

# ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ И МАГНИЯ С ЛИМОННОЙ КИСЛОТОЙ

М.В. Матюшкина

Одесский национальный медицинский университет, Украина,  
65026, г. Одесса, Валиховский переулок, д.2

**E-mail:** shemonayeva\_56@mail.ru

Изучена острая токсичность нового координационного соединения гермацита, состоящего из германия, магния и лимонной кислоты. Гермацит обладает нейротропной, антимикробной и противовирусной активностью. Определены параметры острой токсичности этого соединения для крыс и мышей при внутрибрюшинном и пероральном введении. Соединение относится к V классу (практически нетоксичные) при внутрибрюшинном введении, и к VI классу (относительно безвредные) – при пероральном. С помощью расчетных методов проведена экстраполяция результатов на людей. Согласно полученным данным, указанное соединение практически безопасно и перспективно для дальнейшего изучения его фармакологических свойств как потенциального лекарственного средства.

**Ключевые слова:** координационные соединения, магний, германий, лимонная кислота, острая токсичность.

По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) стоит на 5-м месте после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний и травматизма. Одним из путей получения новых эффективных и безопасных ЛС является использование координационных соединений металлов с биолигандами, так как эндогенные микроэлементы содержатся в организме в виде координационных соединений с органическими лигандами – простыми и сложными компонентами тканей и жидкостей организма [1].

На кафедре общей химии и биополимеров Одесского национального университета им. И.И. Мечникова синтезировано новое биологически активное вещество (БАВ) – координационное соединение, содержащее германий, магний и лимонную кислоту (гермацит). Определена молекулярная формула соединения и его структура –  $[Mg(H_2O)_6][Ge(HCitr)_2] \cdot 4H_2O$ , изучены физико-химические свойства. Выбор металлов обусловлен их фармакологической активностью [1]. В последнее время для соединений германия доказаны нейро-, кардио- и гепатотропный эффекты,

антимикробные, противовирусные и другие свойства. Магний оказывает противосудорожное, спазмолитическое, антиаритмическое, антистрессовое и антиагрегантное действие, стимулирует иммунитет. Лимонная кислота участвует в процессах клеточного дыхания, обмене белков и углеводов, нормализует деятельность нейро-эндокринной и иммунной систем.

Скрининговые исследования показали, что синтезированное соединение имеет нейротропную активность, кроме того, оно оказывает антимикробное и противовирусное действие. Важным этапом доклинического изучения БАВ – потенциальных ЛС – является изучение их токсикологической характеристики. Поэтому в ходе исследования изучали острую токсичность БАВ при различных способах введения у мышей и крыс [2].

## Экспериментальная часть

Острую токсичность изучали на 154 белых мышках линии ISR массой 18–20 г обоих полов и 152 крысах линии «Вистар» массой 180–220 г. Для токсикологических исследований брали здоровых половозрелых животных, прошедших карантин в течение 14 дней. Содержание экспериментальных животных соответствовало действующим Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Все исследования проводились в соответствии с GLP и методическими рекомендациями Государственного фармакологического центра МЗ Украины, общих этических принципов экспериментов на животных (утвержденных Первым национальным конгрессом биоэтики, прошедшим 20 сентября 2001 г). Эксперимент выполнен на животных, которые были разведены в виварии Одесского национального медицинского университета (ОНМедУ) МЗ Украины.

Соединение вводили однократно внутривенно и перорально в виде 10% водного раствора в различных дозах и наблюдали за поведением животных. Для определения острой токсичности сначала использовали дозы в широком диапазоне от 1000 до 3000 мг/кг, затем – в более узком, с интервалом 100, 50 мг/кг и т.д. Параметры острой токсичности ( $LD_{10}$ ,  $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$ ,  $LD_{84}$ ,  $LD_{100}$ ) определяли с помощью метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности по В.В. Прозоровскому [3]. Для всесторонней токсикометрической оценки рассчитывали показатели опасности: величина, обратная средне-смертельной дозе (абсолютная токсичность) –  $1/LD_{50}$ , диапазон смертельных доз (зона острой токсичности) –  $LD_{84}/LD_{16}$ , функция угла наклона (вариабельность смертельных доз), суммарный показатель токсичности –  $1/(LD_{50} \cdot S)$  [4–6]. Экстраполяцию полученных параметров на человека проводили с использованием констант биологической активности [5]. Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли с помощью программы «SyatusPlus 2009».

