

УДК 616.15-018.5-092.9-099:543.395

*І.Г. Максимова**Харківський національний медичний університет***ВПЛИВ СУМІШЕЙ ІМІДАЗОЛІНІВ НА ЕЛЕКТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ  
МЕМБРАН КЛІТИН КРОВІ ЩУРІВ**

Електрофізичним методом визначено електричні параметри мембран клітин крові щурів на 30-ту добу впливу промислових хімічних забруднювачів довкілля – сумішей імідазолінів для всебічного розкриття біохімічних механізмів мембранотропної дії. Суміші імідазолінів з алкільними радикалами  $C_{7-9}$  і  $C_{9-15}$  у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> викликають зниження електричної ємності та активного опору клітинних мембран. Тривала інтоксикація організму щурів сумішами імідазолінів більш суттєво змінює електричну ємність, ніж активний опір, що може бути пов'язане з додатковою поляризацією головок ліпідів у бішарі мембран клітин крові. Виявлені зміни є однією з патогенетичних ланок біохімічних механізмів мембранотропної дії сумішей імідазолінів, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

**Ключові слова:** суміші імідазолінів, щури, клітинні мембрани, електрична ємність, електричний опір.

Однією з центральних проблем сучасної медицини є розкриття біохімічних механізмів розвитку патологічних процесів при дії на організм ксенобіотиків [1, 2]. До числа останніх відносяться суміші імідазолінів, які за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови молекул належать до групи катіонних поверхнево-активних речовин [3–5]. Як відомо, перш ніж потрапити в органи, тканини та клітини організму, ксенобіотики взаємодіють з клітинними мембранами, викликаючи різного роду біологічні ефекти. У цьому зв'язку першочерговим завданням при розкритті механізмів їх дії є оцінка впливу на первинні мішені їх атаки – клітинні мембрани. Слід відзначити, що значним пошкодженням піддаються, перш за все, мембрани клітин крові, які останнім часом розглядають як універсальні моделі для вивчення мембранотропних ефектів ксенобіотиків.

Мембранотропні ефекти сумішей імідазолінів, дані щодо їх впливу на електричні параметри мембран клітин крові за умови, що вплив на організм довготривалий, вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного розкриття механізмів дії та розроблення засобів їх корекції. З точки зору електричних властивостей зразки крові можна розглядати як комплексну трирівневу макроструктуру, електрична провідність якої

визначається на 70 % присутніми в плазмі крові солями (перший рівень), на 25 % – білками плазми (другий рівень) та на 5 % – клітинами крові (третій рівень) [6]. Таку макроструктуру можна представляти як паралельний ланцюг з ємності та резистора (опору) і використовувати для опису моделей біологічних об'єктів. Особливістю такої моделі є те, що її діелектричні (ізоляційні) властивості визначаються саме третім, клітинним (фактично мембранним) рівнем, а іонна провідність – першим (сольовим) і другим (білковим) рівнями.

Метою роботи було визначення ємності й опору мембран клітин крові щурів за умов тривалої дії імідазолінвмісних органічних сумішей у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

**Матеріал і методи.** У роботі використано зразки сумішей імідазолінів з алкільними радикалами  $C_{7-9}$  (СІМ7–9) і  $C_{9-15}$  (СІМ9–15). Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG масою 180–220 г. Утримання і маніпуляції над тваринами виконували відповідно до основних принципів у сфері біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами сумішей щоденно одноразово протягом 30 діб у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Середньолетальні дози (ДЛ<sub>50</sub>) становили: для СІМ7–9 – 1,8 г/кг; СІМ9–15 – 5,0 г/кг

© І.Г. Максимова, 2016

маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Зразки крові досліджували через 30 діб після початку експерименту. В кожній групі було по 15 тварин. Тварин декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію. Для вимірювання ємності і активного опору зразка крові використовували міст змінного струму на частоті 1 кГц, який реалізує метод порівняння зі зразковими ємністю та опором [6]. Підключення здійснювали каліброваними проводами, з'єднуючими титанові пластини плоского конденсатора, між якими знаходилася досліджувана кров. Клітини крові виконували функції діелектрика. Площа пластин такого конденсатора і відстань між ними забезпечували об'єм крові, що дорівнював 6 см<sup>3</sup>. Оскільки ємність конденсатора з плоскими пластинами дорівнює  $C = \epsilon_0 \epsilon S/d$ , де  $\epsilon_0$  – електрична постійна;  $\epsilon$  – відносна діелектрична проникність діелектрика,  $S = \text{const}$ ,  $d = \text{const}$ , то будь-яка зміна  $\epsilon$  лінійно пов'язана зі зміною ємності.

