ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 97, № 5, с. 685–692

СТРОЕНИЕ ВЕЩЕСТВА И КВАНТОВАЯ ХИМИЯ

УДК 539.186.2

РЕЗОНАНСНЫЙ ЗАХВАТ ЭЛЕКТРОНОВ МОЛЕКУЛАМИ 5-МЕТИЛ-УРИДИНА И 3'-ДЕЗОКСИТИМИДИНА

© 2023 г. М. В. Муфтахов[a],*, Р. Ф. Туктаров[a]

[a]Институт физики молекул и кристаллов – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450075, Уфа, Россия

**e-mail: LMSNI@anrb.ru*

Поступила в редакцию 30.09.2022 г.
После доработки 24.10.2022 г.
Принята к публикации 25.10.2022 г.

Методом масс-спектрометрии отрицательных ионов исследованы процессы резонансного присоединения электронов молекулами нуклеозидов 5-метил-уридина и 3'-дезокситимидина в диапазоне энергии электронов 0–14 эВ. Установлено, что они подобны таковым в ранее исследованных нуклеозидах – уридине, дезоксиуридине, тимидине. Выявлены основные каналы фрагментации молекулярных ионов и определены абсолютные сечения образования осколочных ионов. Обнаружено, что интенсивность процесса разрыва гликозидной связи в 3'-дезокситимидине в области низких энергий на два с половиной порядка меньше такового в ставудине. Это указывает на перспективность замены антиретровирусного препарата ставудина на 3'-дезокситимидин при необходимости лучевой терапии онкозаболеваний, возникающих как осложнения ВИЧ.

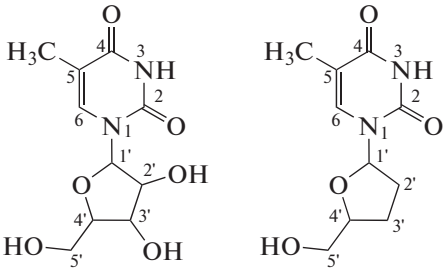
Ключевые слова: резонансный захват электронов, отрицательные ионы, нуклеозиды, 5-метил-уридин, 3'-дезокситимидин, антиретровирусные препараты

DOI: 10.31857/S0044453723050187, **EDN:** MSUPHF

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время наблюдается значительный интерес к исследованию процессов резонансного захвата низкоэнергетических электронов (0–15 эВ) молекулами биологически значимых соединений [1]. Эти процессы могут играть решающую роль в различных биохимических реакциях, протекающих в живых организмах. Одной из особенностей таких реакций является то, что они способны инициировать разрушение молекул даже при очень низких энергиях захватываемых электронов, вплоть до нулевых, т.е. фактически без привнесения дополнительной энергии в молекулярную систему. Источником низкоэнергетических электронов может быть как внешнее воздействие, например ионизирующее излучение генерирующее 10^4 электронов на 1 MeV [2], так и внутренние биохимические процессы – дыхательная цепь митохондрий [3]. Основу исследований в этой области положила работа [4], где была продемонстрирована резонансная природа одно- и двуцепочечного разрушения молекул ДНК под воздействием радиационного облучения и показана решающая роль в этом процессов диссоциативного захвата вторичных электронов с преионизационными энергиями. Это открытие инициировало проведение работ по исследованию резонансного захвата электронов различными молекулами составных частей ДНК – азотистыми основаниями [5–11], сахарами [12–14] и фосфатами [15]. К настоящему времени установлены основные механизмы присоединения электронов, а также характерные каналы фрагментации молекулярных отрицательных ионов в этих объектах и сейчас работы в этой области направлены на решение прикладных задач. Среди них исследование взаимодействия низкоэнергетических электронов с молекулами лекарственных соединений с целью объяснения их терапевтических свойств.

В наших предшествующих работах мы исследовали процессы резонансного захвата электронов молекулами нуклеозидов уридина и дезоксиуридина [16, 17], а также тимидина и ставудина [18]. Настоящая работа является продолжением этих исследований и посвящена изучению нуклеозидов 5-метил-уридина и 3'-дезокситимидина:



5-метил-уридин 3'-дезокситимидин

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Эксперимент выполнен на магнитном масс-спектрометре МИ–1201В (СССР, 1987 г.), модифицированном для исследования процессов образования и распада отрицательных ионов. Детально прибор описан в работе [19]. Коротко, электронный пучок эмитируемый торий-вольфрамовым катодом пронизывает камеру ионизации, где взаимодействует с парами исследуемого образца. Образующиеся в результате процессов резонансного захвата электронов отрицательные ионы извлекаются из ионизационной камеры слабым электрическим полем, ускоряются, селектируются по массам магнитным масс-анализатором и регистрируются вторично-электронным умножителем. Детектируемый ионный сигнал записывается в компьютер, который синхронно задает энергию электронного пучка в диапазоне 0–14 эВ. Шкала электронной энергии калибровалась по максимумам резонансных пиков SF_6^-/SF_6 (~0 эВ) и $[M–H]^-/CH_3COOH$ (~1.55 эВ [20]). Методика оценки сечений образования фрагментных отрицательных ионов основана на их сопоставлении с сечениям формирования положительных ионов и детально описана в работе [21].

