

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 544.54:547.752:577.164.1:547.781.1

СВЕРДЛОВ  
Роман Леонидович

ВЛИЯНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ НА РАДИАЦИОННО-ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ  
С УЧАСТИЕМ УГЛЕРОД- И КИСЛОРОДЦЕНТРИРОВАННЫХ  
ОРГАНИЧЕСКИХ РАДИКАЛОВ

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

по специальности 02.00.09 – химия высоких энергий

Минск, 2018

Работа выполнена в Белорусском государственном университете

Научный руководитель –

**Шадыро Олег Иосифович,**  
доктор химических наук, профессор,  
заведующий кафедрой радиационной химии  
и химико-фармацевтических технологий  
химического факультета Белорусского  
государственного университета.

Официальные оппоненты:

**Костюк Владимир Андреевич,**  
доктор химических наук, доцент,  
заведующий НИЛ физиологии кафедры  
физиологии человека и животных  
биологического факультета Белорусского  
государственного университета;

**Леонтьев Виктор Николаевич,**  
кандидат химических наук, доцент,  
заведующий кафедрой биотехнологии и  
биоэкологии факультета технологии  
органических веществ  
УО «Белорусский государственный  
технологический университет».

Оппонирующая организация –

Государственное научное учреждение  
«Институт физико-органической химии  
Национальной академии наук Беларуси».

Защита состоится 05 февраля 2019 г. в 10.00 на заседании совета по  
защите диссертаций Д 02.01.09 при Белорусском государственном  
университете по адресу: 220030, г. Минск, ул. Ленинградская, 8 (юридический  
факультет), ауд. 407. Тел. (017) 209-55-58.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского  
государственного университета.

Автореферат разослан « 22 » декабря 2018 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
доктор химических наук, профессор

Е.А. Стрельцов

## КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ

Направленный поиск веществ, модулирующих действие ионизирующих излучений на биосистемы, является актуальной задачей радиационной химии и биологии. Сложность ее решения во многом определяется недостаточностью радиобиологических знаний. Так, до сих пор не объяснен радиобиологический парадокс, суть которого состоит в чрезвычайно выраженном несоответствии между малым количеством энергии, вводимой в организм при облучении ионизирующим излучением, и губительными последствиями, которые оно вызывает. Отсутствие достоверных сведений о механизмах радиационного повреждения организма делает трудноразрешимой задачу рационального поиска радиомодуляторов. Тем не менее, установлено, что излучение способно влиять на вероятность реализации ряда биохимических и химических процессов, и это может приводить к усилению его повреждающего действия. Наиболее изученным химическим процессом усиления радиационного повреждения является индуцированный излучением процесс окисления биологически важных молекул.

В работах кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий при изучении радиолиза водных растворов гидроксилсодержащих би- и полифункциональных органических соединений было установлено, что их характерной особенностью является способность подвергаться свободнорадикальной фрагментации. Кроме того, показано, что радиация может индуцировать процессы деструкции такого типа веществ с разрывом С–С-связи. При изучении радиационно-химических превращений углеводов, липидов, нуклеотидов, аминокислот и их производных было установлено, что вышеупомянутые процессы приводят не только к повреждению данных биомолекул, но и к образованию биологически активных продуктов, выполняющих роль вторичных мессенджеров при апоптозе и клеточной пролиферации.

Приведенные выше факты указывают на то, что поиск веществ, модулирующих действие ионизирующего излучения на биообъекты, целесообразно проводить из числа соединений, регулирующих протекание не только радиационно-индуцированных процессов окисления, но и реакций фрагментации и деструкции биомолекул, в которых важную роль играют углерод-, кислород- и азотцентрированные радикалы. Известно, что среди азотсодержащих гетероциклических соединений есть вещества (индолилалкиламины), хорошо зарекомендовавшие себя как радиопротекторы. Также найдены радиосенсибилизирующие средства (метронидазол, саназол, мисонидазол и др.), которые используются в медицинской практике. Учитывая распространенность азотсодержащих гетероциклических соединений, поиск более эффективных радиомодулирующих средств на их основе перспективно осуществлять, оценивая реакционную способность по отношению к С-, О- и N-центрированным органическим радикалам, ключевым интермедиатам процессов окисления и фрагментации.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами.**

Диссертационная работа выполнена в рамках грантов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований: «Взаимодействие производных индола с органическими радикалами различного строения» (16.04.2013–31.03.2015, № госрегистрации 20131177), «Разработка молекулярных основ радиозащитного и антиоксидантного действия азотсодержащих органических соединений» (04.05.2015–31.03.2017, № госрегистрации 20150932), «Изучение влияния нитроазолов на радиационно-химические превращения гидроксилсодержащих органических веществ» (18.04.2017–31.03.2019, № госрегистрации 20171234); грантов Министерства образования Республики Беларусь: «Новые радиозащитные свойства триптаминовых гормонов и  $\beta$ -карболиновых алкалоидов» (01.01.2013–31.12.2013, № госрегистрации 20131052) и «Азотсодержащие органические соединения в регуляции свободнорадикальных реакций» (01.01.2014–31.12.2014, № госрегистрации 20140782); отдельного проекта Министерства образования Республики Беларусь «Исследование эффективности нитроазолов как регуляторов свободнорадикальных процессов» (01.01.2017–31.12.2018, договор № 08/02-200/17 от 07.02.2017).

Тема диссертации соответствует следующим приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований: 2. Химический синтез и продукты и 4. Медицина и фармация.

**Цель и задачи исследования.** Цель диссертационной работы – изучить закономерности протекания реакций углерод-, кислород- и азотцентрированных органических радикалов с рядом азотсодержащих гетероциклических соединений и определить перспективность их использования как модуляторов радиационно-химических процессов с участием биологически важных веществ. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести научно-обоснованный отбор исходных систем и методов инициирования свободнорадикальных процессов, позволяющий исследовать реакционную способность тестируемых соединений по отношению к различным органическим радикалам.

2. Установить влияние индола, имидазола и их производных, а также ряда представителей витаминов группы В на свободнорадикальные процессы, протекающие с участием С-центрированных органических радикалов.

3. Оценить антиоксидантные свойства азотсодержащих гетероциклических соединений по степени ингибирования радиационно-индуцированного окисления этанола и термического окисления ненасыщенных жирных кислот.

4. Определить константы скорости реакции исследуемых веществ с азотцентрированными 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильными радикалами.

5. Методами квантовой химии рассчитать энталпии гомолитической диссоциации O–H, N–H и C–H связей (BDE) и энталпии присоединения H-атома (НАЕ) по кратным связям в молекулах индола, имидазола и их производных.

6. Установить возможные корреляции между структурой тестируемых соединений и их реакционной способностью по отношению к С-, О- и N-центрированным органическим радикалам.

*Объектами исследования* являлись индол, имидазол, их производные и витамины группы В. *Предмет исследования* – свободнорадикальные процессы, протекающие с участием различных  $\alpha$ -гидроксилсодержащих углеродцентрированных, кислород- и азотцентрированных радикалов в отсутствие и в присутствии имидазола, индола, их производных и витаминов группы В. Получение данных о закономерностях взаимодействия и реакционной способности исследуемых веществ с углерод-, кислород- и азотцентрированными радикалами позволило выявить взаимосвязь между структурой азотсодержащих гетероциклических соединений и их радикалрегуляторными свойствами, что необходимо для создания новых радиомодуляторов и фармакологически активных агентов.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

Впервые проведены систематические исследования реакционной способности производных индола и ряда других азотсодержащих соединений по отношению к С-, О- и N-центрированным органическим радикалам различного строения.

Показано, что производные индола, содержащие заместитель в 3-м положении пиррольного кольца, подавляют бирадикальные процессы с участием  $\alpha$ -гидроксиэтильных радикалов за счет присоединения последних с образованием различных аддуктов. Установлено, что  $\beta$ -карболиновые алкалоиды, взаимодействуя с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами, окисляют их до ацетальдегида, уменьшая тем самым вероятность их рекомбинации.

Впервые показано, что производные индола и витамины группы В ингибируют радиационно-индуцированный свободнорадикальный процесс дефосфорилирования глицеро-1-фосфата.

При изучении окисления этанола и льняного масла установлено, что необходимым условием для проявления производными индола антиоксидантных свойств является наличие неподеленной пары электронов на атоме азота.

В опытах с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильными радикалами показано, что гидроксилсодержащие производные индола способны восстанавливать данные ароматические азотцентрированные органические радикалы.

#### **Положения диссертации, выносимые на защиту:**

1) Производные индола, содержащие заместитель в 3-м положении пиррольного кольца, подавляют бирадикальные процессы с участием  $\alpha$ -гидроксиэтильных радикалов за счет присоединения последних с образованием различных аддуктов. Имидазол и его производные, содержащие заместители в 1-м и 2-м положении, не взаимодействуют с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами.

2)  $\beta$ -Карболиновые алкалоиды, взаимодействуя с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами, окисляют их до ацетальдегида, уменьшая тем самым вероятность их рекомбинации.

3) Производные индола и витамины группы В ингибируют радиационно-индуцированный свободнорадикальный процесс дефосфорилирования глицеро-1-фосфата.

