

А. И. Варакин (к.х.н., докторант)<sup>1</sup>, Ю. В. Серянов (д.х.н., проф.)<sup>2</sup>,  
Н. В. Архипова (д.х.н., проф.)<sup>3</sup>

## Электрохимические аспекты процессов ускорения переноса анионов антибиотиков через мембрану под воздействием акустического поля

Саратовский государственный технический университет,

<sup>1</sup>кафедра «Технология электрохимических производств»,

<sup>2</sup>кафедра «Материаловедение и высокоэффективные способы обработки»

<sup>3</sup>кафедра «Общая химия»

410054, Саратов, Политехническая, 77, тел. (8452) 438010, e-mail: inta@renet.ru

A. I. Varakin, Yu. V. Seryanov, N. V. Arkhipova

## Electrochemical aspects of processes of acceleration of carry antibiotic anions through a membrane under influence of an acoustic field

Saratov State Technical University,

77, Polytechnicheskaya Str., Saratov, 410054, Russia; Ph. (8452) 438010, e-mail: inta@renet.ru

Исследовано стимулирующее действие акустического поля, создаваемое прибором «Витафон», которое заключается в увеличении проницаемости мембраны в результате возникновения в ее порах акустических микропотоков, формирующихся вследствие возникновения перепада давления на концах межфибриллярных капилляров мышечного биологической мембраны. При этом возникает акустоэлектрокинетический потенциал, изменяющий потенциал асимметрии биологической мембраны. Величина акустического эффекта пропорциональна перепаду давления на капиллярах биологической мембраны, который существенным образом зависит от частоты излучения.

**Ключевые слова:** проницаемость биологической мембраны; акустоэлектрокинетический потенциал; акустическое поле.

### Введение

Применение акустических полей в клинической практике является весьма актуальной проблемой, в частности, для стимулирования направленного переноса антибиотиков в тканях организма.

Акустические поля вызывают в биологических мембранах изменения потенциалов электрической асимметрии:

$$\varphi_{as} = \varphi_a + \Delta\varphi_{as}, \quad (1)$$

где  $\varphi_a$  — собственный потенциал асимметрии барьера;  
 $\varphi_{as}$  — сдвиг этого потенциала под действием звуковых колебаний.

Дата поступления 03.07.09

The stimulating action of an acoustic field created by device «Vitaphone» which consists in increase in permeability of a membrane as a result of occurrence in its pores of the acoustic microstreams formed owing to occurrence of pressure difference on the ends of interfibrillar capillaries of a muscular biological membrane is investigated. Thus the changing potential of asymmetry of a biological membrane arises. The size of acoustic effect is proportional to pressure difference on capillaries of a biological membrane, which significantly depends on frequency of radiation.

**Key words:** permeability of a biological membrane; acoustic electrokinetic potential; an acoustic field.

Потенциал акустической асимметрии  $\varphi_{as}$  вызывает в мембране протекание тока  $J_s$ , величина которого может быть определена с помощью приближения Гольдмана <sup>1</sup>:

$$J_s = \frac{(U_{Na^+} + U_{Cl^-})RT\varphi_{as}}{\lambda \cdot V} \cdot \frac{C_{Na^+}(0) + C_{Cl^-}(0) - [C_{Na^+}(\lambda) + C_{Cl^-}(\lambda)] \cdot e^{-\frac{F\varphi_{as}}{RT}}}{1 - e^{-\frac{F\varphi_{as}}{RT}}} \quad (2)$$

где  $\lambda$  — толщина биологической мемbrane,  
 $U_{Na^+}$  и  $U_{Cl^-}$  — подвижности ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$ , являющихся основными носителями тока в биологических объектах,  
 $C_{Na^+}(0)$  и  $C_{Cl^-}(0)$  — предмембранные концентрации ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$ ;

