

УДК: 615.015:661.718.6:615.9

Н.В. Рисухина, И.Й. Сейфуллина,
проф., Е.Э. Марцинко, к.хим.н.

ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МИГУ-6 -ПОТЕНЦИАЛЬНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

Луганский государственный медицинский университет,
Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова

Одной из разновидностей механической травмы является синдром длительного раздавливания (СДР) мягких тканей с крайне тяжелым клиническим течением и высокой летальностью. СДР наиболее часто возникает вследствие стихийных бедствий, техногенных аварий и катастроф, а также во время военных действий. Особую актуальность СДР приобретает в условиях крупного промышленного региона Донбасса, где нередко встречаются различного рода аварии в угольных шахтах [1].

Смертность при СДР составляет в среднем 30%, а при развитии острой почечной недостаточности достигает 70%, что обусловлено, в первую очередь, отсутствием высокоэффективных средств предупреждения развития и лечения этой патологии на догоспитальном этапе в раннем посткомпрессионном периоде [2].

В этой связи поиск и разработка эффективных средств фармакотерапии СДР является приоритетным направлением современной фармакологии [3].

Ранее проведенными нами скрининговыми исследованиями [4] установлена высокая лечебно-профилактическая активность комплексного соединения на основе герmania, магния и оксиэтилиденфосфоновой кислоты под лабораторным шифром МИГУ-6 в условиях СДР.

Процесс создания новых лекарственных средств требует детального изучения параметров их токсичности на доклиническом этапе исследования, что в дальнейшем позволит обеспечить безопасность их применения в клинике [5, 6].

В связи с этим, целью настоящей работы было определить токсикометрические показатели МИГУ-6 в условиях его однократного внутрибрюшинного введения белым крысам.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 30 белых нелинейных крысах в соответствии с методическими рекомендациями [7, 8]. Изучаемое германийорганическое соединение вводили однократно внутрибрюшинно в виде 5% водного раствора в различных дозах: 300, 400, 500, 700 мг/кг, а также в виде 10% раствора в дозе 900 мг/кг. Параметры острой токсичности МИГУ-6 (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} и LD_{99}) определяли методом пробит-анализа [9]. Для более полной токсикометрической оценки изучаемого соединения вычисляли следующие показатели опасности: величина, обратная среднесмертельной дозе (абсолютная токсичность) — $1/LD_{50}$, диапазон смертельных доз (зона острого токсического действия) — LD_{84}/LD_{16} , функция угла наклона (вариабельность смертельных доз) — S , суммарный показатель токсичности — $1/(LD_{50} \cdot S)$, тангенс угла наклона кривой летальности — $\tan \alpha$, интегральный показатель токсичности — $1/LD_{50} \cdot \tan \alpha$. Экстраполяцию экспериментальных парамет-

ров токсичности на человека проводили методом [10] с использованием констант биологической активности.

Результаты и их обсуждение

На основании полученных данных о гибели животных в зависимости от вводимых в организм доз МИГУ-6 (табл. 1) путем их линеаризации методом наименьших квадратов построена кривая летальности в координатах "Пробиты — доза (мг/кг)", (рисунок), которая позволила вычислить основные параметры токсичности (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}) (табл. 2).

Установлено, что МИГУ-6 при внутрибрюшинном введении в соответствии с классификацией [11] относится к IV классу токсичности, т.е. к "малотоксичным" веществам.

Вместе с тем, лишь по величине смертельных доз нельзя судить об опасности ксенобиотиков. Для этого существует ряд расчетных методов определения различных параметров, характеризующих степень потенциальной и реальной опасности возникновения острого смертельного отравления, позволяющих всесторонне охарактеризовать химическое вещество с токсикологической точки зрения, значения которых приведены в табл. 3.

Полученные в эксперименте данные свидетельствуют, что абсолютная токсичность МИГУ-6 сравнительно низкая и составляет $(1,724 \cdot 10^{-3})$ кг/мг при диапазоне смертельных доз 2,34. При этом величина вариабельности смертельных доз (функция угла наклона), согласно данным [12], позволяет от-

Таблица 1
Зависимость гибели животных от
вводимых доз МИГУ-6 (n=6)

Доза МИГУ-6, мг/кг	Гибель животных, %
300	0
400	16
500	50
700	83
900	100

Таблица 2
Параметры острой токсичности ($M \pm m$) МИГУ-6 для белых крыс
при однократном внутрибрюшинном введении

LD ₁₆ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	LD ₈₄ , мг/кг	LD ₉₉ , мг/кг	tg α
347,284 ± 15,940	580,00 ± 26,622	812,716 ± 37,304	915,385 ± 42,016	0,115 ± 0,005

Таблица 3

Параметри потенціальної та реальної опасності виникнення острого смертельного отравлення МИГУ-6 в умовах його однократного внутрібрюшинного поступлення в організм кріс ($M \pm m$)

$1/\text{LD}_{50}$	$\text{LD}_{84}/\text{LD}_{16}$	S	$1/(\text{LD}_{50} \cdot S)$	$1/\text{LD}_{50} \cdot \text{tg}\alpha$
$1,724 \cdot 10^{-3}$ $\pm 0,79 \cdot 10^{-4}$	2,340 $\pm 0,107$	1,536 $\pm 0,071$	$1,122 \cdot 10^{-3}$ $\pm 0,515 \cdot 10^{-4}$	$1,983 \cdot 10^{-4}$ $\pm 0,910 \cdot 10^{-5}$

