

## **ВПЛИВ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ**

**Берлінська Ж.А.<sup>1</sup>, Бессарабов В.І.<sup>1</sup>, Харитоненко Г.І.<sup>1</sup>, Кузьміна Г.І.<sup>1</sup>,  
Вахітова Л.М.<sup>2</sup>, Лісовий В.М.<sup>1</sup>, Мазура С.О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: [zhanna.berlinska@gmail.com](mailto:zhanna.berlinska@gmail.com)

<sup>2</sup>Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ досліджень нуклеофільних реакцій, відділ хімії гетероциклічних сполук, м. Київ, Україна, e-mail: [lubovvakhitova@gmail.com](mailto:lubovvakhitova@gmail.com)

---

**В роботі досліджували вплив цетилпіридинію хлориду на перекисне окислення ліпідів. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів визначали шляхом реакції тіобарбітурової кислоти з малоновим діальдегідом в сироватці крові людини. Показано, що цетилпіридинію хлорид в концентраціях 25-100 мкМ знижує кількість продуктів перекисного окислення ліпідів в 1,9-2,9 раза. Цетилпіридинію хлорид має антисептичні властивості і широко використовується для лікування інфекцій порожнини рота бактеріальної та мікологічної етіології. Отримані результати свідчать про можливість ефективного застосування даної сполуки при інфекційних захворюваннях, які супроводжуються інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів.**

---

**Ключові слова:** цетилпіридинія хлорид, перекисне окислення ліпідів, поверхнево активні речовини.

## **EFFECT OF CETYLPYRIDINE CHLORIDE ON LIPID PEROXIDATION**

**Berlinska Z.A.<sup>1</sup>, Bessarabov V.I.<sup>1</sup>, Kharitonenko G.I.<sup>1</sup>, Kuzmina G.I.<sup>1</sup>,  
Vakhitova L.M.<sup>2</sup>, Lisovyi V.M.<sup>1</sup>, Mazura S.O.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kyiv National University of Technology and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: [zhanna.berlinska@gmail.com](mailto:zhanna.berlinska@gmail.com)

<sup>2</sup>L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Department of Nucleophilic Reaction Research, Department of

---

**The effect of cetylpyridinium chloride on lipid peroxidation was investigated. The intensity of lipid peroxidation was determined by reaction of thiobarbituric acid with malonic dialdehyde in human serum. It has been shown that cetylpyridinium chloride at concentrations of 25-100  $\mu\text{m}$  reduces the amount of lipid peroxidation products by 1.9-2.9 times. Cetylpyridinium chloride has antiseptic properties and is used for the treatment of oral cavity's infections of bacterial and mycological etiology. The results show that the effective application of this compound in infectious diseases, accompanied by intensification of peroxidation.**

---

**Keywords:** analysis, cetylpyridinium chloride, lipid peroxidation, surfactants.

Цетилпіридинія хлорид (ЦПХ) – ефективна іоногенна поверхнево-активна речовина (їх ще, також називають сурфактантами). Поверхнево-активні речовини (ПАР) – це сполуки, які у водному розчині знижують поверхневий натяг. Молекули ПАР зазвичай складаються із двох частин, протилежних своєю природою і особливостями. Гідрофобна частина є неполярною і легко розчиняється в неполярних рідинах. Гідрофільна частина має полярний характер і обумовлює розчинність сполуки у воді [1].

ЦПХ має високу антибактеріальну властивість, володіє високою бактерицидною і фунгіцидною активністю, ефективний по відношенню до простих вірусів. Але необхідно пам'ятати, що ця група сполук солей четвертинного амонію має і ряд недоліків, ускладнюючих їх застосування в фармації (хімічна несумісність з різними групами речовин, висока токсичність і подразнювальна дія на тканини) (рис. 1) [2].

