

## Визначення гострої токсичності нових гетерометалічних сполук – тартратогерманатів купруму та цинку

Г. П. Паніотова<sup>1</sup>, П. Б. Антоненко<sup>1</sup>, В. В. Годован<sup>1</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>2</sup>,  
О. А. Чебаненко<sup>2</sup>, Лобашова К. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна

Одним із можливих шляхів створення нових лікарських препаратів є прицільний синтез сполук із попередньо передбаченою активністю. Перспективним у цьому плані є одержання комплексів на основі іонів металів і лігандів.

**Мета роботи** – встановити токсикометричні характеристики нових біологічно активних речовин – тартратогерманатів купруму та цинку в гострому експерименті.

**Матеріали та методи.** Вивчали гостру токсичність на мишах і щурах за умов перорального приймання (п/о), підшкірного (п/ш) і внутрішньоочеревинного (в/оч) введення. Критерієм токсичності досліджуваних сполук був показник  $LD_{50}$ , що визначався з використанням методу пробіт-аналізу. Крім того, обчислена низка інтегральних показників токсичності, зокрема абсолютна токсичність, зона гострої токсичної дії, сумарний показник токсичності тощо.

**Результати.** Згідно з отриманими результатами, показник  $LD_{50}$  купрум-тартратогерманату у мишей становив 36,88 мг/кг (в/о); 63,78 мг/кг (п/ш) і 385,57 мг/кг (п/о); в щурів – 78,16; 135,05 і 794,26 мг/кг відповідно. Індекс  $LD_{50}$  цинк-тартратогерманату у мишей становив 87,20 мг/кг (в/о); 167,05 мг/кг (п/ш) і 1675,40 мг/кг (п/о); у щурів – 141,57; 236,52 і 2792,45 мг/кг відповідно. Нова координаційна сполука цинк-тартратогерманат належить до малотоксичних сполук (IV клас токсичності) за умов внутрішньоочеревинного, підшкірного та перорального введення в обох видів тварин, водночас купрум-тартратогерманат є помірно токсичною речовиною (III клас токсичності). Цинковмісні сполуки виявили меншу токсичність, ніж аналогічні сполуки з купрумом. Відповідно до отриманих даних варіабельність смертельних доз при різних шляхах введення тартратогерманату купруму становила 1,32–1,60 (у мишей) і 1,66–1,92 (у щурів); тартратогерманату цинку – 1,31–1,50 (у мишей) та 1,24–1,37 (у щурів).

Інтегральні показники безпечності нових БАР, що містять цинк, були найбільшими за умов перорального введення, водночас нові сполуки, що містять купрум, були найбезпечнішими за умов ін'єкційного введення.

**Висновки.** Доволі невелика токсичність нових сполук тартратогерманатів цинку та купруму свідчить про перспективність їхнього подальшого доклінічного дослідження як потенційних лікарських засобів.

### Ключові слова:

гостра токсичність, купрум, цинк.

### Запорізький

медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 6(105). – С. 813–818

### DOI:

10.14739/2310-1210.2017.6.115271

### E-mail:

galina026522@gmail.com

## Определение острой токсичности новых гетерометаллических соединений – тартратогерманатов меди и цинка

Г. П. Паниотова, П. Б. Антоненко, В. В. Годован, И. И. Сейфуллина, Е. А. Чебаненко, Е. Г. Лобашова

Одним из возможных путей создания новых лекарственных препаратов является прицельный синтез соединений с предварительно предусмотренной активностью. Перспективно в этом плане получение комплексов на основе ионов металлов и лигандов.

**Цель работы** – установить токсикометрические характеристики новых биологически активных веществ – тартратогерманатов меди и цинка – в остром эксперименте.

**Материалы и методы.** Изучали острую токсичность на мышах и крысах в условиях перорального приема (п/о), подкожного (п/к) и внутривентриального (в/в) введения. Критерием токсичности исследуемых соединений был показатель  $LD_{50}$ , который определялся с использованием метода пробит-анализа. Кроме того, вычислен ряд интегральных показателей токсичности, в частности абсолютная токсичность, зона острого токсического действия, суммарный показатель токсичности и тому подобное.

**Результаты.** Согласно полученным результатам, показатель  $LD_{50}$  меди-тартратогерманата у мышей составил 36,88 мг/кг (в/б); 63,78 мг/кг (п/к) и 385,57 мг/кг (п/о); у крыс – 78,16; 135,05 и 794,26 мг/кг соответственно. Индекс  $LD_{50}$  цинк-тартратогерманата у мышей составил 87,20 мг/кг (в/б); 167,05 мг/кг (п/к) и 1675,40 мг/кг (п/о); у крыс – 141,57; 236,52 и 2792,45 мг/кг соответственно. Новое координационное соединение цинк-тартратогерманат относится к малотоксичным соединениям (IV класс токсичности) в условиях внутривентриального, подкожного и перорального введения у двух видов животных, в то же время купрум-тартратогерманат – умеренно токсичное вещество (III класс токсичности). Цинк-содержащие соединения проявили меньшую токсичность, чем аналогичные соединения с купрумом. Согласно полученным данным, вариабельность смертельных доз при различных путях введения тартратогерманата купрума составляла 1,32–1,60 (у мышей) и 1,66–1,92 (у крыс); тартратогерманата цинка – 1,31–1,50 (у мышей) и 1,24–1,37 (у крыс).

