ГІГІЄНА, ЕКОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-84-92

УДК 615.9 + 615.015.11+547.823

***Васецька О. П., *Проданчук М. Г., *Жмінько П. Г., **Дульнєв П. Г.**

ЗАЛЕЖНІСТЬ «СТРУКТУРА – ТОКСИЧНІСТЬ» МЕТИЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ І N-ОКСИД ПІРИДИНУ

***ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ)**

****Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України (м. Київ)**

o.vasetska.medved@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана в рамках НДР ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» за темою «Наукове обгрунтування сучасних нормативних вимог до застосування пестицидів і агрохімікатів: прогнозування віддалених ефектів дії (канцерогенної, мутагенної, тератогенної активності, репродуктивної токсичності, хронічних інтоксикацій)» (№ державної реєстрації 0108U007458).

Вступ. На сьогодні похідні піридину і N-оксид піридину знайшли широке застосування у різних галузях народного господарства: у сільському – в якості регуляторів росту рослин (РРР), гербіцидів, фунгіцидів; медицині у якості лікарських засобів – антисептиків, анальгетиків, антигістамінних, протизапальних, протитуберкульозних, антималярійних, протипухлинних, проти ВІЛ інфекції та інших; косметичній промисловості – як бактерицидні і антиперхотні препарати; полімерній промисловості – у виробництві еластомерів, полімерних плівок, іонообмінних смол та інше [8,11,16,28].

В сільському господарстві України в останні два десятиліття широко застосовуються ефективні вітчизняні РРР на основі метильних похідних N-оксид піридину, які синтезовані в Інституті біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України (івін, потейтін, капанін, зеастимулін, агростимулін, бетастимулін, триман-1 та інші). Сфера застосування РРР весь час розширюється, оскільки вони виправдали себе в нових технологіях з виробництва екологічно чистої сільськогосподарської продукції [6,8,13,15].

Для N-оксид піридину, як індивідуальної сполуки, в літературі недостатньо висвітлено механізм біологічної дії на живі організми. Показано, що N-оксид піридин не має рістстимулюючої дії. Однак, введення в 5-е положення N-оксид піридинового циклу метильної групи призводить до появи у нього, в залежності від дози і умов застосування, рістстимулюючої або фунгіцидної активності. Введення в положення 2 або 2,6 метильної групи призводить до появи виражених рістрегулюючих властивостей відносно рослинного організму [10,11]. Заміна метильної групи на амінну зменшує рістстимулюючу активність речовини, але підсилює його фунгіцидні та антибактеріальні властивості [25].

РРР на основі N-оксид-2-метилпіридину (триман-1) і N-оксид-2,6-диметилпіридину (івін) та їх комплекси з протонодонорами (органічними кислотами) є фізіологічно активними сполуками. Рістстимулююча активність вказаних речовин обумовлена фізико-хімічними властивостями (полярністю молекул, нуклеофільністю N-оксидного кисню, наявністю у молекулі гетероатому ароматичної π-системи, високою рухомістю α–водневих зв'язків, відносно легкою генерацією електроно-донорних пар) [10,11,27]. На прикладі N-оксид-2,6-диметилпіридину були виявлені основні аспекти механізму дії на рослини, що полягають в активації синтезу РНК і білку, транскрипції клітинного геному, в зміні ліпідного складу мембран, підвищенні проникливості мембран, інтенсифікації транспортних процесів і надходження живильних речовин в клітину [7,10,11,14].

За параметрами гострої токсичності для лабораторних тварин N-оксид-2-метилпіридин і N-оксид-2,6-диметилпіридин та комплекси їх з органічними кислотами або солями металів (зокрема $MnCl_2$), що вже зареєстровані в Україні, відносяться до помірно-, або малотоксичних речовин, їм властива слабка кумулятивна дія, вони не мають шкіро-резорбтивної і сенсибілізуючої дії, видова чутливість не виражена. Більшість із них виявляє політропну дію на організм, з переважним гепатотоксичним ефектом і пригніченням функцій центральної нервової системи. Для деяких із них показано мембранотропну активність, яка проявляється в більшій мірі у низьких дозах, ніж у високих. За умов тривалої дії на організм щурів виявлено інтенсифікацію білок-синтетичних процесів, вплив на які не залежав від дози і часу дії, і був найбільш виразнішим при дії метильних похідних N-оксид піридину в низьких дозах [2-4,27,30].

Рістрегулюючу активність N-оксид-2-метилпіридину і N-оксид-2,6-диметилпіридину широко модифікують завдяки їх комплексоутворенню з різними органічними кислотами та солями. Комплексні сполуки з органічними кислотами більш легко і селективно проникають через плазматичні мемб-

рани рослинних клітин, а комплексні сполуки з солями металів після їх розпаду в рослині є додатковим джерелом мікроелементів, як поживних речовин [9,12].

На сьогодні в Інституті біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України синтезовані нові комплекси N-оксид-2-метилпіридину і N-оксид-2,6-диметилпіридину з органічними кислотами. Аналіз залежності гострої токсичності метильних похідних N-оксид піридину від структури і фізико-хімічних властивостей дасть можливість проводити селективний синтез комплексних РРР і прогнозувати їх токсичність.

Мета роботи. Визначити залежність гострої токсичності метильних похідних піридину і N-оксид піридину та комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами від їх структури і фізико-хімічних властивостей.

Об'єкт і методи досліджень. В роботі використані метильні похідні N-оксид піридину, їх комплекси з органічними кислотами, що синтезовані в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України і рекомендовані в якості РРР. Для порівняння токсичності метильних похідних N-оксид піридину і визначення особливостей гострої токсичної дії в залежності від їх структури, досліджена токсичність піридину і деяких його метильних похідних.

