

УДК 613.632+615.9161:615.281:546.215

М.Є.БЛАЖЕВСЬКИЙ, С.М.КОВАЛЕНКО, В.П.ЧЕРНИХ

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЩИХ АЛІФАТИЧНИХ НАДКИСЛОТ

Українська фармацевтична академія, м.Харків

З використанням мітохондріальної тест-системи в порівняльному аспекті досліджені токсикологічні характеристики вищих аліфатичних надкислот. Показано, що мононадкислоти C_6 , C_9 , C_{10} , C_{12} та динадкислоти C_6 , C_9 і C_{10} в 5,6, 11,6, 22,8, 64 та 1,2, 1,6 і 2 рази відповідно менш токсичніші, ніж субстанція порівняння — надетанова кислота.

Серед загальну біологічно активних речовин, перспективних для створення нових протимікробних препаратів, особливу увагу привертають до себе пероксидні похідні карбонових кислот, зокрема аліфатичні надкислоти [1]. Їм притаманні універсальність, активність проти широкого спектра мікроорганізмів, герміцидний характер дії, уповільнене формування резистентних штамів мікроорганізмів, відносна безпечність для медичного персоналу та хворих, екологічна безпека, достатня стабільність при зберіганні, розчинність у воді чи ліпідах, сумісність з багатьма допоміжними та лікарськими речовинами, толерантність до конструкційних матеріалів та виробів медичного призначення, оптимальне співвідношення «ефективність — норма витрат — ціна».

Проте дані літератури стосовно токсичних властивостей сполук цього класу малочисельні, що суттєво гальмує визначення пріоритетних напрямків здійснення цілеспрямованих широкомасштабних досліджень на предмет впровадження їх в медичну практику.

З метою відбору найменш токсичних сполук із кола технологічно рівноцінних препаратів на стадії «пробіркового» лабораторного синтезу, а також для визначення орієнтовних величин параметрів гострої токсичності, прогнозу токсодоз і концентрацій перед проведенням розгорнутих стандартних токсикологічних випробувань на тваринах використовують мітохондріальну тест-систему [2].

Завданням даного дослідження було вивчення порівняльної токсикологічної характеристики восьми вищих аліфатичних надкислот: надоктанової, наднонанової, наддеканової, наддодеканової, і надетанової (субстанція порівняння) та двооснов-

них — динадгександіової, динаднонандіової і динаддекандіової кислот.

Матеріали і методи дослідження¹

Мітохондрії одержували з печінки білих шурів-самців вагою 200-220 г в середовищі 0,3 М сахарози, 1 мМ ЕДТА і 10 мМ тріс-НСІ буферу з рН 7,4. Гомогенат центрифугували при 600 г 10 хв. Одержану надосадну рідину центрифугували при 10000 г 10 хв. Осад мітохондрій суспензували в середовищі вилучення без ЕДТА (середовище промивання) і центрифугували при 10000 г 10 хв. Одержаний осад мітохондрій суспензували в середовищі промивання і зберігали на льодяниках до використання в досліді. Реакційне середовище об'ємом 1,0 мл містило: 100 мМ сахарози, 75 мМ КСІ, 10 мМ KH_2PO_4 , 2 мМ $MgCl_2$, 10 мМ тріс-НСІ буферу з рН 7,4. В чарунку вмішували 0,02 мл суспензії мітохондрій. Як субстрат дихання використовували мітохондрій використовували 10 мМ розчин сукцинату. Подання АДФ до мітохондрій, які споживають кисень на сукцинатному субстраті, посилює дихання в 2,5 рази. Це свідчить про те, що у вилучених мітохондріях активно протікають процеси окисдаційного фосфорилування. За кінетичними кривими споживання кисню розраховували швидкість дихання в метаболічному стані за Чансом. Субстанції аліфатичних надкислот розчиняли в 10 мМ тріс-НСІ буфері із рН 7,4 із розрахунку 10 мг до 1 мл буферу. Аліквотні об'єми розчинів надкислот переносили до полярографічної чарунки з мітохондріями на фоні споживання ними кисню після додавання сукцинату АДФ.

Споживання кисню суспензією мітохондрій реєстрували на полярографі LP-7e (Чехія) з використанням закритого платинового електрода типу Кларка при 37°C.

Результати досліджень

З наведених в табл. даних видно, що найменшу токсичність виявляє субстанція додеканової кислоти, а найбільшу — субстанція надетанової кислоти (субстанція порівняння).

¹ Автори виражають подяку пров.н.сп., канд.фарм.н. ЦНДЛ УкрФА пану Анатолію Гордієнку за допомогу при виконанні експериментів.

Таблиця
Порівняльна токсикологічна характеристика вищих
аліфатичних надкислот

№ п/п	Субстанції надкарбонових кислот	Кількість атомів вуглецю в молекулі, C _n	LD ₅₀
1.	Надєтанова (субстанція порівняння)	2	25±3
2.	Надоктанова	8	140±1
3.	Надннанова	9	290±1
4.	Наддеканова	10	570±1
5.	Наддодеканова	12	1600±1
6.	Динадгександіова	6	30±1
7.	Динадннандіова	9	40±1
8.	Динаддекандіова	10	50±1

Примітка: LD₅₀ — доза субстанції надкислоти в мкг, що чинить 50% інгібіторну дію на мітохондрії

Субстанції надкислот C₈, C₉, C₁₀, C₁₂ та динадгександіової, динадннандіової та динаддекандіової кислот в 5.6, 11.6, 22.8, 64 та 1.2, 1.6 і 2 рази менш токсичні, ніж субстанція порівняння — надєтанова кислота. Оскільки надкислоти C₁₂, C₁₀, C₉ і C₈ виявляють найменшу токсичність серед загалу вивчених, то вони викликають особливий інтерес для подальших розгорнутих фармакологічних і токсикологічних досліджень.

Література

1. Красильников А.П. Справочник по антисептике.—Мінск: Вышш. школа, 1995.—С.105.
2. Ротенберг Ю.С.// Руководство по изучению биологического окисления полиграфическим методом. М: Наука, 1973.—С.213-219.

УДК 613.632+615.916]:[615.281:546.215

Сравнительная токсикологическая характеристика высших алифатических надкислот

М.Е. Блажевский, С.Н. Коваленко, В.П. Черных

Научные основы разработки лекарственных препаратов: Материалы Научной сессии Отделения химии НАН Украины, 1998.—С.482-485.

С использованием митохондриальной тест-системы в сравнительном аспекте исследованы токсикологические характеристики высших алифатических надкислот. Показано, что мононадкислоты C₈, C₉, C₁₀, C₁₂ и динадкислоты C₆, C₉ и C₁₀ в 5.6, 11.6, 22.8, 64 и 1.2, 1.6 и 2 раза соответственно менее токсичны, нежели субстанция сравнения — перуксусная кислота. Табл. 1. Лит. 2.

UDC 613.632+615.916]:[615.281:546.215

A comparative toxicological characteristic of high aliphatic peroxu acids.

M.E. Blazhevsky, S.N. Kovalenko, V.P. Chetnykh

The Scientific Principles of Drugs Elaboration: The transactions of Scientific sessions of Chemistry department of Ukrainian National Academy of Science, 1998.—P.482-485.

Using mitochondrial test-system in a comparative aspect toxicological characteristics of high aliphatic peroxu acids have been researched.

It was shown that monoperoxu acids C₈, C₉, C₁₀, C₁₂ and diperoxu acids C₆, C₉, C₁₀ in 5.6, 11.6, 22.8, 64 and 1.2, 1.6 and 2 times less toxic than substance - reference - peracetic acid.

Tabl.1. Ref.2.