

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

## УНИКАЛЬНЫЕ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИПОХЛОРИТ-ИОНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ЧАЛЫЙ Г.Ю., ТИТОРОВИЧ О.В., ХЕЙДОРОВ В.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра общей, физической и коллоидной химии*

**Резюме.** Изучение реакций окислительного превращения биологически активных веществ под действием гипохлорит-ионов ( $\text{OCl}^-$ ) представляет интерес для практической медицины и фармации. Недавно установлено, что хлорноватистая кислота ( $\text{HOCl}$ ), содержащая высокоактивную окислительную группу – гипохлорит-ион, образуется в организме и является основным защитным компонентом иммунной системы против бактерий и вирусов. В организме человека гипохлорит-ионы способны моделировать окислительную функцию цитохрома P-450 печени, благодаря чему растворы гипохлорит-ионов используются как лекарственное средство, в том числе инфузионно.

В настоящей работе впервые проведено кинетическое изучение реакции окисления пентоксифиллина гипохлорит-ионами при различных температурах и концентрациях обоих реагентов в водных растворах с физиологическим значением pH. Предложен закон скорости, который описывает кинетику процесса. Установлено, что реакция имеет первый порядок как по окислителю, так и по субстрату. Экспериментально показано, что изменение ионной силы среды не оказывает заметного влияния на скорость окисления. Константа скорости реакции при pH 7,4 и температуре  $37^\circ\text{C}$   $k=33,45 \times 10^{-2} \text{ л}/(\text{моль} \times \text{с})$ . Были определены параметры активации: энергия активации  $E_a=29,20 \text{ кДж}/\text{моль}$ , энтальпия активации  $\Delta H^\ddagger=26,62 \text{ кДж}/\text{моль}$ , энтропия активации  $\Delta S^\ddagger=-168,59 \text{ Дж} \times \text{моль}^{-1} \times \text{K}^{-1}$ , энергия Гиббса  $\Delta G^\ddagger=78,89 \text{ кДж}/\text{моль}$ . Предложен механизм реакции.

Проведенные экспериментальные исследования и полученные кинетические результаты могут быть основой для дальнейшего изучения окислительного превращения лекарственных веществ гипохлорит-ионами, а также для использования гипохлорит-ионов в клинической токсикологии при передозировке или отравлении пентоксифиллином и другими веществами.

**Ключевые слова:** гипохлорит-ионы, пентоксифиллин, кинетика окисления, механизм.

**Abstract.** The studying of the reactions of oxidative transformation of biologically active substances affected by hypochlorite ions ( $\text{OCl}^-$ ) is of interest for applied medicine and pharmacy. Recently it has been established, that hypochlorous acid ( $\text{HOCl}$ ), containing highly active oxidizing group - hypochlorite ion, is formed in the human organism and is the basic protective component of the immune system against bacteria and viruses. In the human body hypochlorite ions are capable of modelling oxidizing function of liver cytochrome P-450, thanks to this fact hypochlorite ions solutions are used as drugs even intravenously.

In the present work the kinetic study of oxidation reaction of pentoxifylline by means of hypochlorite ions at various temperatures and concentrations of both reagents in water solutions with physiologic value of pH was conducted for the first time. The rate law which describes the kinetics of the process was offered. The reaction was determined to have the first order both according to the oxidizer, and the substrate. It was experimentally shown, that the change of ionic force of the medium did not exert any marked influence on the rate of oxidation. The rate constant of the reaction at pH 7,4 and the temperature  $37^\circ\text{C}$  was found to be  $k=33,45 \times 10^{-2} \text{ l}/(\text{mol} \times \text{s})$ . Activation parameters were found to be: energy of activation  $E_a=29,20 \text{ kJ/mol}$ , enthalpy of activation  $\Delta H^\ddagger=26,62 \text{ kJ/mol}$ , entropy of activation  $\Delta S^\ddagger=-168,59 \text{ J} \times \text{mol}^{-1} \times \text{K}^{-1}$ , Gibbs' energy  $\Delta G^\ddagger=78,89 \text{ kJ/mol}$ . The reaction mechanism was proposed.

The conducted experimental studies and the obtained kinetic results can serve as a basis for further investigation of oxidative transformation of medicinal substances with hypochlorite ions, and also for the use of hypochlorite ions in clinical toxicology in case of overdosage or pentoxifylline and other substances poisoning.

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей, физической и коллоидной химии, тел. 8 (0212) 37-23-24 – Чалый Г.Ю.

**В**ещества, содержащие высокоактивные гипохлорит-ионы (хлорная известь, хлорамин Б и хлорамин Т, гипохлориты щелочных и щелочноземельных металлов), широко применяются в научных исследованиях и в лабораторной практике во многих реакциях в качестве окислителей, в медицине – как дезинфицирующие и антисептические средства [1].

Наибольшее значение среди этой группы веществ имеет гипохлорит натрия. По мнению издания [2], гипохлорит натрия входит в сотню самых важных химических соединений. И это не случайно.

Гипохлорит используется в качестве бытового и промышленного отбеливателя и дезинфектанта, средства очистки и обеззараживания воды, окислителя для многих процессов промышленного химического производства. Как бактерицидное и стерилизующее средство применяется в пищевой промышленности и сельском хозяйстве [3, 4].