Величини гострої токсичності для щурів метильних похідних піридину і N-оксид піридину, та їх комплексів з органічними кислотами запозичені із даних літератури [5,24,26,29] або визначені особисто за загальновизнаними методами в токсикології (OECD Guideline for Testing of Chemicals). При роботі на тваринах дотримувались принципів біоетики та вимог гуманного ставлення до тварин (Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Страсбург, 18 березня 1986 р.). Фізико-хімічні параметри – Мм, Тпл, Ткип, logPo/w наведені за даними літератури [18,22,29]. Для деяких речовин Тпл, Ткип та константи logPo/w розраховували за програмою EPIWEB 4.1. (The Estimation Programs Interface (EPI) SuiteTM).

Розраховували значення зарядів на атомі азоту піридину, N-оксид піридину та деяких їх метильних похідних і комплексів з мурашиною кислотою для з'ясування залежності гострої токсичності від величини заряду. Для цього структури оптимізували за допомогою пакета програми GAUSSION-09 [19] у наближенні DFT (B3LYP/6-31+G*) [17,23]. Для перевірки чи є отримані структури істинними локальними мінімумами енергії, проводили розрахунок частот коливань аналітичним методом. Для всіх структур уявні коливання були відсутні. Розрахунок значень зарядів виконувався з використанням метода Natural Bond Orbital (NBO) [20,21].

Результати досліджень та їх обговорення. Структура, фізико-хімічні властивості та гостра токсичність для щурів піридину та його метильних похідних наведена в **таблиці 1**, N-оксид піридину, його метильних похідних та їх комплексів з органічними кислотами наведені в **таблиці 2**.

Як видно із наведених даних в **таблиці 1**, піридин і його метильні похідні є рідинами. В порівнянні із піридином, із збільшенням величини Ткип метильних похідних піридину збільшується величина logPo/w. При введенні в молекулу піридину одної CH3-групи в положення 2, 3 або 4 величини як Ткип, так і logPo/w різняться між собою незначно. У разі наявності в структурі піридину двох CH3-груп в положеннях 3,4; 2,5 і 2,6 також не виявлено між собою значних відмінностей у величинах Ткип та logPo/w, за винятком 2,6-диметилпіридину у якого величини Ткип та logPo/w дещо менші. Так, в порівнянні з піридином, у його похідних, що містять в структурі одну CH3-групу Ткип молекул збільшується на 14 – 29оС, logPo/w – приблизно у 2 рази. Речовини, що мають в структурі піридину дві CH3-групи в різних положеннях Ткип молекул збільшується на 29,4– 48,4оС, logPo/w – приблизно у 3 рази. Як видно з наведених даних, значимої залежності між Мм досліджених сполук і величинами Тпл, Ткип і logPo/w, а також між Тпл, Ткип та logPo/w не виявлено.

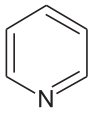
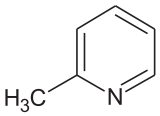
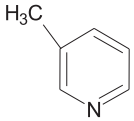
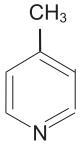
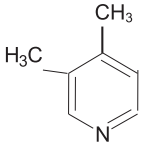
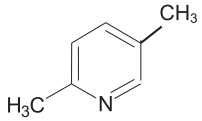
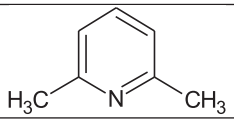
За параметрами гострої пероральної токсичності для щурів піридин і всі досліджені його метильні похідні є помірно токсичними речовинами згідно Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності ДСанПіН 8.8.1.002-98. Найменш токсичними є піридин і 2,6-диметил піридину, їх величини $ЛД_{50}$ – 1500 і 1150 мг/кг відповідно. Інші метильні похідні приблизно у 2-2,5 рази більш токсичні, ніж піридин. Їх величини $ЛД_{50}$ коливаються від 677 мг/кг до 800 мг/кг. Виходячи з наведених даних видно, що в порівнянні з піридином у метильних похідних піридину із збільшенням величини logPo/w в 2-3 рази їх токсичність підвищується пропорційно. В залежності від положення одної або двох CH_3-груп в структурі піридину токсичність молекул практично не змінюється. Отже значимої відмінності гострої токсичності між дослідженими похідними піридину, а також залежності «структура-токсичність» не виявлено, але простежується взаємозв'язок між $ЛД_{50}$ і logPo/w, а саме: зі збільшенням величини logPo/w підвищується гостра токсичність метильних похідних піридину для щурів.

Раніше було показано [5], що для похідних піридину (з різними замісниками в структурі піридинового кільця) існує середній кореляційний зв'язок лише між logPo/w і $ЛД_{50}$ для мишей (R = 0,547, p = 0,26). Отже можна вважати, що від ліпофільності досліджених речовин токсичність може залежати тільки в певній мірі. Оскільки швидкість проходження речовин через біосередовища приблизно пропорційна logPo/w [1], то закономірним є той факт, що зі збільшенням logPo/w збільшується і токсичність метильних похідних піридину.

Як видно із **таблиці 2,** N-оксид пиридин, його метильні похідні та комплекси N-оксид піридинів з органічними кислотами є кристалічними речовинами. Фізико-хімічні параметри (Мм, Тпл, Ткип) N-оксид піридину вище, ніж піридину, за винятком коефіцієнта розподілення октанол/вода, який значно знижується. У метильних похідних N-оксид піридину величини Тпл, Ткип і logPo/w, в порівнянні з N-оксид піридином, знижуються, за винятком

Таблиця 1.