Особенностью прибора является возможность исследования процессов автонейтрализации ионов. Методика определения среднего времени жизни ионов относительно автоотщепления электрона (τ_a) в масс-спектрометрическом эксперименте описана в литературе [22]. В области приемника ионов установлен дополнительный электрод, подачей большого потенциала на который осуществляется отклонение заряженной компоненты ионного пучка (I^-) в поперечном электрическом поле и регистрация нейтралей (I^0), образующихся автоотщеплением электрона при пролете ионами бесполевой области после анализирующего магнита. Величина τ_a вычисляется из выражения $\tau_a = t/\ln(1 + I^0/I^-)$, где t – время дрейфа ионов в бесполевой области прибора после анализирующего магнита, которое определяется длиной этой области, массой и кинетической энергией иона. Прибор позволяет регистрировать либо полный ток ионного пучка ($I^- + I^0$), либо ток нейтралей I^0.

Образцы 5-метил-уридина (чистота 97%) и 3'-дезокситимидина (чистота 98%) приобретены в Sigma/Aldrich Chemical Co и исследовались без дополнительной очистки. Исследуемый образец помещался на дно камеры ионизации, откуда происходило его испарение в результате нагрева. Эта методика, в отличие от использования трубки прямого ввода твердых образцов, позволяет получать необходимое давление паров в камере при сравнительно низких температурах нагрева, что очень важно при работе с нуклеозидами. При исследовании тимидина в работе [23] было обнаружено разложение нуклеозида на азотистое основание и сахар при нагреве в присутствии воды. Поэтому исследуемые объекты мы предварительно высушивали в вакууме при пониженной температуре. Эксперименты проводились при температурах: 133°C (5-метил-уридин), 95°C (3'-дезокситимидин) и энергетическом распределении электронного пучка на полувысоте $\Delta E_{1/2}$ ~ 0.58 эВ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Масс-спектры нуклеозидов. Резонансный захват электронов молекулами 5-метил-уридина и 3'-дезокситимидина происходит в диапазоне энергии электронов (E_e) 0–12 эВ и приводит к образованию различных ионов, кривые эффективного выхода которых в функции от электронной энергии представлены на рис. 1 и 2.

На рисунках не показаны ионы с m/z 26, 16 и 1, поскольку источником ионов CN^-, интенсивно образующихся в районе 1.8 эВ, по-видимому, являются азотсодержащие примеси, а основными источниками ионов NH_2^-, $O^{\bullet-}$ и H^- являются вода и аммиак, присутствующие в образцах. В масс-спектрах нуклеозидов обнаружены пики и других посторонних ионов, кривые выхода которых не приведены на рисунках. Вывод о примесном происхождении был сделан на основе антибатного изменения интенсивности пиков данных ионов по отношению ко всему масс-спектру. Так же, для некоторых ионов была обнаружена зависимость интенсивности пика в области энергий электронов <1 эВ от температуры (например, ионы с m/z 130, 71, 58, 17 и др.), что свидетельствовало об их примесном происхождении или частичном терморазложении нуклеозидов. Кроме того, в эксперименте не регистрировались ионы с относительной интенсивностью менее 0.5%.

Масс-спектры отрицательных ионов 5-метил-уридина и 3'-дезокситимидина во многом подобны спектру ранее исследованного нами тимидина, от которого они отличаются фрагментом углевода, и спектрам уридина и дезоксиуридина, от которых они отличаются наличием метильной