Особая роль у гипохлорит-ионов в медицине. В последнее время обнаружены новые химико-биологические свойства этих ионов: оказалось, что хлорноватистая кислота, содержащая гипохлорит-ионы, не является чужеродным веществом для организма и образуется в крови человека (рис. 1) при участии ферментов – миелопероксидазы или пероксидазы эозинофилов в присутствии хлорид-ионов и пероксида водорода по реакции:  $H_2O_2 + Cl^- \rightarrow OCl^- + H_2O$ . Образующиеся таким путем гипохлорит-ионы, как установлено, являются основными компонентами защиты организма от бактерий и вирусов [5-7]. Это открытие вызвало огромный интерес к химико-биологическим исследованиям в этой области.

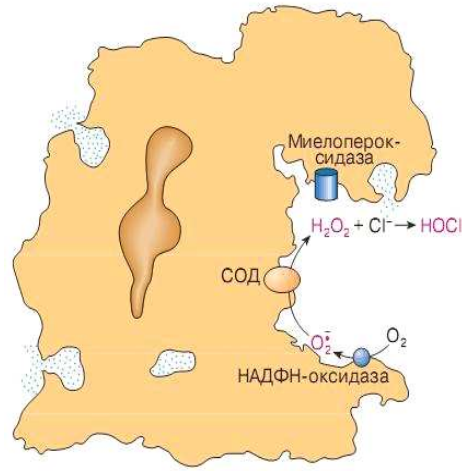
Фундаментальные исследования в этом направлении [10] ученых НИИ Физико-химической медицины и НИИ электрохимии (Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, В.И. Сергиенко, Г.Ф. Гринберг, Ю.Б. Васильев, А.М. Скундин, О.А. Азизова, А.К. Мартынов, М.А. Мурина, О.М. Панасенко и др.) привели в конечном итоге к созданию функционирующих моделей ферментативных систем, близких по своей эффективности и селективности к системам живого организма, раз-

работке на их основе аппаратуры и средств для использования в различных областях медицины: реаниматологии, хирургии, токсикологии, гинекологии, пульмонологии, урологии, фтизиатрии, стоматологии и др. [11-20]. Выпущены и продолжают активно разрабатываться и внедряться лекарственные формы для наружного и внутреннего применения (в том числе растворы гипохлорита для инъекций).

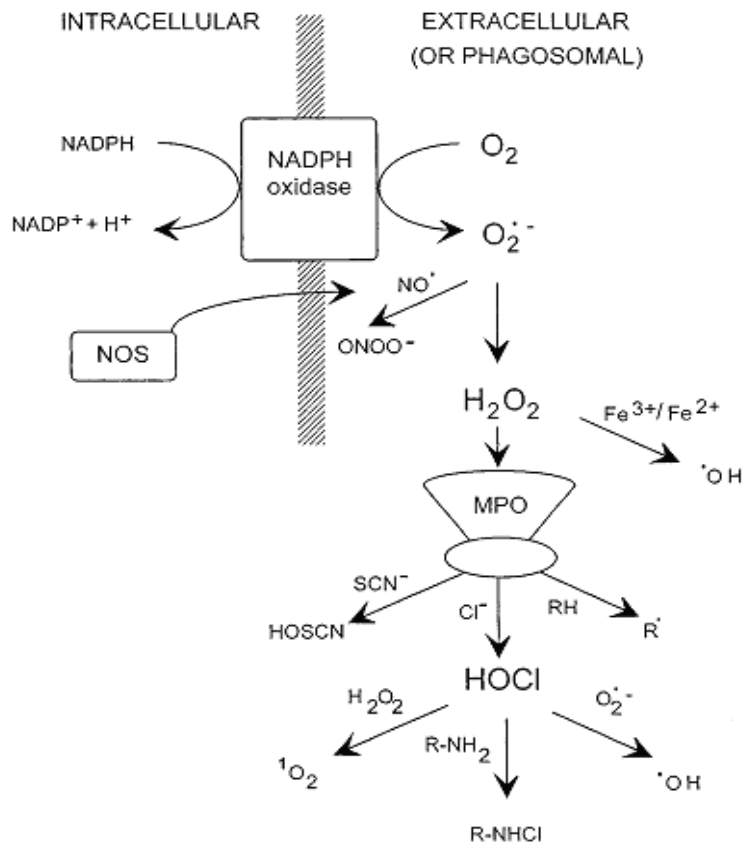
В результате исследований было установлено, что растворы гипохлорита моделируют окислительную (детоксицирующую) функцию цитохрома Р-450 печени и окислительную (фагоцитарную) функцию нейтрофильных лейкоцитов. Эти растворы оказывают детоксицирующее действие на продукты тканевого распада, превращая их в нетоксичные соединения, аналогично цитохрому Р-450. Окисленное соединение всегда лучше растворимо в воде, поэтому легче, чем исходное соединение, может быть вовлечено в другие метаболические превращения или выведено из организма экскреторными органами. Гипохлорит-ионы эффективно инактивируют в крови билирубин, креатинин, мочевины, продукты деградации фибриногена и другие вещества. Эффект «родного вещества» позволяет объяснить высокую эффективность применения гипохлорита и хорошую переносимость его организмом. В связи с этим растворы гипохлорита успешно применяются в терапии деструктивных панкреатитов, печеночно-почечной недостаточности, отравлений, в том числе лекарственными средствами [10].

На протяжении многих лет на кафедре общей, физической и коллоидной химии Витебского государственного медицинского университета проводятся экспериментально-теоретические исследования с использованием гипохлорит-ионов для изучения окислительного превращения биологически активных веществ [21-27].