$C_{Na^+}(\lambda)$  и  $C_{Cl^-}(\lambda)$  – мембранные концентрации ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$ ,

$$R = 8.314 \text{ Дж/(моль}\cdot\text{К)};$$

$$F = 96478 \text{ Кл/моль}.$$

Если мембрана разделяет два одинаковых  $NaCl$  электролита, в одном из которых растворен антибиотик  $A_{aq}^-$ , то переменное акустическое поле индуцирует акустоосмотический перенос  $A_{aq}^-$  согласно модифицированному классическому уравнению Гельмгольца-Смолуховского<sup>2</sup>:

$$\zeta = \frac{\eta\chi m_0}{\varepsilon\varepsilon_0 M C_0 J_s} \cdot \partial(C_\lambda / (C_0 - C_\lambda)) / \partial\tau \quad (3)$$

где  $m_0$  – масса антибиотика, первоначально растворенного в предметбранном электролите 0,15 М  $NaCl$ ,

$M$  – молярная масса  $A_{aq}^-$ ;

$C_0$  и  $C_l$  – исходная предметбранная и текущая замембранная концентрации  $A_{aq}^-$ ;

$\zeta$  – потенциал плоскости скольжения в диффузионной части двойного электрического слоя, распределенного в каналах мембранной проводимости;

$\eta, \chi, \varepsilon$  – вязкость, удельная электропроводность, относительная диэлектрическая проницаемость электролита;

$\varepsilon_0$  – абсолютная диэлектрическая проницаемость вакуума;

$\tau$  – время акустостимулированного переноса.

Подставляя в (2) значение  $J_s$  из (3) получаем новое акустоосмотическое уравнение Гельмгольца-Смолуховского-Гольдмана в виде:

$$\zeta = \frac{\eta\chi m_0 \lambda (1 - e^{-\frac{F\Delta\varphi_{as}}{RT}})}{\varepsilon\varepsilon_0 M C_0 F (U_{Na^+} + U_{Cl^-}) \varphi_{as}} \cdot \left\{ C_{Na^+}(0) + C_{Cl^-}(0) - [C_{Na^+}(\lambda) + C_{Cl^-}(\lambda)] \cdot e^{-\frac{F\Delta\varphi_{as}}{RT}} \right\}^{-1} \times \partial(C_\lambda / (C_0 - C_\lambda)) / \partial\tau \quad (4)$$

Как видно из уравнения (4)  $\zeta$ -потенциал определяется экспериментально измеряемыми величинами  $\Delta\varphi_{as}$  и  $\partial(C_\lambda / (C_0 - C_\lambda)) / \partial\tau$ .

В наших предыдущих работах<sup>3-6</sup> была исследована кинетика процесса переноса антибиотиков (бензилпенициллина, оксациллина и левомецетина) через продольные срезы мышечной ткани и плацентарной мембраны из водных растворов хлорида натрия под воздействием разных физических полей, в том числе

акустического поля<sup>5</sup>, создаваемого прибором для виброакустической физиотерапии «Витафон». В последней работе отмечено ускорение переноса для всех антибиотиков.

Целью настоящего исследования является выявление причин, вызывающих достаточно сильный акустический форетический эффект при изменении акустического спектра всех четырех режимов работы аппарата «Витафон».

### Экспериментальная часть

В качестве источника акустических колебаний применялся прибор виброакустической терапии «Витафон» и виброизмерительный комплекс Brael & Kjaer 2260 (Дания) с гидрофоном 8103 с фильтром гармонических частот и самописцем-регистратором. С помощью самописца фиксировалось изменение мощности звука от времени в разных режимах работы прибора при 1, 2; 2,5; 4; 5; 8; 10; 12,5; 16 и 20 кГц с частотой 1 секунда. Гидрофон располагался в ячейке между двух головок излучателей расположенных под углом в 90° относительно друг друга на расстоянии 10 мм от поверхности гидрофона. Температура раствора во время проведения измерений поддерживалась на уровне 37 °С.

Остальная аппаратура и экспериментальные методики подробно описаны в работах<sup>3-6</sup>.