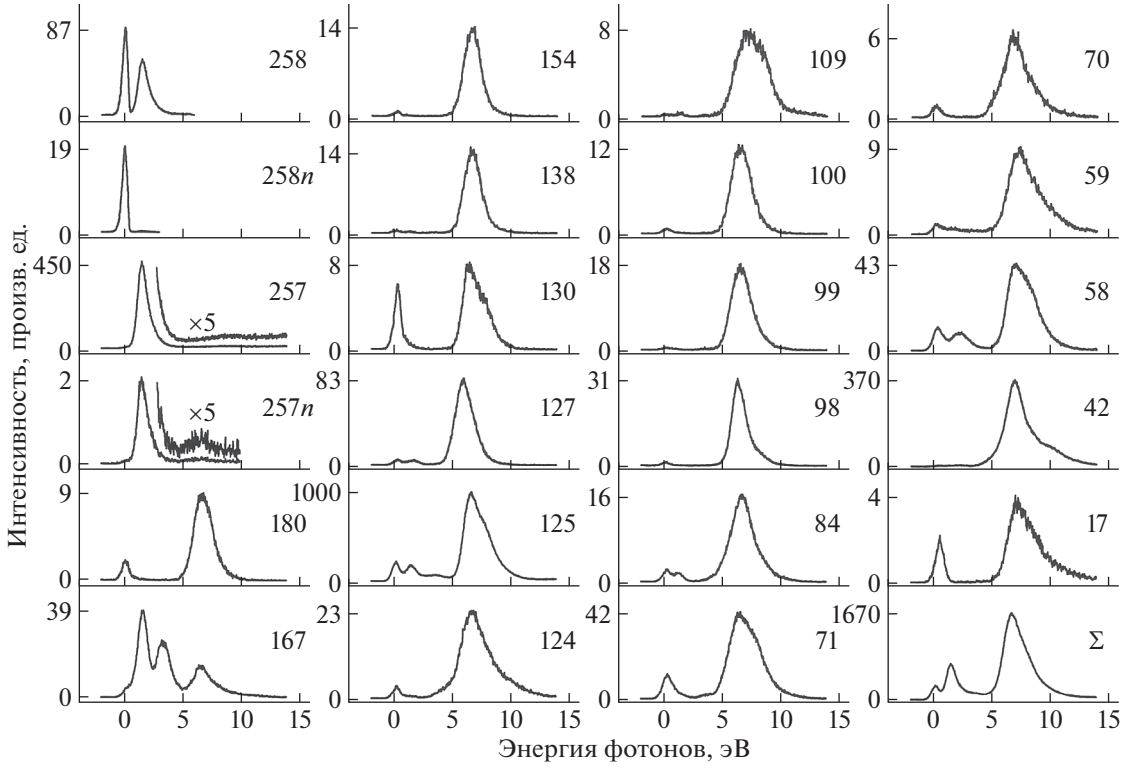


Рис. 1. Кривые эффективного выхода отрицательных ионов в функции от электронной энергии из 5-метил-уридина. На панелях справа указано массовое число (m/z) ионов (кривые выхода нейтралей, обусловленные потерей ионами с m/z 258 и 257 электронов во второй бесполевой области масс-спектрометра, отмечены как 258n и 257n). Интенсивность всех ионов отнормированы к интенсивности ионов с m/z 125 при 6.6 эВ принятой за 1000 единиц и соответствующей сечению образования $8.7 \times 10{-}19$ см^2.

группы во фрагменте основания. Сходство наблюдается как в резонансных областях энергии, так и в ионном составе. Поэтому интерпретация электронно-индуцированных реакций осуществлялась нами исходя из сравнения масс-спектров этих двух объектов и масс-спектров ранее исследованных нуклеозидов, тимина [7] и сахаров [24]. В приведенных ниже обсуждениях схем реакций фрагмент азотистого основания тимина $C_5H_5N_2O_2^{\bullet}$ обозначен как “T”, фрагмент азотистого основания урацила $C_4H_3N_2O_2^{\bullet}$ – как “U”, фрагменты углеводов $C_5H_9O_4^{\bullet}$ и $C_5H_9O_2^{\bullet}$ – как “R”.

В масс-спектрах 5-метил-уридина и 3'-дезокси-тимидина доминируют пики ионов $[M{-}H]^-$, $[M{-}R]^-$ и OCN^-, как и в ранее исследованных объектах. Ионы $[M{-}H]^-$ (m/z 257 в 5-метил-уридине и m/z 225 в 3'-дезокситимидине) зарегистрированы в основном в низкоэнергетической области ($E_e < 5$ эВ) и, в отличие от ионов $[M{-}H]^-$ в тимине, их кривые выхода показывают бесструктурную колоколообразную форму. Вероятно, они образуются отщеплением H-атома из N–H-группы фрагмента основания. Ионы $[M{-}R]^-$ (m/z 125) зарегистрированы во всем исследованном диапазоне электронной энергии, а в области высоких энергий ($E_e > 5$ эВ) им соответствует максимальная интенсивность. Здесь сечение этих ионов составляет 8.7×10^{-19} см^2 в 5-метил-уридине и 4.4×10^{-19} см^2 в 3'-дезокситимидине, что ненамного отличается от такового для тимидина – 9.0×10^{-19} см^2. Ионы OCN^- (m/z 42) образуются только в высокоэнергетической области. Здесь суммарный вклад ионов $[M{-}R]^-$ и OCN^- в полный ионный ток составляет 80% в 5-метил-уридине и 90% в 3'-дезокситимидине (аналогичный показатель для уридина и тимидина составляет 85%) из-за малой интенсивности остальных фрагментных ионов. Последние образуются диссоциацией связей как в молекулах в целом, так и отдельно во фрагментах оснований и сахаров. Для большинства ионов однозначное определение их элементного состава и структуры затруднительно ввиду существования нескольких возможных вариантов их генерации.