Интегральные показатели безопасности новых БАВ, содержащих цинк, были наибольшими при пероральном приеме, в то же время новые соединения, содержащие купрум, были наиболее безопасными в условиях инъекционного введения.

**Выводы.** Достаточно небольшая токсичность новых соединений тартратогерманатов цинка и купрума свидетельствует о перспективности их дальнейшего доклинического исследования в качестве потенциальных лекарственных средств.

### Ключевые слова:

острая токсичность, купрум, цинк.

### Запорожский

медический журнал. – 2017. – Т. 19, № 6(105). – С. 813–818

**Key words:**

acute toxicity tests, copper, zinc.

**Zaporozhye****medical journal****2017; 19 (6), 813–818****Experimental evaluation of acute toxicity heterometallic new compounds – tartratogermanat cooper and zinc**

G. P. Paniotova, P. B. Antonenko, V. V. Godovan, I. I. Seifullina, O. A. Chebanenko, K. H. Lobashova

One of the possible ways of creating new drugs is aiming synthesis of compounds previously envisaged activity. Perspective in this area is to obtain complexes based on metal ions and ligands.

**Purpose:** To establish toxicometric characteristics of new biologically active substances – tartratogermanat copper and zinc in the acute experiment.

**Materials and methods:** Studied acute toxicity in mice and rats under the conditions of oral (o), subcutaneous (s/c) and intraperitoneal (i/p) administration. The toxicity criterion of the test compounds was LD<sub>50</sub>, which was determined using the probit analysis method. In addition, a number of integrated toxicity indicators were calculated, in particular absolute toxicity, an acute toxic effect zone, a summary toxicity index and etc.

**The results:** According to the results, the LD<sub>50</sub> index of copper-tartratogermanate in mice was 36.88 mg/kg (i/p) 63.78 mg/kg (s/c) and 385.57 mg/kg (o); in rats – 78.16; 135.05 and 794.26 mg/kg, accordingly. The LD<sub>50</sub> index of zinc-tartratogermanate in mice was 87.20 mg/kg (i/p) 167.05 mg/kg (s/c) and 1675.40 mg/kg (o); in rats – 141.57; 236.52 and 2792.45 μg/kg, accordingly. The new compound of zinc tartratogermanat belongs to low-toxic compounds (IV class of toxicity) in conditions of intraperitoneal, subcutaneous and oral administration in two animal species, in the same time-tartratogermanat copper is moderately toxic (toxicity class III). Zinc-containing compounds showed lower toxicity than similar compounds with cuprum. According to the results, the variability of the lethal doses for various routes of administration of copper tartrate-hommanate was 1.32–1.60 (in mice) and 1.66–1.92 (in rats) zinc tartrate-germanate, 1.31–1.50 (in mice) and 1.24–1.37 (in rats). Integral safety of the new BAC shows that compounds with zinc were more safety in oral take, while new compounds containing copper were the safest under conditions of injection.

**Conclusions:** A small toxicity of new compounds tartratogermanat zinc and copper indicates the prospects for their further preclinical studies as potential drugs.

Одним із можливих шляхів створення нових лікарських препаратів є прицільний синтез сполук із попередньо передбаченою активністю. Перспективним у цьому плані є одержання комплексів на основі іонів металів і лігандів. За таких умов відбувається поєднання біо-ефектів вихідних компонентів у складі нової речовини, що призводить до зменшення токсичності та збільшення біологічної активності іона металу щодо його неорганічної солі [1].

У цій роботі як комплексоутворювач був обраний германій – відомий мікроелемент [1]. Згідно з публікаціями останніх років, сполуки германію мають протипухлинну, імунотропну, церебропротекторну активність тощо [2,3]. Протягом багатьох років співробітники Одеського національного медичного університету та Одеського національного університету імені І. І. Мечникова створили та вивчили біологічну активність ряду сполук нового класу – координаційних сполук германію (з вітаміном В<sub>3</sub>, бурштиновою кислотою тощо). Попередньо встановлено, що новим сполукам властива нейро-, гепато-, кардіопротекторна, протимікробна, протівірусна активності тощо [4,5]. У публікаціях останніх років повідомляється про синтез низки комплексів германію з біолігандом винною кислотою (тарtratoгерманати) [6]. Введення другого, так званого металу «життя», до складу тарtratoгерманатів – це новий етап у створенні зовсім інших біологічно активних речовин (БАР). Експериментально встановлено, що координаційні сполуки, які містять відразу два метали, мають гепатопротекторну та протимікробну дії [4,7]. Як другий, крім германію, метал були запропоновані есенціальні мікроелементи цинк і купрум. Біологічне значення цинку визначається тим, що він входить до складу понад 200 ензиматичних систем, котрі регулюють основні процеси обміну речовин [8]. У взаємодії з ферментами, гормонами та вітамінами цинк здійснює

