

РАДИАЦИОННАЯ
ХИМИЯ

УДК 544.54:547.78

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

© 2021 г. С. Д. Бринкевич^а, А. Я. Малиборский^{а, б}, М. Э. Мельничук^с,
Р. Л. Свердлов^{а, б}, Ю. В. Григорьев^б, О. И. Шадыро^{а, б, *}

^аБелорусский государственный университет, просп. Независимости, 4, Минск, 220030 Беларусь

^бНаучно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета,
ул. Ленинградская, 14, Минск, 220006 Беларусь

^сКонтрольно-аналитическая лаборатория Республиканского унитарного предприятия “Минская Фармация”,
ул. Советская, 128, Заславль, 223034 Беларусь

*E-mail: shadyro@tut.by

Поступила в редакцию 09.09.2020 г.

После доработки 23.10.2020 г.

Принята к публикации 26.10.2020 г.

В работе исследовано влияние имидазола, гистамина, гистидина и их нитропроизводных на радиационно-индуцированные превращения глицеро-1-фосфата и этанола в деаэрированных водных растворах при рН 7. Установлено, что в эквимольных с глицеро-1-фосфатом концентрациях исследуемые вещества ингибируют радиационно-индуцированное дефосфорилирование за счет акцептирования радикальных продуктов радиолиза воды. При соотношении добавка : субстрат 1 : 100 нитропроизводные гистидина, а также метронидазол эффективно ингибируют радиационно-индуцированное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата за счет взаимодействия с его углеродцентрированными радикалами с константами $(3.1–5.1) \times 10^9$ л моль⁻¹ с⁻¹. С использованием радиолиза 1 М водного раствора этанола было продемонстрировано, что 5-нитроимидазолы количественно окисляют α -гидроксиэтильные радикалы, что проявляется в отсутствии бутандиола-2,3 среди продуктов радиолиза и ~20-ти кратном увеличении выхода ацетальдегида по сравнению с контролем. Таким образом, метронидазол и нитропроизводные гистидина способны подавлять радиационно-индуцированное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата и, вероятно, глицерофосфолипидов за счет окисления их α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов.

Ключевые слова: дефосфорилирование, глицеро-1-фосфат, гистамин, гистидин, метронидазол, имидазол, радиолиз, α -гидроксиэтильные радикалы

DOI: 10.31857/S0023119321020054

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологических заболеваний. Однако некоторые виды новообразований, обладающие пониженным парциальным давлением кислорода, то есть развивающиеся в условиях аноксии или гипоксии из-за особенностей своего метаболизма, морфологии или бурного роста, имеют низкую радиобиологическую чувствительность в отношении ионизирующих излучений [1]. Более того, такие опухоли, как правило, устойчивы и к химиотерапевтическим препаратам, что сильно ограничивает возможность лечения пациентов с гипоксическими новообразованиями. Применяющиеся в клинической практике радиосенсибилизаторы обладают высокой токсичностью, в частности, поражают периферическую нервную систему, почки и мочеполовую систему,

вызывают аллергические реакции [2, 3]. Кроме того, механизм их радиационно-индуцированных превращений *in vivo* не изучен надлежащим образом.

Мы полагаем, что новые малотоксичные радиосенсибилизаторы могут быть найдены среди модифицированных физиологически активных природных соединений. Например, имидазольный цикл, присутствующий в составе используемых в клинической практике нитроазолов, присутствует также в L-гистидине. Эта протеиногенная α -аминокислота входит в состав большого количества ферментов человека, играет важную роль в метаболизме белков, в синтезе гистамина, фолиевой кислоты, нуклеиновых кислот, гемоглобина [4–6]. Потому радиосенсибилизаторы на основе нитропроизводных L-гистидина могут

потенциально обладать приемлемым уровнем токсичности.

Ранее было установлено, что под действием ионизирующего излучения на различные фосфолипиды происходит элиминирование фосфатидных кислот [7, 8], которые стимулируют пролиферацию клеток [9]. Причем дефосфорилирование наиболее интенсивно происходит именно в отсутствие кислорода [8]. Мы полагаем, что радиационно-индуцированная фрагментация фосфолипидов в биомембранах гипоксических опухолей может ускорять пост-радиационную пролиферацию раковых клеток. Это может быть одной из причин низкой эффективности лучевой терапии в отношении гипоксических злокачественных новообразований.

Наиболее удобной моделью для исследования способности веществ ингибировать радиационно-индуцированные процессы фрагментации гидроксилсодержащих фосфорорганических соединений, в частности, глицерофосфолипидов, является радиолиз разбавленных водных растворов глицеро-1-фосфата [10]. Для установления механизма взаимодействия веществ с α -гидроксилсодержащими углеродцентрированными радикалами, которые играют важную роль в свободнорадикальных превращениях гидроксилсодержащих органических соединений, можно использовать радиолиз водных растворов этанола [11, 12].