4) Наличие у производных индола неподеленной электронной пары на атоме азота определяет их способность ингибировать радиационно-химический процесс окисления этанола и термические процессы окисления ненасыщенных жирных кислот. Индол, мелатонин и особенно гарман и гармин при введении в льняное масло интенсифицируют процессы окисления ненасыщенных жирных кислот.

5) Гидроксилсодержащие производные индола способны восстанавливать ароматические азотцентрированные органические радикалы, такие как 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильные.

6) Совокупность полученных данных позволяет выявить взаимосвязи между структурой изученных соединений и их реакционной способностью по отношению к различным радикальным интермедиатам. Так в ряду производных индола установлено, что сам индол не влияет на вероятность протекания гомолитических процессов с участием С-, О- и N-центрированных радикалов. Его гидроксилсодержащие производные активно взаимодействуют с N-центрированными радикалами; наличие аминогруппы в производных индола обуславливает их способность восстанавливать О-центрированные радикалы, подавляя процесс окисления органических веществ; наличие заместителя в 3-м положении индола повышает его способность акцептировать С-центрированные органические радикалы.

**Личный вклад соискателя.** Автор поставил радиационно-химический эксперимент, включая приготовление образцов,  $\gamma$ -радиолиз, определение концентраций продуктов радиационно-индуцированных превращений, расчет радиационно-химических выходов; провел исследование радикалрегуляторных свойств объектов исследования с помощью вещественных методов инициирования свободнорадикальных реакций. Совместно с к.х.н., доцентом Бринкевичем С.Д. в рамках теории функционала плотности осуществил квантово-химический расчет величин BDE и HAE для исследованных азотсодержащих гетероциклических соединений, провел измерения и количественные расчеты констант скорости реакции исследуемых веществ с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильными радикалами. Совместно с к.х.н., вед. н. с. Едимечевой И.П. установил влияние объектов исследования на термические процессы окисления ненасыщенных жирных кислот. Планирование экспериментов и обсуждение полученных результатов проводилось совместно с научным руководителем д.х.н., профессором О.И. Шадыро.

**Апробация результатов диссертации.** Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на 18 международных и республиканских конференциях: 11-й Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2011 года: экологические проблемы XXI века» (Минск, 19–20 мая 2011 г.); IV Межвузовской научно-практической студенческой конференции в рамках 68-й научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета (Минск, 19 мая 2011 г.); Республиканской научной конференции

студентов и аспирантов Республики Беларусь «НИРС-2011» (Минск, 18 октября 2011 г.); 6-th International conference on chemistry and chemical education «Sviridov readings 2012» (Минск, 9–13 апреля 2012 г.); 12-й Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2012 года: экологические проблемы XXI века» (Минск, 17–18 мая 2012 г.); XXVI конференции «Баховские чтения по радиационной химии» (Москва, 28 мая 2012 г.); Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. 10-й съезд Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков» (Минск, 19–21 июня 2012 г.); III Международной конференции «Ядерные технологии XXI века» и Республиканском научном семинаре «Ядерные и радиационные технологии» (Минск, 23–26 октября 2012 г.); XI Международной конференции «Медико-социальная экология личности: Состояние и перспективы» (Минск, 17–18 мая 2013 г.); XXI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 7–11 апреля 2014 г.); XII Международной конференции «Медико-социальная экология личности: Состояние и перспективы» (Минск, 11–12 апреля 2014 г.); 14-й Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2014 года: экологические проблемы XXI века» (Минск, 29–30 мая 2014 г.); Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. 11-й съезд Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков» (Минск, 17–20 июня 2014 г.); 1-й Международной научной конференции «Свободные радикалы в химии и жизни» (Минск, 25–26 июня 2015 г.); IX Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 29 сентября – 2 октября 2015 г.); Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. 12-й съезд Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков» (Минск, 28–30 июня 2016 г.); Joint Oxygen Club of California (OCC) World Congress and the Society for Free Radical Research-Europe (SFRR-E) Annual Meeting (Берлин, 21–23 июня 2017 г.); 2-й Международной научной конференции «Свободные радикалы в химии и жизни» (Минск, 19–20 октября 2017 г.).

**Опубликованность результатов диссертации.** Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 8 статьях в рецензируемых научных изданиях, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь», общим объемом 6,0 авторских листов, 9 статьях в сборниках научных трудов конференций, 7 статьях в сборниках материалов научных конференций, 10 тезисах докладов научных конференций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, библиографического списка. Полный текст диссертации составляет 138 стр., в том числе 22 рисунка на 8 стр. и 21 таблица на 16 стр.; библиографический список состоит из списка использованных источников (209 наименований на 17 стр.) и списка публикаций соискателя (34 наименования на 6 стр.).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** (литературный обзор) обобщены опубликованные данные о закономерностях протекания и механизмах свободнорадикальных превращений основных биологически важных веществ (липидов, аминокислот и их производных, нуклеиновых кислот, углеводов) в отсутствие и в присутствии кислорода. Показано, что процессы свободнорадикальной фрагментации (СРФ) и деструкции данных биомолекул, протекающие через стадию образования углерод- и азотцентрированных радикалов, играют важную роль в радиационном повреждении биосистем наравне с процессами их свободнорадикального окисления. Проанализированы известные способы ингибирования гомолитических реакций с использованием природных и синтетических соединений различного строения (фенолов, хинонов и др.). Рассмотрена концепция применения универсальных регуляторов свободнорадикальных реакций. Приведен обзор данных, указывающих на способность азотсодержащих гетероциклических соединений (триптофана и его производных, β-карболиновых алкалоидов, витаминов группы В) проявлять антиоксидантную активность. В то же время отмечено, что влияние данных веществ на процессы с участием как кислород-, так и углерод- и азотцентрированных радикалов изучено недостаточно. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о значимости свободнорадикального окисления, фрагментации и деструкции при радиолитических превращениях биомолекул в водных растворах и необходимости направленного поиска веществ, способных регулировать протекание указанных процессов.

Во **второй главе** приведены структурные формулы исследуемых соединений, дана характеристика органических веществ, используемых в работе в качестве модельных систем. Описаны способы приготовления исходных растворов исследуемых соединений. Приведены методы инициирования свободнорадикальных превращений органических соединений γ-излучением, термолизом ди-*трем*-бутилпероксида и радикалами 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ). Указаны методы качественного и количественного анализа продуктов гомолитических превращений исследуемых соединений с использованием спектрофотометрии, масс-спектрометрии, газовой и жидкостной хроматографии. Описана методика определения способности исследуемых веществ ингибировать окислительную термодеструкцию льняного масла. Представлены алгоритмы квантово-химического расчёта энталпий гомолитического разрыва связи R-H (BDE) и присоединения атома водорода (HAE) по кратным связям в структуре исследуемых веществ. Указаны способы математической обработки экспериментальных данных.

**Третья глава** посвящена изложению экспериментальных и расчетных данных, полученных с целью установления реакционной способности и механизмов реакций индола, имидазола, их производных и витаминов группы В по отношению к углерод-, кислород- и азотцентрированным органическим радикалам.

Влияние индола, имидазола и их производных на превращение углеродцентрированных органических радикалов было изучено методом стационарного

радиолиза и вещественного инициирования свободнорадикальных реакций в этаноле, водных растворах этанола и глицеро-1-фосфата.

Известно, что при радиолизе деаэрированного этанола и его водных растворов происходит образование  $\alpha$ -гидроксиэтильных радикалов ( $\alpha$ -ГЭР), которые являются простейшими представителями  $\alpha$ -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов ( $\alpha$ -ГУР). В отсутствие добавок они расходуются в бимолекулярных реакциях рекомбинации (1) и диспропорционирования (2) с образованием бутандиола-2,3 (БД) и ацетальдегида (АА) соответственно:



Низкие выходы разложения пиррола, индола и мелатонина, а также практически полное отсутствие изменений в значениях радиационно-химических выходов АА и БД в присутствии этих добавок (таблица 1) свидетельствуют о том, что исследуемые соединения не взаимодействуют с  $\alpha$ -ГЭР.

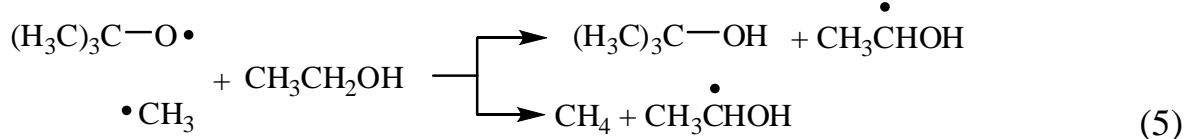
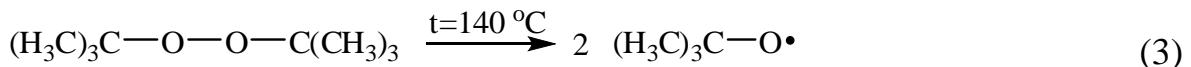
При облучении деаэрированного этанола в присутствии триптофана, 5-гидрокситриптофана и серотонина наблюдалось снижение, по сравнению с контролем, радиационно-химических выходов АА и БД (таблица 1). Это указывает на способность данных соединений восстанавливать либо присоединять  $\alpha$ -ГЭР. В присутствии  $\beta$ -карболиновых алкалоидов значительно уменьшались выходы БД, при этом выходы АА возрастали по сравнению с контролем. Это свидетельствует об окислительных свойствах данных веществ, причем они наиболее выражены у гармалина.