В результате эксперимента определены параметры острой токсичности у мышей и крыс (табл.1). Как показал анализ результатов, согласно классификации веществ по токсичности, исследуемое БАВ при внутривенном введении относится к V классу (практически нетоксичные), а при пероральном – к VI классу (относительно безвредные) [2].

Показатели острой токсичности для мышей и крыс при разных путях введения отличались. Так,  $LD_{50}$  для крыс была выше, чем для мышей в 1,1 раз при внутривенном введении и в 1,2 раза выше – при пероральном. Очевидно, это можно объяснить видовыми различиями животных. Обращает на себя внимание значительный интервал между величинами установленных параметров токсичности (табл.1). Следовательно, зона токсического действия имеет значительную широту, что свидетельствует о безопасности соединения. Данные сведения помогут оценить и соотнести пользу–риск соединения и возможность возникновения побочных эффектов потенциального ЛС.

Для всесторонней характеристики токсичности необходимо

рассчитать параметры, характеризующие потенциальную и реальную опасность отравлений (абсолютная токсичность, зона острой токсичности, вариабельность смертельных доз, суммарный показатель токсичности). Согласно анализу полученных данных (см. табл. 1), зона острой токсичности (1,10–1,10–1,12–1,13) и абсолютная токсичность ( $3,6 \cdot 10^{-4}$ – $2,5 \cdot 10^{-4}$ – $3,3 \cdot 10^{-4}$ – $2,1 \cdot 10^{-4}$ ) низкие для обоих видов животных при диапазоне смертельных доз в пределах 1,10–1,13. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии опасности отравления данным БАВ.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о низкой токсичности и безвредности соединения и позволяют рассматривать его как потенциальное нейротропное и антимикробное соединение, которое может быть использовано для фармакотерапии инфекционных заболеваний центральной нервной системы и их осложнений. Далее была проведена экстраполяция результатов на людей с помощью расчетных методов с учетом констант биологической активности и оценка безопасности для человека (табл. 2).

Согласно результатам сравнительного анализа полученных данных, синтезированное соединение практически безвредно для человека.

Таблица 1

**ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАЦИТ У ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ**

Показатель острой токсичности	Мыши		Крысы	
	пути введения		пути введения	
	в/б	п/о	в/б	п/о
$LD_{50}$ мг/кг	2733,73	3980,20	3049,55	4650,00
Стандартная ошибка $LD_{50}$	44,07	54,54	42,54	68,88
Нижняя граница $LD_{50}$ ( $LD_{50}$ LCL)	2642,57	3867,37	2961,55	4510,17
Верхняя граница $LD_{50}$ ( $LD_{50}$ UCL)	2824,89	4093,03	3137,55	4789,83
$LD_{10}$	2538,07	3738,02	2860,67	4275,45
$LD_{16}$	2581,08	3791,25	2902,19	4357,78
$LD_{84}$	2886,38	4169,15	3196,91	4942,22
$LD_{100}$	2962,71	4263,62	3270,59	5088,33
Beta	0,0066	0,0053	0,0068	0,0034
Alfa	-12,91	-16,0653	-15,69	-10,9127
Стандартная ошибка Beta	0,0016	0,0018	0,0019	0,0012
Абсолютная токсичность ( $1/LD_{50}$ )	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$3,3 \cdot 10^{-4}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$
Зона острой токсичности ( $LD_{84}/LD_{16}$ )	1,12	1,10	1,10	1,13
Функция угла наклона (вариабельность смертельных доз, S)	1,06	1,05	1,05	1,06
Суммарный показатель токсичности	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$2,010^{-4}$
Уровень значимости	0,05	0,05	0,05	0,05

Примечание. В/б – внутривенный путь введения; п/о – пероральный.

