

Формулы Фармации. 2023. Т. 5, № 4. С. 10–15

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научная статья

УДК 615.21/.26: 615.222: 001.891.53

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf626911>

Противоаритмическая активность аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона

© 2023. С. М. Напалкова¹, О. В. Буюклинская¹

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Светлана Михайловна Напалкова, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В последнее время проблема нарушений сердечного ритма привлекает к себе все большее внимание исследователей. Медикаментозная терапия продолжает оставаться основным методом лечения нарушений ритма, однако ее возможности часто бывают ограничены из-за присущих многим антиаритмикам побочных эффектов, среди которых важное место занимает отрицательное инотропное действие. Одним из направлений разработки антиаритмических средств являются целенаправленный поиск новых препаратов среди средств метаболического действия. Целью данной работы явилось изучение антиаритмической активности на моделях окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек, аконитиновых аритмий у крыс, хлоридкальциевой фибрилляции желудочков у крыс 5 оригинальных аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона, синтезированных в Львовском политехническом институте под руководством к. х. н. А. П. Картофлицкой. Проведенные исследования показали, что изученные соединения обладают противоаритмическим действием. Усиление антиаритмической активности происходило преимущественно на тех моделях аритмий, в патогенезе которых определенную роль играют нарушения метаболизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противоаритмическая активность; нарушения ритма; фибрилляция желудочков; 1,4-нафтохинон; аминокислоты; глицин; аспарагиновая кислота; глутаминовая кислота; валин; лейцин

СОКРАЩЕНИЯ:

ААП – антиаритмические препараты; ЕЭК – Евразийский экономический союз; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ЛД – летальная доза; НХА – производное аспарагиновой кислоты с 1,4-нафтохиноном; НХГК – производное глутаминовой кислоты с 1,4-нафтохиноном; НХГ – производное глицина с 1,4-нафтохиноном; НХВ – производное валина с 1,4-нафтохиноном; НХЛ – производное лейцина с 1,4-нафтохиноном; ОКА – окклюзия коронарной артерии; ПЛЖ – питомник лабораторных животных; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧЭС – частота сокращений эктопического генеза; ЭКГ – электрокардиограмма.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время проблема нарушений сердечного ритма привлекает к себе все большее внимание исследователей [1–3]. Медикаментозная терапия продолжает оставаться основным методом лечения нарушений ритма, однако ее возможности часто бывают ограничены из-за присущих многим антиаритмикам побочных эффектов, среди которых важное место занимает отрицательное инотропное действие. Одним из направлений разработки антиаритмических средств являются целенаправленный поиск новых препаратов среди средств метаболического действия [4, 5].

Целью данной работы явилось изучение антиаритмической активности 5 оригинальных аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона, синтезированных в Львовском политехническом институте под руководством к. х. н. А. П. Картофлицкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 81). Все манипуляции, причиняющие животным боль, проводили под общим обезболиванием этаминалом натрия (40 мг/кг, внутривенно).

Исследование противоаритмической активности проводили на половозрелых крысах линии Wistar, обоего пола, массой 210–260 г, Крысы были получены из ПЛЖ «Пушино» (Московская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде и корму.

Адреналиновые нарушения сердечного ритма вызывали внутривенным введением адреналина гидрохлорида в виде 0,1% раствора в дозе 16 мг/кг у белых мышей

массой 18–20 г. Испытуемые вещества вводили в хвостовую вену за 5 минут до инъекции аритмогенного фактора. Запись ЭКГ проводили с использованием электрокардиографа ЭК 1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении на протяжении всего эксперимента.

Аконитиновые нарушения сердечного ритма моделировали у крыс линии Wistar. В качестве аритмогенного фактора использовали раствор аконитина нитрата (SIGMA, Швейцария) в дозе 40 мкг/кг, вводимый внутривенно. Электрокардиограмму регистрировали с помощью электрокардиографа ЭК 1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении на протяжении всего эксперимента.