Таблица 1. – Влияние индола, имидазола и их производных в концентрации  $10^{-3}$  моль/л ( $5 \times 10^{-4}$  моль/л для триптофана) на радиационно-химические выходы продуктов радиолиза деаэрированного этанола

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ		
	Ацетальдегид	Бутандиол-2,3	Разложение добавки
Без добавок	$2,03 \pm 0,20$	$2,04 \pm 0,07$	-
Пиррол	$2,17 \pm 0,15$	$1,91 \pm 0,12$	$-0,25 \pm 0,38$
Индол	$2,07 \pm 0,27$	$2,03 \pm 0,06$	$-0,02 \pm 0,07$
Триптофан и его производные			
Триптофан	$1,87 \pm 0,08$	$1,36 \pm 0,06$	$-1,87 \pm 0,07$
5-Гидрокситриптофан	$1,63 \pm 0,10$	$0,97 \pm 0,04$	$-3,11 \pm 0,20$
Серотонин	$1,79 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,05$	$-1,15 \pm 0,12$
Мелатонин	$1,83 \pm 0,16$	$1,76 \pm 0,14$	$-0,31 \pm 0,08$
Имидазол и его производные			
Имидазол	$2,14 \pm 0,22$	$1,82 \pm 0,12$	$-0,26 \pm 0,25$
1-Метилимидазол	$2,55 \pm 0,15$	$1,73 \pm 0,07$	$-0,17 \pm 0,17$
2-Меркапто-1-метилимидазол	$2,53 \pm 0,12$	$1,78 \pm 0,07$	$-0,09 \pm 0,02$
$\beta$ -Карболиновые алкалоиды			
Гармин	$3,46 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,02$	$-0,50 \pm 0,02$
Гарман	$3,77 \pm 0,07$	$0,45 \pm 0,01$	$-0,63 \pm 0,07$
Гармалин	$5,70 \pm 0,24$	$0,11 \pm 0,01$	$-4,81 \pm 0,17$

Для оценки реакционной способности тестируемых веществ в отношении  $\alpha$ -ГЭР было использовано также вещественное инициирование свободнорадикальных

процессов, исключающее образование специфических для радиолиза интермедиатов. При нагревании раствора ди-*трет*-бутилпероксида в деаэрированном этаноле при 140 °C происходит гомолитический разрыв пероксидной связи с образованием двух *трет*-бутилсильных радикалов (3), которые в последующем могут фрагментироваться с образованием ацетона и метильных радикалов (4). Взаимодействие метильных и *трет*-бутилсильных радикалов с молекулами этанола в отсутствие кислорода приводит к образованию  $\alpha$ -ГЭР (5).



Показано, что, как и в случае радиолиза (таблица 1), пиррол, индол, мелатонин, имидазол и его производные практически не влияют на образование АА и БД при пероксид-индуцированных превращениях деаэрированного этанола (таблица 2).

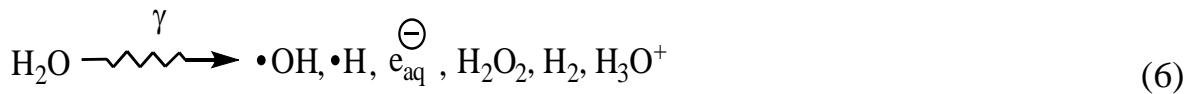
Таблица 2. – Влияние индола, имидазола и их производных в концентрации  $10^{-3}$  моль/л ( $5 \times 10^{-4}$  моль/л для триптофана) на выходы продуктов пероксид-индуцированных превращений деаэрированного этанола

Тестируемое соединение	Пероксид-индуцированный выход (Y), молекул/ 100 $\alpha$ -ГЭР		
	Ацетальдегид	Бутандиол-2,3	Разложение добавки
Без добавок	$20,9 \pm 0,4$	$32,0 \pm 2,2$	-
Пиррол	$19,8 \pm 1,7$	$31,9 \pm 3,4$	$-0,78 \pm 0,4$
Индол	$21,0 \pm 1,5$	$31,4 \pm 0,5$	$-0,28 \pm 0,2$
Триптофан и его производные			
Триптофан	$13,2 \pm 1,4$	$25,7 \pm 2,4$	$-15,3 \pm 1,3$
5-Гидрокситриптофан	$18,3 \pm 1,3$	$10,6 \pm 0,9$	$-41,8 \pm 1,5$
Серотонин	$11,2 \pm 0,8$	$16,0 \pm 0,8$	$-19,30 \pm 2,8$
Мелатонин	$22,8 \pm 1,6$	$28,3 \pm 3,1$	$-0,67 \pm 0,03$
Имидазол и его производные			
Имидазол	$19,0 \pm 0,4$	$34,8 \pm 2,5$	$-1,90 \pm 1,8$
1-Метилимидазол	$22,8 \pm 1,1$	$34,7 \pm 3,2$	$-1,75 \pm 2,0$
2-Меркапто-1-метилимидазол	$24,0 \pm 0,3$	$26,1 \pm 2,2$	$-1,97 \pm 0,3$
$\beta$ -Карболиновые алкалоиды			
Гармин	$68,9 \pm 2,3$	$2,8 \pm 0,3$	$-0,40 \pm 0,05$
Гарман	$57,1 \pm 1,1$	$4,7 \pm 0,3$	$-0,40 \pm 0,1$
Гармалин	$97,6 \pm 3,1$	$0,01 \pm 0,01$	$-61,3 \pm 0,03$

В присутствии триптофана, 5-гидрокситриптофана и серотонина наблюдалось снижение выходов АА и БД, в то время как  $\beta$ -карболиновые алкалоиды практически полностью подавляли образование БД, при этом пероксид-индуцированный выход АА существенно возрастал.

Для того, чтобы адаптировать результаты, полученные на неводных моделях, к физиологическим условиям, проводились исследования радикалрегуляторных свойств индола и его производных в 1 М водных растворах этанола при pH 7 (таблица 3).

Известно, что при  $\gamma$ -радиолизе 1 М этанола радикальные продукты радиолиза воды ( $\text{OH}^-$  и  $\text{H}$ -радикалы) реагируют с этанолом с образованием  $\alpha$ -ГЭР по реакциям (6–7).



Дальнейшие превращения  $\alpha$ -ГЭР аналогичны реакциям 1–2.

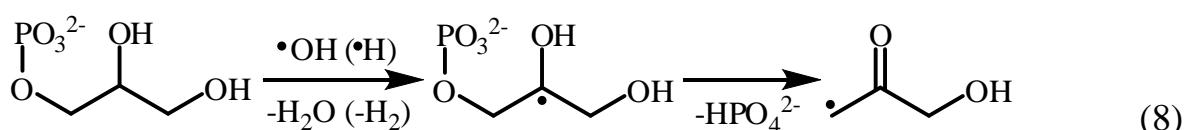
Согласно данным таблицы 3 в присутствии пиррола и индола происходило снижение радиационно-химических выходов АА и БД, в отличие от наблюдаемых для этих веществ при радиолизе их этанольных растворов. В присутствии триптофана, 5-гидрокситриптофана, серотонина и мелатонина происходило практически двукратное снижение выхода БД. При радиолизе этанольных растворов гарман, гармин и гармалин подавляли образование БД, при этом существенно возрастили выходы АА.

Таблица 3. – Влияние индола и его производных в концентрации  $2 \times 10^{-4}$  моль/л на радиационно-химические выходы основных продуктов радиолиза деаэрированного водного раствора 1М этанола (pH 7)

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ		
	Ацетальдегид	Бутандиол-2,3	Разложение добавки
Без добавок	$0,30 \pm 0,04$	$2,06 \pm 0,07$	-
Пиррол	$0,26 \pm 0,05$	$1,79 \pm 0,09$	$-0,13 \pm 0,07$
Индол	$0,17 \pm 0,07$	$1,83 \pm 0,10$	$-0,19 \pm 0,02$
Триптофан и его производные			
Триптофан	$0,08 \pm 0,06$	$1,45 \pm 0,06$	$-0,57 \pm 0,02$
5-Гидрокситриптофан	$0,15 \pm 0,05$	$1,00 \pm 0,07$	$-0,71 \pm 0,05$
Серотонин	$0,36 \pm 0,06$	$0,89 \pm 0,04$	$-0,78 \pm 0,04$
Мелатонин	$0,33 \pm 0,06$	$1,18 \pm 0,06$	$-0,48 \pm 0,04$
$\beta$ -Карболиновые алкалоиды			
Гармин	$4,09 \pm 0,10$	н/д	$-1,26 \pm 0,19$
Гарман	$3,39 \pm 0,15$	н/д	$-1,52 \pm 0,26$
Гармалин	$3,99 \pm 0,16$	н/д	$-1,35 \pm 0,07$

Примечание — н/д – не детектировался

Влияние производных индола на дефосфорилирование углеродцентрированных радикалов оценивалось по способности исследуемых веществ изменять радиационно-химический выход неорганического фосфата, образующегося при радиационно-химических превращениях водных растворов глицеро-1-фосфата (Г1Ф) по реакции 8.