Структура, фізико-хімічні властивості і гостра токсичність для щурів метильних похідних піридину

Хімічна назва	Структурна формула	Агрегатний стан	Мм	$T_{пл}$, °С	$T_{кип.}$, °С	log Kow	$ЛД_{50}$ (мг/кг) для щурів
Піридин		рід	79,1	-42[29]	115,6[29]	0,65 [22]	1500
2-метил піридин		рід	93,12	-70 [29]	128-129[29]	1,11[22]	790[29]
3-метил піридин		рід	93,12	-17,7[18]	144[18]	1,20[22]	710[26]
4-метил піридин		рід	93,12	2,4[18]	145[18]	1,22[22]	700[26]
3.4-диметил–піридин		рід	107,2	-12[18]	163 -164[18]	1,90	677 [24]
2,5-диметил–піридин		рід	107,2	-15[18]	157[18]	1,90	800[29]
2,6-диметил піридин		рід	107,2	-6,1[18]	143 – 145[18]	1,68[22]	1150

N-оксид-4-метил піридину, у якого Тпл збільшується в 2,9 рази. При введенні в молекулу N-оксид піридину одної CH_3-групи в положення 2 Ткип знижується на 10°С, в положення 3 або 4 – на 120 і 118°С відповідно. За наявності двох метильних груп в положенні 2,6 Ткип молекули знижується на 160-164°С. Незалежно від положення CH_3-групи в молекулі N-оксид піридину величина logPo/w мало змінюється і нижча ніж у N-оксид піридину в 1,5 рази. В разі наявності в структурі N-оксид піридину двох CH_3-груп в положенні 2,6 величина logPo/w, в порівнянні з N-оксид піридином, знижується в 5 разів. Отже із зменшенням величини Ткип досліджених метильних похідних N-оксид піридину, за винятком N-оксид-4-метил піридину, зменшується величина Тпл і logPo/w. Значимої залежності між Мм і величинами Тпл, Ткип і logPo/w не виявлено.

За параметрами гострої токсичності для щурів N-оксид піридин і досліджені його метильні похідні відносяться до малотоксичних речовин (згідно ДСанПіН 8.8.1.002-98). По відношенню до N-оксид піридину, гостра токсичність досліджених метильних похідних N-оксид піридину (N-оксид-2-метил піридину, N-оксид-3-метил піридину, N-оксид-4-метил піридину, N-оксид-2,6-диметил піридину), в залежності від положення метильної групи в структурі N-оксид піридину, збільшується в 2,7-3,1 рази. В залежності від положення метильної групи в структурі N-оксид піридину суттєвих відмінностей в їх токсичності не спостерігається. Їх величини токсичності ($ЛД_{50}$) знаходяться в межах 1000-1500 мг/кг.

Як видно із **таблиці 2,** Ткип комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами вище за Ткип N-оксид піридину (в залежності від органічної кислоти) в 1,27-1,76 рази, за винятком комплексів з мурашиною кислотою. Між Ткип і Тпл простежується чіткий взаємозв'язок, а саме із збільшенням Ткип збільшується і Тпл. Чіткої залежності logPo/w від Мм, Ткип і Тпл не виявлено. Слід відмітити що величини logPo/w, в порівнянні з висхідною молекулою – комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами вище приблизно в 5 разів, N-оксид-2-метилпіридину з органічними кислотами – в 5-8 разів, N-оксид- 2,6-диметилпіридину з органічними кислотами – в 12-23 рази. Це свідчить про те, що комплекси з органічними кислотами є більш гідро-

фільними речовинами, ніж метильні похідні N-оксид піридину.

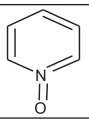
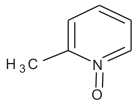
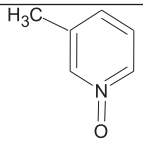
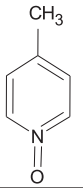
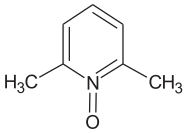
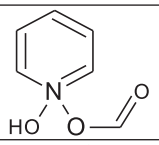
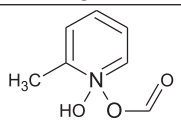
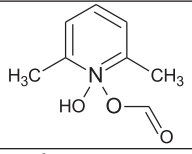
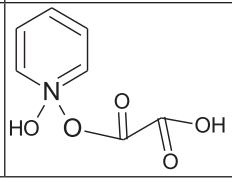
За параметрами гострої токсичності для щурів, досліджені комплекси N-оксид піридину і його метильних похідних з органічними кислотами відносяться до малотоксичних речовин (згідно ДСанПіН 8.8.1.002-98).

Згідно даних [5] для похідних N-оксид піридину з різними замісниками в структурі піридинового кільця встановлено високий кореляційний взаємозв'язок лише між Ткип і $ЛД_{50}$ для щурів і мишей. Між величинами $ЛД_{50}$ і logPo/w похідних N-оксид піридину виявлено слабкий кореляційний взаємозв'язок. Отримані дані свідчать, що у його метильних похідних і комплексів з органічними кислотами чіткої залежності між величинами logPo/w і токсичністю не спостерігається.

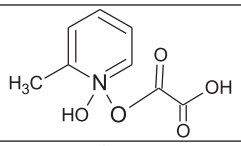
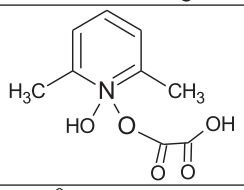
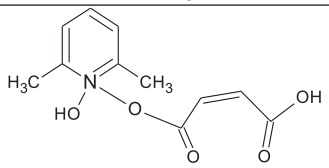
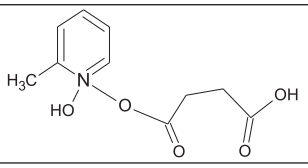
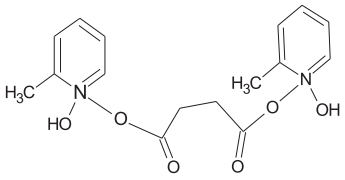
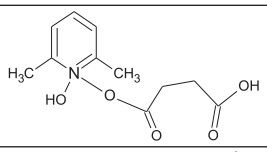
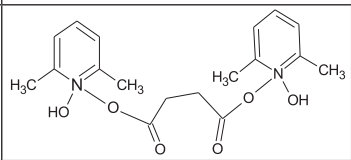
Оскільки величини logPo/w N-оксид піридину та його метильних похідних значно менші, ніж для піридину і його метильних похідних, то це свідчить про те, що N→O сприяє зменшенню ліпофільності молекули N-оксид піридину та його метильних похідних, тобто робить їх більш гідрофільними, що можливо і характеризує їх меншу токсичність.

