мкг/мл	10^3	500	250	125	62,5	31,2	15,6	7,8	3,9	1,9	0,85	0
Результати: St.aureus	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
E.coli	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примітка: „ – „ – росту немає; „ + „ – ріст є

З результатів, поданих у табл. 2 видно, що мінімальна бактеріостатична (МБсК) та мінімальна бактерицидна (МБцК) концентрації 2-β-аланін-3-хлоро-1,4-нафтохінону для St.aureus становлять, відповідно, 23,4 мкг/мл та 31,2 мкг/мл, в той час як бактерії E.coli чутливі до значно вищих концентрацій цієї речовини (375 мкг/мл та 500 мкг/мл, відповідно).

За результатами досліджень, проведених раніше [6], еталонна речовина 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон інгібує ріст і розвиток бактерій St.aureus в концентрації 25 мкг/мл, а бактерій E.coli – в концентрації 400 мкг/мл. З цих даних можна зробити висновок, що досліджувана нами речовина 2-β-аланін-3-хлоро-1,4-нафтохінон має аналогічну або навіть вищу антимікробну активність порівняно з еталоном.

Отже, проведені мікробіологічні дослідження свідчать, що 2-β-аланін-3-хлоро-1,4-нафтохінон має явно виражену бактеріостатичну та бактерицидну дію на грампозитивні бактерії і проявляє значно меншу антимікробну активність відносно грамнегативних бактерій. Можна припустити, що чутливість бактерій до синтезованого нами 2-β-аланін-3-хлоро-1,4-нафтохінону визначається особливістю будови поверхневих структур бактеріальних клітин.

1.Томников А.Ю., Шуб Г.М. Химиотерапевтическая эффективность нового производного 5-алкил-3Н-фуранонов при экспериментальной стафилококковой инфекции// Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – Т. 35. – Вып.2. – С. 22 – 23. 2. Химиотерапия злокачественных опухолей / Под ред.академика АН СССР Н.Н. Блохина. – М.: Медицина. 1977. 3. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. – М.: Медицина, 1972. – 480 с. 4. Посохова К.А., Климнюк С. І. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 132 с. 5. Новіков В.П. Синтез, будова і властивості 4-(дифеніл-метилен)-1(4Н)-нафталінону і його галагенопохідних: Канд. дис. – Львів, 1984.

УДК 547.655.6

А. Ель Ідріссі, І.О. Бринь, Н.Г. Марінцова,
Л.Р. Журахівська, О.В. Федорова, В.П. Новіков
Національний університет «Львівська політехніка»,
кафедра технології біологічно активних сполук, формації та біотехнології

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ДЕЯКИХ АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ 2,3-ДИХЛОРО-1,4-НАФТОХІНОНУ

© Ель Ідріссі А., Бринь І.О., Марінцова Н.Г.,
Журахівська Л.Р., Федорова О.В., Новіков В.П., 2002

Проведено синтез нових біологічно активних амінокислотних похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (ß-аланін,L-гістидин і дипептид карнозин). Синтезовані речовини було переведено у водорозчинну форму, а саме натрієві солі. Досліджено гостру токсичність вищевказаних сполук на білих мишах.

Synthesed a new biological actives amino acids derivatives of naphtoquinone (ß-alanine, L-histidine and dipeptide carnosine) and their sodium´s salts. We investigated their degree of intoxication (LD_{50}) in experiment on white mice.

Амінокислоти відіграють важливу роль у сучасній фармакології, оскільки є не лише структурними елементами білків та інших ендогенних сполук, а також мають велике функціональне значення.

Відомо, що значна кількість амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону проявляють широкий спектр біологічної дії, зокрема кардіостимулювальному [1], рістрегулювальну та антимікстну [2]. Препарати на основі нафтохінону мають високу антиоксидантну та цитостатичну дії.

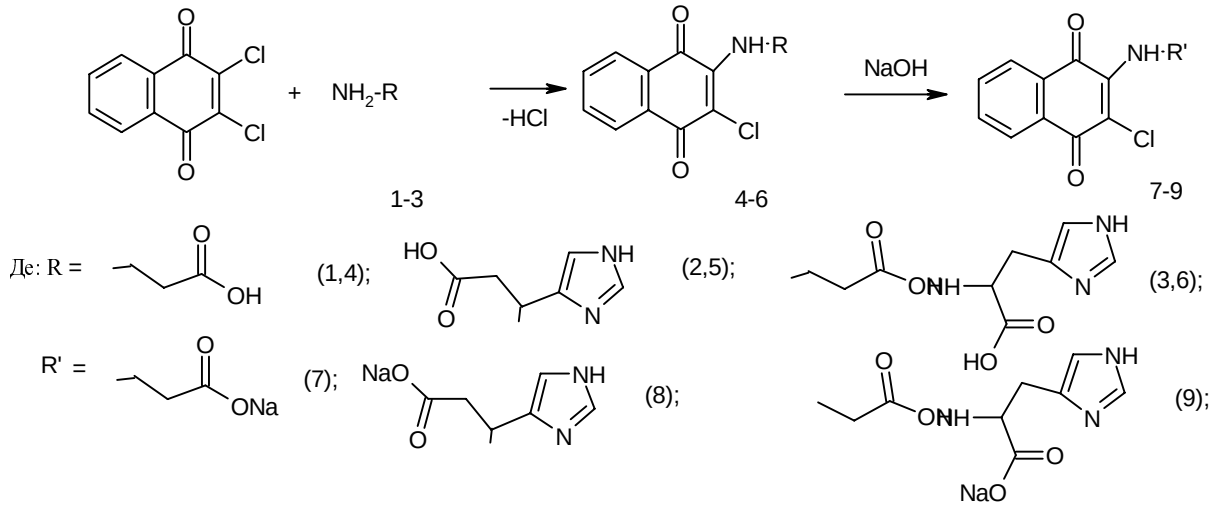
У зв'язку з високою біологічною активністю амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону та з метою дослідження можливості їх використання як лікарських засобів необхідно визначити їх токсичність, а саме середню летальну дозу (LD_{50}).