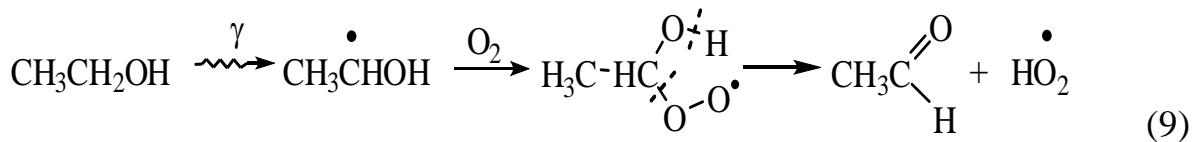


Согласно данным, представленным в таблице 4, исследованные производные индола в 1,5-2 раза снижали радиационно-химические выходы образования неорганического фосфата. Следовательно, данные вещества способны подавлять СРФ углеродцентрированных радикалов Г1Ф. В присутствии исследованных витаминов группы В, как и в случае производных индола, наблюдалось снижение выходов неорганического фосфата.

Таблица 4. – Влияние производных индола и витаминов группы В в концентрации  $10^{-3}$  моль/л ( $2 \times 10^{-4}$  моль/л для рибофлавина) на радиационно-индуцированное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата в деаэрированных 0,1 М водных растворах (рН 7,0)

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ	
	Неорганический фосфат	Разложение добавки
Без добавок	$2,84 \pm 0,07$	-
Триптамин	$1,59 \pm 0,04$	$-0,22 \pm 0,06$
Триптофан	$1,73 \pm 0,08$	$-0,32 \pm 0,17$
5-Гидрокситриптофан	$1,99 \pm 0,08$	$-0,15 \pm 0,06$
Серотонин	$1,54 \pm 0,05$	$-0,09 \pm 0,04$
Мелатонин	$1,73 \pm 0,10$	$-0,33 \pm 0,13$
Витамины группы В		
Тиамин	$1,63 \pm 0,13$	-
Рибофлавин	$1,78 \pm 0,10$	$-0,05 \pm 0,01$
Пиридоксин	$1,68 \pm 0,03$	$-0,96 \pm 0,07$
Пиридоксальфосфат	$1,80 \pm 0,05$	$-2,33 \pm 0,07$
Никотинамид	$2,29 \pm 0,05$	-

При радиолизе этанола, насыщенного кислородом, основными молекулярными продуктами являются АА и пероксид водорода (ПВ), образующиеся согласно следующим реакциям:



Полученные экспериментальные результаты (таблица 5) указывают на то, что пиррол и мелатонин оказывают незначительное влияние на выходы АА и ПВ. Этот факт указывает на неспособность данных веществ влиять на радиационно-химическое окисление этанола. В присутствии индола происходило увеличение выходов АА и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , связанное, по всей видимости, со способностью сенсибилизировать процесс окисления. Триптофан, 5-гидрокситриптофан и серотонин снижали выходы АА и ПВ в сравнении с системой без добавок, а в присутствии  $\beta$ -карболиновых алкалоидов наблюдалось снижение выходов ПВ, в то время как выходы АА оставались на уровне системы без добавок.

Таблица 5. – Влияние индола и его производных в концентрации  $10^{-3}$  моль/л ( $5 \times 10^{-4}$  моль/л для триптофана) на радиационно-химические выходы продуктов радиолиза насыщенного кислородом этанола

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ		
	Ацетальдегид	Пероксид водорода	Разложение добавки
Без добавок	$5,85 \pm 0,46$	$5,81 \pm 0,42$	-
Пиррол	$4,79 \pm 0,42$	$6,58 \pm 0,92$	$-0,28 \pm 0,07$
Индол	$7,41 \pm 0,72$	$7,64 \pm 0,86$	$-0,14 \pm 0,13$
Триптофан и его производные			
Триптофан	$2,91 \pm 0,29$	$3,68 \pm 0,56$	$-0,24 \pm 0,17$
5-Гидрокситриптофан	$2,62 \pm 0,29$	$3,48 \pm 0,39$	$-0,05 \pm 0,09$
Серотонин	$2,41 \pm 0,25$	$2,42 \pm 0,24$	$-0,04 \pm 0,05$
Мелатонин	$5,09 \pm 0,43$	$5,75 \pm 0,57$	$-0,15 \pm 0,08$
$\beta$ -Карболиновые алкалоиды			
Гарман	$5,82 \pm 0,72$	$4,75 \pm 0,76$	$-0,08 \pm 0,09$
Гармин	$5,34 \pm 0,48$	$3,69 \pm 0,44$	$-0,13 \pm 0,11$
Гармалин	$5,25 \pm 0,52$	$3,29 \pm 0,28$	$-0,19 \pm 0,10$

Общими для исследуемых соединений являются низкие радиационно-химические выходы расходования (таблица 5), что свидетельствует о протекании процессов их регенерации при радиолизе.

Для установления влияния протонирования атомов азота производных индола был проведен радиолиз растворов исследуемых веществ в насыщенном кислородом 1 М этаноле при pH 7. Из экспериментальных данных следует, что в указанных условиях ни одно из исследуемых соединений не оказывало существенного влияния на выходы АА и ПВ. Кроме того, низкие выходы расходования исследуемых соединений указывают на то, что вещества практически не разлагались в условиях экспериментов.

Для изучения влияния индола и его производных на пероксидное окисление липидов (ПОЛ) были установлены индукционные периоды термического окисления льняного масла в присутствии и в отсутствие исследуемых азотсодержащих соединений. Для триптамина, грамина, гармалина, тетрагидроноргармана наблюдалось увеличение индукционных периодов окисления льняного масла (таблица 6), указывающее на способность исследуемых веществ ингибиовать ПОЛ льняного масла.

Таблица 6. – Влияние индола, его производных и ароматических аминов в концентрации 0,02% на индукционные периоды термического окисления льняного масла при 100 °C

Тестируемое соединение	T=100°C	Тестируемое соединение	T=100°C
	Индукционный период, ч		Индукционный период, ч
Без добавок	4,51	Без добавок	4,51
Индол	4,15	Гармалин	7,70
Триптамин	6,44	Тетрагидроноргарман	6,76
Грамин	5,67	Анилин	4,59
Мелатонин	4,16	Бензиламин	5,16
Гарман	3,79	2-Фенилэтиламин	4,90
Гармин	3,23	Дифениламин	4,50

Для оценки реакционной способности индола и его производных по отношению к азотцентрированным радикалам методом остановленного потока (Stopped-flow) была изучена кинетика их взаимодействия с радикалом ДФПГ. В качестве количественной меры реакционной способности соединений по отношению к ДФПГ использовали константы скорости реакции псевдопервого порядка (таблица 7), получаемые при обработке кинетических кривых.

Таблица 7. – Константы скорости реакций псевдопервого порядка радикала ДФПГ с исследуемыми производными триптофана

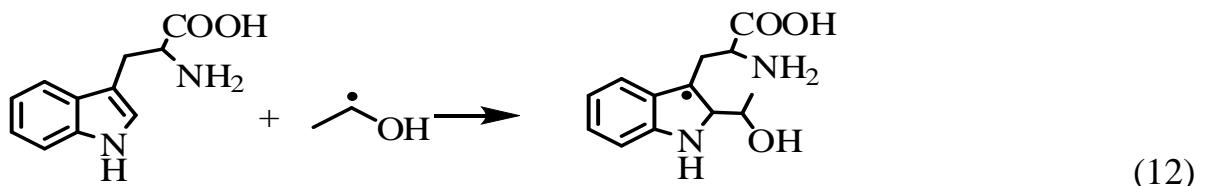
Тестируемое соединение	$k \times 10^4, \text{ с}^{-1}$	Тестируемое соединение	$k \times 10^4, \text{ с}^{-1}$
Пиррол	$2,0 \pm 0,1$	Индол	$3,6 \pm 0,1$
Триптофан и его производные		$\beta$ -Карболиновые алкалоиды	
Триптофан	$2,2 \pm 0,1$	Гарман	$1,7 \pm 0,1$
5-Гидрокситриптофан	$388,6 \pm 2,3$	Гармин	$2,6 \pm 0,1$
Серотонин	$50,2 \pm 0,3$	Гармалин	$3,2 \pm 0,1$
Мелатонин	$2,7 \pm 0,1$		

Среди исследованных азотсодержащих соединений лишь 5-гидрокситриптофан и серотонин проявили выраженную реакционную способность по отношению к радикалам ДФПГ, о чем свидетельствуют более высокие значения констант скоростей псевдопервого порядка (таблица 7).