Таблиця 2.

Структура, фізико-хімічні властивості і гостра токсичність для щурів метильних похідних N-оксид піридину та їх комплексів з органічними кислотами

Хімічна назва	Структурна формула	Агрегатний стан	Мм	$T_{пл}$, °С	$T_{кип}$, °С	Po/в	$ЛД_{50}$ (мг/кг) для щурів
N-оксид піридин		тв	95	62-67[18]	270[18]	-1,20[22]	4075[5]
N-оксид-2-метилпіридин		тв	109	41-45[18]	259-261[18]	-0.79	1500[5]
N-оксид 3-метилпіридин		тв	109	37-39[18]	150[18]	-0.79	>1000
N-оксид-4-метилпіридин		тв	109	182-185[18]	152[18]	-0.79	>1000
N-оксид-2,6-диметилпіридин		рід	123	9-10[18]	106-110[18]	-0.24	1300[5]
N-оксид піридин з мурашиною кислотою		тв	141	50	241	-5.84	2000[5]
N-оксид 2-метил з мурашиною кислотою		тв	155	58	259	-5.30	1426[5]
N-оксид 2,6-диметил з мурашиною кислотою		тв	169	71	275	-4.75	1700[5]
N-оксид піридину з щавелевою кислотою		тв	185	120	345	-6.53	2000[5]

Продовження Таблиці 2.

Хімічна назва	Структурна формула	Агрегатний стан	Мм	$T_{пл}$	$T_{кип}$	Ро/в	$ЛД_{50}$ (мг/кг) для самок щурів
N-оксид 2-метил піридину з щавелевою кислотою		тв	199	130	356	-5.99	1725[5]
N-оксид 2,6-диметил піридину з щавелевою кислотою		тв	213	140	368	-5.44	1350[5]
N-оксид 2,6-диметил з малеїновою кислотою		тв	239	157	395	-3.65	2000
N-оксид-2-метил піридину з бурштиновою кислотою		тв	227	146	380	-5.00	5000
Ди-N-оксид-2-метил піридину з бурштиновою кислотою		тв	336	176	452	-3.89	10948
N-оксид 2,6-диметил піридину з бурштиновою кислотою		тв	241	156	391	-4.46	2300
Ди-N-оксид 2,6-диметил піридину з бурштиновою кислотою		тв	364	197	475	-2.80	>2000

Комплекси N-оксид піридину з мурашиною і щавелевою кислотами були в 2 рази більш токсичні, ніж N-оксид піридин; комплекси N-оксид-2-метил піридину з мурашиною і щавелевою кислотами проявляли дещо вищу токсичність, ніж N-оксид піридин, відповідно в 2,9 і 2,4 рази, а по відношенню до токсичності N-оксид-2-метил піридину залишались практично на тому ж рівні.

Токсичність комплексів N-оксид-2,6-диметил піридину з мурашиною, щавелевою, малеїновою кислотами, в порівнянні з N-оксид піридином, підвищувалась відповідно в 2,4; 3,0; 2,0 рази, а по відношенню до N-оксид-2,6-диметил піридину, їх токсичність незначно знижувалась, або залишалась на тому ж рівні (1,3; 1,0; 1,5 рази відповідно).

Гостра токсичність комплексів N-оксид-2-метил піридину і Ди-N-оксид-2-метил піридину з бурштиновою кислотою, по відношенню до токсичності N-оксид піридину, знижувалась відповідно в 1,2 і 2,7 разів, а по відношенню до N-оксид-2-метил піридину – в 3,3 і в 7,3 рази відповідно.

Гостра токсичність комплексів N-оксид-2,6-диметил піридину і Ди-N-оксид-2,6-диметил піридину з бурштиновою кислотою, по відношенню до токсичності N-оксид піридину і N-оксид-2,6-диметил піридину зменшувалась в 1,8 рази.

Отримані дані свідчать, що піридин у 2,7 рази більш токсичний ніж N-оксид піридину. Введення в молекулу піридину або N-оксид піридину метильних груп, незалежно від їх положення, збільшує їх токсичність.

Токсичність комплексів N-оксид піридину і його метильних похідних з органічними кислотами залежить від протонодонорів. Мурашина і щавелева кислоти в комплексах з N-оксид піридином та з метильними похідними N-оксид піридину підвищують

токсичність висхідних молекул, за винятком бурштинової кислоти у комплексі з N-оксид-2-метил піридином. Комплекси N-оксид-2-метил піридину та N-оксид-2,6-диметил піридину з бурштиновою кислотою, в порівнянні з відповідними комплексами метильних N-оксид піридинів з органічними кислотами, виявились найменш токсичними.

Виходячи з цього можна припустити, що менш виражена токсичність N-оксид піридину, ніж піридину, окрім їх ліпофільних, або гідрофільних властивостей, обумовлена наявністю кисню біля атому азоту і зміною заряду на атомі азоту. Не виключено, що токсичність досліджених комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами може бути обумовлена змінами стану водневих зв'язків з киснем $N^{+}\rightarrow O$ і воднем в результаті їх взаємодії.

