

УДК: 615.9:547.655.6

Н. В. Руда, О. П. Драчук, Г. І. Степанюк

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НОВИХ АМІНОКИСЛОТОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

*У досліджах на щурах встановлено, що амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону за величиною показника ЛД<sub>50</sub> можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин згідно з класифікацією Сидорова К.К. (1973), оскільки їх показники ЛД<sub>50</sub> знаходяться у межах 290-785 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні в організм. Присутність в структурі похідних 1,4-нафтохінону залишків аргініну, аспартату, глутамату або тирозину зменшує гостру токсичність цих речовин, а присутність залишків лейцину або метіоніну навпаки сприяє зростанню їх гострої токсичності.*

*Ключові слова:* амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону, гостра токсичність, ЛД<sub>50</sub>.

### ВСТУП

Одним з необхідних кроків на шляху дослідження нових хімічних сполук є, звичайно, вивчення їх токсикологічної характеристики. Це дає можливість, перш за все, одержати інформацію щодо класу токсичності досліджуваних речовин та розрахувати параметри токсичності (ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>16</sub> та ЛД<sub>84</sub>), що допоможе визначитись з дозами для подальших скрінінгових досліджень передбачуваних властивостей сполук [3].

Нашу увагу привернули 11 оригінальних похідних 1,4-нафтохінону (НХ), модифіковано-го шляхом включення в його структуру амінокислотного залишку – лейцину, аргініну, та -аланіну, гістидину, гліцину, аспартату, глутамату, метіоніну або тирозину. Всі речовини синтезовані у Національному університеті «Львівська політехніка» під керівництвом проф. В.П. Новікова.

Інтерес до похідних нафтохінону обумовлений наявністю у них донорно-акцепторних властивостей, що пояснює їх ефективність при попередженні ранніх порушень дихального ланцюга при гіпоксії [7]. Крім того похідним нафтохінону (вітамін К) притаманні анаболічні властивості, що призводить до покращення біоенергетики, підвищення окислювального фосфорилування, синтезу АТФ та креатинфосфату в м'язах [8]. Тому зрозумілим стає факт наявності протигіпоксичної та протигішемічної активностей у амі-

нобензохінонів [4], а також протигіпоксичних, протиішемічних та церебропротекторних властивостей у нових амінокислотовмісних похідних 1,4-нафтохінону [9, 10].

Присутність у хімічній структурі досліджуваних похідних амінокислотних залишків, які можуть привнести нові цікаві властивості, підсилює інтерес до них. Адже відомо, що, наприклад, амінокислота гліцин, не дивлячись на її участь в гальмівних процесах ЦНС, володіє актопротекторною дією [8, 11], а гліциновмісні похідні 1,4-НХ проявляють виражений нейрота кардіопротекторний ефекти [10]. Інші амінокислотні залишки також характеризуються корисними властивостями. Відомо, що експериментальне поєднане застосування азафену з аланіном, аспартатом або глутаматом призводить до вірогідного посилення актопротекторного ефекту даного ноотропу при виснажуючих фізичних навантаженнях [1].

У зв'язку з вище викладеним становило інтерес дослідити токсикологічні властивості нових амінокислотовмісних похідних 1,4-нафтохінону та визначити параметри їх гострої токсичності, що і стало метою нашого дослідження.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження гострої токсичності нових амінокислотовмісних похідних 1,4-нафтохінону з лабораторними шифрами (I-XI) проведено на 185 нелінійних щурах обох статей, масою 160-190 г згідно методичних рекомендацій Державного

фармакологічного центру МОЗ України [3]. Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньоочеревино (в/о), а сполуку з лабораторним шифром VI – також внутрішньошлунково, підшкірно, внутрішньом'язово. Кожну дозу тестували на групі щурів із 5 особин. Спостереження велось протягом 14 діб. Показник  $LD_{50}$  його довірчий інтервал, а також  $LD_{16}$  та  $LD_{84}$  розраховували з використанням графічного методу Літчфілда-Уілкоксона [5].