С началом широкого применения гипохлорит-ионов во многих областях медицины в фармакологии и фармакотерапии предметами изучения стали превращения лекарственных веществ в организме человека при взаимодействии с эндогенными и экзогенными гипохлорит-ионами [28-30], а также фармакокине-



а)



б)

Рис. 1. Согласованная работа ферментов при активации макрофага: а) миелопероксидаза превращает пероксид в гипохлорит (в общем виде) [8]; б) пути образования различных форм окислителей [9].

тика и фармакодинамика вводимого внутривенно гипохлорита натрия, его окислительное действие на биологические субстраты [29, 30].

В работе [10] авторы отмечают, что скорость превращения каждого из компонентов под действием гипохлорит-ионов обусловлена константой скорости реакции и концентрацией окисляемого вещества в крови. Это свидетельствует о том, что задачи по предварительной оценке возможностей использования гипохлорит-ионов при отравлении веществами различной природы и передозировке лекарственными средствами, а также по описанию и изучению лекарственных взаимодействий при использовании гипохлорит-ионов в сочетании с другими лекарственными средствами могут успешно решаться в кинетических экспериментах *in vitro*.

В этой связи особую ценность приобретают результаты кинетических исследований реакций окислительного превращения лекарственных веществ и биологических субстратов под действием гипохлорит-ионов в условиях, наиболее адекватно моделирующих окислительные процессы в организме. В качестве модельного образца было выбрано широко применяемое в настоящее время лекарственное вещество – пентоксифиллин.

Необходимо отметить, что изучение кинетики и механизма окислительного превращения биологически активных веществ под действием гипохлорит-ионов представляет непосредственный интерес для фармацевтического анализа, так как взаимодействие изучаемых веществ и гипохлорит-ионов нередко сопровождается изменением химико-аналитических характеристик реакционной системы (например, образование окрашенного продукта), что дает возможность использовать экспериментальные кинетические результаты для разработки новых более совершенных методик аналитического контроля содержания этих веществ в присутствии близких структурных аналогов без предварительного разделения в различных объектах, в том числе в биологическом материале [33, 34].

Целью настоящего исследования является проведение кинетического анализа процесса окисления модельного лекарственного ве-

щества (пентоксифиллина) гипохлорит-ионами в условиях близких к внутренней среде организма (крови) при физиологическом значении рН (7,4) и определение подходов к выяснению механизма этой реакции и химических и кинетических функций участвующих в реакции биологически активных веществ.

## Методы

Для приготовления рабочих растворов использовали бидистиллированную воду. Рабочий раствор гипохлорита натрия (ГХ) с концентрацией  $1,35 \times 10^{-2}$  М готовили разбавлением реактива, полученного по описанной ранее методике [27]. Растворы хранили в склянках из темного стекла, концентрацию гипохлорита контролировали йодометрическим титрованием по реакции взаимодействия гипохлорита натрия с йодидом калия в среде концентрированной серной кислоты в соответствии с известной методикой [35]. Выделившийся йод оттитровывали стандартным раствором тиосульфата до исчезновения синей окраски – точки конца титрования (индикатор – крахмал).

Стандартный раствор пентоксифиллина (ПФ)  $1,0 \times 10^{-3}$  М готовили из субстанции фармакопейной чистоты и определяли концентрацию методом УФ-спектроскопии при  $\lambda=273$  нм. Остальные реактивы имели квалификацию «ч.д.а.» или подвергались дополнительной очистке.

Реакцию изучали в растворах 0,15 М фосфатного буфера при рН 7,4. Для приготовления фосфатного буфера использовали дважды перекристаллизованные из водных растворов дигидрофосфат калия ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) и гидрофосфат натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) квалификации «х.ч.». Точность установления рН растворов контролировали при помощи иономера лабораторного И-160 (производства «ЗИП», г. Гомель).

Процесс окисления проводили в стеклянном реакторе в интервале температур 273-310 К. Необходимые количества растворов ПФ, фосфатного буфера и воды (для поддержания полного объема, постоянного для всех экспериментов) помещали в реакционный сосуд и термостатировали на протяже-

нии 20-30 мин при определенной температуре с точностью  $\pm 0,1$  К для приведения в состояние теплового равновесия. Отмеренное количество раствора окислителя, который также термостатировали при той же температуре, быстро добавляли к реакционной смеси и начинали отсчет времени реакции.

Реакцию проводили при избытке  $\text{OCl}^-$  (от  $2,7 \times 10^{-3}$  до  $13,5 \times 10^{-3}$  М). Концентрация гипохлорита в реакционной системе находилась в пределах 0,03-0,06%, соответствуя таким образом терапевтической концентрации вводимого внутривенно раствора гипохлорита натрия [10]. Добавка в реакционную систему избытка фенола ( $6,4 \times 10^{-1}$  М) вызывала мгновенную остановку реакции. За кинетикой реакции следили фотометрически на спектрофотометре СФ-46 по накоплению окрашенного продукта превращения ПФ при длине волны 630 нм.

Стехиометрию реакции определяли по описанному в литературе подходу [36]. Для этого были проведены различные серии экспериментов с различными концентрациями гипохлорит-ионов и ПФ при условии  $C_{\text{OCl}^-} > C_{\text{ПФ}}$ . Стехиометрию реакции устанавливали путем приведения в состояние равновесия реакционной смеси, состоящей из  $\text{NaOCl}$  и ПФ, и определения через 24 часа после начала реакции при  $\sim 20^\circ\text{C}$  непрореагировавшего гипохлорита.