Контрольная группа получала эквивалентные количества 0,9%-го раствора хлорида натрия (Мосфарм, Россия). В качестве препаратов сравнения использовали хинидин (Фармасьютикал Фэктори, Финляндия).

Хлоридкальциевую фибрилляцию желудочков моделировали у крыс массой 150–230 г. Хлорид кальция (Дальхимфарм, Россия) вводили в бедренную вену в дозе 180 мг/кг. Электрокардиограмму регистрировали с помощью электрокардиографа ЭК 1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении на протяжении всего эксперимента.

Препаратом сравнения на данной модели служил пропранолол (Обзидан, фирма SCHWARZ PHARMA, Германия).

Изучаемые дозы и количество животных в серии представлены в (табл. 1, 2).

Исследуемые соединения (1,4-нафтохинон, N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2) DL-аспарагиновая кислота (НХА), морфолиновая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2)-глицина (НХГ), морфолиновая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2)-валина (НХВ), морфолиновая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2)-лейцина (НХЛ) и дикальциевая соль (N-(3-хлоро-1,4-нафтохинолил-2) глутаминовой кислоты (НХГ)) вводились внутривенно за 5 минут

Табл. 1.

Антиаритмическая активность 1,4-нафтохинона и его производных на модели ранних постокклюзионных аритмий у кошек

Table 1.

Antiarrhythmic activity of 1,4-naphthoquinone and its derivatives in a model of early post-occlusion arrhythmias in cats

| Соединение | Доза, | | Количество животных | | | ЧСС исход (уд/мин) (M ± m) | ЧСС после введения вещества (уд/мин) (M ± m) | ЧЭС (уд/мин) (M ± m) |
|----------------|--------------------------------|----------|---------------------|-----------------------|----------|----------------------------------|--|----------------------------|
| | мг/кг (% LD ₅₀) | ммоль/кг | в опыте, n | у которых возникли | | | | |
| | | | | НРС, n | ФЖ, n | | | |
| Контроль | – | – | 14 | 13 | 2 | 221 ± 13 | – | 53 ± 19 |
| 1,4-нафтохинон | 0,35 (5) | 0,002 | 6 | 3* | 0 | 215 ± 12 | 210 ± 10 | 29 ± 19 |
| НХА | 1,0 | 0,003 | 6 | 2* | 0 | 212 ± 9 | 205 ± 8 | 27–30 |
| – II – | 27,0 (5) | 0,0832 | 6 | 1* | 0 | 201 ± 7 | 190 ± 5 | 15 |
| НХГ | 1,0 | 0,0028 | 6 | 2* | 0 | 186 ± 9 | 178 ± 10 | 20–28 |
| – II – | 21,0 (5) | 0,0596 | 6 | 0* | 0 | 198 ± 15 | 185 ± 11 | – |
| НХВ | 1,0 | 0,0025 | 6 | 5 | 1 | 195 ± 18 | 180 ± 14 | 47 ± 9 |
| – II – | 14,0 (5) | 0,0355 | 6 | 3* | 0 | 191 ± 24 | 183 ± 20 | 24 ± 10 |
| НХЛ | 1,0 | 0,0024 | 6 | 4 | 1 | 195 ± 18 | 178 ± 16 | 39 ± 19 |
| – II – | 12,0 (5) | 0,0294 | 6 | 3* | 0 | 198 ± 16 | 175 ± 9 | 31 ± 17 |
| НХГК | 1,0 | 0,0024 | 6 | 3* | 0 | 203 ± 11 | 185 ± 14 | 27 ± 14 |
| – II – | 20,0 (5) | 0,0484 | 6 | 1* | 0 | 193 ± 20 | 195 ± 14 | 18 |

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем (p < 0,05)

Табл. 2.

Исследование антиаритмической активности некоторых аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона на адреналиновой модели аритмий

Table 2.