### Обсуждение результатов

Параметры акустоосмотического переноса антибиотиков, рассчитанные из кинетических кривых<sup>5</sup>, представлены в табл. 1–3.

Наиболее реальной причиной большой величины эффекта при ускорении переноса через мышечные мембраны является увеличение проницаемости мембраны в результате возникновения в ее порах акустических микропотоков. Образование таких потоков принципиально возможно при наличии периодического смещения частиц жидкости, заполняющей полости-капилляры межфибрилярного пространства, относительно поверхности их стенок, особенно у краев и изгибов самих пор. Относительные периодические колебания жидкости, например, внутри искусственных мембран из пористой керамики или полимерных мембран действительно имеют место.

В работе<sup>7</sup> был обнаружен переменный электрокинетический потенциал на некоторых органических мембранах и рассматривались причины его возникновения, как звукодинамического эффекта. Таким образом, для ма-

лых времен переноса ускоряющий эффект акустического воздействия может быть обусловлен изменением электрокинетического потенциала. Так как коэффициент ускорения определяется уравнением:

$$K_y = \left( d \frac{C_\lambda}{C_0 - C_\lambda} / d\tau \right)_s / \left( d \frac{C_\lambda}{C_0 - C_\lambda} / d\tau \right)_0 \quad (5)$$

то при постоянстве значения токов  $J$  согласно (3), коэффициент ускорения должен быть пропорционален отношению электрокинетических потенциалов до и после воздействия акустического поля:

$$K_y = \frac{\xi_0 + \xi_s}{\xi_0} = 1 + \frac{\xi_s}{\xi_0} \quad (6)$$

Таким образом, величина акустического потенциала, генерируемого акустическим полем, должна быть сравнима с  $\xi_0$ .

Расчет абсолютной величины переменного электрокинетического потенциала по стационарному потенциалу протекания уравнения Гельмгольца-Смолуховского для пористых тел при  $r \geq \delta$  производится согласно соотношению:

$$E = \frac{\xi \varepsilon \Delta p_s}{84,77 \cdot 10^7 \nu \chi} \quad (7)$$

где  $\xi$  — электрокинетический потенциал,  
 $\varepsilon$  — диэлектрическая постоянная электролита,  
 $\Delta p_s$  — разность давлений, приложенная к противоположным концам капилляров мембраны,  
 $\nu$  — удельная электропроводность жидкости,  
 $r$  — радиус пор,  
 $\sigma$  — толщина двойного электрического слоя<sup>8</sup>.

При расчете амплитуды давлений, приложенных по разные стороны капилляров мембраны, следует учитывать ее акустические свойства, например, отражающую способность и, кроме того, сравнимость толщины мембраны с длиной волны  $\lambda_g$ . В результате перепад давлений на мембране будет определяться уравнением:

$$\Delta p_s = 2 p_0 D_p \sin \frac{\pi \lambda}{\lambda_g} \quad (8)$$

где  $D_p$  — коэффициент прохождения звука через мембрану. Для мышечных тканей его можно принять  $D_p \approx 1$ .

Амплитуда акустического давления, необходимая для подстановки в уравнение (8), определяется из выражения:

$$p_0 = \sqrt{2 \rho_0 I_{зв} v_{зв}} \quad (9)$$

где  $\rho_0$  — плотность среды, кг/м<sup>3</sup>,  
 $I_{зв}$  — интенсивность акустического шума, Вт/м<sup>2</sup>,  
 $v_{зв}$  — скорость звука в среде.

Таким образом, для оценки величины акустоэлектрокинетического потенциала следует проанализировать весь спектр шумов, создаваемых прибором «Витафон» в различных режимах, а также определить перепад давления на мембране.

Пример зависимостей перепада давлений  $\Delta p_s$ , рассчитанного согласно (9), от четырех режимов работы аппарата с учетом среднего значения интенсивности для каждой частотной полосы представлен на рис. 1.

