

## **Antimutageno djelovanje vitamina C na oksidacijske promjene uzrokovane kinolonima**

### **Sažetak**

Kinoloni su antibiotici širokog spektra koji djeluju na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije. Stvaraju reaktivne metabolite kisika što mogu oštetiti strukturu stanica i time narušiti zdravlje ljudi. Da bi se taj rizik smanjio, koristi se vitamin C koji međutim može imati i suprotno djelovanje: u prisutnosti dvovalentnih iona metala potiče Fentonovu reakciju, što dovodi do stvaranja hidroksil radikala ( $\text{HO}^\cdot$ ) koji oštećuju stanicu. Svrha je ovoga rada utvrditi antioksidativna i prooksidativna svojstva vitamina C ispitivanjem njegova utjecaja na peroksidaciju lipida i mutagenezu induciranu kinolonima poput nalidiksinske kiseline i norfloksacina iz soja bakterije *Salmonella typhimurium* TA102. Mutagenost je procijenjena Amesovim testom, a rezultati su izraženi kao broj revertanata histidin<sup>+</sup>/ng kinolona. Peroksidacija lipida mjerena je reakcijom produkata s tiobarbiturnom kiselinom, te izražena kao  $\mu\text{mol malonaldehida}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ . Istražen je utjecaj različitih koncentracija nalidiksinske kiseline (10-1000 ng) ili norfloksacina (7-700 ng) na bakteriju *S. typhimurium* TA102 pomoću mješavine S9 (homogenat jetre štakora tretiranih arochlorom 1254), 10-1000  $\mu\text{g}$  vitamina C i 0,1 mM  $\text{FeCl}_3$  ili etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA). Najmanje koncentracije norfloksacina i nalidiksinske kiseline, potrebne za inhibiciju 25 uropatogenih sojeva bakterije *Escherichia coli*, određene su metodom na agaru u prisutnosti vitamina C. Vitamin C (1 mg) uz 0,1 mM  $\text{FeCl}_3$  imao je prooksidativno djelovanje u mješavini S9, pospješio je peroksidaciju lipida uzrokovanu norfloksacinom ili nalidiksinskom kiselinom, te pojačao mutagenost oba kinolona. Stvaranje kelatnog kompleksa iona metala s EDTA potaknulo je antimutageno i antioksidativno djelovanje vitamina C, te smanjilo mutageno i lipoperoksidacijsko djelovanje norfloksacina i nalidiksinske kiseline. Dodatak vitamina C nije smanjio minimalnu koncentraciju nalidiksinske kiseline i norfloksacina *in vitro*, potrebnu za inhibiciju 25 uropatogenih sojeva bakterije *E. coli*. Antimutageno i antioksidativno djelovanje vitamina C bilo je osobito izraženo kada je soj bakterije *Salmonella* izložen djelovanju norfloksacina ili nalidiksinske kiseline u prisutnosti EDTA. Zajedno s  $\text{FeCl}_3$  vitamin C je ubrzao stvaranje reaktivnih metabolita kisika, pojačavajući time mutageno djelovanje kinolona te proizvodnju malondialdehida peroksidacijom lipida u membrani bakterija. Uporaba kinolona u

kombinaciji s vitaminom C i dvovalentnim kationima pri liječenju bolesti mogla bi pokrenuti Fentonovu reakciju s norfloksacinom i nalidiksičnom kiselinom. Međutim, rezultati autora pokazuju da bi se vitamin C, pravilnom primjenom, mogao upotrijebiti kako bi se smanjila opasnost od genotoksičnog djelovanja tih lijekova.