Для підтвердження цього були розраховані значення зарядів на атомі азоту піридину і N-оксид піридину, їх метильних похідних та комплексів N-оксид піридину з мурашиною кислотою. Результати наведені на **рисунку.** Як видно із **рисунка,** найбільша зміна заряду на атомі азоту відбувається при переході від піридину (серія 1, -046 – -0,48) до піридин-N-оксидів (серія 2, +0,05 – +0,07). Вплив заміщення в положенні 2 і 6 на сумарний заряд атому азоту мінімальний як для піридину, так і піридин-N-оксиду. Так само незначно змінюється значення заряду при взаємодії піридин-N-оксиду з мурашиною кислотою (серія 3). В останньому випадку молекула кислоти утворює комплекси з молекулою заміщеного піридин-N-оксиду за рахунок водневих зв'язків з киснем $N^{+}\rightarrow O$ і воднем в положенні 2 (6) (структури 3а і 3в) або з воднем метильної групи (структура 3с). Найбільший заряд (або найменший позитивний заряд) спостерігається для диметилзаміщених похідних, а найменший (або найбільший позитивний заряд) – для незаміщених піридинових структур.

Отже, виходячи з наведених даних, можна вважати, що із збільшенням негативного заряду на атомі азоту в молекулах метильних похідних піридину токсичність збільшується, із зменшенням позитивного заряду на атомі азоту в молекулах метильних похідних N-оксид піридину токсичність також збільшується. Оскільки вплив заміщення в положенні 2 і 6, та комплексоутворення з мурашиною кислотою на сумарний заряд на атомі азоту N-оксид піридину незначний, то і токсичність для щурів практично мало змінюється.

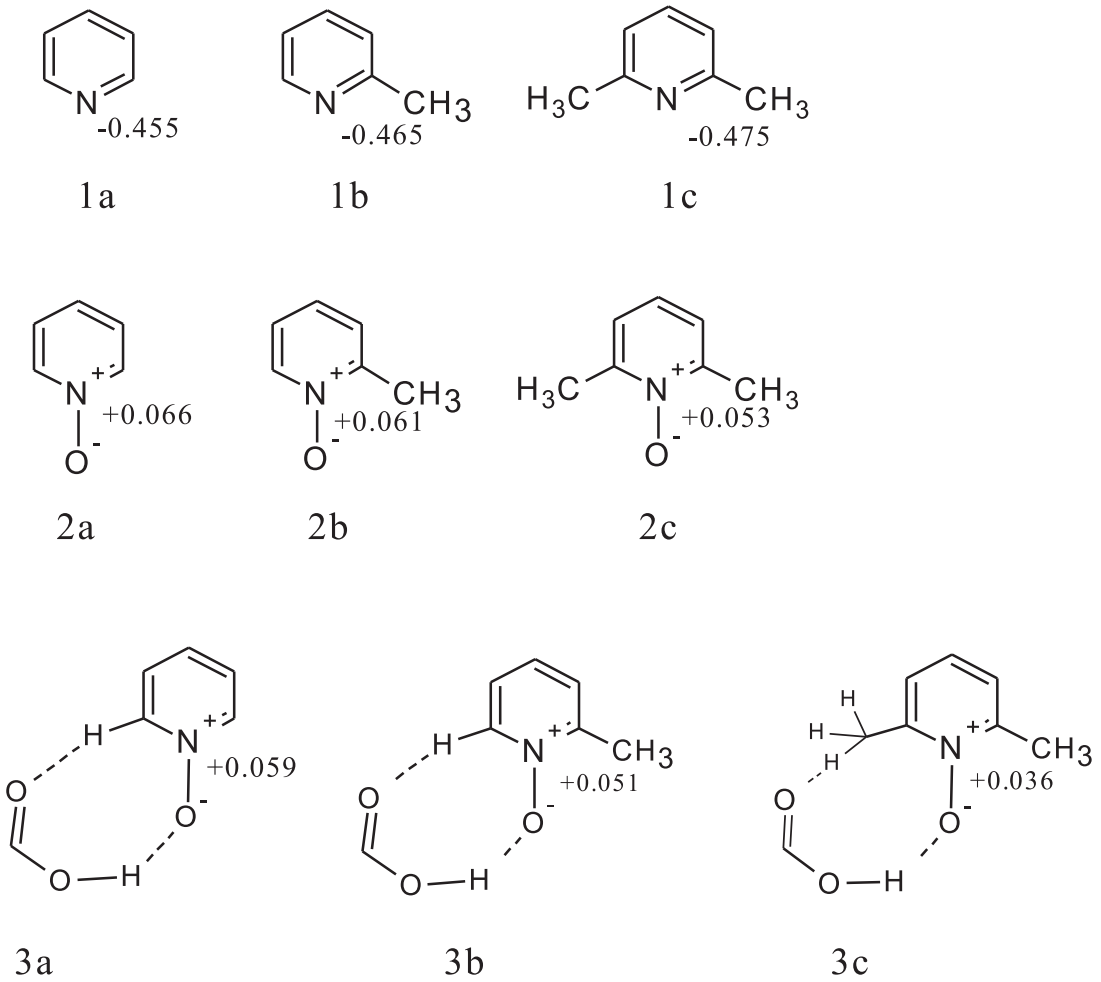


Рис. Розраховані значення зарядів на атомі азоту у похідних піридину:
Серія 1 (a,b,c) – піридин та його метильні похідні;
Серія 2 (a,b,c) – N-оксид піридин та його метильні похідні;
Серія 3 (a,b,c) – комплекс N-оксид піридину з мурашиною кислотою та його метильні похідні.

Висновки

1. Незалежно від положення метильної групи в молекулі піридину токсичність збільшується практично в однаковій мірі. Значимої залежності між фізико-хімічними властивостями (Мм, Тпл, Ткип і logPo/w) метильних похідних піридину, а також відмінностей у їх гострій токсичності не виявлено. Із збільшенням величини Ткип метильних похідних піридину збільшується величина logPo/w. Порівняно з піридином, у метильних похідних піридину із збільшенням величини logPo/w їх токсичність підвищується пропорційно. За параметрами гострої пероральної токсичності для щурів піридин і його досліджені метильні похідні є помірно токсичними речовинами.