Для одержання амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону нами були обрані такі амінокислоти: ß-аланін, L-гістидин і дипептид карнозин. Наш вибір був зумовлений їх специфічними властивостями, наприклад, ß-аланін є складовою частиною вітаміну пантотеїну та коферменту А, який відіграє важливу роль у ацетилюванні та окисненні; L-гістидин бере участь в регулюванні гомеостазу; карнозин та його аналоги є природними інгібіторами гуанілатциклази.

Для покращання розчинності амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону вони були переведені у водорозчинну форму, а саме у натрієві солі.

Будова одержаних сполук підтверджена результатами елементного аналізу, ТШХ та спектральними даними.

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua



Визначення напівлетальної дози (LD_{50}) є одним з шляхів вивчення безпеки фармакологічних засобів [3]. Цей показник є основним критерієм гострого отруєння, оскільки його коефіцієнт входить в межі області, де ефект є пропорційним дозі. LD_{50} дає можливість щодо екстраполяції доз та встановлення проміжків для інтерпретації токсичності. Значення LD_{50} також використовують для оцінки категорій токсичності речовин, терапевтичного коефіцієнта та коефіцієнта безбеки загалом.

Необхідно відмітити, що летальність є лише однією з характеристик під час вивчення гострої токсичності. Нахил кривої залежності реакції організму від дози, термін загибелі, фармакотоксикологічні показники, патоморфологічна картина є не менше, а іноді навіть більше важливими критеріями, ніж LD_{50} при вивченні безпеки речовин [4].

Гостру токсичність синтезованих похідних (7-9) вивчали на безпородних білих мишах-самцях вагою 22 – 24 г, котрі утримувалися на звичайному раціоні харчування. Препарати вводили внутрішньочеревно однократно у вигляді водного розчину. Час спостереження за тваринами для визначення LD_{50} становив 14 днів. Калькуляцію LD_{50} проводили за методом В.Б. Прозоровського.

Результати досліджень подані в таблиці.

LD_{50} натрієвих солей похідних нафтохінону з ß-аланіном (7), L-гістидином (8), карнозином (9)

Препарат	Значення LD_{50}, мг/кг	Клас безпеки
7	**325 (280-380)**	**IV (мало токсичний)**
8	**890 (780-1020)**	**IV (мало токсичний)**
9	**> 1500**	**V (практично не токсичний)**

Примітка: за методом К.К. Сидорова [5]

З таблиці видно, що заміщення атома хлора на ß-аланін та L-гістидин збільшує токсичність 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону, котра, як відомо з літературних даних, становить 1300 мг/кг (на білих щурах). Проте заміщення атому хлора на карнозин зменшує його токсичність.

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua

Експериментальна частина

Спектри ПМР в ДМСО-d_6, внутрішній стандарт ТМС записані на спектрометрі “Varian VXR 300”, інфрачервоні спектри в таблетках KBr - на “Specord M80”. Чистоту продуктів контролювали методом ТШХ.

2-R-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохінон (1-3).

Загальні методики .

До суміші 2,27 г (0,01 моля) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону в 100 мл етилового спирту при 70^{O}С додають розчин еквімолярної кількості відповідної амінокислоти в спиртовому лузі (1.68 г КОН, 5 мл води, 25 мл етилового спирту). Реакційна суміш витримується під час кипіння 1,5 – 3 години, фільтрується і до фільтрату додається 100 мл дистильованої води. Реакційна маса знову фільтрується і фільтрат охолоджується до 0^{O}С. Після охолодження розчин обережно підкислюється концентрованою соляною кислотою до pH 5. Осад, що утворився, відфільтровується, промивається водою, розчиняється в етиловому спирті і додається розчин гідроксиду натрію в етанолі до pH 9. Осад, що утворився, відфільтровують.

1.Картофлицкая А.П., Степанюк Т.И., Юшкова В.В., Маринцова Н.Г., Новиков В.П. Синтез некоторых аминокислотных производных 2-хлор-1,4-нафтохинона и их антигипоксическая и противоишемическая активности // Хим.фарм.журн. – 1997. – № 6. – Т. 31. – С.17 – 18. 2. Новіков В.П., Марінцова Н.Г., Лубунець В.І., Федорова О.В., Журахівська Л.Р., Здирко Б.В. Синтез, антимікробна і рістрегулююча активність похідних 1,4-нафтохінона // Зб. “Фізіологічно активні речовини”. – 2000. – № 1(29). – С.77 – 85. 3. Георге Могош. Острые отравления. Диагноз. Лечение. –Бухарест: Медицинское изд-во, 1984. 4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. / Під ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. 5. Сидоров К.К. О классификации токсичности при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных веществ. – 1973. – Вып.3. – С. 47 – 51.

Lviv Polytechnic National University Institutional Repository http://ena.lp.edu.ua