значний вплив на кровотворення, розмноження, ріст і розвиток організму, енергетичний обмін. Відомо, що цинковмісні препарати проявляють імуномодулюючу, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну дії [8]. Купрум також відіграє важливу роль у метаболічних процесах, впливаючи на активність понад 30 ензимів, і міститься зазвичай в організмі у вигляді комплексних сполук із білками [9]. Дефіцит купруму може призводити до порушень обміну глюкози та холестерину, посилення перекисного окиснення ліпідів, ушкодження структури та функцій лейкоцитів, розладів скоротливості міокарда. Сполуки, що містять купрум, мають гіпотензивну, гепатопротекторну, протипухлинну дію тощо [10]. Наведені дані стали підґрунтям створення нових біологічно активних речовин (БАР) – тарtratoгерманатів купруму та цинку. На першому етапі дослідження біологічної активності нових сполук має стати визначення їхньої гострої токсичності.

**Meta роботи**

Одержання токсикометричних характеристик нових БАР – тарtratoгерманатів купруму та цинку в гострому експерименті за умов різних шляхів введення.

**Матеріали і методи дослідження**

Гостру токсичність нових БАР вивчали на 210 мишах-самцях лінії ISR масою 18–25 г і на 210 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Тварини утримувались на звичайному водно-харчовому раціоні з вільним доступом до їжі та води. Досліди здійснили згідно з вимогами комісії з біоетики ОНМедУ, методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [11].

На першому етапі дослідження проведена «пристрілювальна» серія, мета якої – встановлення меж токсичності нових сполук ( $n = 3$ ). На другому етапі здійснили уточнення гострої токсичності в межах доз, що встановлені на першому ( $n = 6$ ). Водні розчини нових БАР вводили одноразово внутрішньоочеревинно (в/о), підшкірно (п/ш) і перорально (п/о), при цьому враховувався об'єм розчину залежно від шляху введення та виду тварини. Перорально сполуку вводили за допомогою шприца зі спеціальною насадкою, що унеможлиблює травматизацію стравоходу тварини.

Критерієм токсичності досліджуваних БАР був показник  $LD_{50}$ , який визначався з використанням методу найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за В. В. Прозоровським [12]. Крім того, були обчислені такі показники токсичності БАР:  $1/LD_{50}$  – зворотна величина середньосмертельної дози (абсолютна токсичність),  $LD_{84}/LD_{16}$  – діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії),  $1/(LD_{50} - S)$  – сумарний показник токсичності та  $S$  – функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) згідно з формулою:

$$S = (LD_{84} / LD_{50} + LD_{50} / LD_{16}) : 2$$

Пробіт-аналіз даних здійснили за допомогою програми «StatPlus 2009» (AnalystSoft, США, 2009), яка дає можливість в автоматизованому режимі отримати графіки та основні токсикометричні показники БАР.

## Результати та їх обговорення

Під час першого етапу дослідження («пристрілювальна серія») для двох нових БАР встановлено верхні межі доз (100 % летальності) та нижні дози (0 % летальності), в яких має перебувати  $LD_{50}$  (табл. 1).

Клінічна картина гострого отруєння розвивалась через різні проміжки часу залежно від шляху введення, проте була чітка фазність – спочатку збудження, що пізніше переходило у пригнічення. Збудження було виразнішим при в/о введенні та швидшим під час введення купрум-тарtratoгерманату (через 3–5 хв), ніж при введенні цинк-тарtratoгерманату (через 7 хв). При п/о введенні збудження спостерігалось дещо пізніше: у тарtratoгерманату купруму – через 7–10 хв, цинку – через 10–13 хв. У цей час миші та щури частіше міняли позу, яскравіше цікавились довкіллям, їхні рухи були більш координованими, спостерігалось часте та поверхневе дихання. Після фази збудження наставала фаза пригнічення, коли з'являлась загальмованість, пригнічення дихання, парези, фасцикуляції, тонічні судоми, які змінювались на тоніко-клонічні судоми, спонтанне сечовипускання та дефекація. Всі ці прояви тривали до самої смерті. Найрізкіше ці зміни виявлялись при в/о, менше — при п/о введенні. Тварини гинули від різкого пригнічення дихання, а у тварин, котрі отримували тарtratoгерманат цинку, спостерігались ще й судоми. У більшості тварин смерть наставала через 12–24 год після введення цинк-тарtratoгерманату та через 2–3 год після застосування купрум-тарtratoгерманату.