2. По відношенню до N-оксид піридину, гостра токсичність його метильних похідних, в залежності від положення метильної групи в структурі N-оксид піридину, збільшується в 2,7-3,1 рази. Між Мм і величинами Тпл, Ткип і logPo/w у досліджених метильних похідних N-оксид піридину значимої залежності не виявлено. В порівнянні з N-оксид піридином, у його метильних похідних величини Тпл, Ткип і logPo/w знижуються, за винятком N-оксид-4-метил піридину, у якого Тпл, збільшується в 2,9 рази. Із зменшенням величини Ткип досліджених метильних похідних N-оксид піридину, за винятком N-оксид-4-метилпіридину, зменшуються величини Тпл і logPo/w. За параметрами гострої токсичності для щурів, N-оксид піридину і його метильні похідні відносяться до малотоксичних речовин.

3. У комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами, в порівнянні з N-оксид піридином, Ткип збільшується в залежності від органічної кислоти в 1,27-1,76 рази, за винятком комплексів з мурашиною кислотою. Із збільшення Ткип збільшується і Тпл, чіткої залежності logPo/w від Мм, Ткип і Тпл не виявлено. Комплекси з органічними кислотами є більш гідрофільними речовинами, ніж метильні похідні N-оксид піридину. За параметрами гострої токсичності для щурів, комплекси N-оксид піридину з органічними кислотами відносяться до малотоксичних речовин.

4. N-оксид піридин в 2,7 рази менш токсичний ніж піридин, що обумовлено наявністю в молекулі піридину кисню біля атому азоту, величиною заряду на атомі азоту, меншою ліпофільністю.

5. Із зменшенням заряду на атомі азоту в молекулах метильних похідних піридину і N-оксид піридину токсичність збільшується. Метильні групи збільшують гостру токсичність піридину і N-оксид піридину.

6. Токсичність комплексів N-оксид піридину і його метильних похідних з органічними кислотами змінюється в залежності від структури протонодонорів. Мурашина, щавелева і малеїнова кислоти підвищують токсичність N-оксид піридину та метильних похідних N-оксид піридину, бурштинова кислота – знижує токсичність. Токсичність комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами може бути обумовлена змінами стану водневих зв'язків з киснем $N^{+}\rightarrow O$ і воднем в результаті їх взаємодії.

Література

1. Al'bert A. Izbiratel'naya toksichnost'. Fiziko-khimicheskiye osnovy terapii. M.: Meditsina; 1989. Tom 2; s. 370-3. [in Russian].
2. Vasetskaya OP. «Paradoksal'nyye» effekty v toksikologii, mekhanizmy i metodicheskiye podkhody k ikh prognozirovaniyu (po dannym literatury i sobstvennykh issledovaniy). Suchasní problemi toksikologíí, kharchovoí ta khímíchnoí bezpeki. 2015;1/2(68/69):54-66. [in Russian].
3. Zhmin'ko OP. Vliyaniye nekotorykh proizvodnykh N-oksid piridina na membrany mitokhondriy pecheni krys pri subkhronicheskom peroral'nom vozdeystvii. Sovremenyye problemy toksikologi. 2003;1(21):50-4. [in Russian].
4. Zhmín'ko OP, Nadtochíy OP, Prodanchuk MG. Vpliv ívínu na bílkoviy obmín shchurív pri subkhroníchnomu nadkhodzhenní do organízmu. Sovremenyye problemy toksikologi. 2003;2(22):85-90. [in Ukrainian].
5. Zhmin'ko PG, Lepeshkin IV, Zhmin'ko OP. Prognozirovaniye ostroy toksichnosti proizvodnykh piridina i N-oksidpiridina. Materíali nauk.-prakt. konf. Aktual'ní problemi yekogígíêni í toksikologíí; 1998 Trav 28-29; Kiív. Kiív: Ínstitut yekogígíêni í toksikologíí ím. L.Í. Medvedya; 1998. Chastina 2; s. 109-18. [in Russian].
6. Iutinskaya GA, Ponomarenko SP, redaktory. Bioregulyatsiya mikrobno-rastitel'nykh sistem: Monografiya. Kiív: «NÍCHLAVA»; 2010. 472 s. [in Russian].
7. Kolesnikov VA, Troyan VM, Zelenin AV. Issledovaniye soderzhaniya DNK i dostupnosti khromatina k krasitelyam v yadrakh kletok kornevoy meristemy prorastayushchikh semyan gorokha. Kletochnyy tsikl rasteniy. Kiív: Naukova dumka; 1983. s. 32-43. [in Russian].
8. Perelík pestitsidív í agrokhímíkatív, dozvolenikh do vikoristannya v Ukraíní. Spetsíal'niy vipusk zhurnalu «Propozitsíya». Kiív: Yunívest Medía; 2017. 528 s. [in Ukrainian].
9. Ponomarenko SP, Borovikov YuYa, Borovikova GS. Issledovaniye kompleksoobrazovaniya N-okislennykh proizvodnykh piridina s protonodonorami. Zhurnal obshchey khimii. 1991;63(8):1872-6. [in Russian].
10. Ponomarenko SP, Nikolayenko TK, Troyan VM. Regulyatory rosta rasteniy na osnove N-oksidov proizvodnykh piridina. Fiziko-khimicheskiye svoystva i mekhanizm deystviya. Regulyatory rosta rasteniy. Kiyev: RDENTP; 1992. s. 28-52. [in Russian].
11. Ponomarenko SP. Regulyatory rosta rasteniy na osnove N-oksidov proizvodnykh piridina (fiziko-khimicheskiye svoystva i biologicheskaya aktivnost'). Kiyev: Tekhnika; 1999. 272 s. [in Russian].
12. Ponomarenko SP, Dul'nev PG, Borovikov YuYa. Fiziko-khimicheskiye svoystva kompleksov yodida tsinka s N-oksidami piridina. Zhurnal obshchey khimii. 2001;71(11):1694-700. [in Russian].
13. Ponomarenko SP. Bíotekhnologíí v roslinnitství – rezerv vrozhayu 2010. Zerno. 2009;9:96-7. [in Ukrainian].
14. Ponomarenko SP, Tsigankova VA, Blyum YaB, Galkín AP. Noviy napryamok u roslinnitství – zastosuvannya prirodnikh polí komponentnikh regulyatorív rostu roslin z bíozakhisnim yefektom. Nauka ta ínnovatsíí. 2013;9(5):69-77. [in Ukrainian].
15. Titov VN, Smyslov DG, Dmitriyeva GA, Bolotova VI. Regulyatory rosta rasteniy kak biologicheskiy faktor snizheniya urovnya tyazhelykh metallov v rastenii. Vestnik OrelGAU. 2011;4(31):4-7. [in Russian].

