочності токсиметричної характеристики ОК-7 побудовано криву в координатах "Доза — параметр", що наведена на рис.2.

Таблиця 2
Параметри гострої токсичності (мг/кг) ОК-7 в умовах внутрішньоочеревинного введення (n=6)

Статистичний показник	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₉₉
M	671,0245	809,0343	947,0441	1016,049
±m	14,7625	17,7987	20,8349	22,3531

Таблиця 3
Показники небезпеки розвитку гострого смертельного отруєння ОК-7 в умовах внутрішньоочеревинного введення

Статистичний показник	1/ LD ₅₀ , ·10 ⁻³ кг/мг	LD ₈₄ / LD ₁₆ , ·10 ⁻²	S, ·10 ⁻²	1/LD ₅₀ ·S, ·10 ⁻³ кг/мг	tg α·10 ⁻²	1/ LD ₅₀ tgα, ·10 ⁻³ кг/мг
M	0,00124	1,41134	1,18813	0,00104	0,8622	0,00106
±m	0,00003	0,03105	0,02614	0,00002	0,0189	0,00002

Оцінюючи ступінь токсичності ОК-7 в умовах внутрішньоочеревинного введення згідно з класифікацією Сидорова К.К. [16], що передбачує розподіл речовин на класи залежно від величин їх середньосмертельних доз та шляхів надходження токсинів в організм, в результаті експерименту дійшли

сикометричної характеристики ОК-7

Проводячи порівняльну оцінку параметрів токсичності, привертає увагу досить значний інтервал між величинами параметрів токсичності, що визначились (див. рис. 2).

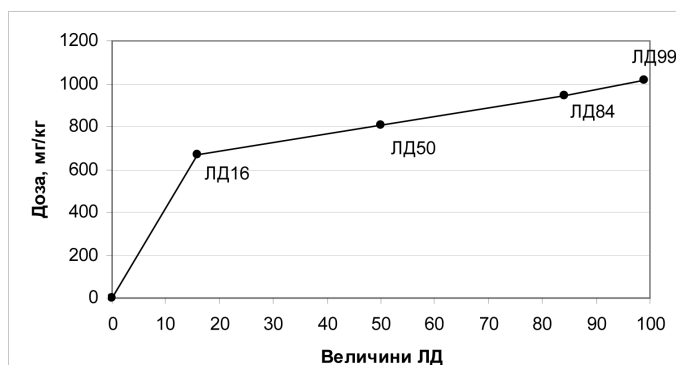


Рис. 2. Графічне зображення параметрів токсичності ОК-7 в умовах експерименту, що вивчаються (n=6)

Це вказує на те, що зона токсичної дії ОК-7 має значну широту, що зумовлює, у відомому значенні, безпеку досліджуваної координаційної сполуки германію.

Вже на даному етапі дослідження як попередній висновок можна стверджувати, що потенційний церебропротектор протиішемічного типу дії, є відносно практично безпечним засобом. Крім цього, наявність параметрів гострої токсичності ОК-7 робить можливим співвіднести ризик та користь при застосуванні досліджуваної координаційної сполуки в медичній практиці, а також передбачити можливість виникнення побічних реакцій.

На сьогодні неможливо всебічно характеризувати ступінь небезпеки ксенобіотиків лише за величинам їх середньосмертельних доз чи концентрацій. З метою усунення цього недоліку в лікарській токсикології використовується ряд розрахункових методів для визначення різних параметрів, що у повному обсязі характеризують ступінь потенційної та реальної небезпеки виникнення гострого смертельного отруєння

Аналізуючи отримані дані, слід відзначити, що величина абсолютної токсичності ОК-7 порівняно невелика та становить 0,0012·10⁻³ кг/мг при діапазоні смертельних доз 1,4113. При цьому величина варіабельності смертельних доз (функція кута нахилу) складає 1,1881. При аналізі значень сумарного та інтегрального показників встановлено, що майбутній лікарський засіб ОК-7 для лікування ішемічного інсульту головного мозку не становить високої потенційної загрози виникнення та розвитку гострого смертельного отруєння в умовах внутрішньоочеревинного застосування.

Отже, отримані параметри небезпеки виникнення гострих інтоксикацій ОК-7 при його інтраперитонеальному введенні свідчить про відносно безпечність потенційного церебропротектора, що досліджується.