Ионы с m/z 124 в тиминовых нуклеозидах (и с m/z 110 в урациловых нуклеозидах) ассоциируются с элементным составом $[M{-}RH]^{\bullet-}$ и представ-

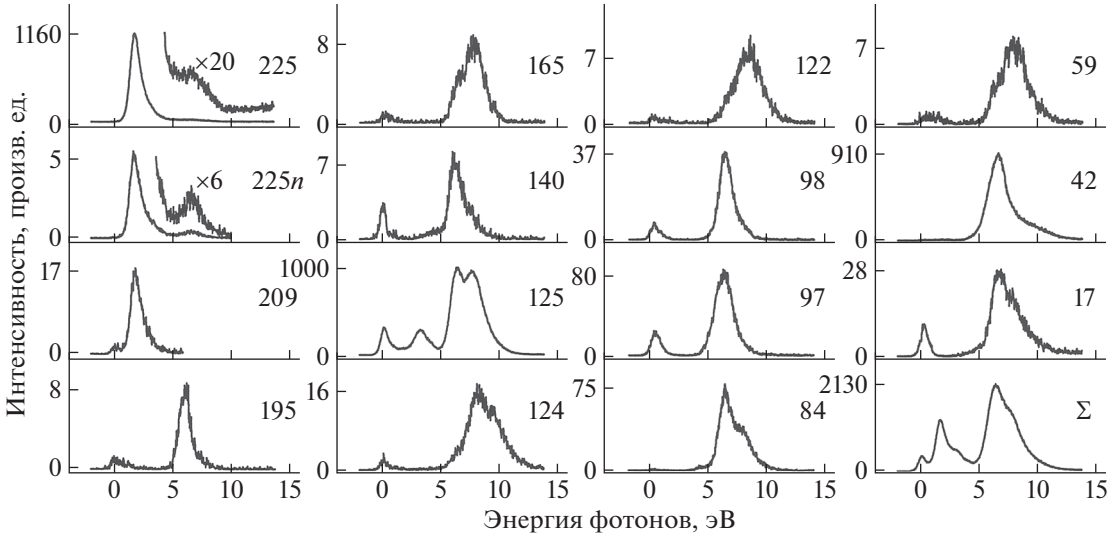


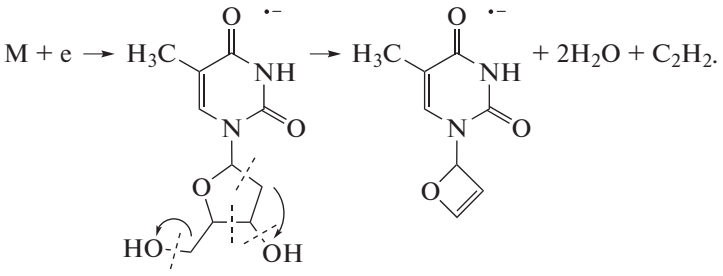
Рис. 2. Кривые эффективного выхода отрицательных ионов в функции от электронной энергии из 3'-дезокситимидина. На панелях справа указано массовое число (m/z) ионов (кривые выхода нейтралей, обусловленные потерей ионами с m/z 225 электронов во второй бесполевой области масс-спектрометра, отмечены как 225n). Интенсивность всех ионов отнормирована к интенсивности ионов с m/z 125 при 6.5 эВ принятой за 1000 единиц и соответствующей сечению образования $4.4 \times 10{-}19$ см^2.

ляют аналог ионов $[M{-}H_2]^{\bullet-}$ в основаниях. Они образуются разрывом гликозидной связи с миграцией одного из атомов водорода пиримидинового кольца к элиминируемому фрагменту сахара.

Ионы с m/z 167 в 5-метил-уридине зарегистрированы во всем исследованном диапазоне энергии и имеют структуру TCH=CHO$^-$. Кривая выхода этих ионов имеет характерную коронообразную форму и очень похожа на таковую ионов UCH=CHO$^-$ (m/z 153) в уридине, из чего и был сделан вывод об их структуре. Эти ионы могут образоваться только в рибозидах оснований, благодаря наличию OH-группы в положении 2' углевода.

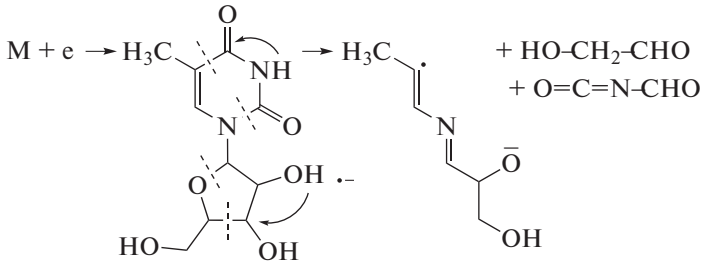
Вероятно, такую же пару аналогов представляют ионы с m/z 154 (TCHO$^{\bullet-}$) в 5-метил-уридине и m/z 140 (UCHO$^{\bullet-}$) в уридине. Отсутствие аналогов этих ионов с m/z 154 в тимидине и 3'-дезокситимидине может быть обусловлено выделением в реакции молекулы воды, содержащей в своем составе OH-группу в положении 2' углевода.