Отримані дані представлено в табл. 1 та 2.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеризуючи дані гострої токсичності досліджуваних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (див. табл. 1.), слід зазначити, що всі сполуки цього ряду, згідно з класифікацією Сидорова К.К. (1973) [3], за величиною показника  $LD_{50}$  можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин, оскільки їх показники  $LD_{50}$  знаходяться у межах 290-785 мг/кг при внутрішньоочеревиному введенні в організм щурів.

При цьому, аналізуючи залежність величини  $LD_{50}$  від характеру амінокислотного залишку похідних 1,4-НХ, слід зазначити, що присутність в

структурі досліджуваних речовин залишків аргініну (II, XI), аспартату (VII), глутамату (VIII) або тирозину (X) сприяє зменшенню гострої токсичності цих речовин, на що вказувало зростання величини показника  $LD_{50}$ . На противагу цьому, присутність в структурі похідних 1,4-нафтохінону лейцину (I) або метіоніну (IX) сприяло зростанню гострої токсичності речовин, на що вказувало зменшення величини їх  $LD_{50}$ .

При вивченні гострої токсичності амінокислотних похідних 1,4- нафтохінону встановлено, що картина гострого отруєння щурів переважною більшістю досліджуваних речовин (I-III, V, VII-XI) характеризувалась ознаками збудження ЦНС, на що вказували періодичні судоми та підвищення больової чутливості у відповідь на механічне подразнення хвоста. Лише під дією сполук з лабораторними шифрами IV (містить залишок -аланіну) та VI (містить залишок гліцину) мало місце пригнічення ЦНС, що проявлялось гіподинамією та боковим положенням тварин. У всіх випадках смерть наступала на тлі пригніченого дихання.

Слід також зазначити, що всі досліджувані амінокислотні похідні 1,4- нафтохінону викли-

Таблиця 1

### ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ ДЛЯ ЩУРІВ ПРИ ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОМУ ВВЕДЕННІ ТА ОСНОВНІ ОЗНАКИ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ

Лабораторний шифр сполук	Хімічна структура та назва сполуки	$LD_{50}$ та її довірчий інтервал, мг/кг	Основні ознаки гострого отруєння
I	Калієва сіль 2-лейцино-3-хлор-1,4-нафтохінону	290 (266÷328)	Збудження ЦНС у вигляді періодичних судом
II	Калієва сіль 2-аргініно-3-хлор-1,4-нафтохінону	785 (758÷828)	Збудження ЦНС у вигляді періодичних судом
III	Калієва сіль 2- $\alpha$ -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону	502 (462÷548)	У малих дозах – пригнічення ЦНС (гіподинамія та бокове положення з подальшим переходом у збудження – періодичні судоми). У великих дозах – збудження ЦНС у вигляді судом.
IV	Калієва сіль 2- $\beta$ -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону	480 (438÷532)	Пригнічення ЦНС – бокове положення з переходом у збудження (судоми)
V	Калієва сіль 2-гістидино-3-хлор-1,4-нафтохінону	520 (486÷556)	Збудження ЦНС у вигляді судом
VI	Калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону	552 (525÷589)	Пригнічення ЦНС: гіподинамія, бокове положення
VII	Дикалієва сіль 2-аспартат-3-хлор-1,4-нафтохінону	690 (638÷740)	Збудження ЦНС у вигляді судом
VIII	Дикалієва сіль 2-глутамат-3-хлор-1,4-нафтохінону	700 (674÷736)	Збудження ЦНС у вигляді періодичних судом
IX	Калієва сіль 2-метіоніно-3-хлор-1,4-нафтохінону	440 (408÷482)	Збудження ЦНС у вигляді періодичних судом
X	Калієва сіль 2-тирозино-3-хлор-1,4-нафтохінону	730 (694÷775)	У малих дозах – пригнічення ЦНС (гіподинамія, бокове положення). У великих дозах – збудження ЦНС у вигляді періодичних судом
XI	Цитрат 2-аргініно-3-хлор-1,4-нафтохінону	740 (638÷792)	Збудження ЦНС у вигляді періодичних судом

кали забарвлення сечі в червоний колір різної інтенсивності, що може бути ознакою їх виділення через сечовидільні шляхи у незмінному стані. Це співпадає із спостереженнями дослідників [10] щодо дії інших амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону.