У подальшому була проведена екстраполяція одержаних в експерименті результатів на людину з використанням найбільш адекватного

у даному випадку методичного прийому — констант біологічної активності [13] та обчислення на їх основі параметрів, що характеризують ступінь потенційної та реальної небезпеки виникнення гострого смертельного отруєння. Одержані в роботі розрахунки параметрів токсичності та небезпеки для людини представлені в таблицях 4 та 5, відповідно.

Таблиця 4

Параметри токсичності (мг/кг) ОК-7 для людини, що отримані методом екстраполяції

Статистичний показник	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₉₉
M ±m	106,65855 2,3244	127,38937 2,8027	149,1202 3,2806	159,98561 3,5197

Показники небезпеки розвитку гострого смертельного отруєння ОК-7 для людини

Статистичний показник	1/LD ₅₀ · 10 ⁻³ кг/мг	LD ₈₄ / LD ₁₆ · 10 ⁻²	S, · 10 ⁻²	1/LD ₅₀ · S, · 10 ⁻³ кг/мг	tg α · 10 ⁻²	1/LD ₅₀ · tg α, · 10 ⁻³ кг/мг
M ±m	0,00785 0,00017	1,41134 0,03105	1,18813 0,02614	0,00661 0,00014	0,8622 0,0189	0,00677 0,00015

Таблиця 5

ЛІТЕРАТУРА

- Виленский Б.С. Инсульт — современное состояние проблемы / Б.С. Виленский // Неврологический журнал. — 2008. — №2. — С. 4-10.
- Малахов В.А. Озонотерапия в неврологии / В.А. Малахов, Т.Т. Джанелидзе // Международный неврологический журнал. — 2008. — №2(18). — С. 152-159.
- Чадова Л.В. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності проти ішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності / Л.В. Чадова, І.І. Сейфулліна, В.М. Ткаченко // Одеський медичний журнал. — 2005. — №6 — С. 19-22.
- Скринінг потенціальних церебропротекторів в ряду нових координаційних сполук германію з комплексонами і гідроксикарбонowymi кислотами на моделі тотальної ішемії головного мозгу / В.Д. Лук'яничук, Е.В. Крылова, В.І. Сейфулліна [и др.] // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява. — 2008. — №4. — С. 123-126.
- Скринінг потенціальних антигіпоксантов с термопротекторними свойствами в ряду координаційних сполук германію з различными биолігандами / В.Д. Лук'яничук, Н.В. Витохина, І.І. Сейфулліна [и др.] // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява. — 2008. — №4. — С. 123-126.
- Чадова Л.В. Токсикометрія потенційного церебропротектора МІГУ-1 / В.Д. Лук'яничук, Д.С. Кравець, Л.В. Чадова // Інтегративна антропологія. — 2008. — №1. — С. 46-49.
- Высоцкий А.А. Токсикометрические исследования потенциального церебропротектора ОК-3 / В.Д. Лук'яничук, А.А. Высоцкий, Д.С. Кравець // Современные проблемы токсикологии. — 2007. — №2. — С. 52-54.
- Рисухина Н.В. Токсикометрические параметры МІГУ-6 — Потенциального средства для лечения синдрома длительного раздавливания / Н.В. Рисухина, И.И. Сейфулліна, Е.Э. Марцинко // Современные проблемы токсикологии. — 2007. — №3. — С. 59-60.
- Лук'яничук В.Д. Токсикометричні параметри потенційного церебропротектора ВІПН-1 / В.Д. Лук'яничук, О.В. Крылова // Український біофармацевтичний журнал. — 2009. — Т1, №3. — С. 4-7.
- Лук'яничук В.Д. Методические основы лекарственной токсикометрии на доклиническом этапе / В.Д. Лук'яничук / Вісник фармакології та фармації. — 2008. — №7. — С. 20-23.
- Лук'яничук В.Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты / В.Д. Лук'яничук // Современные проблемы токсикологии. — 1998. — №2. — С. 12-14.
- Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 23, №1. — С. 115-120.
- Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов / [Е.А. Антонович, Ю.С. Каган, Е.И. Спыну и др.] — Киев, 1988. — 212 с.
- Саноцкий И.В. Основные понятия токсикологии / И.В. Саноцкий // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М.: Медицина, 1970. — С. 9-29.
- 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.
- Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К.К. Сидоров — М.: Медицина, 1973. — Вып.3. — 47 с.

Надійшла до редакції 09.03.2010 р.