Ионы с m/z 180 в спектре 5-метил-уридина предположительно имеют элементный состав $[M{-}HOC_2H{-}2H_2O]^{\bullet-}$ по аналогии с ионами $[M{-}C_2H_2{-}2H_2O]^{\bullet-}$ (m/z 180) в спектре тимидина, реакция:



(1)

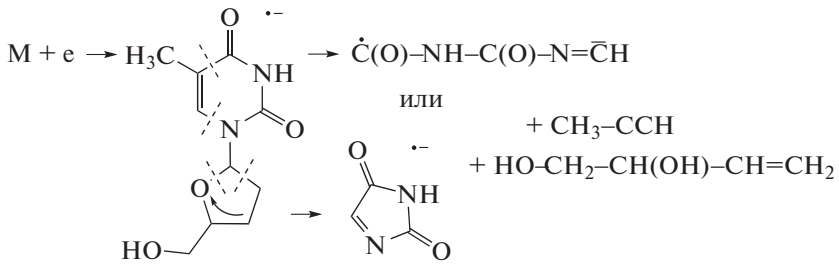
Аналог этих ионов с m/z 166 в спектре дезоксиуридина образуется с повышенной интенсивностью, а в спектре уридина ионы с m/z 166 имеют интенсивность <0.5%. Поскольку процесс выделения обсуждаемых ионов сопровождается выбросом двух молекул воды, в 3'-дезокситимидине он не реализуется. В масс-спектре 5-метил-уридина зарегистрированы ионы с m/z 127 с повышенной интенсивностью. Предположительно они образуются в реакции:



(2)

в результате глубокой фрагментации всей молекулы, как и ионы с m/z 113 в уридине. Этот процесс возможен только в рибозидах, поэтому ионы с m/z 127 не обнаружены в тимидине и 3'-дезокситимидине. Но ионы с m/z 113 низкой интенсивности были обнаружены в дезоксиуридине. Поскольку их масса на 2 а.е.м. превышает массу ионов [M–R]–, не исключено, что они образуются выбросом фрагмента углевода из примеси в образце, в котором во фрагменте основания вместо двойной C=C-связи реализована одинарная C–C-связь. Возможно, что ионы с m/z 127 частично фрагментируют в ионы с m/z 109 выбросом молекулы воды.

Еще один пример глубокой фрагментации нуклеозидов представляют ионы с m/z 98. Они зарегистрированы в спектрах уридина, 5-метилуридина и 3'-дезокситимидина, и возможный сценарий их образования, например, в последнем соединении представлен в реакции:

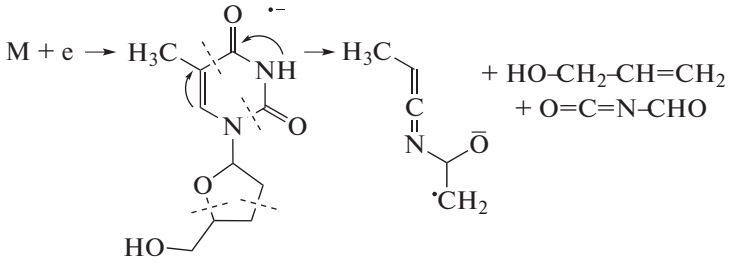


(3)

Их структура может быть линейной или циклической, а в качестве одного из незаряженных фрагментов может выделяться молекула воды (на схеме не показано).

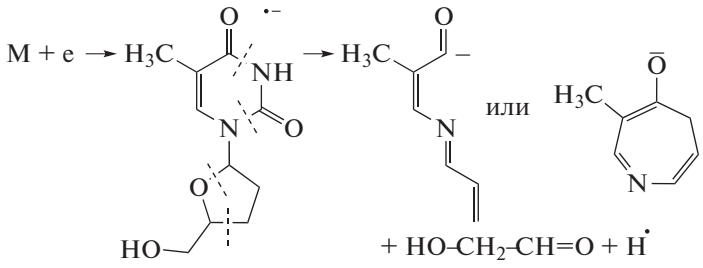
Но не исключено, что ионы с m/z 98 представляют разрушенный фрагмент углевода, например, с элементным составом $[M–T–H–H_2]^{\bullet-}/[M–TH–H_2]^{\bullet-}$ в 3'-дезокситимидине, $[M–U–OH–H_2O]^{\bullet-}$ в уридине и $[M–T–OH–H_2O]^{\bullet-}$ в 5-метил-уридине. Такая инвариантность в структурах ионов и схемах их образования обсуждалась в [21]. В 5-метил-уридине такое же происхождение могут иметь ионы $[M–T–H–CH_3OH]^{\bullet-}/[M–TH–CH_3OH]^{\bullet-}$ (m/z 100), $[M–T–2OH]^{-}$ (m/z 99) и $[M–TCH–2H_2O]^{\bullet-}$ (m/z 84). Ионы с m/z 84 в 3'-дезокситимидине могут иметь элементный состав $[M–T–OH]^{\bullet-}$. В эту же группу следует добавить ионы с m/z 130 в 5-метил-уридине и ионы с m/z 114 в тимидине с предположительным элементным составом $[M–T–H–H_2]^{\bullet-}/[M–TH–H_2]^{\bullet-}$.