Величина акустического давления в режимах 1 и 3 превышает таковую для режимов 2 и 4 в несколько раз вследствие сильного влияния толщины мембраны и частотной характеристики звука. Действительно, наибольшая интенсивность для режимов 2 и 4 лежит в области до 1 кГц, при этом согласно зависимости, представленной на рис. 2, перепад давления на мембране толщиной 2 мм при постоянной мощности 0.1 Вт/см<sup>2</sup> при 6.3 кГц будет отличаться от таковой при 800 Гц в 8 раз.

Так как общее давление, создаваемое каждой частотой, не аддитивно, нам при расчетах акустического электрокинетического потенциала следует ориентироваться на максимальное значение акустического давления для каждого режима работы прибора. В табл. 4 представлены расчетные величины электрокинетического потенциала, основанные на предположении, что сдвиг потенциала асимметрии биологической мембраны отвечает стационарному потенциалу протекания.

Расчетное значение акустостимулированного электрокинетического потенциала, полученное согласно (7), хорошо согласуется с изменением электрокинетического потенциала, полученного из кинетических кривых для акустостимулированного переноса антибиотиков (табл. 1–3).

### Заключение

Таким образом, на основании экспериментального материала можно сделать вывод, что стимулирующее действие акустического поля, создаваемое прибором «Витафон», заключается в увеличении проницаемости мембраны в результате возникновения в ее порах акусти-

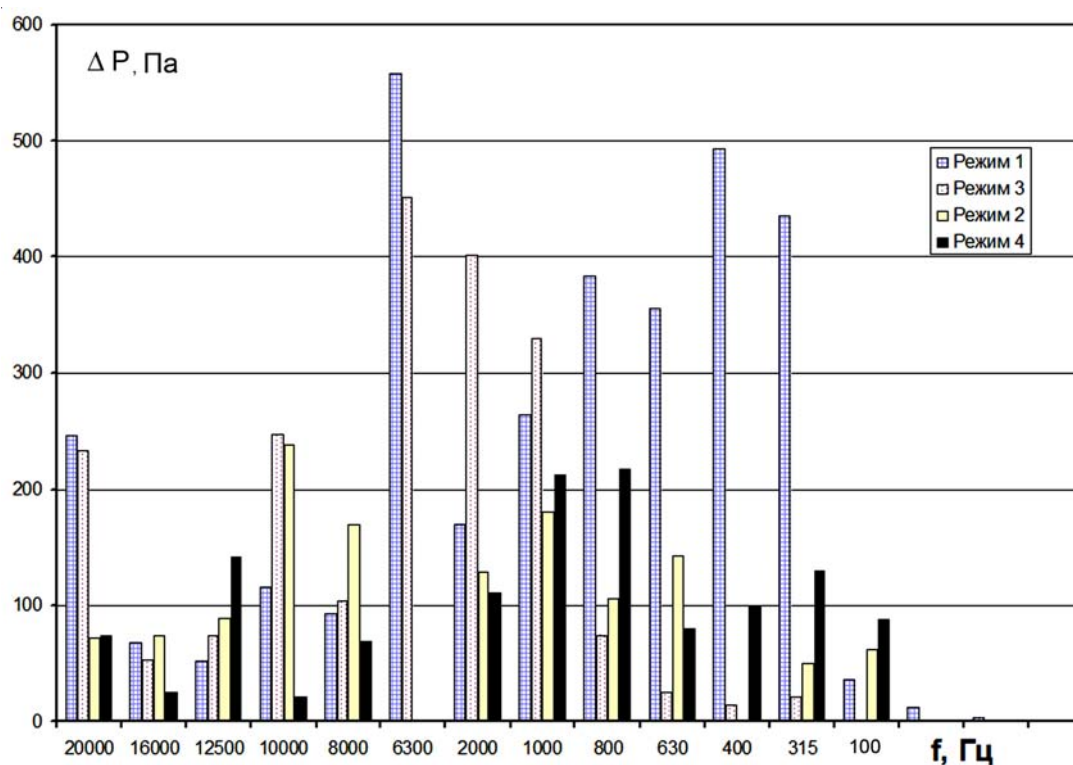


Рис.1. Перепад акустического давления различных частот, создаваемый на биологическом барьере толщиной 2 мм прибором «ВИТАФОН» в четырех режимах работы.