Отримані цифрові дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента та критерію Манна–Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** На 30-ту добу дії СІМ7-9 та СІМ9-15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> спостерігалася погіршення діелектричних властивостей мембран клітин крові щурів, яке виражалася через статистично значуще ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем зниження ємності відповідно на 19 і 15 % (таблиця).

тично значущим порівняно з контролем зменшенням активного опору для СІМ7–9 та СІМ9–15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> відповідно на 8 і 7 % ( $p < 0,001$  і  $p = 0,006$ ), таблиця. Вплив СІМ7–9 у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводив до зниження ( $p = 0,007$ ) опору лише на 6 %. Що стосується СІМ9–15 у цій дозі, то зменшення показника було статистично недостовірним ( $p = 0,13$ ).

Слід зазначити, що відносна зміна діелектричної проникності (співвідношення різниці між контрольним значенням ємності і дослідним до контрольного, помножене на 100 %) за умов впливу СІМ7–9 та СІМ9–15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> становило відповідно 19,2 та 6,1 %, а у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> – 13,2 та 11,2 %. Відносна зміна активного опору мембран клітин крові щурів при дії СІМ7–9 та СІМ9–15 становила відповідно 10,5 та 5,9 % у випадку дози 1/10 ДЛ<sub>50</sub>; 5,9 та 3,2 % – у випадку дози 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Ці розрахунки переконливо свідчать про те, що тривалий пероральний вплив сумішей імідазолінів більш суттєво погіршує електричну ємність мембран клітин крові щурів, ніж активний опір. Зниження електричної ємності може бути пов'язано з додатковою поляризацією головок ліпідів у бішарі мембран клітин крові. Така деполіаризація, за даними [7], є цілком можливою, оскільки рідинно-кристалічна структура ліпідів припускає появу п'єзоефекту внаслідок структурного зміщення, скручування або конформаційної деформації подібних мембранних молекул [8]. На цьому тлі незначне зростання іонної провідності мембран клітин крові за умов дії досліджуваних сумішей, можливо, пов'язано

*Електричні параметри мембран клітин крові у щурів на 30-ту добу впливу сумішей імідазолінів в дозі ДЛ<sub>50</sub> (n=15; Me [25%; 75%] або M±s)*

Показник	Контроль	СІМ7–9		СІМ9–15	
		1/10	1/100	1/10	1/100
Електрична ємність, пФ	46,3 [44,8; 49,5]	37,4±4,12 p<0,001	38,6 [36,6; 42,8] p<0,001	39,2±3,88 p<0,001	40,3 [38,3; 45,5] p=0,004
Опір, Ом	335,2 [316,3; 349,4]	308,1 [267,2; 329,4] p<0,001	315,0±19,54 p=0,007	310,4 [290,4; 335,6] p=0,006	325,3 [314,2; 337,2] p=0,13

*Примітка.* p – рівень значущості порівняно з контролем.

Така сама динаміка змін цього параметра, але менш виразна, визначалася й для дози 1/100 ДЛ<sub>50</sub>: зниження становило 17 % для СІМ7-9 ( $p < 0,001$ ) та 13 % для СІМ9-15 ( $p = 0,004$ ).

Тривала дія сумішей імідазолінів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> супроводжувалася також підвищенням іонної провідності мембран клітин крові щурів. Це підтверджувалося статис-

з хімічним «струшуванням» позитивних іонів з адсорбційного шару мембран. У цілому виявлене порушення електричних параметрів мембран клітин крові щурів при тривалій дії органічних сумішей імідазолінів є фактором ризику змін ефектів поверхневого натягу, параметрів силового поля та електростатичного потенціалу, які спряжені з флуктуацією пи-

томої площі 1 товщиною мембрани, що неминуче призводить до їх структурно-функціональних порушень.

#### Висновки

1. Суміші імідазолінів на 30-ту добу дії у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> сприяють погіршенню електричних параметрів мембран клітин крові щурів, що підтверджується зниженням їх електричної ємності й активного опору.

2. Тривала інтоксикація організму щурів сумішами імідазолінів більш суттєво погіршує електричну ємність, ніж активний опір, що пов'язане з додатковою поляризацією головок ліпідів у бішарі мембран клітин крові щурів.