### Результаты и обсуждение

Изучение реакции окисления пентоксифиллина гипохлорит-ионами в реакционной системе показало, что в интервалах концентраций ПФ  $(1,0-9,0) \times 10^{-5}$  моль/л и  $\text{OCl}^-$   $(2,7-8,1) \times 10^{-3}$  моль/л и температурах  $0-37^\circ\text{C}$  кинетические кривые накопления продукта реакции хорошо воспроизводятся (рис. 2).

Анализ кинетических зависимостей показал, что почти при всех условиях на кинетических кривых наблюдаются два характерных участка А и Б (рис. 2 и 3). На участке А происходит быстрое накопление продукта, на участке Б наблюдается максимальный выход продукта реакции и в дальнейшем концентрация его практически не изменяется.

Изменение ионной силы в реакционной среде при добавлении различных количеств 1 М раствора  $\text{NaCl}$  практически не оказывало влияния на скорость процесса окисления (рис. 4). Влияние ионной силы на реакцию незначительно, по-видимому, вследствие того, что реакция протекает между нейтральной и заряженной частицами.

Для определения кинетического порядка реакции по субстрату и по окислителю исследовали зависимость скорости реакции окисления от концентрации пентоксифиллина и гипохлорит-ионов. Зависимость скорости реакции от концентрации ПФ (при pH 7,4, 293 К,  $[\text{OCl}^-] = 6,8 \times 10^{-3}$  моль/л) и от концентрации  $\text{OCl}^-$  (при  $[\text{ПФ}] = 5,0 \times 10^{-5}$  моль/л, pH 7,4, 293 К), представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что скорость реакции взаимодействия ПФ с гипохлорит-ионами в указанных интервалах концентраций реагирующих веществ заметно изменяется. При этом константа скорости в условиях реакции, при изменении концентрации реагентов, остается постоянной в пределах экспериментальных ошибок.

Полученные тангенсы угла наклона графической зависимости в логарифмических координатах «скорость – концентрация» для ПФ и гипохлорит-ионов близки к единице, что указывает на первый порядок реакции по обоим реагентам.

Тогда закон скорости для данной реакции описывается следующим уравнением:

$$dc/dt = k c_{\text{ПФ}} c_{\text{OCl}^-} \quad (1)$$

где  $c_{\text{ПФ}}$ ,  $c_{\text{OCl}^-}$  – концентрации ПФ и  $\text{OCl}^-$  соответственно.

Влияние температуры изучали при pH 7,4 в интервале от 273 до 310 К. Концентрации ПФ и  $\text{OCl}^-$  были равны  $5,0 \times 10^{-5}$  и  $6,8 \times 10^{-3}$  моль/л соответственно. Константа скорости изменяется с температурой по закону Аррениуса. Зависимость  $\lg k = f(1/T)$  является линейной, ее наклон равен  $-E_a/R$ . Прямая пересекается с осью Y в точке  $\lg A$  ( $R=0,998$ ). Величины A и  $E_a$  представляют собой предэкспоненциальный множитель и энергию активации соответственно:

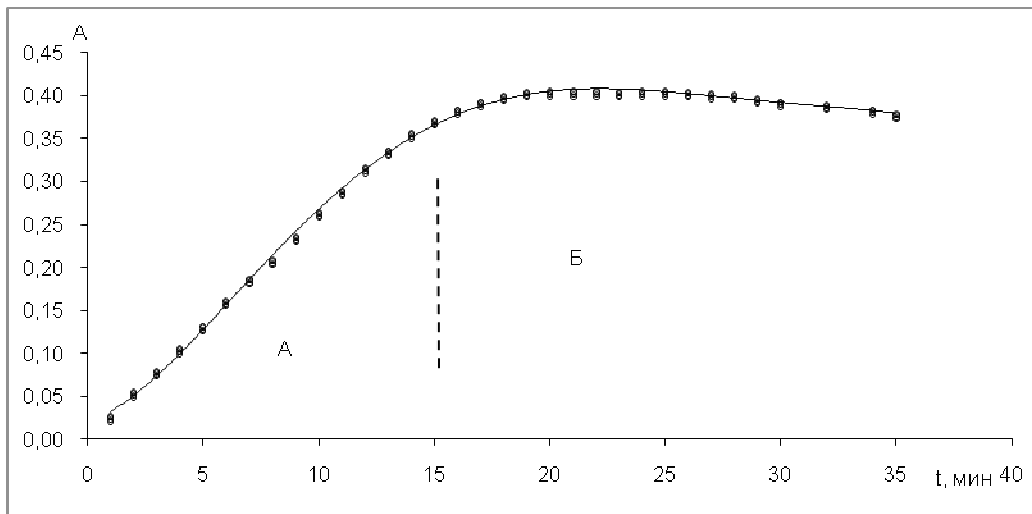


Рис. 2. Зависимость накопления продукта реакции от времени в 4-х параллельных опытах.  $T=293\text{ K}$ ,  $\text{pH } 7,4$ ,  $C_{\text{ОСГ}}=6,8 \times 10^{-3}\text{ M}$ ,  $C_{\text{ПФ}}=5,0 \times 10^{-5}\text{ M}$ .