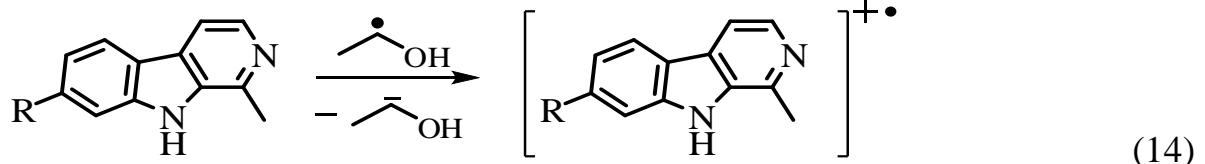
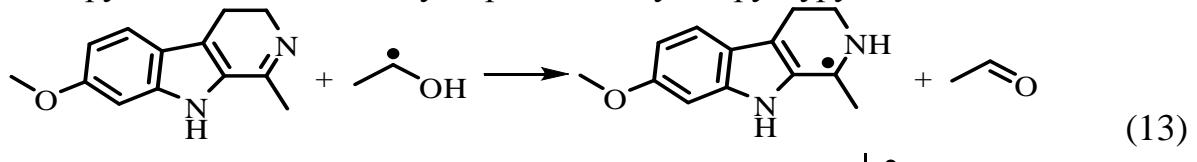
**Четвертая глава** посвящена рассмотрению результатов исследования взаимодействия индола, имидазола и их производных с углерод-, кислород- и азотцентрированными органическими радикалами. Обобщение данных о влиянии исследуемых веществ на свободнорадикальные процессы, инициированные ионизирующим излучением и пероксидом, масс-спектрометрическая идентификация продуктов их превращений, *ab initio* расчеты энергетических эффектов гомолитических реакций с участием тестируемых веществ позволили выявить закономерности и предложить механизмы взаимодействия индола, имидазола и их производных с основными типами органических радикалов, образующихся в живых организмах под действием ионизирующего излучения и других экзо- и эндогенных факторов.

Тенденции в изменении выходов АА и БД в присутствии индола и его производных сохраняются при переходе от радиационно-химического к вещественному инициированию свободнорадикальных процессов в деаэрированном этаноле (таблицы 1 и 2). Следовательно, наблюдаемое влияние производных индола на радиационно-индуцированные превращения деаэрированного этанола обусловлено, главным образом, их взаимодействием с  $\alpha$ -ГЭР, так как только они образуются и в том, и в другом случае. Незначительное влияние пиррола и индола на образование продуктов радиационно- и пероксид-индуцированных превращений деаэрированного этанола и отсутствие идентифицируемых масс-спектрометрических продуктов их взаимодействия с  $\alpha$ -ГЭР указывает на низкую реакционную способность этих веществ по отношению к  $\alpha$ -ГЭР. В присутствии же триптофана, 5-гидрокситриптофана, серотонина и мелатонина наблюдалось снижение радиационно-химических и пероксид-индуцированных выходов АА и БД (таблицы 1 и 2). Поэтому основным механизмом взаимодействия

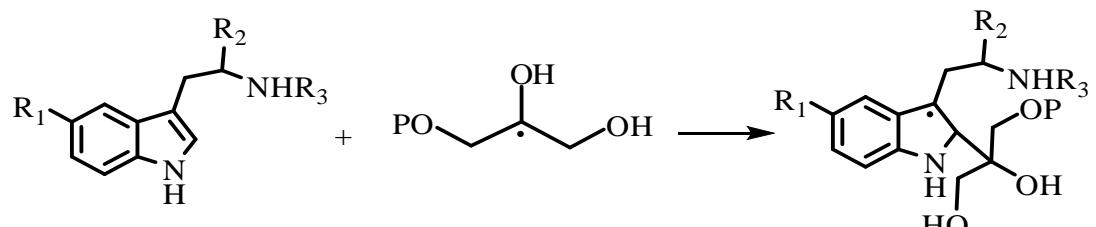
данных индолиновых соединений с  $\alpha$ -ГЭР является присоединение по кратным связям, что подтверждается масс-спектрометрической идентификацией их аддуктов с одним или двумя  $\alpha$ -ГЭР в качестве основных молекулярных продуктов радиолитических и пероксид-индуцированных превращений в исследуемых растворах. Согласно результатам расчетов НАЕ для молекул серотонина и мелатонина присоединение атомов водорода во 2-е положение пиррольного кольца триптофана и его производных энергетически наиболее выгодно. В этой связи можно предложить наиболее вероятную реакцию присоединения  $\alpha$ -ГЭР к триптофану (12), характерную и для его производных.



Согласно данным таблиц 1 и 2  $\beta$ -карболиновые алкалоиды – гарман, гармин и гармалин – подавляют радиационно- и пероксид-индуцированные превращения деаэрированного этанола преимущественно за счет окисления  $\alpha$ -ГЭР. При этом для гармалина характерны реакции с переносом атома водорода (13), а для гармана и гармина – с переносом электрона (14), так как в последнем случае перенос атома водорода нарушает более стабильную ароматическую структуру исходных веществ.



По аналогии с реакцией (12) наиболее вероятным процессом, лежащим в основе ингибирования радиационно-индуцированного дефосфорилирования Г1Ф триптофаном и его производными, является присоединение радикалов Г1Ф по кратной связи во 2-е положение пиррольного кольца исследуемых веществ (реакция 15).



$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H$  - триптамин

$R_1 = H, R_2 = COOH, R_3 = H$  - триптофан

$R_1 = OH, R_2 = COOH, R_3 = H$  - 5-гидрокситриптофан

$R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H$  - серотонин

$R_1 = OMe, R_2 = H, R_3 = C(=O)CH_3$  - мелатонин

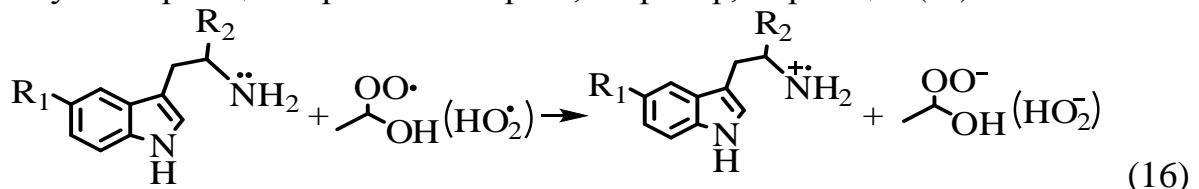
$P = H_2PO_3$

(15)

Таким образом, появление заместителя в 3-ем положении пиррольного кольца в структуре исследуемых производных индола предопределяет их способность

присоединять  $\alpha$ -ГЭР и, следовательно, взаимодействовать с  $\alpha$ -ГУР различного строения, подавляя реакции свободнорадикальной фрагментации биологически важных соединений (таблица 4). Наличие  $>\text{C}=\text{N}<$  связи в дигидропиридиновом кольце гармалина обуславливает его способность окислять  $\alpha$ -ГЭР путем переноса атома водорода. Гарман и гармин окисляют  $\alpha$ -ГЭР (таблица 3) по механизму переноса электрона с последующей регенерацией исследуемых веществ.

Согласно данным таблицы 5 триптофан, 5-гидрокситриптофан, серотонин и  $\beta$ -карболиновые алкалоиды ингибируют окисление этанола. Общим для тестируемых соединений является наличие в их структуре одного или двух атомов азота. По нашему мнению, структурные фрагменты молекул, содержащие азот, определяют влияние исследуемых соединений на радиационно-химические процессы в оксигенированном этаноле, а наблюдаемые различия в выходах образования конечных продуктов вызваны особенностями структуры соединений. Триптофан, 5-гидрокситриптофан, серотонин могут вступать в реакции переноса электрона, например, по реакции (16).



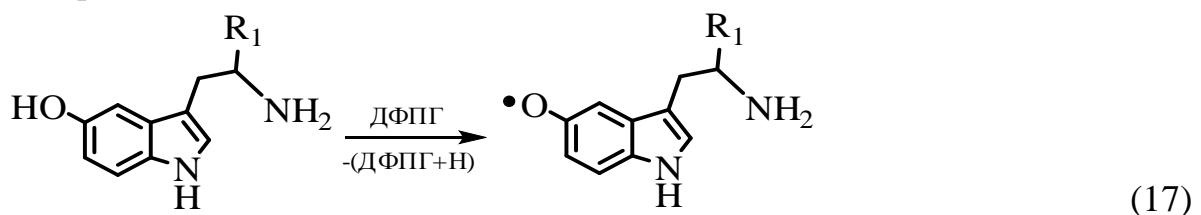
Образующиеся в реакции (16) аминиевые катион-радикалы неустойчивы, проявляют свойства окислителей, и, вероятно, расходуются в реакциях с супероксид анион-радикалами или гидропероксильными радикалами. Реализация этой реакции приводит к регенерации исходных соединений, что подтверждается низкими выходами разложения исследуемых веществ (таблица 5). Тот факт, что мелатонин не принимает участия в реакции (16), скорее всего, обусловлен делокализацией электронов атома азота по ацильному фрагменту молекулы. Неподеленная пара атомов азота пиридинового и дигидропиридинового кольца исследованных  $\beta$ -карболиновых алкалоидов не участвует в образовании ароматической системы молекул и поэтому может вступать в реакции переноса электрона, по аналогии с реакцией (16).

На ключевую роль неподеленной пары электронов атома азота также указывают результаты радиолиза исследуемых веществ в насыщенном кислородом 1 М этаноле при pH 7. В условиях протонирования аминогруппы исследуемые вещества не проявляли способность быть донорами электронов в реакциях с кислородцентрированными радикалами.