Катіоноактивні ПАР володіють високою бактерицидною активністю, їхня дія практично не залежить від мікробної засіяності і проявляється в широкому діапазоні рН середовища. Саме цим властивостям катіонних ПАР обумовлено їх застосування в клінічній хірургії як дезінфектантів і стерилізуючих агентів. Із цієї групи з'єднань практичне застосування в фармації знайшов цетилпіридинію хлорид.

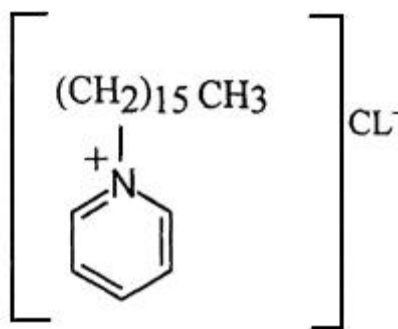


Рисунок 1. Структурна формула цетилпіридинію хлориду.

**Мета:** дослідження впливу поверхнево-активної речовини цетилпіридинію хлориду на кінетику інгібування перекисного окиснення ліпідів сироватки крові людини.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Для дослідження рівня перекисного окиснення ліпідів використовували наступні реактиви: контрольна сироватка ЛІОНОРМ ГУМ Н (Чехія, Erba Lachema s.r.o.), виготовлена з сироватки людини у вигляді ліофілізату; розчин пероксиду водню, 3%; розчин сульфату заліза (II); розчин ортофосфорної кислоти, 2%, рН 1,3; розчин тіобарбітурової кислоти (ТБК), 0,8%; н-бутанол; ЦПХ (Chengdu Okay Pharmaceutical Co., LTD, Китай).

Для проведення дослідження використовувалось наступне обладнання та допоміжні матеріали: одноканальні автоматичні дозатори ємністю 50, 200, 1000 мкл; водяний термостат; водяна баня; центрифуга лабораторна; кювета з товщиною оптичного шару 1 см; УФ-спектрофотометр Optizen POP (Mecasys, Південна Корея); спирт ізопропіловий; таймер.

Дослідження рівня перекисного окиснення ліпідів проводилось, базуючись на методі визначення кількості продуктів, які реагують з ТБК [3].

#### **Результати дослідження.**

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – це окислювальна деградація ліпідів, яка відбувається під дією вільних радикалів і є однією з основних причин

пошкодження клітинних мембран та подальшої загибелі клітин унаслідок впливу активних форм кисню. Цей процес регулює ліпідний склад біомембран і мембраноасоційованих ферментів, бере участь у синтезі лейкотрієнів, простагландинів, метаболізм катехоламінів та стероїдних гормонів, впливає на проникність мембран і транспорт речовин через них [5].

Основним ініціатором вільнорадикального окиснення є активні форми кисню (АФК), які можуть зростати під дією несприятливих факторів і спричиняти оксидативний стрес.

Залежно від концентрації АФК у клітинах, вони можуть бути або фізіологічними сигналами, необхідними для життя клітин, або токсичними речовинами, які пошкоджують структуру та функції клітин. Зокрема, АФК викликають окиснення поліненасичених жирних кислот у ліпідних мембранах, що призводить до утворення альдегідів, які вважаються токсичними месенджерами окислювального стресу, здатними поширювати та посилювати окисне ураження [6].

В клітині АФК утворюються в процесі різних окисно-відновних реакцій. До АФК відносяться супероксид аніон-радикал ( $O_2^{\bullet}$ ), пероксид водню ( $H_2O_2$ ), гідроксильний радикал ( $\bullet OH$ ), синглетний кисень ( $^1O_2$ ), гіпохлорит ( $HOCl$ ). До АФК також можна віднести окис азоту ( $NO$ ) і пероксинітрит ( $ONOO^-$ ), які володіють високою окислюваною активністю.