Мета наступного етапу – визначення показників гострої токсичності нових БАР при різних шляхах введення. Результати дослідження залежності загибелі тварин від шляху введення та дози наведені у таблицях 2, 3, на рисунках 1, 2.

Таблиця 1. Діапазон токсичних доз тарtratoгерманатів у «пристрілювальній серії» досліджень (мг/кг)

Шлях уведення БАР	Об'єкт дослідження	
	Миші	Щури
Купрум-тарtratoгерманат		
Внутрішньоочеревинний	10+100	10+150
Підшкірний	10+150	50+250
Пероральний	200+600	2000+4500
Цинк-тарtratoгерманат		
Внутрішньоочеревинний	50+150	100+200
Підшкірний	100+250	150+350
Пероральний	1000+2500	1000+2500

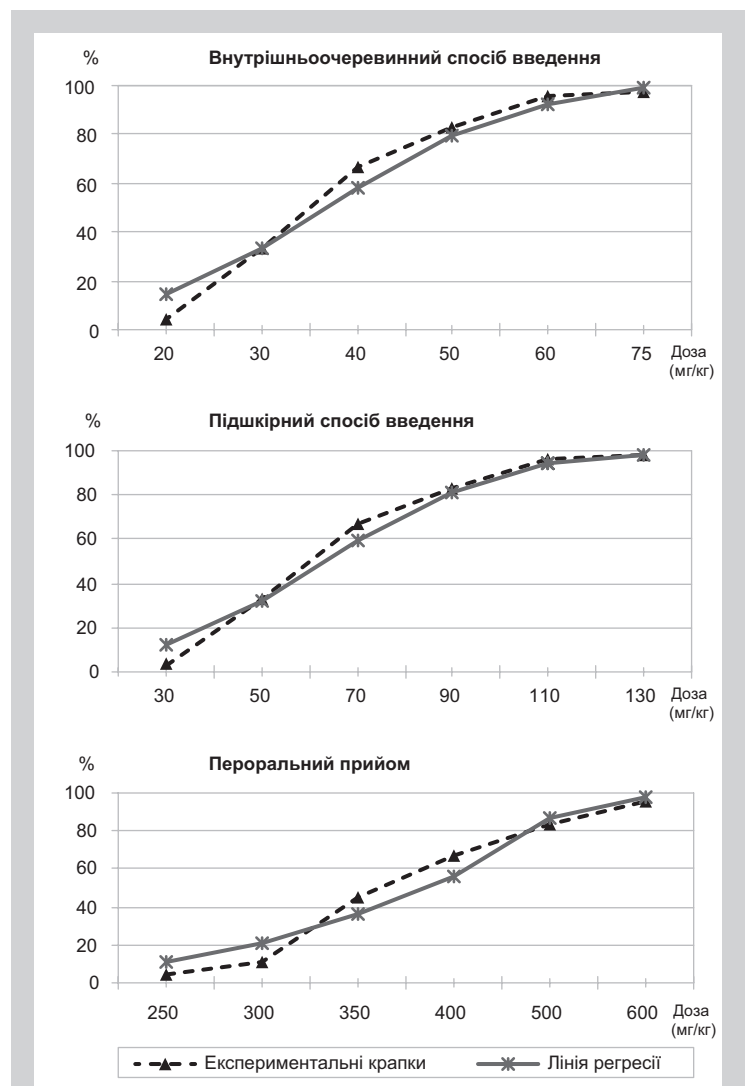


Рис. 1. Пробіт-аналіз летальних доз купрум-тарtratoгерманату в мишей за різних умов введення.

Згідно з отриманими даними, в умовах гострого експерименту та класифікацією К. К. Сидорова [13], цинк-тарtratoгерманат належить до IV класу токсичності, тобто до малотоксичних сполук. Причому приналежність до IV класу підтвердилась за умов усіх шляхів введення – в/о, п/ш і п/о, а також на обох видах лабораторних тварин, за винятком моделі в/о введення мишам, де зафіксовано помірну токсичність (III клас). Водночас купрум-тарtrato-

