

**ВЛИЯНИЕ ИМИДАЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ  
НА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ  
ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГЛИЦЕРО-1-ФОСФАТА  
В ДЕАЭРИРОВАННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРАХ**

**А. А. Вайтусёнок, О. И. Лишик**

**ВВЕДЕНИЕ**

Глицерофосфолипиды являются одним из основных компонентов биомембран. В результате свободнорадикальных (СР) превращений происходит химическая модификация структуры липидов, которая обуславливает нарушение целостности биомембран, изменяя их проницаемость для внутри- и внеклеточных компонентов. В случае интенсивного протекания свободнорадикальных процессов, например, при действии ионизирующих излучений, может происходить гибель либо пролиферация клеток. Основными механизмами СР повреждения глицерофосфолипидов являются перекисное окисление липидов и фрагментация  $\alpha$ -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов ( $\alpha$ -ГУР) глицеринового участка молекулы [1, 2]. Последний процесс наиболее интенсивно протекает в условиях гипоксии. В работе [2] было показано, что в результате СР фрагментации глицерофосфолипидов, протекающей через стадию образования и последующего распада  $\alpha$ -ГУР, образуются фосфатидные кислоты, регулирующие пролиферацию клеток. Таким образом, интенсификация СР процессов в результате нарушения обменных процессов или действия внешних факторов в совокупности с гипоксией будут способствовать образованию опухолей, повышая вероятность развития рака. Последнее обуславливает необходимость поиска ингибиторов фрагментации  $\alpha$ -ГУР глицерофосфолипидов в организме человека.

Радиационно-индущенные превращения глицеро-1-фосфата (Г1Ф) моделируют процессы СР деструкции полярного участка молекул глицерофосфолипидов. Поэтому в настоящей работе осуществлялся поиск ингибиторов фрагментации  $\alpha$ -ГУР глицерофосфолипидов среди производных имидазола, путём оценки их влияния на образование неорганического фосфата при радиационно-индущированном дефосфорилировании Г1Ф в деаэрированных водных растворах при pH7. Для уточнения механизма взаимодействия имидазола и его производных с  $\alpha$ -ГУР глицеро-1-фосфата также было исследовано влияние имидазола и его производных на радиационно-индущенные превращения деаэрированного этанола.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовалась динатриевая соль глициро-1-фосфата (гексагидрат) фирмы «Fluka» 98 % чистоты. Чистота исследуемых соединений – имидазола, 1-метилимидазола, 2-меркапто-1-метилимидазола, метронидазола, составляла не менее 99 % (Sigma-Aldrich). Структурные формулы использованных в работе соединений приведены на рисунке 1.

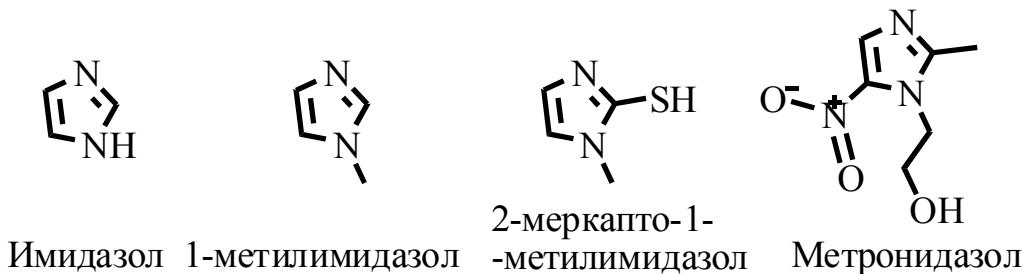


Рис. 1. Структурные формулы использованных соединений

Приготовление водных растворов глициро-1-фосфата осуществлялось по методике, описанной в работе [3]. Концентрация Г1Ф составляла 10<sup>-1</sup> и 10<sup>-3</sup> моль/л. Приготовление этанольных растворов и их деаэрирование осуществлялось по методике, описанной в работе [4]. Концентрации тестируемых соединений составляли 10<sup>-3</sup> моль/л. Облучение растворов осуществляли  $\gamma$ -квантами изотопа <sup>60</sup>Со на установке МРХ- $\gamma$ -25М. Мощность дозы – 0,183±0,003 Гр/с. Диапазон поглощенных доз составлял 0,2 – 1,4 кГр.

Концентрацию неорганического фосфата на фоне органического определяли реагентно-спектрофотометрически с использованием методики, подробно описанной в [3]. Качественный и количественный анализ продуктов радиационно-индуцированных превращений деаэрированного этанола проводили газохроматографическим методом как в работе [5].