Унаслідок оксидативного стресу в організмі відбувається накопичення токсичних продуктів ПОЛ, які зумовлюють метаболічні порушення в організмі, порушення функціонального стану різних систем і зміни імунного статусу. Проте процес ПОЛ властивий нормальним тканинам організму та відбувається при відновленні ліпідних і білкових мембранних структур, синтезі багатьох біологічно активних речовин (простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів, глюкокортикоїдів, прогестерону та ін.), бере участь у процесі регуляції поділу клітин, модуляції апоптозу, забезпечує цитотоксичну дію фагоцитів, запобігає злякисному перетворенню клітин. ПОЛ є основним показником стійкості

організму, його адаптаційних можливостей до впливу несприятливих умов. В організмі існує динамічна рівновага між утворенням вільних радикалів та їх нейтралізація за допомогою антиоксидантної системи (АОС).

Активні форми кисню, які утворюються в процесі оксидативного стресу, пошкоджують усі біологічні структури. АФК стимулюють прямий  $\text{Ca}^{2+}$  – незалежний вихід гістаміну та інші специфічні реакції, які призводять до вивільнення гістаміну. АФК із клітин шляхом простої дифузії або по аніонних каналах поступають у позаклітинний простір та плазму [7]. Наслідки їх шкідливого впливу залежать від молекул мішеней та природи АФК. Продукти, які утворюються внаслідок активації ПОЛ, є нестійкими сполуками, які піддаються окиснюваній деструкції та мають цитотоксичну і мутагенну дію, що призводить до порушення метаболізму клітин, активації цитозольних і мембранних ферментів та навіть до загибелі клітини [8, 9].

До окиснювальних компонентів належать молекулярний кисень, перекис водню, гідроперекиси, гідроксильний радикал, супероксиданіон радикал, вільні іони металів [4]. До продуктів ПОЛ належать малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та шифові основи.

МДА – це альдегід, який утворюється в організмі при деградації поліненасичених жирів під дією АФК (рис. 2).

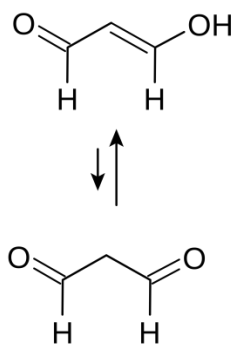


Рисунок 2. Структурна формула малонового діальдегіда.

Існує два великих класа аналітичних методів для визначення МДА: прямі методи в яких аналізується МДА сам по собі, і непрямі методи оцінки продуктом реакції МДА з іншими з'єднаннями, маючими флюоресценцію, поглинання та інші властивості, які можна зареєструвати.

Одним із не прямих методів найбільш розповсюдженим став метод з ТБК. Складність застосування даного методу полягає насамперед в його неспецифічності. Навіть при ідеальних умовах експерименту і аналізі при утворенні МДА із гідроперекисей ліпідів використовувати МДА як кількісний індекс можна з визначеними обмеженнями, оскільки джерелом МДА можуть бути продукти розпаду ДНК при її окиснювальному пошкодженні, а можливо, і інших неліпідних молекул.

Тест з ТБК дуже чутливий. З його допомогою можна уловлювати наномолярні концентрації чистого МДА-стандарту. Інша складність полягає в тому, що ТБК реагує і з іншими з'єднаннями з утворенням червоного пігменту при високій температурі і низьких значеннях рН (деякі альдегіди, дезоксисахари, сіалові кислоти, глікозіліровані білки). Спектрофотометрично неможливо визначити утворення саме адукта 1 : 2 МДА:ТБК. Можливо, в умовах високої температури ТБК реагує з МДА, утвореним із гідроперекисей в процесі реакції. Це підтверджують досліди з додаванням в реакційне середовище іонів міді і заліза. При цьому утворення комплексу збільшується за рахунок розкладання гідроперекисів. Автоокиснення ліпідів можна обмежити, додаючи в реакційне середовище антиоксиданти чи проводячи реакцію в тоці інертного газу.

