

К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В МОНИТОРИНГЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ АНАЛИЗА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КСЕНОБИОТИКОВ

© 2010 Е.С. Селезнева, Е.И. Теньгаев

Самарский государственный университет

Поступила в редакцию 28.04.2010

Выявлена связь между биологической активностью (токсичность, цитотоксичность и мутагенность) и липофильностью, величинами энергии гидратации и дипольного момента 38 гетероциклических азолов для *Allium sera*, что свидетельствует о необходимости использования в мониторинге ксенобиотиков анализа их физико-химических параметров.

Ключевые слова: *Allium sera*, токсичность, цитотоксичность, мутагенность, гетероциклические азолы

Высокая биологическая активность природных гетероциклических азолов послужила причиной использования их синтетических аналогов в качестве пестицидов и фармакологических препаратов [1, 2]. Большинство из синтезированных веществ обладает различными побочными действиями. Особенно опасны отдаленные последствия производимые антропогенными азолами. Вмешательство их в природные экосистемы приводит к исчезновению видов, неустойчивых к их действию и широкому распространению устойчивых, что может стать причиной возникновения эпидемий и эпизоотий. Необходимы мониторинговые исследования, включающие анализ связей между структурой соединений и биологическими ответами вызываемыми ими. Ранее проведенные нами исследования показали что влияние гетероциклических азолов на метаболизм растений, выражающееся в ингибировании ростовых процессов цито- и генотоксичности зависит от их строения и наличия в молекуле высоко активных химических групп. Для того чтобы выявить, какие из физико-химических параметров являются наиболее значимыми в развитии негативного ответа, мы провели ряд корреляционных анализов. Результаты исследований представлены ниже.

Материалы и методы. Исследовали 38 соединений производных имидазола, триазола, бензимидазола, бензотриазола и индола, отличающихся высокоактивными химическими группами. Биологическую активность оценивали по влиянию исследуемых соединений на всхожесть семян *Allium sera*, длину корней относительно контроля на пятый день

роста, на пролиферативную активность (изменение величины митотического индекса) и по способности индуцировать хромосомные aberrации в клетках корневой меристемы. Были использованы методы корреляционного и регрессионного анализа, с помощью которых оценивали связь между биологической активностью и физико-химическими параметрами. С помощью автоматизированного пакета анализа химических соединений «HyperChem» рассчитывались следующие физико-химические параметры: молекулярный вес, молекулярный объем, величина суммарного дипольного момента, величина энергии гидратации и липофильность.

Результаты и обсуждения. Первичная попытка провести анализ связи между физико-химическими параметрами гетероциклических азолов и их биологической активностью показала невозможность включить все исследуемые соединения в один корреляционный ряд. Причина отсутствия корреляции связана со специфичностью действия синтезированных веществ на объект исследования и с различиями в метаболизме, которому подвергаются гетероциклические азолы разных групп. Поэтому мы исследовали связь между физико-химическими свойствами различных групп азолов и их биологической активностью. В ходе исследований была выявлена корреляция между всхожестью семян *Allium sera* и величиной липофильности для всех групп исследуемых соединений (кроме триазолов). Данный параметр может использоваться для проведения мониторинговых исследований токсичности ксенобиотиков, т.к.

позволяет с высокой степенью прогнозировать негативное воздействие на экологическую систему. Коэффициент корреляции для производных имидазола был отрицательным и чаще всего нелинейным ($r=-0,77$; $p<0,01$). Для группы триазола и его производных связь между всхожестью и липофильностью была слабой ($r=0,35$). Однако для сульфурильного ряда триазола и имидазола корреляция между всхожестью и липофильностью является линейной и положительной ($r=0,74$; $p<0,05$). Для девятичленных гетероциклических соединений, производных индола, бензимидазола и бензотриазола, корреляция между липофильностью и всхожестью семян, подвергнутых воздействию этих соединений, носит отрицательный нелинейный характер (рис. 1). Величина коэффициента корреляции между липофильностью и всхожестью семян меняется от $-0,64$ ($p<0,05$) до $-0,91$ ($p<0,01$) в зависимости от группы и концентрации анализируемых веществ.