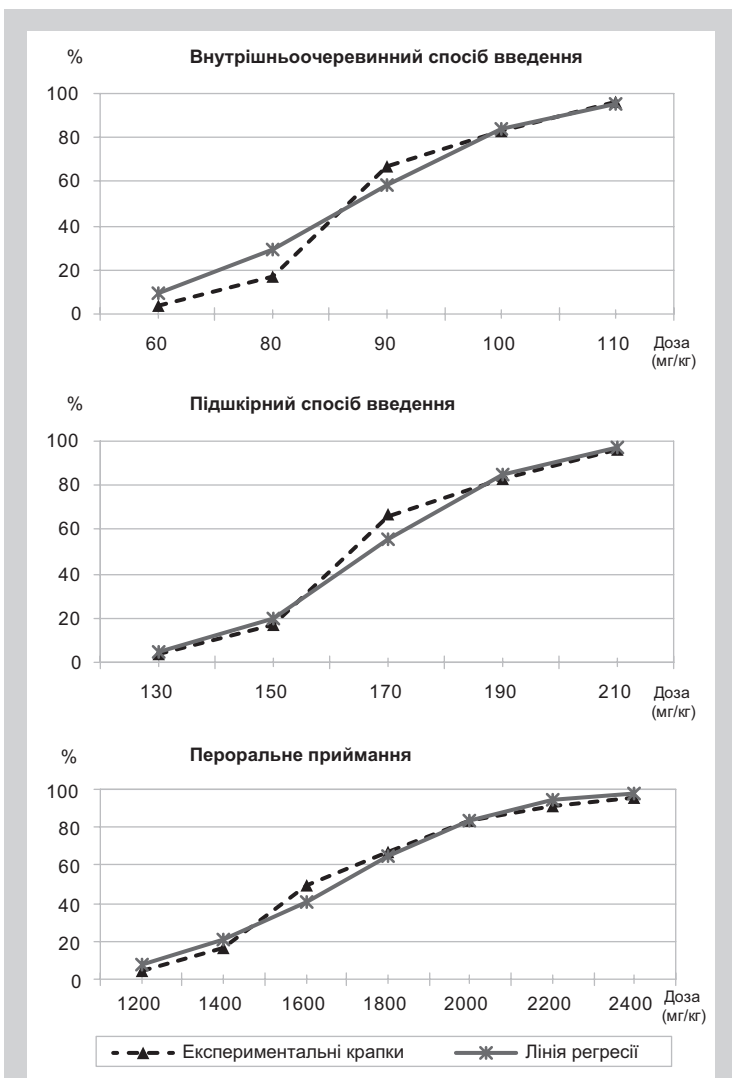


Рис. 2. Пробіт-аналіз летальних доз цинк-тарtratoгерманату в мишей за різних умов введення.

Таблиця 2. Гостра токсичність тарtratoгерманатів у мишей за умов різних шляхів введення (мг/кг)

Показники	Шлях введення		
	Внутрішньо-очеревинний	Підшкірний	Пероральний
<b>Купрум-тарtratoгерманат</b>			
LD <sub>50</sub>	36,88	63,78	385
Стандартна похибка LD <sub>50</sub>	5,34	9,81	34,57
Абсолютна токсичність (1/LD <sub>50</sub> )	0,027115	0,015679	0,002594
Зона гострої токсичної дії (LD <sub>04</sub> /LD <sub>16</sub> )	2,53	2,71	1,74
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,60	1,66	1,32
Сумарний показник токсичності	0,028345	0,016098	0,002602
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05
<b>Цинк-тарtratoгерманат</b>			
LD <sub>50</sub>	87,20	167,05	1675,40
Стандартна похибка LD <sub>50</sub>	4,40	7,38	97,10
Абсолютна токсичність (1/LD <sub>50</sub> )	0,011468	0,005986	0,000597
Зона гострої токсичної дії (LD <sub>84</sub> /LD <sub>16</sub> )	1,36	1,31	1,50
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,16	1,14	1,23
Сумарний показник токсичності	0,011623	0,006027	0,000597
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05

германат виявив значно більшу токсичність, за якою нова БАР належить до III класу токсичності (помірно токсичні сполуки). Відзначимо, що приналежність до III класу підтвердилась за умов усіх шляхів введення, а також на обох видах експериментальних тварин. Виняток – модель п/о застосування БАР щурам, де зафіксовано малу токсичність (IV клас). Водночас пероральний шлях введення нових БАР мав нижчу токсичність, ніж інші шляхи, що, найімовірніше, свідчить про особливості фармакокінетики сполук.

Згідно з даними наукової літератури, інші комплексні сполуки, що містять цинк і купрум, – оксіетилідендифосфонатогерманат купруму та цинку (медгерм і гермацит відповідно) належали, головним чином, до IV класу токсичності [4,14]. Тобто медгерм і гермацин були менш токсичні, ніж тарtratoгерманат купруму, та мали близьку токсичність до тарtratoгерманату цинку. Важливо, що серед оксіетилідендифосфонатогерманатів сполука, котра містила купрум, виявляла більшу токсичність, аніж цинковмісна речовина. Зокрема, за умов різних шляхів уведення LD<sub>50</sub> медгерму була в 1,2–2,5 раза вище, ніж сполуки з цинком у мишей і в 1,7–6,8 раза в щурів. Серед тарtratoгерманатів більша токсичність також спостерігалась у сполуки, що містила купрум, аніж в аналогічної сполуки з цинком. Так, LD<sub>50</sub> купрум-тарtratoгерманату була в 2,4–4,3 раза вища, ніж у сполуки з цинком у мишей, і в 1,7–3,5 раза – в щурів.