Study of the antiarrhythmic activity of some amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone on the adrenaline model of arrhythmia

| Соединение | Доза мг/кг | В опыте | ЖЭ | Погибло | ЧСС | | ЧЭС в мин |
|----------------|------------|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| | | | | | исход | НРС | |
| Контроль | – | 18 | 12 (67%) | 10 (56%) | 485 ± 20 | 472 ± 21 | 123 ± 29 |
| Пропранолол | 1,0 | 6 | 1* (16%) | 2 (33%) | 376 ± 23 | 196 ± 32 | 30 |
| 1,4-нафтохинон | 0,07 | 8 | 2* (25%) | 4 (50%) | 470 ± 25 | 460 ± 30 | 100 ± 15 |
| НХА | 5,4 | 8 | 1* (13%) | 1* (13%) | 497 ± 18 | 472 ± 13 | 60 |
| НХА | 1,0 | 6 | 2 (33%) | 1 (16%) | 482 ± 12 | 457 ± 8 | 60, 140 |
| НХГ | 4,2 | 8 | 0* (0%) | 1* (13%) | 480 ± 17 | 437 ± 11 | – |
| НХГ | 1,0 | 6 | 2 (33%) | 1 (16%) | 423 ± 20 | 419 ± 9 | 60 |
| НХВ | 2,8 | 6 | 4 (68%) | 3 (50%) | 468 ± 7 | 453 ± 25 | 47 ± 7* |
| НХЛ | 2,4 | 6 | 3 (50%) | 3 (50%) | 480 ± 25 | 437 ± 7 | 40 ± 11* |
| НХГК | 4,0 | 8 | 1* (13%) | 1* (13%) | 473 ± 16 | 445 ± 15 | 50 |
| НХГК | 1,0 | 6 | 3 (50%) | 1 (16%) | 462 ± 13 | 441 ± 18 | 83 ± 9 |

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

до инъекции аритмогенного фактора в дозах, составляющих примерно 5% и 10% LD₅₀. Противофибрилляторная активность оценивалась по способности соединений удлинять латентный период возникновения фибрилляции желудочков, предупреждать ФЖ и уменьшать гибель животных.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения STATA (Stata Corp, TX, USA). Проверяли нормальность распределения количественных признаков с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Далее оценивали значимость различий: при нормальном распределении количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Числовые данные приведены в таблицах как среднее арифметических (M) ± ошибка среднего (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На модели ранних постокклюзионных нарушений сердечного ритма 1,4-нафтохинон в дозе 5% LD₅₀ статистически значимо снижал частоту возникновения аритмий (табл. 1).

При введении в его состав аспарагиновой кислоты (соединение НХА) отмечалось повышение антиаритмической активности. Аналогичный эффект отмечался и у соединения, содержащего в своем составе глутаминовую кислоту (НХГК). При включении в молекулу 1,4-нафтохинона глицина (соединение НХГ) наблюдалось значительное увеличение антиаритмической активности образующегося соединения, и оно в дозе 5% LD₅₀ предупреждало все нарушения ритма, не уступая препаратам сравнения. При снижении дозы до 1 мг/кг активность вышеописанных производных 1,4-нафтохинона несколько снижалась, но оставалась статистически достоверной.

У соединений, содержащих в своем составе валин и лейцин (НХВ и НХЛ соответственно), в дозе 5% LD₅₀ ан-

тиаритмическая активность была сравнимой с активностью предшественника. Снижение дозы до 1 мг/кг значительно уменьшило активность.

На модели реперфузионных аритмий 1,4-нафтохинон в дозе 5% LD₅₀ статистически значимо снижал частоту и удлинял латентный период возникновения нарушений ритма. На частоту развития фибрилляции желудочков вещество влияния не оказывало.