Таблица 2

**ПАРАМЕТРЫ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
ГЕРМАЦИТА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА**

Показатель острой токсичности (LD в мг/кг)	Пути введения	
	в/б	п/о
LD <sub>50</sub>	480,18	732,18
Стандартная ошибка LD <sub>50</sub>	6,70	10,85
Нижняя граница LD <sub>50</sub> (LD <sub>50</sub> LCL)	466,32	710,16
Верхняя граница LD <sub>50</sub> (LD <sub>50</sub> UCL)	494,03	754,20
LD <sub>10</sub>	450,44	673,21
LD <sub>16</sub>	456,97	686,17
LD <sub>84</sub>	503,38	778,19
LD <sub>100</sub>	514,98	801,20
Beta	0,0001	0,0005
Alfa	-2,47	-1,72
Стандартная ошибка Beta	0,0003	0,0002
Абсолютная токсичность (1/LD <sub>50</sub> )	0,5 • 10 <sup>-4</sup>	0,3 • 10 <sup>-4</sup>
Зона острой токсичности (LD <sub>84</sub> /LD <sub>16</sub> )	0,17	0,18
Функция угла наклона (вариабельность смертельных доз, S)	0,16	0,17
Суммарный показатель токсичности	0,6 • 10 <sup>-4</sup>	0,3 • 10 <sup>-4</sup>
Уровень значимости	0,008	0,008

**Вывод**

Проведенные токсикометрические исследования координационного соединения германия с магнием и лимонной кислотой показали, что соединение практически безопасно и является перспективным для дальнейшего изучения фармакологических свойств с целью его использования в качестве потенциального лекарственного средства.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Онис 21 век: Мир; 2004: 272.
2. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации (под ред. А.В. Стефанова). Киев: Авісена, 2002; 567.
3. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. Фармакология и токсикология, 1962; 23. (1): 115–120.
4. Лукьянчук В.Д. Методологические основы лекарственной токсикометрии на доклиническом этапе. Вісник фармакології та фармації, 2008; 7–8: 20–24.
5. Лукьянчук В.Д., Высоцкий А.А., Кравец Д.С. Токсикометрические исследования потенциального церебропротектора ОК-3. Современные проблемы токсикологии, 2007; 2: 52–54.
6. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований. Токсикологический вестник, 2010; 5 (104): 2–6.

*Поступила 4 февраля 2014 г.*

**ACUTE TOXICITY OF A NEW COMPLEX COORDINATION COMPOUND OF GERMANIUM AND MAGNESIUM WITH CITRIC ACID**

**M.V. Matyushkina**

*Odessa National Medical University; 2, Valikhovsky Lane, Odessa 65026, Ukraine*

**SUMMARY**

The acute toxicity of the new complex coordination compound germacyte composed of germanium, magnesium, and citric acid was investigated. Germacyte has neurotropic, antimicrobial, and antiviral activities. Investigations were conducted on albino ISR mice of both sexes and Wistar rats. The parameters of acute toxicity of the compound were determined for the animals after its intraabdominal and oral administrations. The compound belongs to Class V (virtually nontoxic drugs), when used intraabdominally, and to Class VI (relatively safe), when given orally. Calculating methods were employed to extrapolate the results to human beings. The findings suggest that germacyte is virtually safe for man and promising for further investigation of its pharmacological properties as a potential medication.

**Key words:** complex coordination compounds, magnesium, germanium, citric acid, acute toxicity.

**REFERENCES**

1. Skalnyy A.V., Rudakov I.A. Bioelements in medicine. Moscow, «Onyx 21st Century»: World, 2004; 272 (in Russian).
2. Preclinical studies of drugs: Methodical recommendations (ed. A.V. Stefanov) Kiev: Avitsena, 2002; 567 (in Ukrainian).
3. Prozorovskiy V.B. Using the method of least squares for probit analysis of mortality curves. Farmakologiya i toksikologiya, 1962; 23. (1): 115–120 (in Russian).
4. Lukyanchuk V.D. Methodological bases of drug toxicometry at the preclinical stage. Visnyk farmakologii ta farmatsii, 2008; 7–8: 20–24 (in Ukrainian).
5. Lukyanchuk V.D., Vysotskiy A.A., Kravets D.S. Toksikometricheskie research potential cerebroprotectors OK-3. Sovremennyye problemy toksikologii, 2007; 2: 52–54 (in Russian).
6. Guskova T.A. Preclinical toxicology study of medicinal products as a guarantee of the safety of their clinical research. Toksikologicheskii vestnik, 2010; 5. (104): 2–6 (in Russian).