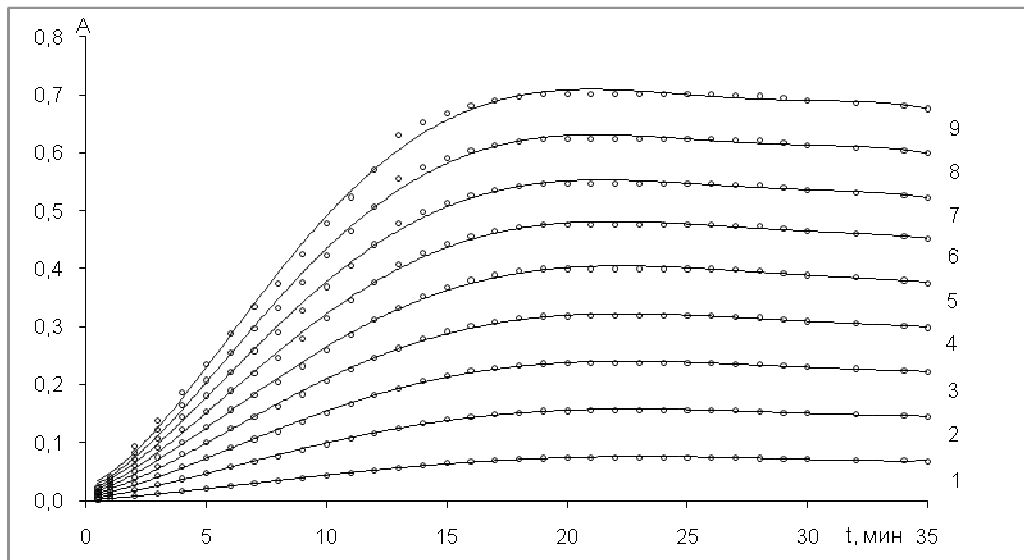


Рис. 3. Ход кинетических кривых накопления продукта реакции в зависимости от  $[\text{ПФ}]_0$ .  $[\text{ПФ}]_0$ , моль/л: 1 –  $1,0 \times 10^{-5}$ , 2 –  $2,0 \times 10^{-5}$ , 3 –  $3,0 \times 10^{-5}$ , 4 –  $4,0 \times 10^{-5}$ , 5 –  $5,0 \times 10^{-5}$ , 6 –  $6,0 \times 10^{-5}$ , 7 –  $7,0 \times 10^{-5}$ , 8 –  $8,0 \times 10^{-5}$ , 9 –  $9,0 \times 10^{-5}$ .  $T=293\text{ K}$ ,  $\text{pH } 7,4$ ,  $C_{\text{ОСГ}}=6,8 \times 10^{-3}\text{ M}$ .

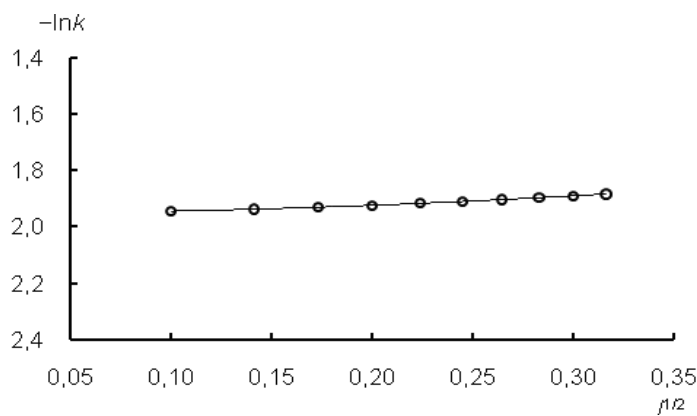


Рис. 4. Влияние ионной силы (I) на скорость окисления ПФ в присутствии гипохлорит-ионов.  $\text{pH } 7,4$ ,  $T=293\text{ K}$ ,  $C_{\text{ПФ}}=5,0 \times 10^{-5}\text{ M}$ .

Таблица 1

**Результаты зависимости скорости и константы скорости реакции  
от изменения концентрации ПФ и ОСГ при рН 7,4, Т=293 К**

[ПФ] <sub>0</sub> , моль/л	[ОСГ] <sub>0</sub> , моль/л	W, моль/(л×с)	k, л/(моль×с)
1,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	9,37×10 <sup>-9</sup>	1,39×10 <sup>-1</sup>
2,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	2,09×10 <sup>-8</sup>	1,55×10 <sup>-1</sup>
3,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	3,25×10 <sup>-8</sup>	1,60×10 <sup>-1</sup>
4,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	4,40×10 <sup>-8</sup>	1,63×10 <sup>-1</sup>
5,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	5,56×10 <sup>-8</sup>	1,65×10 <sup>-1</sup>
6,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	6,71×10 <sup>-8</sup>	1,66×10 <sup>-1</sup>
7,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	7,87×10 <sup>-8</sup>	1,67×10 <sup>-1</sup>
8,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	9,03×10 <sup>-8</sup>	1,67×10 <sup>-1</sup>
9,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	1,02×10 <sup>-7</sup>	1,68×10 <sup>-1</sup>
5,0×10 <sup>-5</sup>	1,4×10 <sup>-3</sup>	1,11×10 <sup>-8</sup>	1,64×10 <sup>-1</sup>
5,0×10 <sup>-5</sup>	2,7×10 <sup>-3</sup>	2,24×10 <sup>-8</sup>	1,66×10 <sup>-1</sup>
5,0×10 <sup>-5</sup>	4,1×10 <sup>-3</sup>	3,35×10 <sup>-8</sup>	1,65×10 <sup>-1</sup>
5,0×10 <sup>-5</sup>	5,4×10 <sup>-3</sup>	4,45×10 <sup>-8</sup>	1,65×10 <sup>-1</sup>
5,0×10 <sup>-5</sup>	6,8×10 <sup>-3</sup>	5,56×10 <sup>-8</sup>	1,65×10 <sup>-1</sup>
5,0×10 <sup>-5</sup>	8,1×10 <sup>-3</sup>	6,72×10 <sup>-8</sup>	1,66×10 <sup>-1</sup>
		k <sub>ср</sub> =(16,50±0,26)×10 <sup>-2</sup> л/(моль×с)	