Порівняння параметрів токсичності нових БАР за умов різних шляхів уведення також показали певні відмінності між різними видами гризунів. Так, зона гострої токсичності в мишей для купрум-тарtratoгерманату коливалась у межах від 1,74 до 2,71; для цинк-тарtratoгерманату – від 1,31 до 1,50. На моделі щурів аналогічний показник становив 2,70–3,55 та 1,54–1,75. Відзначені розбіжності між щурами та мишами, найімовірніше, пов'язані з видовими відмінностями дослідних тварин. Слід відзначити, у тарtratoгерманату купруму найменша зона гострої токсичної дії спостерігалась за умов п/о введення; водночас для тарtratoгерманатів цинку пероральний шлях застосування відзначався найбільшою зоною гострої токсичної дії, що характеризує певні відмінності в біодоступності нових БАР за умов різних шляхів введення. Згідно з джерелами наукової літератури, зона гострої токсичності залежно від шляху введення медгерму становила 1,11–2,57 у мишей та 1,11–2,32 у щурів; для гермацину – 1,12–1,26 у мишей та 1,93–2,98 у щурів. Аналогічно похідним винної кислоти, оксіетилідендифосфонатогерманат купруму мав найменшу зону гострої токсичної дії за умов п/о введення, водночас аналогічна сполука з цинком мала найбільший показник зони гострої токсичної дії при цьому шляху застосування. Отже, купрумвмісні сполуки при пероральному введенні були небезпечніші, ніж їхні цинковмісні аналоги.

За даними варіабельності смертельних доз, що становила при різних шляхах введення тарtratoгерманату купруму 1,32–1,60 (у мишей) та 1,66–1,92 (у щурів), тарtratoгерманату цинку – 1,31–1,50 (у мишей) та 1,24–1,37 (у щурів), нові БАР належать до сполук, що не становлять великої потенційної небезпеки виникнення та розвитку отруєння. Згідно з попередніми дослідженнями, аналогічний показник медгерму становив 1,25–1,05 (у

мишей) та 1,53–1,05 (у щурів), а гермацину – 1,06–1,12 (у мишей) та 1,39–1,74 (у щурів). Відзначимо, в комплексних сполук, що містили цинк, пероральний шлях введення відзначався найбільшою варіабельністю смертельних доз, водночас для сполук, що містили купрум, цей шлях застосування характеризувався найменшою варіабельністю смертельних доз.

Результати обчислення варіабельності смертельних доз нової БАР порівняні з показниками сумарної токсичності, що становили при різних шляхах введення тартратогерманату купруму 0,002602–0,028345 (у мишей) і 0,001262–0,013116 (у щурів); тартратогерманату цинку – 0,000597–0,011623 (у мишей) і 0,000358–0,007127. Показник сумарної токсичності в умовах різних шляхів застосування медгерму становив 0,0004–0,0110 (у мишей) і 0,0004–0,0240 (у щурів), гермацину – 0,000331–0,004566 (у мишей) і 0,000255–0,003349 (у щурів). Отже, сумарний показник токсичності нових БАР, що містили цинк, був на порядок меншим, ніж в аналогічних сполук, які містили купрум.

## Висновки

1. Нова координаційна сполука цинк-тартратогерманат належить до малотоксичних сполук (IV клас токсичності) за умов внутрішньоочеревинного, підшкірного та перорального введення в обох видів тварин, водночас купрум-тартратогерманат є помірно токсичною речовиною (III клас токсичності).

2. Цинк-тартратогерманат виявив токсичність подібну оксіетилідендифосфонатогерманату цинку. Купрум-тартратогерманат є найтоксичнішою речовиною серед досліджуваних похідних тартрато- та оксіетилідендифосфонатогерманатів.

3. Цинковмісні сполуки виявили меншу токсичність, ніж аналогічні сполуки з купрумом. Інтегральні показники безпечності нових БАР, що містять цинк, були найбільшими за умов перорального введення, водночас нові сполуки, що містять купрум, були найбезпечнішими за умов ін'єкційного введення.

4. Достатньо невелика токсичність нових сполук тартратогерманатів цинку та купруму свідчить про перспективність їхнього подальшого доклінічного дослідження як потенційних лікарських засобів.

## Список літератури

- [1] Киселев Ю. М. Химия координационных соединений / Ю. М. Киселев. – М.: Интеграл-Пресс, 2008. – 728 с.
- [2] Synthesis and synergetic anti-tumor activity evaluation of dihydroartemisinin-organogermanium(IV) compound / P. Lu, S. Yao, J. Cai, P. H. Yang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24. – Issue 22. – P. 5294–5297.
- [3] Nakamura T. The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates  $\alpha$ -tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice / T. Nakamura, T. Takeda, Y. Tokuji // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2014. – Vol. 84. – №3–4. – P. 183–95.
- [4] Тимчишин О. Л. Фармакологічна активність нової біологічно-активної речовини-купрум-оксіетилідендифосфонатогерманату : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.03.05 – фармакологія / О. Л. Тимчишин ; Одеський національний медичний університет. – Одеса, 2015. – 22 с.
- [5] Варбанець О. І. Нейротропна дія нових германійорганічних сполук (експериментальне дослідження) : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.03.05 / О. І. Варбанець ; Одеський національний медичний університет. – Одеса, 2014. – 19 с.