Оскільки сполука з лабораторним шифром VI (калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону) при подальших дослідженнях її актопротекторних властивостей виявилась найбільш перспективною для поглибленого вивчення її фармакологічних властивостей, представляло інтерес дослідити її гостру токсичність при різних шляхах введення в організм щурів. Отриманні дані представлено в табл. 2.

Таблиця 2

**ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ КАЛІЄВОЇ СОЛІ 2-ГЛІЦИНО-3-ХЛОР-1,4-НАФТОХІНОНУ ДЛЯ ЩУРІВ ПРИ РІЗНИХ ШЛЯХАХ ВВЕДЕННЯ В ОРГАНІЗМ, МГ/КГ**

Шляхи введення	LD <sub>16</sub> , мг/кг	LD <sub>50</sub> , мг/кг	LD <sub>84</sub> , мг/кг
Внутрішньошлунково	724	840 (816÷872)	946
Підшкірно	638	726 (702÷756)	794
Внутрішньом'язево	544	614 (592÷644)	702
Внутрішньоочеревино	486	552 (525÷589)	636

Із даних табл. 2 видно, що сполука VI має найнижчу токсичність при внутрішньошлунковому введенні в організм: показник LD<sub>50</sub> становить 840 (816÷872) мг/кг. Гостра токсичність цієї сполуки за показником LD<sub>50</sub> зростає в такій послідовності: внутрішньошлункове < підшкірне < внутрішньом'язеве < внутрішньоочеревино. При цьому згідно з класифікацією К.К. Сидорова (1973) [3] сполука VI за величиною показника LD<sub>50</sub> при парентеральних і ентеральному шляхах введення в організм може бути віднесена до IV класу мало токсичних речовин, оскільки її LD<sub>50</sub> при внутрішньоочеревино, внутрішньом'язевому та підшкірному введеннях знаходиться в межах 552-726 мг/кг, а при внутрішньошлунковому введенні – 840 мг/кг.

Клінічна картина гострого отруєння сполукою VI при одноразовому внутрішньоочеревино введеному в організм щурів в дозах, які були менші від LD<sub>50</sub>, характеризувалась гіподинамією, що наступала через 5-10 хвилин після введення речовини. У частини тварин через 20-30 хв виникало бокове положення, при цьому мало місце пригні-

чення больового рефлексу на механічне подразнення хвоста. Смерть наступала в боковому положенні на тлі пригнічення дихання через 6-18 год після введення сполуки. Тварини, що вижили на 2-3 добу після введення речовини практично нічим не відрізнялись від інтактних щурів.

Аналогічні ознаки отруєння сполукою VI спостерігались при внутрішньом'язевому, підшкірному та внутрішньошлунковому введеннях в організм і відрізнялись лише відстроченням часу їх настання.

Отже, картина гострого отруєння щурів сполукою VI характеризується ознаками депримуєчого впливу на ЦНС. Причиною смерті щурів, ймовірно, є пригнічення життєво важливих бульбарних центрів головного мозку. Вираженість та час настання ознак отруєння калієвою сіллю 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука VI) обумовлена її дозою та шляхом введення в організм.

На заклучення слід відзначити, що найефективніша речовина за подальшими дослідженнями її актопротекторної дії (сполука VI) за показником LD<sub>50</sub> (552 мг/кг, в/о) наближається до еталонного актопротектора бемітилу (581,5 мг/кг, в/о) [2], однак вона виявилась активнішою за референс-препарат, оскільки проявляла актопротекторну дію в 4,5 разу менших дозах [6], що може бути ознакою більшої широти її терапевтичного ефекту.

Таким чином, підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону є низькотоксичними речовинами і представляють інтерес для подальшого вивчення їх протигіпоксичних, протиішемічних та актопротекторних властивостей. В цьому плані досить перспективною, на наш погляд, є калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука VI).