Установлено, что вещества, содержащие в своей структуре атом азота с неподеленной парой электронов, более эффективно ингибируют ПОЛ льняного масла по сравнению с соединениями с атомом азота, неподеленная пара электронов которого делокализована (таблица 6).

По данным таблицы 7 среди исследованных производных индола только 5-гидрокситриптофан и серотонин обладают реакционной способностью по отношению к радикалам ДФПГ, что указывает на определяющую роль гидроксильной группы фенольного типа у тестируемых соединений в формировании

радикалрегуляторных свойств по отношению к азотцентрированным радикалам. Существенное увеличение константы скорости реакции при переходе от серотонина к 5-гидрокситриптофану, вероятно, обусловлено появлением в структуре последнего карбоксильной группы. С учетом слабоосновных свойств ДФПГ нельзя исключать возможности электростатических взаимодействий его протонированной формы с анионом 5-гидрокситриптофана. Для установления механизма взаимодействия 5-гидрокситриптофана и серотонина с радикалами ДФПГ были изучены их конечные молекулярные продукты взаимодействия с использованием метода жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что 5-гидрокситриптофан и серотонин, подобно фенольным антиоксидантам, могут являться донорами атомов водорода в реакциях с ДФПГ (17).



Основными продуктами взаимодействия ДФПГ с 5-гидрокситриптофаном и серотонином являются димеры и тримеры последних, а также их аддукты с ДФПГ. Следует отметить, что серотонин и 5-гидрокситриптофан характеризуются умеренной реакционной способностью по отношению к азотцентрированным радикалам ДФПГ в сравнении с «классическими антиоксидантами».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые, используя различные исходные системы, а также радиационно-химические и пероксидные методы инициирования радикальных реакций, исследованы закономерности взаимодействия широкого числа азотсодержащих гетероциклических соединений (20 веществ) с углерод-, кислород- и азотцентрированными органическими радикалами, что позволило сделать следующие выводы:

1. При исследовании радиолиза этанола и его водных растворов в присутствии тестируемых веществ показано, что производные индола, содержащие заместитель в 3-м положении пиррольного кольца, подавляют бирадикальные процессы с участием  $\alpha$ -гидроксиэтильных радикалов за счет присоединения последних с образованием различных аддуктов. Имидазол и его производные, содержащие заместители в 1-м и 2-м положениях, не взаимодействуют с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами [2–4, 7, 8, 10–12, 17, 19–22, 25–29, 32–34].

2. Установлено, что радиолиз этанола в присутствии  $\beta$ -карболиновых алкалоидов сопровождается увеличением выхода ацетальдегида, что говорит о способности веществ данного типа окислять углеродцентрированные спиртовые радикалы [2, 3, 7, 8, 12, 19, 21, 25, 26–28, 32, 33].

3. Показано, что производные индола и витамины группы В ингибируют радиационно-индуцированный свободнорадикальный процесс дефосфорилирования глицеро-1-фосфата, уменьшая более чем в полтора раза выход неорганического фосфата [1, 9, 15, 17, 18, 30].

4. При изучении окисления этанола и льняного масла показано, что необходимым условием для проявления производными индола антиоксидантных свойств является наличие неподеленной пары электронов у атома азота в боковой цепи. Установлено, что в присутствии триптофана, 5-гидрокситриптофана и серотонина в среднем в 2 раза снижаются выходы ацетальдегида и пероксида водорода при радиолизе оксигенированного этанола. Показано, что в присутствии триптамина, грамина, гармалина и тетрагидроноргормана в 1,1–1,7 раза увеличивается индукционный период окисления льняного масла. Показано, что индол, мелатонин и особенно гарман и гармин при введении в льняное масло интенсифицируют процессы окисления ненасыщенных жирных кислот, уменьшая индукционный период окисления в 1,1–1,4 раза [4, 5, 8, 13, 14, 16, 23, 24, 29, 31–34].

5. В опытах с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильными радикалами установлено, что гидроксилсодержащие производные индола способны восстанавливать данные ароматические азотцентрированные органические радикалы [5, 33–34].

6. Совокупность экспериментальных данных позволяет заключить, что механизм и реакционная способность исследуемых азотсодержащих гетероциклических соединений по отношению к различным типам органических радикалов определяется как структурой гетероциклов, так и наличием заместителей в их составе [1–34].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Полученные данные могут служить базой для направленного выбора и последующих испытаний соединений из числа азотсодержащих гетероциклических веществ, перспективных для создания модуляторов радиационного воздействия на организм, которые можно использовать либо как радиозащитные средства, либо как радиосенсибилизаторы при радиотерапии. Так, установленная в работе способность гармана и гармалина интенсифицировать процесс окисления полиненасыщенных жирных кислот и блокировать биорадикальные реакции, протекающие с участием углеродцентрированных радикалов, указывает на перспективность создания на их основе радиосенсибилизаторов для лучевой терапии.

Установленные в диссертационной работе радикалрегуляторные свойства азотсодержащих соединений и их производных открывают также новые перспективы использования данных веществ в качестве стабилизаторов пищевых продуктов, биообъектов и полимерных материалов.

В Белорусском государственном университете рассмотренные в диссертации результаты использованы при проведении практических занятий со студентами IV курса по дисциплине «Радиационная химия» для специальности 1-31 05 03 «Химия высоких энергий».

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Статьи в рецензируемых научных журналах*

1. Влияние витаминов группы В на радиационно-индуцированные превращения гидроксилсодержащих органических соединений / С.Д. Бринкевич, Р.Л. Свердлов, П.Ю. Лагутин, О.И. Шадыро // Химия высоких энергий. – 2011. – Т. 45, № 5. – С. 414–419.
2. Бринкевич, С. Д. Влияние производных индола и имидазола на радиационно- и пероксидиндуцированные превращения этанола / С.Д. Бринкевич, Р.Л. Свердлов, О.И. Шадыро // Химия высоких энергий. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 19–27.
3. Sverdlov, R.L. Effects of tryptophan derivatives and  $\beta$ -carboline alkaloids on radiation- and peroxide-induced transformations of ethanol / R.L. Sverdlov, S.D. Brinkevich, O.I. Shadyro // Radiation Physics and Chemistry. – 2014. – Vol. 98. – P. 77–85.
4. Sverdlov, R.L. Interaction of tryptophan and related compounds with oxygen- and carbon-centered radicals / R.L. Sverdlov, S.D. Brinkevich, O.I. Shadyro // Free Radical Research. – 2014. – Vol. 48, № 10. – P. 1200–1205.
5. Взаимодействие триптофана и его производных с кислород- и азотцентрированными радикалами / Р.Л. Свердлов, А.В. Хрищанович, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Химия высоких энергий. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 89–98.
6. Effects of quinones and azoles on radiation-induced processes involving hydroxyl-containing carbon-centered radicals / S.N. Samovich, R.L. Sverdlov, S.V. Voitekhovich, Y.V. Grigoriev, O.A. Ivashkevich, O.I. Shadyro // Radiation Physics and Chemistry. – 2018. – Vol. 144. – P. 308–316.

### *Статьи в рецензируемых сборниках статей*

7. Свердлов, Р. Л. Влияние индола и его производных на превращения  $\alpha$ -гидроксиэтильных радикалов / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Свиридовские чтения: сб. ст. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: Т.Н. Воробьева (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2013. – Вып. 9. – С. 238–245.
8. Антирадикальные и антиоксидантные свойства природных фенолов и азотсодержащих гетероциклических соединений / С.Н. Самович, Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, И.П. Едимечева, О.И. Шадыро // Свиридовские чтения: сб. ст. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: Т.Н. Воробьева (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. 10. – С. 262–276.

### *Статьи в сборниках научных трудов*

9. Свердлов, Р.Л. Влияние витаминов группы В на радиационно-индуцированное дефосфорилирование  $\alpha$ -глицерофосфата в деаэрированных водных растворах / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич // Сборник работ 67-ой научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета,

Минск, 17–20 мая 2010 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2010. – Ч. 1. – С. 217–221.

10. Свердлов, Р.Л. Влияние производных пиррола на свободнорадикальные превращения деаэрированного этанола / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич // Сборник работ 68-ой научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета, Минск, 16–19 мая 2011 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2011. – Ч. 1. – С. 236–239.

11. Свердлов, Р.Л. Влияние производных индола на радиационно-индуцированные превращения этанола / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич // Сборник научных работ студентов Республики Беларусь «НИРС–2011» / под ред. А.И. Жук [и др.]. – Минск, 2012. – С. 61–62.

12. Свердлов, Р.Л. Взаимодействие гормонов и  $\beta$ -карболиновых алкалоидов с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сборник статей Межд. научн. конф.; 10-й съезд Белорус. обществ. об-ния фотобиологов и биофизиков, 19–21 июня 2012 г., Минск, Беларусь: сб. ст. В 2 ч. / Мин. обр. РБ, Белорус. гос. ун-т, НАН Беларуси, Ин-т биофиз. клет. инженерии; редкол.: И.Д. Волотовский [и др.]. – Минск, 2012. – Ч. 1. – С. 84–87.