3. Виявлене зниження електричної ємності й активного опору клітинних мембран

в організмі щурів за умов тривалого впливу сумішей імідазолінів є суттєвою причиною виникнення в них структурно-функціональних розладів.

4. Зміни електричних параметрів клітинних мембран є однією з патогенетичних ланок біохімічних механізмів мембранотропної дії суміші імідазолінів, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

**Перспективи подальших досліджень.** Погіршення електричних параметрів клітинних мембран за умов тривалого впливу суміші імідазолінів може стати причиною порушення їх в'язкості, іонної проникності, ліпід-ліпідних та ліпід-білкових взаємодій, що є предметом наступного етапу досліджень.

#### Література

1. Аманжол И.А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И.А. Аманжол, З.Т. Мухаметжанова, Д.С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.

2. Ксенобіотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / Б.О. Цудзевич, О.Б. Столяр, І.В. Калініна, В.Г. Юкало. – Тернопіль: Видавництво ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.

3. Vajpai D. Fatty imidazolines, chemistry, synthesis, properties and their industrial application / D. Vajpai, V.K. Tyagi // J. Oleo Science. – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 319–329.

4. Эколого-гигиеническая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов / В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, С.А. Стеценко и др.; под ред. В.И. Жукова. – Харьков: Торнадо, 2000. – 180 с.

5. Tyagi R. Imidazoline and its derivatives: an overview / R. Tyagi, V.K. Tyagi, S.K. Pandey // J. Oleo Science. – 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 211–222.

6. Изменения электрических параметров клеточных мембран биологических тканей при механических факторных влияниях / В.В. Бойко, П.Н. Замятин, В.И. Жуков и др. // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 5 (56). – С. 9–12.

7. Meyer B. Robert. Piezoelectric effects in liquid crystals / B. Meyer Robert // Physical review letters. – 1969. – Vol. 22, № 18. – P. 212–215.

8. Динамика деформационных трансформаций внутриклеточных мембран при экспериментальном моделировании травматических повреждений печени крыс / В.В. Бойко, П.Н. Замятин, О.Ф. Невзоров и др. // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 3 (60). – С. 61–66.

#### И.Г. Максимова

#### ВЛИЯНИЕ СМЕСЕЙ ИМИДАЗОЛИНОВ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МЕМБРАН КЛЕТОК КРОВИ КРЫС

Электрофизическим методом определены электрические параметры мембран клеток крови крыс на 30-е сутки влияния промышленных химических загрязнителей окружающей среды – смесей имидазолинов для всестороннего раскрытия биохимических механизмов их мембранотропного действия. Смесей имидазолинов с алкильными радикалами C<sub>7-9</sub> и C<sub>9-15</sub> в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> вызывают снижение электрической емкости и активного сопротивления клеточных мембран. Длительная интоксикация организма крыс смесями имидазолинов более существенно изменяет электрическую емкость, чем активное сопротивление, что может быть связано с дополнительной поляризацией головок липидов в бислое мембран клеток крови. Выявленные изменения являются одним из патогенетических звеньев биохимических механизмов мембранотропного действия смесей имидазолинов, что необходимо учитывать при разработке способов их коррекции.

**Ключевые слова:** смеси имидазолинов, крысы, клеточные мембраны, электрическая емкость, электрическое сопротивление.

**I.G. Maksimova**

**INFLUENCE OF IMIDAZOLINE MIXTURES ON ELECTRICAL PARAMETERS OF MEMBRANES OF RATS' BLOOD CELLS**

Electrical parameters of cell membranes of the rats' blood on the 30th day of intake of the the industrial chemical pollutants of the environment – imidazolines mixtures were studied with the help of electrophysical method. This was essential for the full disclosure of the biochemical mechanisms of their membranotropic action. Imidazolines mixtures with alkyl radicals S<sub>7-9</sub> and S<sub>9-15</sub> in doses 1/100 1/10 DL<sub>50</sub> decrease a permittance and active resistance of cell membranes. Long-term intoxication of rats by imidazolines significantly changes the capacitance that can be linking with more polarization of lipids in bilayer of blood's cell membrane. This changes are one of the pathogenetic links of biochemical mechanisms of imidazoline compounds action that are necessary to take into account during the working of methods of their correction.

**Key words:** *mixture of imidazolines, rats, cell membrane, permittance, electrical resistance.*

*Поступила 11.02.16*