

УДК 547.553.2:547.52/.59]-02:616.8-09.63.004.58.

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

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

## ХАРАКТЕРИСТИКА АКТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ АМІНОКИСЛОТОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ В УМОВАХ, УСКЛАДНЕНИХ ГІПО- ТА ГІПЕРТЕРМІЄЮ

*В експериментах на щурах встановлено, що після одноразового внутрішньоочеревинного введення в організм амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (сполуки III – 10,2 мг/кг та VI – 7,4 мг/кг) як і бемітилу (34 мг/кг) фізична витривалість тварин (плавальний тест) підвищується в умовах гіпертермії (38-40 °C) на 61,7; 83,6 та 48,7 %, а на тлі гіпотермії (10-12 °C) – на 39,2; 46,0 та 51,6 % (p < 0,05) відповідно. Така дія вказаних сполук свідчить про наявність у них актопротекторного ефекту. Сполука VI, яка містить у своїй структурі залишок гліцину, представляє інтерес для поглибленого вивчення її актопротекторних властивостей та механізмів дії.*

*Ключові слова:* актопротекторна дія; похідні 1,4-нафтохінону; гіпо- та гіпертермія

### ВСТУП

Попередні дослідження показали, що амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону (1,4-НХ) є носіями актопротекторної активності. У відповідь на одноразове введення досліджуваних сполук, як і еталонного актопротектора бемітилу, це проявлялось підвищенням фізичної витривалості щурів за плавальним тестом (у звичайних умовах при t 24-26 °C). В зазначених умовах експерименту найбільшу ефективність проявляли сполуки з лабораторними шифрами III та VI, які містять у структурі залишок  $\alpha$ -аланіну та гліцину відповідно [1]. У зв'язку з цим цікаво було дослідити дію зазначених амінокислотовмісних похідних 1,4-НХ в ускладнених умовах експерименту, оскільки актопротектори використовуються переважно з метою підсилення фізичної витривалості організму в екстремальних умовах – фізичне перевантаження, гіпоксія, високі та низькі температури, радіаційний вплив тощо [2], що і слугувало підставою для проведення даного дослідження.

Мета роботи полягала у порівняльній характеристиці актопротекторної дії вказаних амінокислотовмісних похідних 1,4-НХ та бемітилу в умовах гіпо- та гіпертермії для визначення сполуки, найбільш перспективної для поглибленого вивчення.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В досліді використані субстанції амінокислотовмісних похідних 1,4-НХ, синтезованих на кафедрі

рі технологій біологічно активних сполук, фармації та біотехнології (зав. каф. – проф. В. П. Новіков) Національного університету «Львівська політехніка». Експерименти проведені на 156 нелінійних щурах обох статей масою тіла 160-220 г. Фізичну витривалість тварин оцінювали за плавальним тестом (тривалістю плавання) у гарячій (38-40 °C) та холодній (10-12 °C) воді з додатковим навантаженням 10 % від маси тіла. Кожну сполуку та бемітил вводили одноразово групі тварин (n=7) внутрішньоочеревинно за 40 хв до тестування в дозах, які становили їх ЕД<sub>50</sub> (ефективна доза, яка викликала зростання величини показника плавання на 50 %) за попередніми дослідженнями. Контрольним тваринам вводили таким же чином еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl.

Величину актопротекторного ефекту досліджуваних речовин оцінювали за динамікою (у %) показника тривалості плавання щурів до повної втоми (відмова від плавання, 10-ти секундне занурювання) відносно контролю. Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, різницю між показниками вважали вірогідною при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що в умовах гіпертермії (38-40 °C) середня тривалість плавальної проби в інтактних тварин (контроль) становила  $341,4 \pm 43,2$  с. Під дією амінокислотовмісних похідних 1,4-НХ з лабораторними шифрами III та VI, як і під впливом бемітилу, тривалість плавання щурів у за-

Таблиця 1

**ВПЛИВ СПОЛУК III, VI ТА БЕМІТИЛУ  
НА ТРИВАЛІСТЬ ПЛАВАЛЬНОГО ТЕСТУ У ЩУРІВ  
В УМОВАХ ГІПЕРТЕРМІЇ ( $M \pm m, n = 7$ )**

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, с	Динаміка відносно контролю, %
Контроль	–	341,4 ± 43,2	–
III	10,2	552,0 ± 80,4*	+ 61,7
VI	7,4	627,0 ± 54,0*	+ 83,6
Бемітил	34,0	507,6 ± 24,6*	+ 48,7

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  відносно контролю.