Дослідження рівня перекисного окиснення ліпідів проводилось, базуючись на методі визначення кількості продуктів, які реагують з ТБК [4]. Метод є непрямим та ґрунтується на здатності ТБК реагувати з малоновим діальдегідом, проміжним продуктом етапу ензиматичного окиснення арахідонової к-ти та кінцевим продуктом окисної деградації ліпідів. Принцип метода – визначення інтенсивності забарвлення, яке утворюється в ході реакції між МДА та ТБК, що протікає в кислому середовищі та при високій температурі. В результаті реакції

утворюється триметиновий комплекс, який має характерний спектр поглинання з максимумом при  $\lambda=535$  нм.

Результати отриманих досліджень оцінювались за кількістю утворених продуктів взаємодії ТБК з МДА. В результаті реакції утворювався триметиновий комплекс, який мав характерний спектр поглинання з максимумом при  $\lambda= 535$  нм (рис. 3).

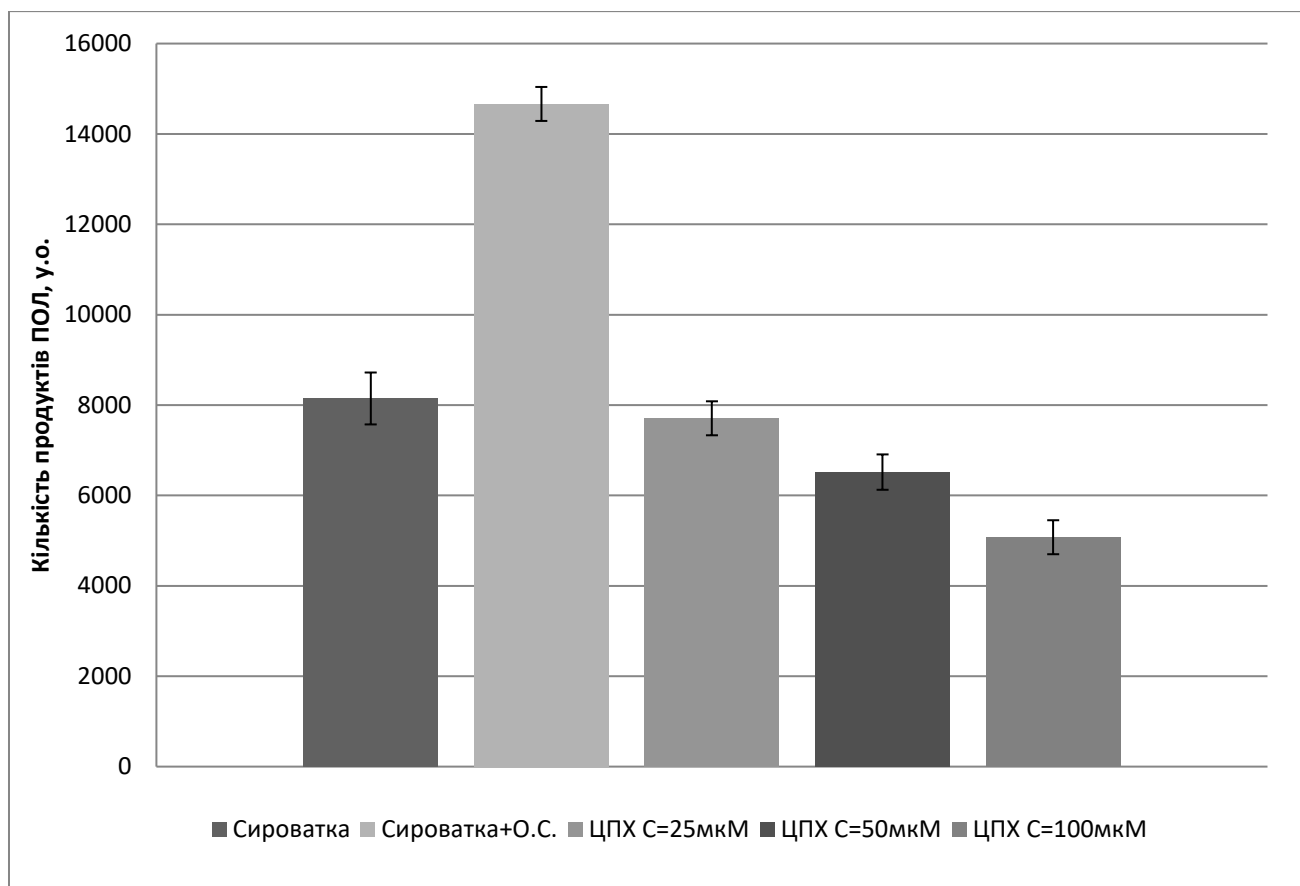


Рисунок 3. Зміна кількості продуктів ПОЛ у сироватці крові людини при дії ЦПХ (25, 50 та 100 мкМ).

За результатами отриманих досліджень зрозуміло, що ЦПХ в концентрації 25, 50 та 100 мкМ при додаванні до біологічної моделі, яка представлена сироваткою крові людини, зменшує кількість утвореного триметинового комплексу, який є результатом взаємодії ТБК та МДА. Отримані результати

дозволяють припустити, що в умовах *in vitro*:

ЦПХ в концентрації 25 мкМ інгібує утворення продуктів ПОЛ в 1,9 раза;

ЦПХ в концентрації 50 мкМ інгібує утворення продуктів ПОЛ в 2,3 раза;

ЦПХ в концентрації 100 мкМ інгібує утворення продуктів ПОЛ в 2,9 раза.

Таким чином, можемо зробити висновок, що ЦПХ вірогідно володіє антиоксидантними властивостями.

### **Висновок.**

Цетилпіридинію хлорид пригнічує перекисне окислення ліпідів сироватки крові людини в умовах *in vitro* в 1,9 – 2,9 раза в концентрації 25 – 100 мкМ відповідно.