**ВИСНОВКИ**

1. Досліджувані амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону за величиною показника LD<sub>50</sub> можуть бути віднесені до IV класу мало токсичних речовин згідно з класифікацією Сидорова К.К. (1973).
2. Присутність в структурі похідних 1,4-нафтохінону залишків аргініну (II, XI), аспартату (VII), глутамату (VIII) або тирозину (X) зменшує гостру токсичність цих речовин.
3. Присутність в структурі похідних 1,4-нафтохінону залишків лейцину (I) або метіоніну (IX) сприяє зростанню гострої токсичності речовин.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Белай М. М. Исследование антигипоксического действия средств, влияющих на липидный обмен, и их комбинации при истощающих физических нагрузках / М. М. Белай, В. Р. Стец // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний : материалы 2-ой всесоюз. конф. Ч. II. – Гродно, 1991. – С. 255.
2. Гамма Т. В. Влияние бемитила и бензидазола на поведение крыс в тесте «открытое поле» / Т. В. Гамма, И. И. Кореньюк // Нейрофизиология. – 2006. – Т. 38, №№ 1. – С. 85–89.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Корнеев А.А. Исследование некоторых кислородзависимых процессов на изолированном сокращающемся сердце при гипоксии: автореф. дис. ...к. мед. н. / А.А. Корнеев. – М., 1985. – 19 с.
5. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе: Практическое руководство / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: Морион, 2002. – 640 с.
6. Оцінка спроможності деяких амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону підвищувати фізичну витривалість організму при різних температурних режимах / Г. І. Степанюк, Н. В. Руда, Н. Г. Марінцова [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. – № 13. – С. 166–169.
7. Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И. В. Коваль, Н. В. Вдовенко, В. А. Козловский, В. П. Кутняк // Спортивна медицина. – 2008. – № 1. – С. 36–41.
8. Фармакология спорта ; под ред. С. А. Олейник, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфула. – К. : Олимпийская л-ра, 2010. – 638 с.
9. Шеремета Р. О. Церебропротекторні властивості нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (експериментальне дослідження): Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.05 / Шеремета Руслан Олександрович. – К., 2008. – 22 с.
10. Юшкова В.В. Протигіпоксичні та протіішемічні властивості амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону: дис... канд. мед. наук: 14.03.05 / Юшкова Вікторія Віталіївна. – Вінниця, 1999. – 184 с.
11. Ястребов Д.В. Экспериментальная оценка антигипоксического действия глицина / Д.В. Ястребов, Е.Б. Шустов, В.В. Горанчук // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. – СПб. : Политехника, 1999. – С. 246.

**УДК 615.9:547.655.6**

**Н.В. Рудая, О.П. Драчук, Г.И. Степанюк**

**Изучение острой токсичности новых аминокислотосодержащих производных 1,4-нафтохинона**

В опытах на крысах установлено, что аминокислотосодержащие производные 1,4-нафтохинона по величине показателя ЛД<sub>50</sub> могут быть отнесены к IV классу малотоксических веществ согласно классификации Сидорова К.К. (1973), поскольку их показатели ЛД<sub>50</sub> находятся в пределах 290-785 мг/кг при внутрибрюшинном введении в организм. Присутствие в структуре производных 1,4-нафтохинона остатков аргинина, аспартата, глутамата или тирозина уменьшает острую токсичность этих веществ, присутствие остатков лейцина или метионина наоборот способствует росту их острой токсичности.

**Ключевые слова:** аминокислотосодержащие производные 1,4-нафтохинона, острая токсичность, ЛД<sub>50</sub>.

**UDC 615.9:547.655.6**

**N.V. Ruda, O.P. Drachuk, G.I. Stepanuyk**

**Acute toxicity study of new amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone**

It was researched on rats that intraperitoneal LD<sub>50</sub> of amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone are 290-785 mg/kg. Thus these compounds are littletoxic and belong to the 4<sup>th</sup> class by Sidorova K.K. (1973) classification. The presence of arginine, aspartate, glutamate or tyrosine in the structure of 1,4-naphthoquinone derivatives do these compounds less toxic and presence of leucine or methionine do them more toxic.

**Key words:** amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, acute toxicity, LD<sub>50</sub>.

*Адреса для листування:*  
м. Вінниця, вул. Пірогова, 56

Надійшла до редакції:  
19.04.2013