Другой пример инвариантности структур представляют ионы с m/z 97 в тимидине и 3'-дезокситимидине, а также их аналоги в уридине и дезоксиуридине – ионы с m/z 83. Для них предполагается элементный состав $[M–R–CO]^{-}$. Но ионы с m/z 97 могут образоваться с альтернативной структурой в реакции (показано для 3'-дезокситимидина):



(4)

Если во фрагменте основания H-сдвиг происходит от C(6)-атома к N(1)-атому то для иона реализуется структура $CH_3–C\equiv C–NH–CH(CH_2)–O^{\bullet-}$, а вместо фрагмента O=C=N–CHO могут выделиться две частицы – HNCO и CO. Этот же сценарий подходит и для ионов с *m/z* 83 из дезоксиуридина. Для ионов с *m/z* 138 в 5-метил-уридине может реализоваться структура $TCH^{\bullet-}$, но более вероятно, что они имеют элементный состав $C_7H_8NO_2^-$ и представляют продукты фрагментации всей молекулы. Возможно, что их аналогами в 3'-дезокситимидине являются ионы с *m/z* 122 ($C_7H_8NO^-$), которые могут образоваться в реакции:



(5)

Здесь предполагается, что H-атом отрывается из положения 2' углевода, хотя при реализации циклической структуры иона H-атом может отрываться и из 3'-положения. Не исключено, что этот атом водорода может присоединиться к OH-группе в положении 5' с выделением молекулы воды. В похожей реакции в 5-метил-уридине из положений 2' или 3' вместо H-атома отрывается OH-группа в виде радикала или в составе молекулы воды. В 5-метил-уридине ионы малых масс с *m/z* 71, 70, 59, 58, вероятно, представляют каналы распада фрагмента сахара, поскольку пики этих ионов присутствуют в спектрах рибозы и дезоксирибозы. Некоторые из них обнаружены также в спектрах ранее исследованных нуклеозидов.

В 3'-дезокситимидине для ионов с *m/z* 209, 195 165, 140 нет аналогов в других нуклеозидах или их интенсивности в спектрах малы. Ионы с *m/z* 209 образуются в низкоэнергетической области выбросом OH-группы из фрагмента углевода с одновременной диссоциацией связи O–C(4'). По аналогичной схеме выделяются ионы с *m/z* 195 – выброс $OHCH_2$-группы сопровождается раскрытием углеводного цикла. Возможно, что для снижения энергозатрат процесса дополнительно происходит H-сдвиг от атома C(3') к атому C(4'). Ионы с *m/z* 165, 140 образуются распадом всей молекулы и, вероятно, имеют оксид-ионную структуру с элементным составом $[M–CO–OHCH_2–H_2]^-$ и $[M–CO–OHCH_2CHCH_2]^{\bullet-}$ соответственно. Для ионов с *m/z* 165 возможна альтернативная структура с элементным составом $[M–HNCO–H_2O]^{\bullet-}$.

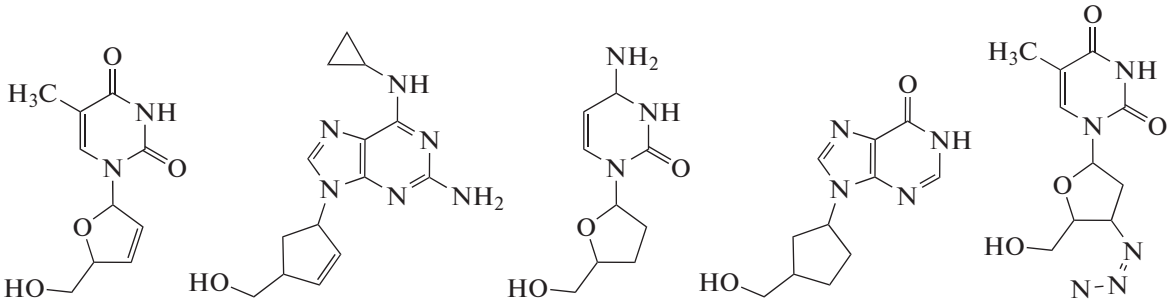
В масс-спектре 5-метил-уридина в области тепловых энергий электронов (~0 эВ) зарегистрирован пик с *m/z* 258, соответствующий молекулярным ионам. На рис. 1 приводится их кривая эффективного выхода, на которой широкий резонансный пик с максимумом при ~1.5 эВ представляет изотопный массовый пик с *m/z* (257+1) от ионов $[M–H]^-$. Здесь же показана кривая выхода нейтралей молекулярных ионов, которые свидетельствуют о том, что ионы образуются в автоотрывном состоянии. Для ионов $[M–H]^-$ также регистрировались нейтрали, но поскольку эти ионы образуются вблизи порога, потеря электрона возможна лишь в результате их столкновения с молекулами остаточного атмосферного газа при пролете во второй бесполевой области прибора. Интенсивности ионов $[M–H]^-$ и их нейтралей отличаются в ~230 раз, в то время как таковые для молекулярных ионов и их нейтралей отличаются лишь в ~4.5 раза. Из последней величины было вычислено время жизни ионов относительно автоотщепления электрона, τ_a ~ 33 мкс.