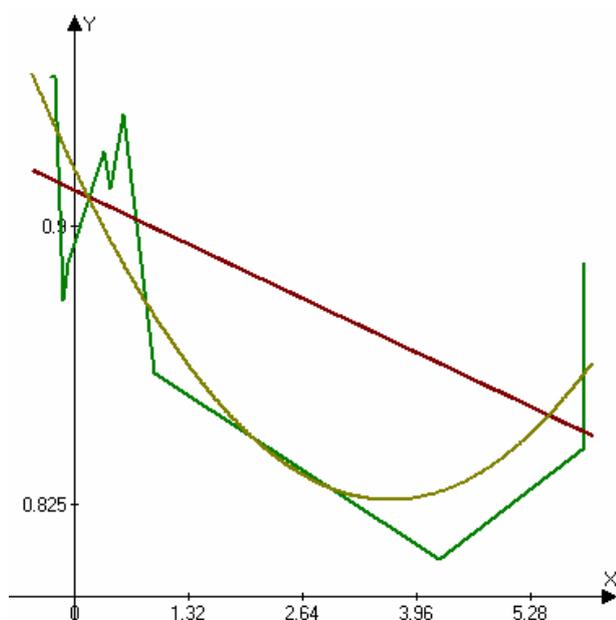


Рис. 1. Зависимость всхожести семян лука от липофильности ряда девятичленных гетероциклических азолов в концентрации $0,001$ мг/мл

(ось X – липофильность, ось Y – всхожесть в долях, ломаная линия – экспериментальные данные, прямая линия – линейная аппроксимация, кривая – параболическая аппроксимация).

Для триазолидов влиянием на всхожесть обладают молекулярная масса ($r=0,90$; $p<0,01$) и величина молекулярного объема ($r=0,83$ $p<0,01$). Обнаружена отрицательная линейная корреляция между всхожестью семян лука и величиной энергии гидратации девятичленных гетероциклических азолов. Коэффициент

корреляции колебался от $-0,77$ до $-0,99$ ($0,05<p<0,01$).

Определяющим физико-химическим параметром в способности гетероциклических азолов ингибировать рост корней является величина энергии гидратации, за исключением имидазолидов (у них определяющим была величина липофильности). Выявленная достоверная отрицательная нелинейная корреляция между величиной энергии гидратации и длиной корней относительно контроля лежит в интервале от $-0,77$ до $-0,81$ ($p<0,05$) (рис. 2).

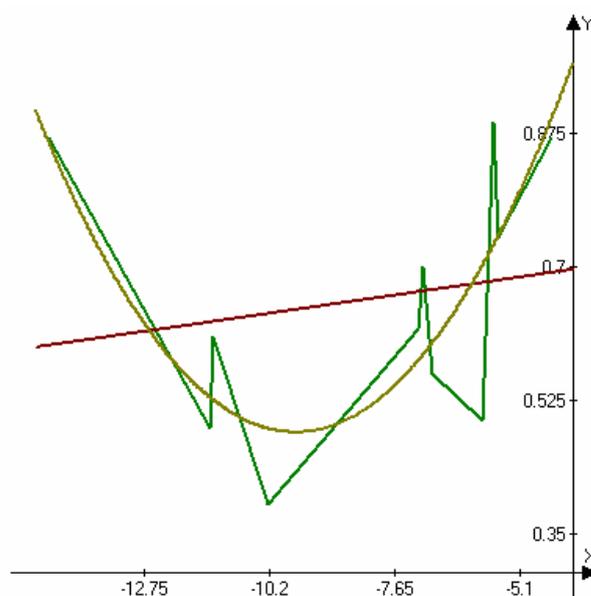


Рис. 2. Зависимость длины корней лука относительно контроля от энергии гидратации ряда девятичленных гетероциклических азолов в концентрации $0,001$ мг/мл (ось X – величина энергии гидратации, ось Y – длина относительно контроля, ломаная линия – экспериментальные данные, прямая линия – линейная аппроксимация, кривая – параболическая аппроксимация)

Обнаруженные корреляции между физико-химическими параметрами гетероциклических азолов и их токсичностью для *Allium sera* свидетельствуют о том, что развитие токсического ответа зависит от скорости, с которой соединения абсорбируются на семенной коже, и способности проникать внутрь семян, преодолевая различные мембранные преграды. Подобные корреляции были выявлены многими авторами при исследовании зависимости токсичности у животных от физико-химических параметров других веществ. Например, в экспериментах по определению чувствительности кожи человека к различным токсикантам показана линейная зависимость между токсическим ответом и такими параметрами, как липофильность и

молекулярный вес [5, 6]. Значимость параметров, ответственных за проведение азолов через мембраны, наиболее ярко выражена в исследовании такого ответа, как способность ингибировать пролиферативную активность клеток корневой меристемы, что является показателем цитотоксичности.