Таблица 2

**Кинетические и активационные параметры реакции окисления пентоксифиллина  
гипохлорит-ионами**

Изучаемая реакция	рН	k×10 <sup>2</sup> , л / (моль×с)	E <sub>a</sub> , кДж/моль	ΔH <sup>‡</sup> , кДж/моль	-ΔS <sup>‡</sup> , Дж×моль <sup>-1</sup> ×К <sup>-1</sup>	ΔG <sup>‡</sup> , кДж/моль	Лите- ратура
ПФ+ОСГ	7,4	33,45	29,20	26,62	168,59	78,89	наст. работа

$$k=2,75 \times 10^4 \exp(-29,20/RT) \text{ л/(моль}\times\text{с)}$$

(E<sub>a</sub> выражена в кДж/моль).

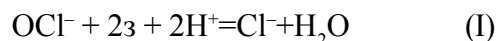
Для изучаемого окислительного процесса рассчитаны параметры активации ΔH<sup>‡</sup>, ΔS<sup>‡</sup> и ΔG<sup>‡</sup> (табл. 2).

Отрицательное значение энтропии и низкое значение предэкспоненты характерны для многих окислительных, сложных ионно-молекулярных процессов и образования промежуточных комплексов. Высокие положительные величины ΔH<sup>‡</sup> и ΔG<sup>‡</sup> свидетельствуют, что переходное состояние сильно сольватировано.

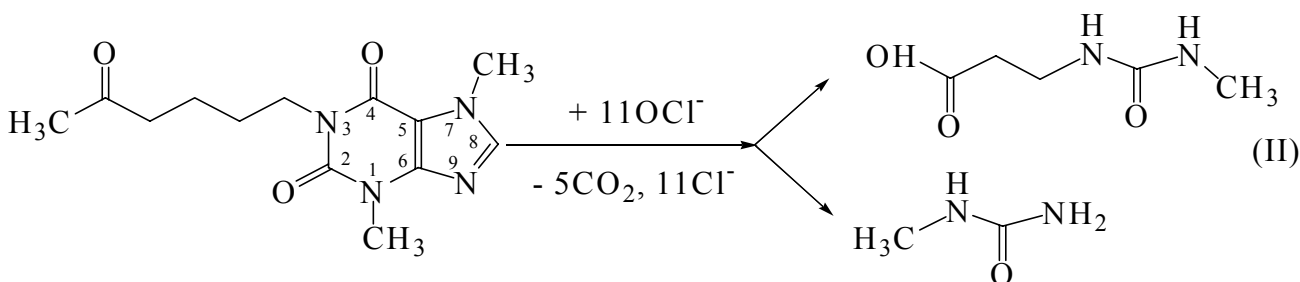
При избытке пентоксифиллина окисление останавливается на промежуточных стадиях. Наоборот, при избытке ОСГ, как и при

внутривенном введении растворов гипохлорита натрия, процесс идет до конечных сильно окисленных продуктов, таких как N-(3-карбокиспропил)-N'-метилмочевина, метилмочевина и др.

Восстановление гипохлорит-иона до хлорид-иона требует присоединения двух электронов и двух протонов. Таким образом, в согласии с проведенным экспериментом для глубокого окисления 1 моля пентоксифиллина требуется 11 молей ОСГ:

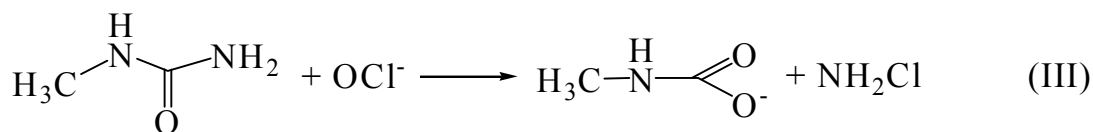


Соответственно реакция окисления пентоксифиллина под действием ОСГ ионов описывается уравнением II.



С учетом результатов эксперимента и анализа литературных данных о превращениях пуриновых оснований и ксантинпроизводных [37] механизм реакции (II) можно представить следующим образом. Первичным продуктом взаимодействия ГХ с ПФ в водной среде в слабощелочном растворе является 8-оксопентоксифиллин, который подвергается дальнейшему окислению  $OCl^-$  с образованием серии продуктов расщепления гетероциклической пуриновой системы [38].

Насыщение сопряженной  $\pi$ -электронной системы по двойной связи  $C_5=C_6$  приводит к быстрому исчезновению характерного ультрафиолетового поглощения в области  $\lambda_{max}=273$  нм. После образования 5,6-дioxипентоксифиллина происходит гидролитическое расщепление по связи  $C_5-C_6$  с образованием метилпарабановой кислоты, которая при дальнейшем окислении декарбоксилируется с образованием метилмочевины, последняя окисляется с выделением хлорамина (III):



Продукт окисления – хлорамин – определяли по интенсивности максимума поглощения в УФ-спектре при  $\lambda=244$  нм.