**Таблиця 3.** Гостра токсичність нових БАР у щурів за умов різних шляхів введення (мг/кг)

Показники	Шлях введення		
	Внутрішньо-очеревинний	Підшкірний	Пероральний
<b>Купрум-тартратогерманат</b>			
LD <sub>50</sub>	78,16	135,05	794,26
Стандартна похибка LD <sub>50</sub>	12,64	20,23	94,36
Абсолютна токсичність (1/LD <sub>50</sub> )	0,012794	0,007405	0,001259
Зона гострої токсичної дії (LD <sub>50</sub> /LD <sub>16</sub> )	3,55	3,16	2,70
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,92	1,80	1,66
Сумарний показник токсичності	0,013116	0,007505	0,001262
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05
<b>Цинк-тартратогерманат</b>			
LD <sub>50</sub>	141,57	236,52	2792,45
Стандартна похибка LD <sub>50</sub>	10,42	16,68	219,17
Абсолютна токсичність (1/LD <sub>50</sub> )	0,007063	0,004228	0,000358
Зона гострої токсичної дії (LD <sub>50</sub> /LD <sub>16</sub> )	1,57	1,54	1,75
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,25	1,24	1,37
Сумарний показник токсичності	0,007127	0,004250	0,000358
Рівень значущості	0,05	0,05	0,05

- [6] Структурные особенности тартратогерманатных(IV) комплексов меди(II) и лантанидов(III) / И. И. Сейфуллина, А. Б. Илюхин, Е. Э. Марцино, и др. // *Журнал неорганической химии.* – 2014. – Т. 59. – №4. – С. 452–456.
- [7] Патент України 95565 МПК (2006.01) А61К 31/19 Координаційна сполука кобальт бис(цитрато)станат з протигрипною дією / В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, І. Й. Сейфулліна, та ін. ; заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет; ДУ «Український наук.-дослідний протичумний ін-т ім. І.І. Мечникова»; №u201408183 ; заявл. 21.07.2014 ; опубл. 25.12.2014 // *Бюлетень.* – №24/2014. – 6 с.
- [8] Цинк і наночинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, А. Д. Руденко, Ю. В. Марушко та ін. // *Український медичний часопис.* – 2013. – №2(94). – С. 42–47.
- [9] Hordyjewska A. The many «faces» of copper in medicine and treatment / A. Hordyjewska, Ł. Popiołek, J. Kocot // *Biomaterials.* – 2014. – Vol. 27. – №4. – P. 611–621.
- [10] Copper and conquer: copper complexes of di-2-pyridylketone thiosemicarbazones as novel anti-cancer therapeutics / K. C. Park, L. Fouani, P. J. Jansson, D. Wooi et al. // *Metalomics.* – 2016. – Vol. 8. – №9. – P. 874–886.
- [11] Доклинические исследования лекарственных средств : методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2002. – 567 с.
- [12] Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // *Фармакология и токсикология.* – 1962. – Т. 25. – №1. – С. 115–119.
- [13] Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К. К. Сидоров – М. : Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.
- [14] Гостра токсичність нової координаційної сполуки – германієвої солі дифосфонової кислоти з цинком / Г. П. Паніотова, П. Б. Антоненко, В. В. Годован, І. І. Сейфулліна // *Одеський медичний журнал.* – 2016. – №6. – С. 42–47.

## References

- [1] Kiselev, Yu. M. (2008) *Khimiya koordinatsionnykh soedineniy* [Chemistry of coordinating compounds]. Moscow: Integral-Press. [in Russian].
- [2] Lu, P., Yao, S., Cai, J., & Yang, P. H. (2014) Synthesis and synergetic anti-tumor activity evaluation of dihydroartemisinin-organogermanium(IV) compound. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24(22), 5294–5297. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.09.048.
- [3] Nakamura, T., Takeda, T., & Tokuji, Y. (2014) The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates  $\alpha$ -tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 84(3–4), 183–195. doi: 10.1024/0300-9831/a000205.
- [4] Tymchyshyn, O. L. (2015) *Farmakohichna aktyvnist novoi biolohichno-aktyvnoi rehovyny-kuprum-oksietylidenyfosfonatohermanatu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Pharmacological activity of new biologically active compound – cuprum-oxyethylidenbiphosphonotogermanate]. (Extended abstract of candidate's thesis). Odesa. [in Ukrainian].