Мы предположили, что пятичленные и девятичленные гетероциклы используют различные пути попадания внутрь клеток, используя как рецепторные системы, так и свою способность растворяться в мембранах. Проведенный корреляционный анализ показал, что для всех имидазолидов определяющим в ингибировании пролиферативной активности является липофильность, а для производных триазола и сульфурильных производных имидазола и триазола существенное влияние оказывает величина суммарного дипольного момента. Коэффициент корреляции между величиной митотического индекса и липофильностью колеблется от 0,77 ($p < 0,05$) до 0,83 ($p < 0,01$) и носит положительный нелинейный характер. Коэффициент корреляции между величиной митотического индекса и величиной суммарного дипольного момента составляет от 0,77 ($p < 0,05$) до 0,88 ($p < 0,01$) и так же носит положительный нелинейный характер. Полученные зависимости свидетельствуют в пользу предложенной гипотезы о существовании двух путей проникновения данных соединений внутрь клетки.

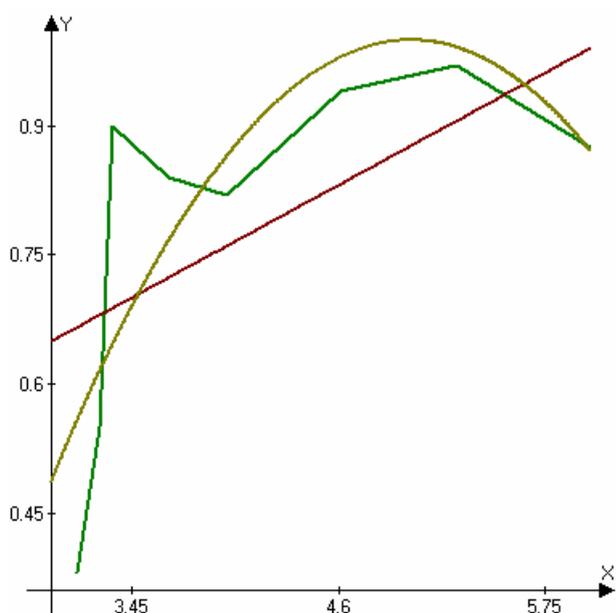


Рис 3. Зависимость величины митотического индекса от дипольного момента ряда сульфурильных производных бензимидазола и бензотриазола

(ось X — величина дипольного момента, ось Y — величина митотического индекса, ломаная линия — экспериментальные данные, прямая линия — линейная аппроксимация, кривая — параболическая аппроксимация).

Для сульфурильных производных бензимидазола и бензотриазола дипольный момент является основным физико-химическим показателем, определяющим влияние на пролиферативную активность клеток корневой меристемы (коэффициент корреляции «г» колеблется в зависимости от используемой концентрации от 0,69 $p < 0,05$ до 0,81 $p < 0,01$) (рис. 3).

Для производных индола нам не удалось выявить однозначного влияния какого-либо параметра. Это может свидетельствовать в пользу гипотезы об использовании синтетическими индолами описанных природных ауксиновых рецепторов [3]. Дополнительным доказательством является тот факт, что микро воздействие синтетическими индолами (по аналогии с фитогормонами) стимулирует пролиферативную активность, а в высоких концентрациях ингибирует. Бензимидазолиды и бензотриазолиды во всех концентрациях выступают как ингибиторы пролиферативной активности [4]. Число хромосомных аберраций чаще нелинейно коррелирует с величиной дипольного момента для пятичленных гетероциклических соединений ($r = 0,74$ $p < 0,05$) (рис. 4), а для всех девятичленных гетероциклов — с липофильностью ($r = 0,69$ $p < 0,05$). Цитогенетическая активность только группы безимидазолидов положительно и нелинейно коррелирует с энергией гидратации (r от 0,69 до 0,81 $p < 0,05$).