Хлорамин термодинамически недостаточно устойчив, его накопление, состояние химического равновесия и гидролиз могут характеризовать кривые на рисунках 2 и 3. Из рисунка 2 видно, что вначале происходит увеличение концентрации продукта, затем наблюдается равновесное «плато», после чего

концентрация продукта реакции начинает постепенно уменьшаться.

Таким образом, в эксперименте в условиях близких к внутренней среде организма (при pH 7,4 и температуре 37°C) окисление ПФ происходит довольно эффективно. Это позволяет сделать следующее заключение: в зависимости от концентрации  $OCl^-$  окисление может проходить в мягких и более жестких условиях. Проведенный эксперимент позволяет сделать вывод о том, что *in vitro* гипохлорит-ионы в апробированных в медицинской практике концентрациях (0,03–0,06 %) могут разрушать структуру пентоксифиллина, с одной стороны изменять его фармакологическую активность, с другой стороны - служить антидотом в клинической токсикологии при передозировке или отравлении лекарственными средствами, содержащими ПФ и другие производные пурина.

На основании проведенных кинетических исследований разработан способ опреде-

ления ПФ в медико-фармацевтических объектах, материал этих результатов находится в Национальном центре экспертиз интеллектуальной собственности.

### Заключение

Полученные экспериментальные результаты кинетического исследования окислительного превращения ПФ под действием гипохлорит-ионов



хлорит-ионов *in vitro* можно обобщить следующим образом:

1. Впервые изучены кинетические закономерности и предложен наиболее вероятный механизм окислительного превращения ПФ при физиологических условиях внутренней среды организма.

2. При pH 7,4 и температуре 37°C константа скорости равна  $k=33,45 \times 10^{-2} \text{ л}/(\text{моль} \times \text{с})$ .

3. Параметры активационного состояния данной реакции равны: энергия активации  $E_a=29,20 \text{ кДж/моль}$ , энтальпия активации  $\Delta H^\ddagger=26,62 \text{ кДж/моль}$ , энтропия активации  $\Delta S^\ddagger=-168,59 \text{ Дж} \times \text{моль}^{-1} \times \text{К}^{-1}$ , энергия Гиббса  $\Delta G^\ddagger=78,89 \text{ кДж/моль}$ .

4. Проведенные экспериментальные исследования и полученные кинетические результаты могут быть основой для дальнейшего изучения окислительного превращения лекарственных веществ гипохлорит-ионами, а также для использования гипохлорит-ионов в клинической токсикологии при отравлении ПФ и другими веществами.

### Литература

- Weisblatt, J. Chemical Compounds / D.E. Newton, C.B. Montney, J. Weisblatt. – Thomson Gale, 2006. – 981 p.
- Myers, R. L. The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide / R.L. Myers. – Westport: Greenwood Press, 2007. – P. 260.
- Clifford, W. – Handbook of chlorination and alternative disinfectants: 4-th edition / W. Clifford. – A Wiley-Interscience Publication, 1999. – 1659 p.
- Швецов, А.Б. Хлорные дезинфектанты и их применение в современной водоподготовке / А.Б. Швецов [и др.] // Молекулярные технологии. – 2009. – №3. – С. 98–121.
- Kettle, A.J. Assays for the chlorination activity of myeloperoxidase / A.J. Kettle, C.C. Winterbourn // Methods Enzymol. – 1994. – Vol. 233. – P. 502-512.
- Панасенко, О.М. Гипохлорит и окислительная модификация липопротеинов крови человека: дис. ... докт. биол. наук: 03.00.04 / О.М. Панасенко. – Москва: НИИ физико-химической медицины Минздрава России, 1998. – 205 с.
- Rosen, H. Methionine oxidation contributes to bacterial killing by the myeloperoxidase system of neutrophils / H. Rosen [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106, № 44. – P. 18686-18691.
- Болдырев, А.А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев // Сорос. образ. журн. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 21–28.
- Hampton, M.B. Inside the Neutrophil Phagosome: Oxidants, Myeloperoxidase, and Bacterial Killing / M.B. Hampton, A.J. Kettle, C.C. Winterbourn // BLOOD (The Journal of The American Society of Hematology). – 1998. – № 9. – P. 3007-3017.
- Федоровский, Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Пособие для последипломной подготовки врачей / Н.М. Федоровский. – М.: Медицина, 2004. – 144с.
- Петров, С.И. Применение гипохлорита натрия в клинической токсикологии: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.20 / С.И. Петров. – Москва: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2005. – 194 с.
- Сергиенко, В.И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / В.И. Сергиенко, Р. Джеллиф, И.Б. Бондарева – М.: - Издательство РАМН, 2003. – 208 с.
- Салманов, С.А. Гипохлорит натрия в лечении и профилактике почечной недостаточности ишемического и инфекционного генеза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / С.А. Салманов. – Москва, 2000. – 174 с.
- Бубнова, Л.Е. Механизмы лечебного эффекта гипохлорита натрия у больных с некоторыми формами тиреотоксикоза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Л.Е. Бубнова. – Саранск, 2004. – 118 с.
- Князев, И.О. Применение интравагинального электрофореза раствора натрия гипохлорита в реабилитации женщин репродуктивного возраста, перенесших внематочную беременность: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И.О. Князев. – Краснодар, 2007. – 158 с.
- Слободенюк, И.Ф. Опыт лечения эмпиемы плевры / И.Ф. Слободенюк [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 87-89.
- Петросян, Э.А. Влияние натрия гипохлорита на некоторые звенья гомеостаза при лечении экспериментального желчного перитонита / Э.А. Петросян [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 98–102.
- Емельянов, Д.Н. Современные медикаментозные и немедикаментозные способы лечения хронических диффузных заболеваний печени / Д.Н. Емельянов [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2005. – Т.15, №.3. – С. 56–58.
- Щупак, А.Ю. Оценка эффективности комплексной терапии токсического гепатита вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов / А.Ю. Щупак [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 58-63.
- Маркина, В.М. Оценка влияния экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови с гипохлоритом натрия на динамику воспалительного процесса в бронхиальной системе больных хроническим обструктивным бронхитом / В.М. Маркина, С.М. Юдина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 2. – С. 102–105.
- Хейдоров, В.П. Применение фенолгипохлоритной