Его производное, содержащее в своем составе аспарагиновую кислоту, в изотоксической было более активным, обладало полным антифибрилляторным эффектом и практически не уступало препаратам сравнения. Сходный с НХА эффект обнаружился у соединений, содержащих в своем составе глутаминовую кислоту и глицин. При снижении дозы до 1,0 мг/кг активность этих производных снижалась, но оставалась статистически значимой.

Соединения, содержащие в своем составе валин и лейцин, удлиняли латентный период и уменьшали длительность аритмий по сравнению с контролем ($p < 0,05$), но были менее активными, чем 1,4-нафтохинон.

Таким образом, 1,4-нафтохинон и его аминокислотсодержащие производные обладают на окклюзионной и реперфузионной моделях аритмий статистически значимой активностью.

На модели нарушений сердечного ритма, вызванных внутривенным введением адреналина, 1,4-нафтохинон в дозе 1% LD₅₀ обладал противоаритмической активностью в отношении желудочковых экстрасистол (табл. 2).

Его производные, содержащие в своем составе аспарагиновую и глутаминовую кислоты в изотоксической дозе были более активными, снижали статистически значимо показатель летальности, и не уступали по своей активности пропранололу. Производное, содержащее в своем составе глицин, полностью предупреждало развитие эктопических нарушений ритма и было активнее описанных выше соединений.

Соединения, содержащие в своем составе валин и лейцин, хотя и уменьшали частоту эктопических сокращений по сравнению с контролем ($p < 0,05$), были менее активными, чем 1,4-нафтохинон.

1,4-нафтохинон и его производные на аконитиновой модели нарушений сердечного ритма не проявили статистически значимого антиаритмического эффекта. Но на фоне действия соединений, содержащих в своем составе аминокислоты, отмечалось снижение частоты эктопических сокращений по сравнению с контролем.

На хлоридкальциевой модели аритмий 1,4-нафтохинон и его производные также не обладали статистически достоверным антиаритмическим эффектом. Вещество, содержащее глицин, увеличивало латентный период их возникновения.

Так как в патогенезе аконитиновой и хлоридкальциевой модели аритмий нарушения проницаемости для ионов натрия и кальция являются ведущими [6], вероятно изученные аминокислотосодержащие производные 1,4-нафтохинона не обладают способностью непосредственно влиять на ионные каналы в условиях нормоксии.

ВЫВОДЫ

1. Исследованные аминокислотосодержащие производные 1,4-нафтохинона обладают антиаритмической активностью на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий. После восстановления кровотока наибольшую противоаритмическую активность проявили соединения с лабораторными шифрами НХА, НХГ, НХГК

2. Введение в структуру 1,4-нафтохинона глицина, аспарагиновой и глутаминовой кислот способствовало увеличению антиаритмической активности предшественника.

3. 1,4-нафтохинон не проявил антиаритмического действия на моделях аконитиновых и хлоридкальциевых нарушений ритма. Аминокислотосодержащие производные снизили частоту эктопических сокращений на фоне аконитина, а НХГ также увеличил латентный период возникновения фибрилляции желудочков, спровоцированной введением хлорида кальция.

4. Усиление антиаритмической активности произошло преимущественно на тех моделях аритмий, в патогенезе которых определенную роль играют нарушения метаболизма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Миллер О. Н., Сыров А. В., Дощичин В. Л., Павлова Т. В., Тарасов А. В. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 43–50. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190328

2. Jones B., & Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2021; 22(5):319–323.

3. Nanasi P. P., Pueyo E., Virag L. Perspectives of Antiarrhythmic Drug Therapy: Disappointing Past, Current Efforts, and Faint Hopes. *Frontiers in Pharmacology*, 2020; 11:1116.

4. А.с. СССР 1690339. N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил-2)-2-D, L-аспарагиновая кислота, проявляющая

кардиостимулирующие свойства / А. П. Картофлицкая, В. Т. Колесников, В. С. Зыбин, Н. М. Митрохин, Ю. В. Буров, Н. С. Диогенова, А. А. Гузова; заявл. 30.03.1990, опубл. 20.09.1999; Бюл. № 42.