Ранее при исследовании других нуклеозидов долгоживущие (регистрируемые в масс-спектрометрическом эксперименте) молекулярные ионы наблюдались только в уридине с τ_a ~ 29 мкс и их возможное происхождение обсуждалось в [17]. Предполагалось, что посредством колебательно-возбужденного резонанса реализуется долгоживущее валентное состояние ионов с одним электроном на низшей вакантной молекулярной орбитали π_l^*, локализованной на фрагменте основания. Согласно первому варианту, молекулярные ионы образуются лишь в одном из многочисленных конформеров, в котором возникает $\pi^*–\sigma^*$-сопряжение со стабилизацией низшей вакантной смешанной орбитали. А в остальных конформерах электронная конфигурация $^2[\pi_l^*]$-состояния является результатом одночастичного резонанса формы. Второй вариант предполагает наличие примеси с линейным изомером рибозы, содержащей карбонильную группу. Возможность существования долгоживущего валентного состояния

анионов уридина при электронном захвате поддерживается результатами работы [25], в которой было определено электронное сродство молекулы 0.7 эВ. Близкие по величине τ_a молекулярных ионов из двух похожих объектов свидетельствуют об их одинаковом происхождении. Небольшое различие во времени жизни может быть обусловлено неодинаковым числом колебательных степеней свободы в ионах и отличием их масс из-за метильной группы.

Электронно-индуцированные реакции в 5-метил-уридине и 3'-дезокситимидине во многом схожи с таковыми в ранее исследованных нуклеозидах. Как показывает предыдущий анализ, сходство наблюдается в резонансных областях энергии, в ионном составе спектров, сечениях образования ионов. Отличия в основном обусловлены гидроксо-группами в положениях 2' и 3' фрагмента углевода и, в меньшей степени, – метильной группой во фрагменте основания. Генерация долгоживущих молекулярных ионов происходит только в рибозидах, а их времена жизни в уридине и 5-метил-уридине почти одинаковы. В области высоких энергий ионы $[M-R]^-$ в 5-метил-уридине и тимидине образуются с одинаковым сечением. В 3'-дезокситимидине сечение вдвое меньше, чем в предыдущих объектах, а в уридине, наоборот – вчетверо больше. Большинство ионов имеют оксид-ионные структуры, обладающие высокой термодинамической стабильностью из-за повышенного электронного сродства оксид-радикалов. В качестве нейтральных продуктов некоторых реакций выделяются частицы с низкой энтальпией образования, например, H_2O. Возможно, поэтому масс-спектр 5-метил-уридина более разнообразен по ионному составу, чем масс-спектр 3'-дезокситимидина, в котором наблюдается дефицит ОН-групп. Наличие или отсутствие ОН-групп влияет и на условия проведения экспериментов. Приемлемое для работы давление паров вещества в камере ионизации для 3'-дезокситимидина достигается при меньшей температуре нагрева, что обусловлено меньшим числом разрываемых при сублимации межмолекулярных водородных связей, чем в случае 5-метил-уридина.

Ряд нуклеозидов и их модифицированных форм являются антиретровирусными препаратами и используются для лечения и профилактики ВИЧ. В структуре этих молекул отсутствует ОН-группа в положении 3' во фрагменте углевода (ставудин, абакавир, зальцетабин, диданозин) или она заменена на какую-либо другую группу (зидовудин). Из-за этого становится невозможным образование связи фосфат-сахар по атому C(3') в процессе полимеризации. Принцип действия этих препаратов заключается в том, что они встраиваются в синтезирующуюся ДНК вируса вместо канонических нуклеозидов и препятствуют дальнейшей репликации ДНК с этого участка



Ставудин Абакавир Зальцетабин Диданозин Зидовудин

Между структурой молекулы 3'-дезокситимидина и структурами перечисленных выше антиретровирусных препаратов наблюдается определенное сходство либо по фрагменту углевода, либо по фрагменту основания. Поэтому он должен обладать похожими антиретровирусными свойствами при замещении тимидина в цепочке ДНК. Наибольшее сходство наблюдается между строением молекул 3'-дезокситимидина и ставудина. Небольшое отличие заключается лишь в типе связи между атомами C(2') и C(3') во фрагменте углевода – одинарная и двойная. Но это существенно влияет на интенсивность ионов $[M-R]^-$ в области низких энергий – их сечение в ставудине составляет 3.6×10^{-17} см^2 ([18]), что на два с половиной порядка превышает таковое для 3'-дезокситимидина. Это различие приводит к интересным последствиям. Дело в том, что зачастую осложнениями ВИЧ являются онкозаболевания. Поэтому обнаруженная нестабильность ставудина в реакции с низкоэнергетическими электронами ставит вопрос о его совместимости с лучевой терапией, являющейся источником вторичных низкоэнергетических электронов. Так, процессы диссоциативного захвата образующихся под действием радиации вторичных электронов будут приводить к интенсивному разрушению молекул ставудина, а значит препятствовать его лечебно-