- реакции для фотоэлектроколориметрического определения соединений группы пурина: дис. ... канд. фарм. наук: 792 / В.П. Хейдоров. – Москва: 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, 1971. – 171 с.
22. Хейдоров, В.П. Исследование кинетики реакций образования соединений индофенолового типа и использование их в фармацевтическом анализе: дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / В.П. Хейдоров. – Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 1993. – 441 с.
23. Ершов, Ю.А. Кинетика и термодинамика реакции N-хлорбензолсульфонамида натрия с 1,3-диметилксантином / Ю.А. Ершов, В.П. Хейдоров, Н.Н. Мушкваров // Кинет. и катализ. – 1989. – Т. 30, № 1. – С. 38–43.
24. Хейдоров, В.П. Кинетика и механизм реакции в системе теofilлин-хлорамин-тимол / В.П. Хейдоров, Ю.А. Ершов, В.А. Поленов // Кинет. и катализ. – 1991. – Т. 32, № 5. – С. 1067–1072.
25. Kheidorov, V.P. The kinetics of the reaction between methyluracil and sodium hypochlorite / V.P. Kheidorov, Yu.A. Ershov, O. A. Zhabkina // Russian Journal of Physical Chemistry A, Focus on Chemistry. – 2003. – Vol. 77, № 4. – P. 571–574.
26. Kheidorov, V.P. The kinetics of pentoxyl oxidation by hypochlorite ions / V.P. Kheidorov, Yu.A. Ershov, O. A. Zhabkina // Russian Journal of Physical Chemistry A, Focus on Chemistry. – 2006. – Vol. 80, № 3. – P. 353–356.
27. Kheidorov, V.P. Oxidation of 1,3,7-trimethylxanthine by hypochlorite ion / V.P. Kheidorov [et al.] // Russian Journal of Physical Chemistry A, Focus on Chemistry. – 2011. – Vol. 85, № 8. – P. 1358–1362.
28. Nakamura, M. Reactions of 1-Methyl-2-Mercaptoimidazole with Hypochlorous Acid and Superoxide / M. Nakamura, N. Shishido, H. Akutsu // Jpn. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 57. – P. S34–S35.
29. Lai, W.G. Metabolism of Trimethoprim to a Reactive Iminoquinone Methide by Activated Human Neutrophils and Hepatic Microsomes / W.G. Lai, N. Zahid, J.P. Uetrech // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 291. – P. 292–299.
30. Lu, W. Possible bioactivation pathways of lamotrigine / W. Lu, J.P. Uetrech // Drug Metab. Dispos. – 2007. – Vol. 35, № 7. – P. 1050–1056.
31. Jerlich, A. Kinetics of tryptophan oxidation in plasma lipoproteins by myeloperoxidase-generated HOCl / A. Jerlich [et al.] // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 267, № 13. – P. 4137–4143.
32. Hawkins, C.L. Hypochlorite-induced oxidation of amino acids, peptides and proteins / C.L. Hawkins, D.I. Pattison, M.J. Davies // Amino Acids. – 2003. – Vol. 25. – P. 259–274.
33. Чалый, Г.Ю. Изучение кинетики окисления лекарственных веществ для целей фармацевтического анализа / Г.Ю. Чалый, О.В. Титорович, В.П. Хейдоров // Вестник фармации. – 2009. – № 4. – С. 39–45.
34. Carreto, M.L. Simultaneous spectrophotometric determination of o-cresol and m-cresol in urine by use of the kinetic wavelength-pair method / M.L. Carreto [et al.] // Analyst. – 1996. – Vol. 121, № 11. – P. 1647–1652.
35. Алексеев, В.Н. Количественный анализ / В.Н. Алексеев – М.: «Химия», 1972. – 504 с.
36. Катре, Й.Р. Кинетика и механизм окисления L-аланина N-бромфталимидом в присутствии додецилсульфата натрия / Й.Р. Катре, Г.К. Джоши, А.К. Сингх // Кинет. и катализ. – 2009. – Т. 50, № 3. – С. 386–396.
37. Adams, R. The biochemistry of nucleic acids / R. Adams, J. Knowler, D. Leader – L., N.–Y.: Chapman and Hall, 1986. – 526 p.
38. Eicher, T. The chemistry of heterocycles. Structures, reactions, synthesis, and applications / T. Eicher, H.S. Hauptmann. – Wiley–VCH, 2003. – 571 p.

Поступила 06.07.2011 г.  
Принята в печать 02.09.2011 г.