даних умовах експерименту вірогідно зроста відповідно на 61,7; 83,6 та 48,7 % відносно контрольного показника. За ефективністю досліджувані речовини можна розташувати у такий ряд: VI ≥ III ≥ бемітил (табл. 1).

Посилення фізичної витривалості щурів на тлі сполук III та VI подібно з препаратом порівняння спостерігалось також в умовах гіпотермії (10-12 °C): середня тривалість плавання щурів контрольної групи становила 183,6 ± 18,6 с, а під впливом вказаних речовин цей показник виріс відповідно на 39,2; 46,0 та 51,6 %. При цьому за ефективністю в даних умовах експерименту досліджувані речовини можна розташувати у такий послідовності бемітил ≥ VI ≥ III (табл. 2). Спроможність досліджуваних амінокислотомісних похідних 1,4-НХ посилювати фізичну витривалість організму в умовах гіпо- та гіпертермії можна розцінити як наявність у них актопротекторного ефекту в екстремальних умовах. При цьому обидві речовини діяли дещо більш ефективно при гіпертермії, в той час як еталонний актопротектор проявляв практично однакову ефективність при обох температурних режимах.

Достатньо виразна актопротекторна дія обох амінокислотомісних похідних 1,4-НХ, як і бемітилу, при гіпер- та гіпотермії є досить цінною властивістю. Потреба в таких речовинах сьогодні не зменшується в цілому світі та в Україні зокрема. Гіпертермія досить часто зустрічається у людей, які працюють у глибоких шахтах, на пожежах, у космосі, в регіонах із жарким кліматом [2].

Досить серйозні наслідки для теплорегуляційного організму, в т. ч. і для людини, може викликати гіпотермія, коли спостерігається переважання тепловіддачі над теплопродукцією. Частіше за все такий стан виникає у жителів та мандрівників у холодних регіонах земної кулі або при різноманітних аваріях та екстремальних ситуаціях у зимовий час. Як свідчать літературні дані [2], індивідуальні засоби захисту людини від дії низьких температур (одежа, взуття) не завжди ефективні, до того ж вони обмежують рухову діяльність, мають високу вартість, неефективні в холодній воді. При цьому такі лікарські засоби як

Таблиця 2

**ВПЛИВ СПОЛУК III, VI ТА БЕМІТИЛУ  
НА ТРИВАЛІСТЬ ПЛАВАЛЬНОГО ТЕСТУ У ЩУРІВ  
В УМОВАХ ГІПОТЕРМІЇ ( $M \pm m, n = 7$ )**

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, с	Динаміка відносно контролю, %
Контроль	–	183,6 ± 18,6	–
III	10,2	255,6 ± 33,0	+ 39,2
VI	7,4	268,8 ± 25,8*	+ 46,0
Бемітил	34,0	278,4 ± 15,6*	+ 51,6

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  відносно контролю.

сіднокарб, фенамін, бромантан, томерзол та інші, які використовуються з метою профілактики холодової травми, здебільшого мають недостатній за величиною захисний ефект при гіпертермії, їх дія при цьому проявляється у вузькому діапазоні доз [2].

Наведені дані вказують на доцільність пошуку та розробки нових речовин з актопротекторним ефектом, придатних для створення на їх основі нових лікарських засобів з вказаною дією. З цієї точки зору результати проведеного дослідження є досить обнадійливими. Амінокислотомісні похідні 1,4-НХ сполуки з лабораторними шифрами III та VI за спроможністю підвищувати витривалість організму в умовах гіпер- та гіпотермії не поступалися бемітилу, а сполука VI на тлі гіпертермії переважала за ефективністю еталонний актопротектор в 1,7 рази ( $p > 0,05$ ). Іншою перевагою досліджуваних похідних 1,4-НХ III та VI перед бемітилом є їх більш висока активність: за величиною показника  $ED_{50}$  вони переважають еталонний актопротектор відповідно у 3,3 та 4,6 рази. Механізм актопротекторного ефекту досліджуваних похідних 1,4-НХ певною мірою пов'язаний з наявністю у них протигіпоксичних та протишемічних властивостей [3].

Враховуючи більшу активність та дещо більш високу ефективність сполуки VI в обох дослідженнях, можна зробити висновок, що саме ця сполука є привабливою для подальших досліджень фармакологічних властивостей. Наявність у хімічній структурі сполуки VI залишку гліцину дає підставу зробити припущення, що саме ця амінокислота в певній мірі визначає ступінь її актопротекторного ефекту в ускладнених умовах експерименту. Таке припущення цілком узгоджується з даними літератури про те, що призначення гліцину як лікарського засобу практично здоровим пацієнтам перед підйомом на висоту 6000 м сприяє збереженню у них початкового функціонального стану ЦНС (операторська діяльність) та підвищенню фізичної витривалості організму в умовах гіпоксії [4].