13. Влияние производных индола на радиационно-химические превращения насыщенного кислородом этанола / А.Н. Кожемякина, И.А. Ковалев, Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич // Сборник работ 70-ой научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета, Минск, 15–18 мая 2013 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2013. – Ч. 1. – С. 345–348.

14. Исследование стабилизирующей активности азотсодержащих и фенольных соединений в льняном масле / А.Н. Кожемякина, С.Н. Самович, Р.Л. Свердлов, О.И. Шадыро // Сборник работ 71-ой научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета, Минск, 18–21 мая 2014 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2014. – Ч. 1. – С. 300–303.

15. Лепушенко, Е.В. Влияние триптофана и его производных на радиационно-индуцированное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата в деаэрированных водных растворах / Е.В. Лепушенко, Р.Л. Свердлов // Сборник работ 71-ой научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета, Минск, 18–21 мая 2014 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2014. – Ч. 1. – С. 308–312.

16. Исследование антиокислительной активности азотсодержащих соединений / А.Н. Кожемякина, С.Н. Самович, Р.Л. Свердлов, И.П. Едимечева, А.А. Сосновская, О.И. Шадыро // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: межд. научн. конф. XI-й съезд Белорус. обществ. об-ния фотобиологов и биофизиков, Минск, 17–20 июня 2014 г.: сб. ст. в 2 ч. / НАН Беларуси, Ин-т биофиз.

клет. инженерии, Мин. обр. РБ, Белорус. гос. ун-т, БРФФИ; редкол.: И.Д. Волотовский [и др.]. – Минск, 2014. – Ч. 1. – С. 72–74.

17. Влияние имидазола и его производных на радиационно-индуцированные превращения  $\alpha$ -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов этанола и глицеро-1-фосфата / Р.Л. Свердлов, А.С. Скребкова, О.И. Лишик, П.В. Кузовков, О.И. Шадыро // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. Межд. научн. конф.; XII-й съезд Белорус. обществ. об-ния фотобиологов и биофизиков, 28–30 июня 2016 г., г. Минск, Беларусь: сб. ст. в 2 ч. / Мин. обр. РБ, Белорус. гос. ун-т, НАН Беларуси, Ин-т биофиз. клет. инженерии, БРФФИ; редкол.: И.Д. Волотовский [и др.]. – Минск, 2016. – Ч. 1. – С. 175–178.

*Статьи в сборниках материалов научных конференций*

18. Свердлов, Р.Л. Влияние витаминов группы В на радиационно-индуцированное дефосфорилирование  $\alpha$ -глицерофосфата в деаэрированных водных растворах / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Сахаровские чтения 2011 года: экологические проблемы XXI века: материалы 11-й междунар. науч. конф., Минск, 19–20 мая 2011 г. / Мин. обр. РБ, Мин. прир. рес. и охраны окр. среды РБ, Департамент по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС Мин. по чрезвычайным Ситуациям РБ, Обществ. совет Базовой орг. по экол. образованию стран СНГ, БРФФИ, Иллинский университет, Немецкая экономическая группа в Беларуси, МГЭУ им. А.Д. Сахарова; редкол.: С.П. Кундас [и др.]. – Минск, 2011. – С. 105–107.

19. Свердлов, Р.Л. Влияние производных индола и имидазола на радиационно-индуцированные превращения деаэрированного этанола / Р.Л. Свердлов // Материалы IV Межвузовской научно-практической студенческой конференции в рамках 68-й научной конференции студентов и аспирантов Белорусского государственного университета, Минск, 19 мая 2011 г. / Белорус. гос. ун-т.; редкол.: Е.Н. Смирнова [и др.]. – Минск, 2011. – С. 147–148.

20. Свердлов, Р.Л. Взаимодействие производных триптамина с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Сахаровские чтения 2012 года: экологические проблемы XXI века: материалы 12-й междунар. науч. конф., Минск, 17–18 мая 2012 г. / Мин. обр. РБ, Мин. прир. рес. и охраны окр. среды РБ, Департамент по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС Мин. по чрезвычайным Ситуациям РБ, Обществ. совет Базовой орг. по экол. образованию стран СНГ, Иллинский университет, МГЭУ им. А.Д. Сахарова; редкол.: С.П. Кундас, С.С. Позняк. – Минск, 2012. – С. 158.

21. Поиск перспективных радиозащитных средств среди производных индола / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, И.П. Едимечева, О.И. Шадыро // Доклады III Международной конференции «Ядерные технологии XXI века», Минск, 23–26 октября 2012 г. / ГНУ «Объединенный институт энергетических и ядерных

исследований – Сосны» НАН Беларуси; редкол.: В.И. Кувшинов [и др.]. – Минск, 2012. – С. 104–108.

22. Свердлов, Р.Л. Влияние производных триптофана на радиационно-химические превращения этанола / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XI межд. конф., Минск, 17–18 мая 2013 г. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2013. – С. 226–229.

23. Антиоксидантные свойства триптофана и его производных / Р.Л. Свердлов, Е.В. Кохно, Е.С. Лапко, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XII межд. конф., Минск, 11–12 апреля 2014 г. / Мин. обр. РБ, Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2014. – С. 232–234.

24. Стабилизаторы льняного масла среди азотсодержащих гетероциклических соединений / А.Н. Кожемякина, С.Н. Самович, Р.Л. Свердлов, И.П. Едимечева, А.А. Сосновская, О.И. Шадыро // Сахаровские чтения 2014 года: экологические проблемы XXI века: материалы 14-й междунар. науч. конф., Минск, 29–30 мая 2014 г. / Мин. прир. рес. и охраны окр. среды РБ, Департамент по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС Мин. по чрезвычайным Ситуациям РБ, Обществ. совет Базовой орг. по экол. образованию стран СНГ, МГЭУ им. А.Д. Сахарова; редкол.: В.И. Дунай, С.С. Позняк, Н.А. Лысухо. – Минск, 2014. – С. 86.

#### *Тезисы докладов конференций*

25. Свердлов, Р.Л. Радиопротекторные свойства производных индола и имидазола / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Сборник тезисов докладов Республиканской научной конференции студентов и аспирантов республики Беларусь «НИРС–2011», Минск, 18 окт. 2011 г. / Белорус. гос. ун-т.. Белорус. нац. техн. ун-т., УО «Белорусский государственный аграрный университет», УО «Белорусский государственный технологический университет», УО «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники», «Белорусский государственный университет культуры и искусств», УО «Витебский государственный технологический университет»; редкол.: С.В. Абламейко [и др.]. – Минск, 2011. – С. 151.

26. Sverdlov, R.L. Interaction of bioactive indole derivatives with  $\alpha$ -hydroxyethyl radicals / R.L. Sverdlov, S.D. Brinkevich, O.I. Shadyro // Book of abstracts of 6th Intern. Conf. on Chemistry and Chemical education «Sviridov readings 2012», Minsk, 9–13 April 2012 / Belarusian state university, Research Institute for Physical Chemical Problems; ed. board: E.I. Vasilevskaya [et al.]. – Minsk, 2012. – P. 77.

27. Влияние производных индола на радиационно-индуцированные превращения этанола / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, И.П. Едимечева, О.И. Шадыро // XXVI Баховские чтения по радиационной химии, посвященные памяти профессора

Н.А. Бах, Москва, 28 мая 2012 г. / МГУ им. В.М. Ломоносова, Ин-т физ. химии и электрохимии РАН им. А.Н. Фрумкина. – Москва, 2012. – С. 9.

28. Поиск перспективных радиозащитных средств среди производных индола / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, И.П. Едимечева, О.И. Шадыро // Тезисы докладов III Международной конференции «Ядерные технологии XXI века» и Республиканского научного семинара «Ядерные и радиационные технологии», Минск, 23–26 октября 2012 г. / Объединенный институт энергетических и ядерных исследований – Сосны НАН Беларуси. – Минск, 2012. – С. 7.

29. Свердлов, Р.Л. Взаимодействие триптофана и его производных с углерод- и кислородцентрированными радикалами [Электронный ресурс] / Р.Л. Свердлов // «ЛОМОНОСОВ–2014»: тезисы докладов XXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, секция Химия, подсекция «Радиохимия и радиоэкология» / «Radiochemistry and Radioecology», Москва, 7–11 апреля 2014 г. / МГУ. – Москва, 2014. – С. 50.

30. Станишевский, С.Б. Влияние производных индола на индуцированное ионизирующими излучением дефосфорилирование глицеро-1-фосфата / С.Б. Станишевский, Р.Л. Свердлов, О.И. Шадыро // Свободные радикалы в химии и жизни: сб. тез. докл. Междунар. конф., Минск, 25–26 июня 2015 г. / Мин. обр. РБ, Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2015. – С. 137–139.

31. Влияние структуры аминов на их способность ингибировать свободнорадикальное окисление этанола / Ю.И. Телегов, Н.А. Индюкова, Р.Л. Свердлов, О.И. Шадыро // Свободные радикалы в химии и жизни: сб. тез. докл. Междунар. конф., Минск, 25–26 июня 2015 г. / Мин. обр. РБ, Белорус. гос. ун-т; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2015. – С. 141–143.