- [5] Varbanets, O. I. (2014) *Neirotropna diia novykh hermaniorhanichnykh spolkov (eksperymentalne doslidzhennia)*. (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Neurotropic action of new germanium-containing compounds (experimental research)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Odesa. [in Ukrainian].
- [6] Seifullina, I. I., Martsinko, E. E., Chebanenko, E. A., Ilyukhin, A. B., & Sergienko, V. S. (2014) Strukturnye osobennosti tartratogermanatnykh(IV) kompleksov medi(II) i lantanidov(III) [Structural features of copper(II) and lanthanide(III) tartratogermanate(IV) complexes]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 59, 452–456. [in Russian].
- [7] Hodovan, V. V., Matiushkina, M. V., Seifullina, I. I., Hridina, T. L., Chebanenko, O. A., & Fedchuk, A. S. (2014). Patent Ukrainy 95565 MPK (2006.01) A61K 31/19 Koordynatsiina spoluka kobalt bis(tsytrato)stanat z protyhyrpoznoi diieiu [Patent of Ukraine. Coordinational compound of cobalt bis (citrate) stanate with influenza action]. *Biuletyn*, 24/2014. [in Ukrainian].
- [8] Chekman, I. S., Ulberg, Z. R., Rudenko, A. D., Marushko, Yu. V., Grusina, T. G., Reznichenko, L. S., et al. (2013) Tsynk i nanotsynk: vlastyivosti, zastosuvannia u klinichnii praktytsi [Zinc and nanozinc: properties, application in clinical practice]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(94), 42–47. [in Ukrainian].
- [9] Hordyjewska, A., Popiolek, Ł., & Kocot, J. (2014) The many «faces» of copper in medicine and treatment. *Biometals*, 27(4), 611–621. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5.
- [10] Park, K. C., Fouani, L., Jansson, P. J., Wooi, D., Sahni, S., Lane, D. J. R., et al. (2016), Copper and conquer: copper complexes of di-2-pyridylketone thiosemicarbazones as novel anti-cancer therapeutics. *Metallomics*, 8(9), 874–886. doi: 10.1039/C6MT00105J.
- [11] Stephanova, A. V. (Ed) (2002) *Doklinichni isledovaniya lekarstvenukh sredstv* [Preclinical studies of medical agents]. Kyiv: Avicena. [in Russian].
- [12] Prozorovskij, V. B. (1962). Ispol'zovanie metoda naimen'shikh kvadratov dlya probit-analiza krivykh letal'nosti [Using the method of least squares for probit analysis of mortality curves]. *Farmakologiya i toksikologiya*, 25(1), 115–119. [in Russian].
- [13] Sidorov, K. K. (1973) *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv* [Toxicology of new industrial chemicals]. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [14] Paniotova, G. P., Antonenko, P. B., Godovan, V. V., & Seifullina, I. I. (2016) Hostra toksychnist novoi koordynatsiinoi spoluky – hermanievoi soli dyfosfonovoi kylosty z tsynkom [Acute toxicity of new coordinating compound – germanium salt of diphosphonic acid with zinc]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 6, 42–47. [in Ukrainian].

Чебаненко А. А., канд. хим. наук, научный сотрудник каф. общей химии и полимеров, Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Украина.

Лобашова Е. Г., канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

#### Information about authors:

Paniotova G. P., Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Antonenko P. B., MD, PhD, DSci, Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Godovan V. V., MD, PhD, DSci, Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Seifullina I. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of General Chemistry and Polymers, Odesa National University by Mechnikov, Ukraine.

Chebanenko O. A., PhD, Researcher of the Department of General Chemistry and Polymers, Odesa National University by Mechnikov, Ukraine.

Lobashova K. H., MD, PhD, Associated Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Odesa National Medical University, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 26.06.2017

Після доопрацювання / Revised: 30.06.2017

Прийнято до друку / Accepted: 10.07.2017

#### Відомості про авторів:

Паніотова Г. П., асистент каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Антоненко П. Б., д-р мед. наук, професор каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Годован В. В., д-р мед. наук, професор каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.

Сейфулліна І. І., д-р хім. наук, професор, зав. каф. загальної хімії та полімерів, Одеський національний університет

імені І. І. Мечникова, заслужений діяч науки і техніки України.

Чебаненко О. А., канд. хім. наук, науковий співробітник каф. загальної хімії та полімерів, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна.

Лобашова К. Г., канд. мед. наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, Україна

#### Сведения об авторах:

Паниотова Г. П., ассистент каф. общей и клинической фармакологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Антоненко П. Б., д-р мед. наук, профессор каф. общей и клинической фармакологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Годован В. В., д-р мед. наук, профессор каф. общей и клинической фармакологии, Одесский национальный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Сейфуллина И. И., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. общей химии и полимеров, Одесский национальный университет

имени И. И. Мечникова, заслуженный деятель науки и техники Украины.