16. Balzarini J, Stevens M, De Clercq E, Schols D, Pannecouque C. Pyridine N-oxide derivatives: unusual anti-HIV compounds with multiple mechanisms of antiviral action. J. of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;55(2):135-8.
17. Becke AD. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. J. Chem. Phys. 1993;98:5648-53.
18. Chemical Book Inc. Catalog [Internet]. Available from: https://www.chemicalbook.com
19. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. Gaussian development version. J. Revision h, 1. 2010.
20. Glendening ED, Reed AE, Carpenter JE, Weinhold F. NBO Version 3.1. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, 1996.
21. Glendening ED, Landis CR, Weinhold F. Natural bond orbital methods. Wiley interdisciplinary Rev.: Comput. Mol. Sci. 2012;2(1):1-42.
22. Hansch CH, Leo A, Hoekman DH. Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constraints. Washington, DC: American Chemical Society; 1995. Volume 1; p. 32.
23. Lee C, Weitao Y, Parr RG. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Phys. Rev. B. 1998;37:785-9.
24. 3,4-Lutidine. Safety Data Sheet. [Internet]. Available from: http://www.jubl.com/uploads/files/95msds_msds-3,4-Lutidine.pdf
25. Nowick K, Nowick W, Korobov A. Laser stimulated modification of plant growth regulators. Workshop-Thesis, Bystra, Slowakei, Juni 1999.
26. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation 24: Pyridine, pyrrole, indole and quinoline derivatives from chemical group 28 (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000). EFSA Journal. 2006 AUG;4(8)372:1-63.
27. Ponomarenko SP, Iutynska HO, editors. New plant growth regulators: basic research and technologyes of application. Kyiv: Nichlava; 2011. 210 p.
28. Prachayasittikul S, Treeratanapiboon L, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Novel activities of 1-adamantylthiopyridines as antibacterial, antimalarials and anticancers. EXCLI J. 2009;8:121-9.
29. Sigma-Aldrich Chemie GmbH catalog MSDS [Internet]. Available from: https://www.sigmaaldrich.com
30. Vasetska OP, Prodanchuk MG, Zhminko PG. Acute toxicity of the new plant growth regulators – Derivatives of pyridine N-oxide. Abstracts of the 52th Congers of the European Societies of Toxicology (EUROTOX); 2016 Sept 04-07; Seville, Spain. Elsevier: Toxicology Letters; 2016; 258S: p. 199.

ЗАЛЕЖНІСТЬ «СТРУКТУРА – ТОКСИЧНІСТЬ» МЕТИЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ І N-ОКСИД ПІРИДИНУ

Васецька О. П., Проданчук М. Г., Жмінько П. Г., Дульнєв П. Г.

Резюме. Досліджена залежність гострої токсичності від хімічної структури та фізико-хімічних властивостей піридину, N-оксид піридину та їх метильних похідних, комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами (всього 23 речовини). Показано, що вони є помірно-, або малотоксичними речовинами. Токсичність метильних похідних піридину і N-оксид піридину, в залежності від фізико-хімічних властивостей, змінюється незначно. Метильні групи в структурі піридину і N-оксид піридину, незалежно від їх положення в молекулі, підвищують їх токсичність в 2-3 рази. N-оксид піридину в 2,7 рази менш токсичний ніж піридин, що обумовлено наявністю в піридині кисню біля атому азоту, величиною заряду на атомі азоту, меншою ліпофільністю. Із зменшенням заряду на атомі азоту в молекулах метильних похідних піридину і N-оксид піридину їх токсичність збільшується. Токсичність комплексів N-оксид піридину і його метильних похідних з органічними кислотами змінюється в залежності від структури протонодонорів. Мурашина, щавелева і малеїнова кислоти підвищують токсичність N-оксид піридину та його метильних похідних, бурштинова кислота – знижує токсичність. Токсичність комплексів N-оксид піридину з органічними кислотами може бути обумовлена змінами стану водневих зв'язків з киснем $N^{+}\rightarrow O$ і воднем в результаті їх взаємодії.

Ключові слова: піридин, N-оксид піридину, метильні похідні, гостра токсичність, залежність «структура-токсичність».

ЗАВИСИМОСТЬ «СТРУКТУРА – ТОКСИЧНОСТЬ» МЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА И N-ОКСИДПИРИДИНА

Васецкая О. П., Проданчук Н. Г., Жминько П. Г., Дульнев П. Г.