32. Свердлов, Р.Л. Антиоксидантные и антирадикальные свойства азотсодержащих соединений / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, О.И. Шадыро // Биоантиоксидант: тезисы докладов IX Международной конференции, Москва, 29 сентября – 2 октября 2015 г. / Федеральное агентство научных организаций, Российская академия наук, Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, РФФИ. – Москва, 2015. – С. 166.

33. Sviardlou, R.L. New radical-regulatory properties of tryptophan and its derivatives / R.L. Sviardlou, S.D. Brinkevich, O.I. Shadyro // Free radical biology and medicine: OCC/SFRRE Poster presentations abstract, Berlin, 21-23 June 2017; ed. board: K.J.A. Davies [et al.]. – Berlin, 2017. – Vol. 108. – P. S37–S38.

34. Влияние структуры азолов на их радикалрегуляторные свойства / Р.Л. Свердлов, С.Д. Бринкевич, И.П. Едимечева, О.И. Шадыро // Свободные радикалы в химии и жизни [Электронный ресурс]: сб. тез. докл. II Междунар. конф. – Электрон. дан. и прогр. (15 Мб). – М., 2017. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 30–31.

## РЕЗЮМЕ

Свердлов Роман Леонидович

### **Влияние азотсодержащих гетероциклических соединений на радиационно-химические процессы с участием углерод- и кислородцентрированных органических радикалов**

**Ключевые слова:** индол, имидазол, триптофан и его производные, витамины группы В, свободнорадикальные процессы, окисление, рекомбинация, фрагментация, углерод-, кислород- и азотцентрированные радикалы.

**Цель работы** – изучить закономерности реакций азотсодержащих гетероциклических соединений с углерод-, кислород- и азотцентрированными органическими радикалами.

**Методы исследования:** метод стационарного радиолиза, химические методы инициирования свободнорадикальных реакций, метод остановленного потока, метод определения устойчивости к окислению жиров и масел в предельных условиях, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, хромато-масс-спектрометрия.

**Использованная аппаратура:** газо-жидкостной хроматограф Shimadzu GC-17A с пламенно-ионизационным детектором, газо-жидкостной хроматограф с масс-спектрометром Shimadzu GCMS-QP2010 plus, жидкостной хроматограф с масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020, спектрофотометр Specord S600, двухшприцевая установка Pro-K.2000 Rapid kinetics system stopped-flow mixing accessory, прибор для определения устойчивости к окислению жиров и масел в предельных условиях 892 Professional Rancimat, установка МРХ- $\gamma$ -25М с источником излучения  $^{60}\text{Co}$ .

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые показано, что производные индола, содержащие заместитель в 3-м положении пиррольного кольца, подавляют бирадикальные процессы с участием  $\alpha$ -гидроксиэтильных радикалов за счет присоединения последних с образованием различных аддуктов. Установлено, что  $\beta$ -карболиновые алкалоиды, взаимодействуя с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами, окисляют их до ацетальдегида, уменьшая тем самым вероятность их рекомбинации. Впервые показано, что производные индола и витамины группы В ингибируют радиационно-индуцированный свободнорадикальный процесс дефосфорилирования глицеро-1-фосфата. При изучении окисления этанола и льняного масла установлено, что необходимым условием для проявления производными индола антиоксидантных свойств является наличие неподеленной пары электронов и атома азота в боковой цепи. В опытах с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильными радикалами показано, что гидроксилсодержащие производные индола способны восстанавливать данные ароматические азотцентрированные органические радикалы.

**Области применения:** химия высоких энергий, биохимия, фармакология.

## РЭЗЮМЭ

Свярдлоў Раман Леанідавіч

### **Уплыў азотазмяшчальных гетэрацыклічных злучэнняў на радыяцыйна-хімічныя працэсы з узделам вуглярод- і кіслародцэнтраваных арганічных радыкалаў**

**Ключавыя слова:** індол, імідазол, трывтафан і яго вытворныя, вітаміны групы В, свабоднарадыкальныя працэсы, акісленне, рэкамбінацыя, фрагментацыя, вуглярод-, кісларод- і азотцэнтраваныя радыкалы.

**Мэта работы** – даследаваць заканамернасці рэакцый азотазмяшчальных гетэрацыклічных злучэнняў з вуглярод-, кісларод- і азотцэнтраванымі арганічнымі радыкаламі.

**Методы даследвання:** метад стацыянарнага радыёлізу, хімічныя методы ініцыявання свабоднарадыкальных рэакцый, метад спыненага струменя, метад вызначэння ўстойлівасці да акіслення тлушчаў і маслаў у лімітавых умовах, газавадкасная і высокаэфектыўная вадкасная храматаграфія, спектрафотаметрыя, храмата-мас-спектраметрыя.

**Выкарыстаная апаратура:** газа-вадкасны храматограф Shimadzu GC-17A з палымяна-іанізацыйным дэтэктарам, газа-вадкасны храматограф з масспектрометрам Shimadzu GCMS-QP2010 Plus, вадкасны храматограф з масспектрометрам Shimadzu LCMS-2020, спектрафатометр Specord S600, двухшпрыцавая ўсталёўка Pro-K.2000 Rapid kinetics system stopped-flow mixing accessory, прылада для вызначэння ўстойлівасці да акіслення тлушчаў і маслаў у лімітавых умовах 892 Professional Rancimat, устаноўка MPX-γ-25M з крыніцай выпраменявання  $^{60}\text{Co}$ .

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** У першыню паказана, што вытворныя індолу, што змяшчаюць замяшчальнік у 3-м становішчы пірольнага кольца, душаць бірадыкальныя працэсы з узделам α-гідраксітыльных радыкалаў за кошт далучэння апошніх з утварэннем розных адуктаў. Устаноўлена, што β-карбалінавыя алкалоіды, узаемадзеянічаючы з α-гідраксітыльнымі радыкаламі, акісяюць іх да ацэтальдэгіду, змяншаючы тым самым верагоднасць іх рэкамбінацыі. У першыню паказана, што вытворныя індолу і вітаміны групы В інгібіруюць радыяцыйна-індукуваны свабоднарадыкальны працэс дэфасфаралявання гліцера-1-фасфату. Пры вывучэнні акіслення этанолу і ільнянога масла ўсталявана, што патрэбнай умовай для праявы вытворнымі індолу антыаксідантных уласцівасцяў з'яўляецца наяўнасць непадзеленай пары электронаў і атама азоту ў бакавым ланцуго. У доследах з 2,2-дыфеніл-1-пікрылгідразільнымі радыкаламі паказана, што гідраксілутрымліваючыя вытворныя індолу здольныя аднаўляць дадзеныя араматычныя азотцэнтраваныя арганічныя радыкалы.

**Галіны выкарыстання:** хімія высокіх энергій, біяхімія, фармакалогія.

## SUMMARY

Sverdlov Roman Leonidovich

### **Effect of nitrogen-containing heterocyclic compounds on radiation-chemical processes with participation of carbon and oxygen-centered organic radicals**

**Keywords:** indole, imidazole, tryptophan and its derivatives, group B vitamins, free radical processes, oxidation, recombination, fragmentation, carbon-, oxygen- and nitrogen-centered radicals.

**The aim of the study:** investigation of the regularities of nitrogen-containing heterocyclic compounds reactions with carbon-, oxygen- and nitrogen-centered organic radicals.

**Methods of investigation:** stationary radiolysis method, chemical methods for initiating of free radical reactions, stopped flow method, method for determining the resistance to oxidation of fats and oils under extreme conditions, gas-liquid and high-performance liquid chromatography, spectrophotometry, chromato-mass spectrometry.

**Equipment used:** gas-liquid chromatograph Shimadzu GC-17A with a flame ionization detector, gas-liquid chromatograph with Shimadzu GCMS-QP2010 plus mass spectrometer, liquid chromatograph with Shimadzu LCMS-2020 mass spectrometer, Specord S600 spectrophotometer, two-syringe Pro-K.2000 device Rapid kinetics system, device for determining the resistance to oxidation of fats and oils under extreme conditions 892 Professional Rancimat, irradiation unit MPX- $\gamma$ -25M with  $^{60}\text{Co}$ -source.

**Results of the study and their novelty.** For the first time it has been shown that indole derivatives containing a substituent at the 3<sup>rd</sup> position of the pyrrole ring suppress biradical processes involving  $\alpha$ -hydroxyethyl radicals by attaching the latter accompanied by formation of various adducts. It has been established that  $\beta$ -carboline alkaloids, interacting with  $\alpha$ -hydroxyethyl radicals oxidize them to acetaldehyde, thereby reducing the probability of their recombination. For the first time it has been shown that indole derivatives and group B vitamins inhibit the radiation-induced free radical process of glycerol-1-phosphate dephosphorylation. During investigation of ethanol and flaxseed oil oxidation, it has been established that the presence of the lone pair of electrons and a nitrogen atom in the side chain is a necessary condition for the antioxidant properties demonstration by indole derivatives. In experiments with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radicals it has been shown that hydroxyl-containing indole derivatives are capable of reducing these aromatic nitrogen-centered organic radicals.

**Fields of application:** high energy chemistry, biochemistry, pharmacology.