### Список літератури.

1. Безак-Мазур, Е. Транскордонні проблеми токсикології доккілля/ Е. Безак-Мазур, Т. Шендрік. - Донецьк : ГП «Информ.-аналитический центр «Донбассинформ» 2008, - с. 98;
2. Фармацевтические и медико–биологические аспекты лекарств: учебник: в 2 т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко, А. И. Тихонов, А. Ф. Пиминов, Т. В. Дегтярева, Н. Д. Бунятян, А. Н. Беловол, В. С. Бондарь, А. П. Гудзенко, В. А. Загорий, Т. Г. Каленюк, П. Д. Пашнев, В. В. Страшный, А. Е. Тарнавский, В. М. Хоменко, В. И. Чуешов, Л. В. Яковлева. – Х. : Изд–во УкрФА, 1999. – Т. 1. – с.283;
3. Арутюнян А.В. Методи оцінки вільно радикального окислення та антиоксидантної системи організму: методичні вказівки / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубиніна, Н.Н. Зибіна. – Санкт-Петербург: Фоліант – 2000, 2000. – с. 49-51;
4. Эффективность влияния комплексных антигомотоксических препаратов на состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту и



- углеводный обмен у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом / Р.А. Киреев, Н.А. Курмачева, А.А. Марьяновский [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 2. — С. 52—56;
5. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. — Москва : Наука, 1972. — 252 с;
  6. Ayala A. Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. / A. Ayala, M.F. Muñoz, S. Argüelles // *Oxid. Med. Cell. Longev.*—2014. — №2014. — p. 360-438;
  7. Курський М.Д. Біомембранологія / М.Д. Курський, С.М. Кучеренко. — Київ: Вища школа, 1993. — 260 с;
  8. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // *Вопросы медицинской химии.* — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561—581;
  9. Bast A.G. Oxidants and antioxidants: state of the art / A.G. Bast, G.R.M.M. Halnen, C.—S.A. Doelman // *American J. Med.* — 1991. — Vol. 91. — P. 7—13;