му эффекту как антиретровирусного препарата. В этом контексте 3'-дезокситимидин может стать заменителем ставудина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gorfinkiel J.D., Ptasinska S.* // J. Phys. B. 2017. V. 50. P. 182001. https://doi.org/10.1088/1361-6455/aa8572
2. *Cobut V., Frongillo Y., Patau J.P. et al.* // Radiat. Phys. Chem. 1998. V. 51. P. 229. https://doi.org/10.1016/S0969-806X(97)00096-0
3. *Jian-Xing X.* // JSM Cell Dev Biol. 2015. V. 3. P. 1014.
4. *Boudaïffa B., Cloutier P., Hunting D. et al.* // Science. 2000. V. 287. P. 1658. https://doi.org/10.1126/science.287.5458.1658
5. *Aflatooni K., Gallup G.A., Burrow P.D.* // J. Phys. Chem. 1998. V. 102. P. 6205. https://doi.org/10.1021/jp980865n
6. *Denifl S., Ptasińska S., Hanel G. et al.* // J. Chem. Phys. 2004. V. 120. P. 6557. https://doi.org/10.1063/1.1649724
7. *Denifl S., Ptasińska S., Probst M. et al.* // J. Phys. Chem A. 2004. V. 108. P. 6562. https://doi.org/10.1021/jp049394x
8. *Gohlke S., Abdoul-Carime H., Illenberger E.* // Chem. Phys. Lett. 2003. V. 380. P. 595. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2003.09.013
9. *Ptasińska S., Denifl S., Mróz B. et al.* // J. Chem. Phys. 2005. V. 123. P. 124302. https://doi.org/10.1063/1.2035592
10. *Huber D., Beikircher M., Denifl S. et al.* // Ibid. 2006. V. 125. P. 084304. https://doi.org/10.1063/1.2336775
11. *Hanel G., Gstir B., Denifl S. et al.* // Phys. Rev. Lett. 2003 V. 90. P. 188104. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.90.188104
12. *Ptasińska S., Denifl S., Scheier P., Märk T.D.* // J. Chem. Phys. 2004. V. 120. P. 8505. https://doi.org/10.1063/1.1690231
13. *Bald I., Kopyra J., Illenberger E.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2006. V. 45. P. 4851. https://doi.org/10.1002/anie.200600303
14. *Sulzer P., Ptasinska S., Zappa F. et al.* // J. Chem. Phys. 2006. V. 125. P. 044304. https://doi.org/10.1063/1.2222370
15. *König C., Kopyra J., Bald I., Illenberger E. et al.* // Phys. Rev. Lett. 2006. V. 97. P. 018105. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.97.018105
16. *Муфтахов М.В., Щукин П.В.* // Масс-спектрометрия. 2013. Т. 10. № 1. С. 39. https://doi.org/10.1134/S1061934813140086
17. *Muftakhov M.V., Shchukin P.V.* // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2019. V. 33. P. 482. https://doi.org/10.1002/rcm.8354
18. *Muftakhov M.V., Shchukin P.V., Khatymov R.V.* // Radiat. Phys. Chem. 2021. V. 184. P. 109464. https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2021.109464
19. *Мазунов В.А., Щукин П.В., Хатымов Р.В., Муфтахов М.В.* // Масс-спектрометрия. 2006. Т. 3. № 1. С. 11.
20. *Muftakhov M.V., Vasil'ev Yu.V., Mazunov V.A.* // Rapid Commun. Mass Spectrom. 1999. V. 13. P. 1104 https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(19990630)13:123.0.CO;2-C
21. *Khatymov R.V., Muftakhov M.V., Mazunov V.A.* // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2003. V. 17. P. 2327. https://doi.org/10.1002/rcm.1197
22. *Edelson D., Griffiths J. E., McAffe K.B.* // J. Chem. Phys. 1962. V. 73. P. 919.
23. *Ptasińska S., Denifl S., Gohlke S. et al.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2006. V. 45. P. 1893. https://doi.org/10.1002/anie.200503930
24. *Щукин П.В., Хатымов Р.В.* // Масс-спектрометрия. 2013. Т. 10. № 3. С. 158.
25. *Stokes S.T., Li X., Grubisic A. et al.* // J. Chem. Phys. 2007. V. 127. P. 084321. https://doi.org/10.1063/1.2774985