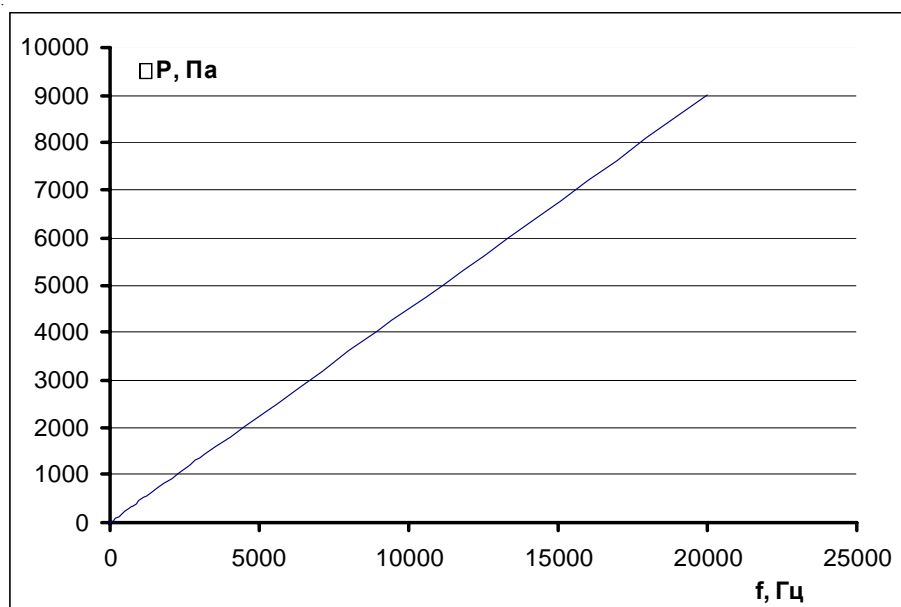


Рис. 2. Зависимость перепада давления на барьере толщиной 2 мм при постоянной мощности 0.1 Вт/см<sup>2</sup> от звуковой частоты.

Таблица 1

**Параметры акустоосмотического переноса левомицетина  
через мышечную мембрану *in vitro***

Параметры	Режимы работы				
	0	1	2	3	4
$\xi_{15}$ , мВ	17	37	23	31	21
$\Delta$ , $\xi_{15}$ , мВ	0	20	6	14	4
$\varphi_{ас}$ , мВ	93.5	72.6	80.1	72.1	94.8
$\Delta H_{Cl^-}$ , кДж/моль	8.43	3.85	5.06	3.78	8.85
$\Delta\varphi_{ас}$ , мВ	0	20.9	3.6	21.4	1.3
$D \cdot 10^6$ , см <sup>2</sup> /с	6.2	6.1	5	4.8	5.7
$K_y$	1	2.07	1.27	1.73	1.2

Таблица 2

**Параметры акустоосмотического переноса аниона бензилпенициллина  
через мышечную мембрану *in vitro***

Параметры	Режимы работы				
	0	1	2	3	4
$\xi_{15}$ , мВ	14	34	17	41	15
$\Delta$ , $\xi_{15}$ , мВ	0	20	3	26	1
$\varphi_{ас}$ , мВ	100.1	117.5	98.8	97.5	89.5
$\Delta H_{Cl^-}$ , кДж/моль	9.07	17.41	8.64	8.23	6.10
$\Delta\varphi_{ас}$ , мВ	0	17.4	1.3	10.6	2.6
$D \cdot 10^6$ , см <sup>2</sup> /с	8.9	7.3	8.3	11.5	6.8
$K_y$	1	1.49	1.22	1.35	1.1