Резюме. Исследована зависимость острой токсичности от химической структуры и физико-химических свойств пиридина, N-оксид пиридина, их метильных производных и комплексов N-оксид пиридина с органическими кислотами (всего 23 вещества). Показано, что они являются умеренно или малотоксичными веществами. Токсичность метильных производных пиридина и N-оксид пиридина, в зависимости от физико-химических свойств, изменяется незначительно. Метильные группы в структуре пиридина и N-оксид пиридина, независимо от их положения в молекуле, повышают их токсичность в 2-3 раза. N-оксид пиридин в 2,7 раза менее токсичен, чем пиридин, что обусловлено наличием в пиридине кислорода у атома азота, величиной заряда на атоме азота, меньшей липофильностью. С уменьшением заряда на атоме азота в молекулах метильных производных пиридина и N-оксид пиридина их токсичность увеличивается. Токсичность комплексов N-оксид пиридина и его метильных производных с органическими кислотами меняется в зависимости от структуры протонодоноров. Муравьиная, щавелевая и малеиновая кислоты повышают токсичность N-оксид пиридина и его метильных производных, янтарная кислота – снижает. Токсичность комплексов N-оксид пиридина с органическими кислотами может быть обусловлена изменениями состояния водородных связей с кислородом $N^{+}\rightarrow O$ и водородом в результате их взаимодействия.

Ключевые слова: пиридин, N-оксид пиридина, метильные производные, острая токсичность, зависимость «структура-токсичность».

DEPENDENCE «STRUCTURE – TOXICITY» OF THE METHYL DERIVATIVES OF PYRIDINE AND PYRIDINE-N-OXIDE

Vasetstka O. P., Prodanchuk M. G., Zhminko P. G., Dulnev P. G.

Abstract. *The purpose of the work.* Determine the dependence of acute toxicity of methyl derivatives of pyridine and pyridine-N-oxide and complexes pyridine-N-oxide with organic acids on their structure and physico-chemical properties.

Methods. Toxicological methods – acute toxicity (LD50), physico-chemical methods – calculation of the constants log Ro/w by the program EPIWEB 4.1 and the values of charges on the nitrogen atom of pyridine and N-oxide of pyridine using the Natural Bond Orbital (NBO) method.

Results and conclusions. The dependence of acute toxicity on the chemical structure and physical-chemical properties for pyridine, pyridine-N-oxide, their methyl derivatives and pyridine-N-oxide complexes with organic acids (total 23 substances) was studied. It is shown that they are moderately or low-toxic substances. The toxicity of methyl derivatives of pyridine and pyridine N-oxide depending on the physical and chemical properties varies slightly.

Methyl groups in the structure of pyridine and pyridine-N-oxide irrespective of the position in the molecule increase their toxicity by 2-3 times. Pyridine- N-oxide is 2.7 times less toxic than pyridine, which is due to the presence of oxygen near the nitrogen atom of the pyridine ring, the magnitude of the nitrogen atom charge and less lipophilicity. With decreasing charge on the nitrogen atom in molecules of methyl derivatives of pyridine and pyridine-N-oxide, their toxicity increases. The toxicity of complexes of pyridine-N-oxide and its methyl derivatives with organic acids varies depending on the structure of the proton donors. Formic, oxalic and maleic acids increase the toxicity of pyridine-N-oxide and its methyl derivatives, and succinic acid reduces it.

The toxicity of complexes of pyridine N-oxide with organic acids can be due to changes in the state of hydrogen bonds with oxygen $N^{+}\rightarrow O$ and hydrogen as a result of their interaction.

Key words: pyridine, pyridine N-oxide, methyl derivatives, acute toxicity, structure-toxicity dependence.

Рецензент – проф. Катрушов О. В.

Стаття надійшла 20.01.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-92-97

УДК 578.7:579.61

Попова І. С., Гаврилюк В. Г.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИЯВЛЕННЯ ГЕРПЕСВІРУСІВ ІЗ РІЗНИХ БІОТОПІВ ЛЮДИНИ

Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара (м. Дніпро)

i.lepukamp@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана у рамках держбюджетної теми № 1-294-15 «Структурно-функціональні особливості природних мікробіоценозів та механізми біологічної дії антимікробних препаратів», № державної реєстрації 0115U002385.

Вступ. Герпесвірусні інфекції вважаються найпоширенішими в світі. За даними ВООЗ понад 90% населення планети інфіковано різними видами вірусів родини *Herpesviridae* та за здатністю викликати летальний ефект вони займають друге місце після вірусів грипу. Особливістю патогенезу герпесвірусних інфекцій виявляється висока вірогідність ураження майже всіх органів макроорганізму, що й визначає різноманіття клінічних форм: від латентної або рецидивуючої персистенції до формування імунодефіцитів і розвитку пухлинних процесів. У якості онкогенів будь-який із видів родини герпесвірусів може виступати збудником злоякісних новоутворень, але фактично провідне значення належить вірусу Епштейна-Барр, хоча і розповсюдження вірусу герпеса людини 6-го типу, що є етіологічним агентом деяких карцином шийки матки, назофарінгеальних карцином, різних лімфопроліферативних і імуносупресивних захворювань, в останні роки набуває загрозливого значення. При внутрішньоутробному інфікуванні герпесвіруси спричинюють до 30% летальності новонароджених та викликають понад 20% випадків уражень нервової системи або інших вад розвитку дітей після народження. І в цьому сенсі питання про частоту персистування різних герпесвірусів у репродуктивній системі жінок та оцінка можливих наслідків викликаних ними інфекцій або дисбіотичних порушень набувають значної актуальності.

Мета дослідження – моніторинг виявлення маркерів герпесвірусних інфекцій із різних біотопів пацієнтів та визначення складу мікрофлори репродуктивного тракту жінок інфікованих герпес вірусами.

Об'єкт і методи дослідження. Етапи лабораторної діагностики герпесвірусної інфекції засновувались на виявленні у дослідному матеріалі безпосередньо вірусної ДНК за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Матеріалом для виділення маркерів вірусів були кров, слина, зі-