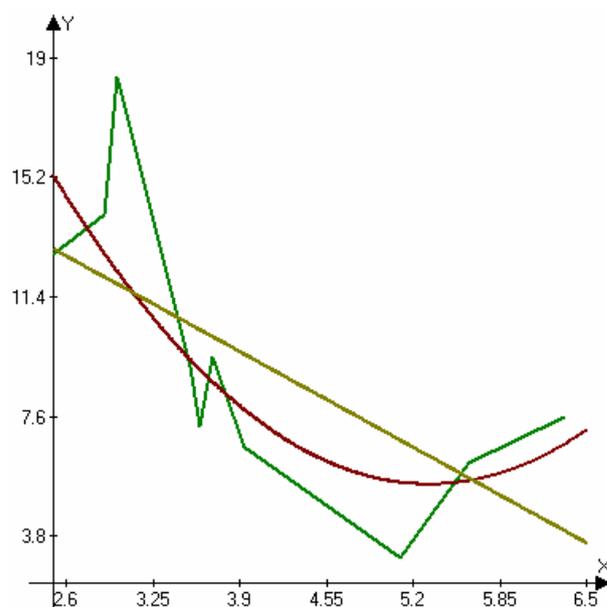


Рис 4. Зависимость хромосомных аберраций от дипольного момента для соединений имидазольного ряда в концентрации 0,001 мг/мл

(ось X — дипольный момент, ось Y — хромосомные аберрации; ломаная линия — экспериментальные данные, прямая линия — линейная аппроксимация, кривая — параболическая аппроксимация)

Выводы: можно утверждать, что биологическая активность гетероциклических азолов коррелирует с отдельными физико-химическими параметрами. Общая токсичность соединений для растений коррелирует с величинами липофильности и энергии гидратации, цитотоксичность – с липофильностью и дипольным моментом, а мутагенность – с величинами энергии гидратации и дипольного момента. Именно поэтому при мониторинговых исследованиях необходим анализ физико-химических параметров ксенобиотиков, таких как липофильность, энергия гидратации и дипольный момент.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Машиковский, М.Д.* Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 736 с.
2. *Мельников, И.Н.* Пестициды, химия, технология и применение. – М.: Химия, 1987. – 721 с.
3. *Романов, Г.А.* Рецепторы фитогормонов. // Физиология растений. – Т.49. - №4. – С. 615-625.
4. *Селезнева, Е.С.* Проблемы экологической опасности производных бензимидазола и бензотриазола. // Экология и промышленность России. – 2007, ноябрь. – С. 25-27.
5. *Flynn, G.L.* Physicochemical determinants of skin absorption / *T.R. Gerrity, C.J. Henry eds.* Principles of route-to-route extrapolation for risk assessment. – New York: Elsevier Science, 1990. – P. 93-127.
6. *Potts, R.O.* Predicting skin permeability / *R.O. Potts, R.H. Guy* // *Pharm. Res.* – 1992. – V.9. – P.663-669

TO THE QUESTION ON USE IN ENVIRONMENTAL MONITORING THE ANALYSIS OF PHYSICAL AND CHEMICAL PARAMETERS OF XENOBIOTICS

© 2010 E.S. Selezneva, E.I. Tengaev

Samara State University

Connection between biological activity (toxicity, cytotoxicity and mutagenicity) and lipophilicity, magnitudes of hydration energy and dipole moment of 38 heterocyclic azoles for *Allium cepa* is revealed, that testifies to necessity of use for xenobiotic monitoring the analysis of their physical and chemical parameters.

Key words: *Allium cepa*, toxicity, cytotoxicity, mutagenicity, heterocyclic azoles

Ekaterina Selezneva, Candidate of Biology, Associate Professor at the Zoology, Genetics and Common Ecology Department. E-mail: catana7@yandex.ru
Evgeniy Tengaev, Candidate of Biology, Associate Professor at the Zoology, Genetics and Common Ecology Department. E-mail: tenev@ssu.samara.ru