Таблица 4

Параметри токсичності ($M \pm m$) МИГУ-6 для людини, отримані методом екстраполяції експериментальних даних

Статистичні показателі	LD_{16} , мг/кг	LD_{50} , мг/кг	LD_{84} , мг/кг	LD_{99} , мг/кг	$\text{tg}\alpha$
M $\pm m$	54,683 2,510	91,326 4,192	127,969 5,874	144,135 6,616	0,115 0,005

Таблица 5

Параметри потенціальної та реальної опасності виникнення острого смертельного отравлення МИГУ-6 у людини

$1/\text{LD}_{50}$	$\text{LD}_{84}/\text{LD}_{16}$	S	$1/(\text{LD}_{50} \cdot S)$	$1/\text{LD}_{50} \cdot \text{tg}\alpha$
$10,949 \cdot 10^{-3}$ $\pm 0,503 \cdot 10^{-3}$	2,340 $\pm 0,107$	1,536 $\pm 0,071$	$7,129 \cdot 10^{-3}$ $\pm 0,327 \cdot 10^{-3}$	$12,592 \cdot 10^{-4}$ $\pm 0,578 \cdot 10^{-4}$

несті МИГУ-6 к веществам, не представляючим высокую потенциальную и реальную опасность возникновения и развития острого смертельного отравления, что в пол-

ні мере коррелирует со значениями суммарного и интегрального показателей токсичности, которые находятся на весьма низком уровне.

Следовательно, установленные

параметры потенциальной и реальной опасности возникновения и развития острого смертельного отравления МИГУ-6 при его однократном внутрибрюшинном введении белым крысам позволяют прийти к заключению об его относительной безвредности и безопасности.

С целью более детального токсикометрического анализа изучаемого соединения данные, полученные в эксперименте, экстраполированы на человека с использованием констант биологической активности. Полученные результаты приведены в табл. 4, на основании которых вычислены параметры, характеризующие степень потенциальной и реальной опасности возникновения острого смертельного отравления (табл. 5).

Полученная расчетная величина абсолютной токсичности соединения МИГУ-6 для человека сравнительно малая, поэтому, учитывая значения диапазона смертельных доз, суммарного и интегрального показателей токсичности, можно прийти к заключению о его достаточно низкой опасности и токсичности для человека.

ЛІТЕРАТУРА

- Болгов Д.М. Лікування - профілактична ефективність тіотриазоліну при синдромі тривалого роздавлювання / Автореф. ...дис.канд.мед. наук. – Київ, 2003 – 20 с.
- Болгов Д.М., Савченкова Л.В., Лук'янчук В.Д. Патогенетичі основи формування синдрому тривалого роздавлювання (гляд літератури) // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2001. – Т.2, № 1. – С. 89-97.
- Лук'янчук В.Д. Токсикологія лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты (обзор) // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – №2. – С. 12-14.
- Лук'янчук В.Д., Сейфулліна І.Й., Рисухіна Н.В. та ін. Скрінінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання. // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 15-19.
- Маркова І.В. Нежелательное действие лекарств на эмбрион, плод и новорожденного // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 4. – С. 82-86.
- Крутъ М.И., Зарафьянц Г.Н. Анализ острых отравлений лекарственными препаратами // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – Т. 55, №3. – С. 54-56.
- Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. – К., 2002. – 567с.
- Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. – К., 1986. – 12 с.
- Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. – 1962. – Т. 23, №1. – С. 115-120.
- Рыболовьев Ю.Р., Рыболовьев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.
- Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.
- Саноцкий И.В., Уланова И.Г. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. – М.: Медицина, 1975. – 343с.

H. B. Рисухіна, I. Й. Сейфулліна, O. E. Марцинко

ТОКСИКОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ МИГУ-6 – ПОТЕНЦІЙНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО РОЗЧАВЛЮВАННЯ

У статті приведені результати токсикометричних досліджень, які дозволили встановити параметри токсичності (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}) та небезпеки (абсолютна токсичність, зона гострої токсичної дії, функція кута нахилу, сумарний та інтегральний показник токсичності) координаційної сполуки германію, магнію та окситетіліденіфосфонової кислоти (МИГУ-6) для теплокровних, у тому числі і для людини. Отримані дані дозволяють віднести сполуку до групи малотоксичних речовин (IV клас) в умовах внутрішньоочеревинного введення.

N.V. Risukhina, I.I. Seifullina, E.E. Martsinko

TOXICOMETRIC ANALYSIS OF POTENTIAL REMEDY FOR PHARMACOTHERAPY OF CRUSH SYNDROME - MIGU-6

The results of toxicometric investigations, given in the article, allowed to determine the parameters of toxicity (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}) and danger (absolute toxicity, zone of acute toxicity, function of slope angle, total and integral index of toxicity) of coordination compound of germanium with magnesium and oxyethylidenediphosphonic acid (MIGU-6) for warm-blooded organisms, including man. The obtained data allow to relate the compound to the group of low-toxic substances (IV class) in conditions of intraperitoneal injection.