Таблица 3

**Параметры акустоосмотического переноса аниона оксациллина  
через мышечную мембрану *in vitro***

параметры	Режимы работы				
	0	1	2	3	4
$\xi_{15}$ , мВ	27	37	30	79	29
$\Delta$ , $\xi_{15}$ , мВ	0	10	3	52	2
$\varphi_{ас}$ , мВ	80.1	77.5	80.6	73.5	84.1
$\Delta H_{Cl^-}$ , кДж/моль	10.49	9.52	10.69	8.19	12.19
$\Delta\varphi_{ас}$ , мВ	0	2.6	0.5	6.6	1.1
$D \cdot 10^6$ , см <sup>2</sup> /с	5.0	6.8	6.3	12.8	8.6
$K_y$	1	2.53	1.16	2.86	1.2

*Примечание: режим «0» соответствует выключенному прибору «Витафон».*

Таблица 4

**Усредненные характеристики акустоосмотического переноса  
по трем антибиотикам в 4 режимах работы аппарата «Витафон»**

	Режим 1	Режим 2	Режим 3	Режим 4
$K_y$	2.03	1.21	1.98	1.17
$\Delta P_{max}$ , Па	451	237	558	212
$\Delta\varphi_{ас}$ , мВ	13.63	1.8	12.9	1.66
$\Delta \xi_{15s} / \Delta \xi_{15}$	1.89	1.21	2.5	1.14
$\Delta$ , $\xi_{15}$ , мВ	16.7	4	30	2.3
$\xi_s$ , мВ	49	15	58	14.7

ческих микропотоков, формирующихся вследствие возникновения перепада давления на концах межфибриллярных капилляров мышечного биологического барьера. При этом возникает акустоэлектрокинетический потенциал, изменяющий потенциал асимметрии биологической мембраны.

Величина акустического эффекта пропорциональна перепаду давления на капиллярах биологической мембраны, который существенным образом зависит от частоты излучения (длина волны  $\lambda$ ) и его толщины.

Так как глубина залегания органов и тканей-мишеней для поступления лекарственных препаратов различна, то толщина скрывающих их биологических мембран в теле человека может изменяться от 1 до 100 мм.

Вследствие этого максимальным форетическим эффектом будет обладать акустическое поле, способное создавать максимальное давление при всех толщинах биологических мембран, т. е. такое поле, которое изменялось во всем диапазоне от 1 до 20 тыс. Гц и имело при этом постоянную интенсивность, что по результатам проведенных нами экспериментов не реализовано в аппарате «Витафон».

Двукратный ускоряющий эффект на ионно-молекулярный перенос лекарственных препаратов при снижении мощности излучения от

10 до 100 раз, т. е. на 10–20 дБ, значительно снижает вредность от внешнего излучения физиотерапевтического прибора и повышает его эффективность.

### Литература

1. Райгородский Ю. М., Серянов Ю. В., Лепилин А. В. Форетические свойства физических полей и приборы для оптимальной физиотерапии в урологии, стоматологии и офтальмологии. – Саратов: Изд-во Саратовского университета, 2000. – 160 с.
2. Маркин В. С., Чизманджев Ю. А. Индуцированный ионный транспорт. – М: Химия, 1974. – 251 с.
3. Варакин А. И., Лясников В. Н. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2003. – Т. 46, Вып.8. – С. 130.
4. Варакин А. И. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2004. – Т.47, Вып.1. – С. 72.
5. Варакин А. И., Мазур В. В., Серянов Ю. В. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2004. – Т. 47, вып.1. – С. 77.
6. Варакин А. И., Серянов Ю. В. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2004. – Т.47, Вып.1. – С. 150.
7. Бергман Л. Ультразвук и его применение в науке и технике. – М.: Изд. Иностран. лит., 1957. – 726 с.
8. Ребиндер П. А. Электрокинетические свойства капиллярных систем. – М.: Изд. АН СССР, 1956. – 178 с.