5. Мараховский Ю. X. Клиническая оценка аминокислот как лекарственных средств: отдельные систематизированные аналитические зарисовки. *Рецепт*. 2012;4(84):124–140.

6. Shenasa M., Shenasa M. A., Smith M. (2020). Class I Antiarrhythmic Drugs: Na⁺ Channel Blockers. In: Martínez-Rubio A., Tamargo J., Dan G. (eds) *Antiarrhythmic Drugs. Current Cardiovascular Therapy*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Михайловна Напалкова – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Ольга Владимировна Буюклинская – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, olga.buyklynskaya@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023 г., одобрена после рецензирования 20.12.2023 г., принята к публикации 14.02.2024 г.

The antiarrhythmic activity of amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone

© 2023. Svetlana M. Napalkova¹, Olga V. Buyuklinskaya¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Svetlana M. Napalkova, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ABSTRACT. In recent times, the issue of cardiac arrhythmia disturbances has garnered increasing attention from re-searchers. Pharmacotherapy continues to be the primary method for treating rhythm disturbances; how-ever, its effectiveness is often limited due to the common side effects associated with many anti-arrhythmic drugs, among which negative inotropic action plays a significant role. One direction in the development of antiarrhythmic agents involves the targeted search for new drugs among agents with metabolic effects. The aim of this study was to investigate the antiarrhythmic activity using models of occlusion and reperfusion arrhythmias in cats, aconitine arrhythmias in rats, and calcium chloride ven-tricular fibrillation in rats of five original amino acid-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, syn-thesized at the Lviv Polytechnic Institute under the guidance of Ph.D. A. P. Kartoflitska. The conducted research indicated that the studied compounds exhibit antiarrhythmic effects. The enhancement of the antiarrhythmic activity occurred primarily in those arrhythmia models where metabolic disorders play a significant role in the pathogenesis.

KEYWORDS: antiarrhythmic activity; rhythm disturbances; ventricular fibrillation; 1,4-naphthoquinone; amino acids; glycine; aspartic acid; glutamic acid; valine; leuc

REFERENCES

1. Miller O. N., Syrov A. V., Doshchitsin V. L., Pavlova T. V., Tarasov A. V. Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice // *Consilium Medicum*. – 2019. – Vol. 21. – N. 5. – P. 43-50. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190328. (In Russ).
2. Jones B., & Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2021; 22(5):319-323.
3. Nanasi P. P., Pueyo E., Virag L. Perspectives of Antiarrhythmic Drug Therapy: Disappointing Past, Current Efforts, and Faint Hopes. *Frontiers in Pharmacology*, 2020; 11: 1116.
4. A.c. SSSR 1690339. N-(3-khloro-1,4-naftokhinonil-2)-2-D,L-asparaginovaya kislota, proyavlyayushchaya kardiostimuliruyushchie svoistva / A. P. Kartoflitskaya, V. T. Kolesnikov, V. S. Zybin, N. M. Mitrokhin, Yu. V. Burov, N. S. Diogenova, A. A. Guzova; zayavl. 30.03.1990, opubl. 20.09.1999; Byul. № 42. (In Russ).
5. Marakhovsky Yu. Kh. Clinical evaluation of amino acids as drugs: separate systematized analytical sketches. *Recipe*. 2012;4(84):124-140. (In Russ).
6. Shenasa M., Shenasa M. A., Smith M. (2020). Class I Antiarrhythmic Drugs: Na⁺ Channel Blockers. In: Martínez-Rubio A., Tamargo J., Dan G. (eds) *Antiarrhythmic Drugs. Current Cardiovascular Therapy*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34893-9_2

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana M. Napalkova – D.Sc. in Biology, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Olga V. Buyuclinskaya – Dr.Med.Sci, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, olga.buyuclinskaya@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 12, 2023; approved after reviewing December 20, 2023;
accepted for publication February 14, 2024