## ВИСНОВКИ

1. Амінокислотні похідні 1,4-НХ з лабораторними шифрами III (10,4 мг/кг) та VI (7,4 мг/кг) при од-

норазовому внутрішньоочеревинному введенні щурам подібно до бемітилу (34 мг/кг) вірогідно підвищують фізичну витривалість організму (плавальний тест) в умовах гіпертермії (38-40 °С) на 61,7; 83,6 та 48,7 %.

2. На тлі гіпотермії (10-12 °С) сполуки III, VI та бемітил при аналогічному введенні в організм збільшують тривалість плавального тесту відповідно на 39,2; 46,0 та 51,6 % ( $p < 0,05$ ).
3. В подальшому доцільно дослідити актопротекторну дію сполук III та VI в умовах тривалої гіпокінезії та охарактеризувати їх вплив на перебіг біоенергетичних процесів у скелетних м'язах для з'ясування механізмів зазначеного ефекту.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

#### ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Руда Н. В. Актопротекторна дія нових амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону / Н. В. Руда,

О. П. Драчук, А. В. Саєнко, М. С. Курка // VI Міжнар. наук. конф. студ. та молодих учених: [Сьогодення та майбутнє медицини]. Вінниця, 9-10 квітня 2009 року: матер. конф. – Вінниця, 2009. – С. 198-199.

2. Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Н. Н. Самойлова. – М.: Зеркало, 2002. – 120 с.
3. Шеремета Р. О. Церебропротекторні властивості нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05. – К., 2008. – 22 с.
4. Ястребов Д. В. Экспериментальная оценка антигипоксического действия глицина / Д. В. Ястребов, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. – С.Пб.: Политехника, 1999. – С. 246.

**УДК 547.553.2:547.52/.59]-02:616.8-09.63.004.58.****Н. В. Руда, Г. И. Степанюк, О. П. Драчук****ХАРАКТЕРИСТИКА АКТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ АМИНОКИСЛОТОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-НАФТОХИНОНА В УСЛОВИЯХ, ОСЛОЖНЕННЫХ ГИПО- И ГИПЕРТЕРМИЕЙ**

В опытах на крысах установлено, что после однократного внутрибрюшинного введения в организм аминокислотосодержащих производных 1,4-нафтохинона (соединения III – 10,2 мг/кг и VI – 7,4 мг/кг), как и бемитила (34 мг/кг), физическая выносливость животных (плавательный тест) повышается в условиях гипертермии (38-40 °С) на 61,7; 83,6 и 48,7 %, а на фоне гипотермии (10-12 °С) – на 39,2; 46,0 и 51,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Такое действие указанных соединений свидетельствует о наличии у них актопротекторного эффекта. Соединение VI, содержащее в своей структуре остаток глицина, представляет интерес для углубленного изучения актопротекторных свойств и механизмов действия.

**Ключевые слова:** актопротекторное действие; производные 1,4-нафтохинона; гипо- и гипертермия

**UDC 547.553.2:547.52/.59]-02:616.8-09.63.004.58.****N. V. Ruda, G. I. Stepanyuk, O. P. Drachuk****CHARACTERISTICS OF ACTOPROTECTIVE ACTION OF AMINOACIDS DERIVATIVES OF 1,4-NAPHTHOQUINONE UNDER CONDITIONS OF HYPO- AND HYPERTHERMY**

It was shown in experiments on the rats that after unitary intraperitoneal introduction of aminoacids derivatives 1,4-naphtoguinone (substances III – 10,2 mg/kg and VI – 7,4 mg/kg) as a bemithylum (34 mg/kg) into organism physical endurance of animals (swimming test) rises under hyperthermic conditions (38-40 °C) on 61,7; 83,6 and 48,7 % and under hypothermic conditions (10-12 °C) rises on 39,2; 46,0 and 51,6 % ( $p < 0,05$ ) accordingly. Such action of these compounds indicates that they have actoprotective effect. Compound VI, contains in its structure a glycine residue, is interested for in-depth study of its actoprotective properties and mechanisms of action.

**Key words:** actoprotective action; derivatives of 1,4-naphtoguinone; hypo- and hyperthermy

*Адреса для листування:*

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Тел. (0432) 61-14-00, 097-296-86-36.

Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова

Надійшла до редакції:

06.03.2014 р.