Концентрации добавок до и после облучения определяли спектрофотометрически на приборе Specord S600. Радиационно-химические выходы (G) образования неорганического фосфата (НФ), ацетальдегида (АА), бутандиола-2,3 (БД) и расходования тестируемых соединений рассчитывали на линейных участках зависимости концентраций веществ от поглощенной дозы с использованием метода наименьших квадратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Радиолиз деаэрированного этанола (рис. 2) приводит к образованию  $\alpha$ -гидроксиэтильных радикалов ( $\alpha$ -ГЭР) (реакции 1, 2), которые далее в процессах рекомбинации и диспропорционирования (реакции 3, 4) превращаются в БД и АА, соответственно [6]:

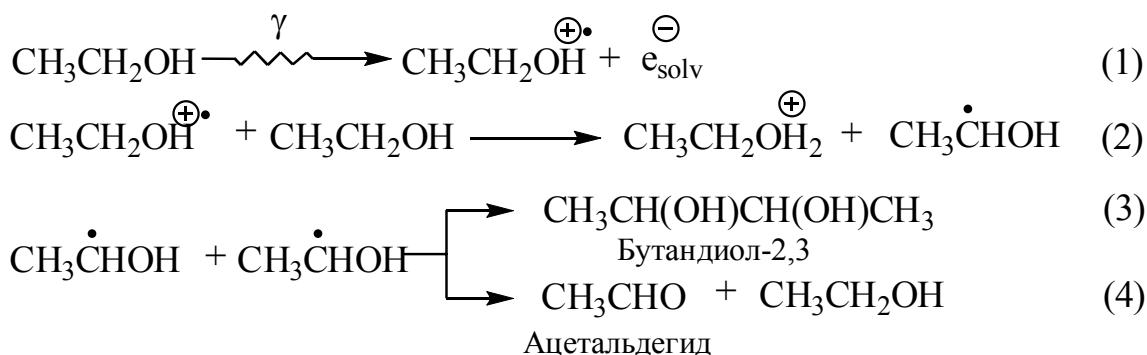


Рис. 2. Механизм радиационно-химических превращений деаэрированного этанола

Характер влияния тестируемых соединений на величину и соотношение радиационно-химических выходов основных продуктов радиолиза деаэрированного этанола (БД и АА) определяется реакционной способностью и механизмом взаимодействия исследуемых соединений с  $\alpha$ -ГЭР. Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что имидазол, 1-метилимидазол, 2-меркапто-1-метилимидазол незначительно влияют на выходы Г (БД) и (АА), что указывает на их низкую реакционную способность по отношению к  $\alpha$ -ГЭР. В присутствии метронидазола наблюдается возрастание Г (АА), снижение Г (БД) до нуля и существенное увеличение Г разложения в сравнении с другими исследованными соединениями. Совокупность представленных данных указывает на высокую реакционную способность метронидазола по отношению к  $\alpha$ -ГЭР, а высокий Г (АА) при полном отсутствии БД указывает на то, что добавка окисляет  $\alpha$ -ГЭР до АА.

Таблица 1

Влияние имидазола и его производных на радиационно-химические выходы продуктов радиолиза деаэрированного этанола

Тестируемые соединения	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ		
	Ацетальдегид	Бутандиол-2,3	Разложение добавки
Без добавок	$2,03 \pm 0,20$	$2,04 \pm 0,07$	-
Имидазол	$2,14 \pm 0,22$	$1,82 \pm 0,12$	-
1-метилимидазол	$2,55 \pm 0,15$	$1,73 \pm 0,07$	$-0,17 \pm 0,17$
2-меркапто-1-метилимидазол	$2,53 \pm 0,12$	$1,78 \pm 0,07$	$-0,09 \pm 0,02$
Метронидазол	$5,11 \pm 0,57$	0	$-4,03 \pm 0,28$

Неорганический фосфат является главным продуктом радиолиза Г1Ф в деаэрированных водных растворах при pH 7. Радиационно-индуцированное дефосфорилирование Г1Ф протекает преимущественно в результате фрагментации  $\alpha$ -ГУР (I) по схеме, представленной на рисунке 3.

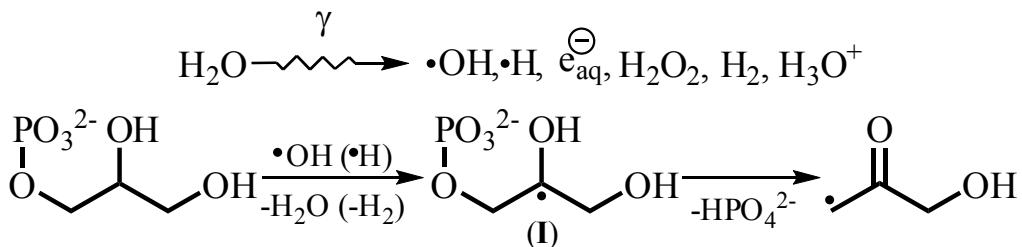


Рис. 3. Радиационно-индуцированное дефосфорилирование Г1Ф в деаэрированных водных растворах

Подавление процесса дефосфорилирования в присутствии исследуемых веществ может определяться как конкуренцией добавок и Г1Ф при взаимодействии с продуктами радиолиза воды, так и взаимодействием производных имидазола с  $\alpha$ -ГУР (I). Величины G образования НФ и разложения исследуемых веществ представлены в таблице 2. Нами было установлено, что при эквимолярных концентрациях добавок и Г1Ф тестируемые соединения эффективно подавляют процесс дефосфорилирования, снижая G (НФ) примерно в 2,5-6 раза. Наблюдаемое влияние на G (НФ) обусловлено близкими значениями констант скоростей реакции добавок и Г1Ф с OH- и Н-радикалами.

Таблица 2

## Влияние имидазола и его производных на радиационно-индуцированное дефосфорилирование Г1Ф в деаэрированных водных растворах при pH 7

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ	
	Неорганический фосфат	Разложение добавки
Концентрация Г1Ф $10^{-3}$ моль/л		
Без добавок	2,42±0,07	-
Имидазол	0,97±0,07	-
1-метилимидазол	0,58±0,09	-
2-меркапто-1-метилимидазол	0,49±0,02	-0,87±0,04
Метронидазол	0,41±0,05	-2,29±0,06
Концентрация Г1Ф $10^{-1}$ моль/л		
Без добавок	5,08±0,18	-
Имидазол	4,08±0,12	-
1-метилимидазол	3,31±0,09	-0,67±0,07
2-меркапто-1-метилимидазол	3,30±0,15	-0,69±0,02
Метронидазол	2,07±0,03	-1,59±0,04

При увеличении концентрации органического фосфата (до соотношения добавка:Г1Ф – 1:100), наблюдалось уменьшение степени подавления процессов дефосфорилирования по сравнению с установленным для эквимолярных концентраций. Высокая степень подавления дефосфорилирования (~2,5 раза) наблюдалась лишь в присутствии метронидазола, который, как нами было показано выше, эффективно ингибирует превращение

щения одних из простейших представителей  $\alpha$ -ГУР –  $\alpha$ -ГЭР, окисляя последние. Поэтому подавление дефосфорилирования в присутствии метронидазола вероятнее всего происходит в результате окисления исследуемым веществом  $\alpha$ -ГУР (I) до того как они успеют фрагментироваться.

Таким образом, среди исследованных производных имидазола наиболее перспективным ингибитором фрагментации  $\alpha$ -ГУР глициерофосфолипидов является метронидазол, который предотвращает дефосфорилирование Г1Ф как за счет взаимодействия с радикальными продуктами радиолиза воды, так и в результате окисления  $\alpha$ -ГУР Г1Ф.

### Литература

1. *Halliwell, B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. – Oxford: University Press, 2007. – 851 p.*
2. *Formation of phosphatidic acid, ceramide, and diglyceride on radiolysis of lipids: identification by MALDI-TOF mass spectrometry / O.I. Shadyro [et al.] // Free Rad. Biol. Med. – 2004. – Vol. 36, № 12. – P. 1612-1624.*
3. *Бринкевич С. Д., Шадыро О. И. Влияние кофермента Q<sub>0</sub>, аскорбиновой кислоты и ее гликозида на радиационно-индуцированное дефосфорилирование органических фосфатов в водных растворах. 2009. Т. 43. № 6. С. 491-495.*
4. *Бринкевич С. Д., Шадыро О. И. Изучение методами радиационной и квантовой химии взаимодействия аскорбиновой кислоты с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами // Химия высоких энергий. 2011. Т. 45. № 2. С. 123-128.*
5. *Взаимодействие гидроксиарилальдегидов с  $\alpha$ -гидроксиэтильными радикалами / С.Н. Гапанькова [и др.] // Химия высоких энергий. 2011. Т. 45. № 3. С. 227-232.*
6. *Freeman G. R. Radiation chemistry of ethanol: A review of data on yields, reaction rate parameters, and spectral properties of transients. Washington: NBS. 1974.*

## ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИКОМПОНЕНТНЫХ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ КОМПОЗИЦИЙ КРАХМАЛА С АЛЬГИНАТОМ НАТРИЯ

**С. В. Ковалёк, Е. Г. Ковалева, Т. А. Савицкая**

### ВВЕДЕНИЕ

Для решения проблемы загрязнения окружающей среды из специальных полимерных материалов изготавливают фото-, био- и водоразлагающую упаковку. Одним из первых природных полимеров, на основе которого стали производить биоразлагаемые упаковочные материалы, был крахмал, который подвергается биоразложению и имеет низкую цену.

Среди различных типов биодеградируемой упаковки съедобные покрытия и пленки составляют объект нового направления развития исследований и привлекают пристальное внимание всех: от ученых, до потребителей и производителей. При этом крахмал и здесь выступает в ка-