В настоящей работе методом стационарного радиолиза было исследовано взаимодействие гистидина, его нитропроизводных, а также гистамина, имидазола и радиосенсибилизатора метронидазола, применяющегося при лучевой терапии онкологических заболеваний, с гидроксилсодержащими углеродцентрированными радикалами, образующимися в ходе радиационно-индуцированных превращений деаэрированных водных растворов глицеро-1-фосфата и этанола.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Структурные формулы тестируемых в работе производных имидазола (I–VI) приведены в табл. 1. Без предварительной очистки использовали коммерчески доступные глицеро-1-фосфат; KH_2PO_4 , $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$, этанол, бутандиол-2,3, имидазол (I), L-гистидин (II), гистамина гидрохлорид (III), метронидазол (VI). Высокоочищенный ацетальдегид получали по методике [13].

2-Ацетиамидо-3-(1H-имидазол-4-ил)пропионовую кислоту (VII) синтезировали следующим образом. К раствору L-гистидина (II) в ледяной CH_3COOH при комнатной температуре добавляли раствор уксусного ангидрида в ледяной CH_3COOH . Реакционную смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре 2–3 мин, после чего к смеси добавляли 150 мл

воды и полученный раствор упаривали в вакууме. К остатку добавляли еще 50 мл воды и вновь упаривали в вакууме. К твердому остатку добавляли 30 мл воды, выдерживали при температуре $0\text{--}5^\circ\text{C}$ в течение 48 ч, после чего продукт отфильтровывали и сушили при комнатной температуре до постоянной массы. Выход соединения (VII) составляет 82%.

К раствору 2-ацетиамидо-3-(1H-имидазол-4-ил)пропионовой кислоты (VII) в 20 мл конц. H_2SO_4 медленно (~40 мин) прикапывали HNO_3 (~90%), поддерживая температуру в диапазоне $40\text{--}45^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при этой температуре, после чего охлаждали до комнатной температуры и выливали в 110 мл льда, полученный раствор нейтрализовали Na_2CO_3 до $\text{pH} \sim 0.4$. Образовавшийся осадок немедленно отфильтровывали и промыли на фильтре охлажденной водой. После перекристаллизации из воды выход 2-ацетиамидо-3-(5-нитро-1H-имидазол-4-ил)пропионовой кислоты (V) составил 47%.

Для получения 2-амино-3-(5-нитро-1H-имидазол-4-ил)пропионовой кислоты (IV) к соединению (V) добавляли 40 мл 2 М HCl , потом реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали раствором NaOH до $\text{pH} \sim 5$. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 60°C . Выход 2-амино-3-(5-нитро-1H-имидазол-4-ил)пропионовой кислоты (IV) составил 49%.

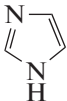
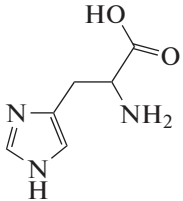
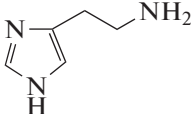
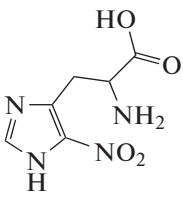
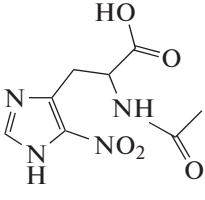
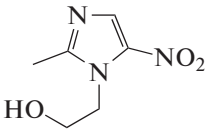
Перед использованием подлинность и чистоту синтезированных веществ подтверждали с использованием хромато-масс-спектрометрии, элементного анализа и ЯМР.

Для радиационно-химического эксперимента использовали деионизированную воду I типа с удельным сопротивлением не менее 15 МОм. Образцы готовили непосредственно перед облучением, для чего точные навески исследуемых соединений (I–VI) растворяли в водных растворах глицеро-1-фосфата с концентрацией 10^{-3} моль/л или 10^{-1} моль/л, а также водных растворах этанола с концентрацией 1 моль/л. Концентрации производных имидазола (I–VI) во всех растворах составляли 10^{-3} моль/л.

Корректировку значений pH водных растворов до 7 ± 0.05 выполняли путем добавления небольших количеств хлорной кислоты или гидроксида калия. Измерение pH проводили на pH -метре Hanna HI 9321. Приготовленные растворы разливали в стеклянные ампулы, деаэрировали аргоном высокой степени очистки по методике [14], после чего запаивали.

Для инициирования радиационно-индуцированных процессов в растворах гидроксилсодер-

Таблица 1. Структурные формулы используемых в работе соединений

№	Название	Структура
I	Имидазол	
II	Гистидин	
III	Гистамин	
IV	[2-Амино-3-[5-нитро-1Н-имидазол-4-ил]пропановая кислота	
V	[2-Ацетамидо-3-[5-нитро-1Н-имидазол-4-ил]пропановая кислота	
VI	Метронидазол	

жащих органических соединений использовали γ -излучение изотопа ^{60}Co . Облучение образцов проводили на установке МРХ- γ -25М. Мощность дозы составляла 0.110 ± 0.003 Гр/с. Интервал поглощенных доз – 0.20–1.2 кГр.

Концентрацию неорганического фосфата на фоне глицеро-1-фосфата определяли с использованием реagenтно-спектрофотометрической методики, описанной в работе [10]. Концентрацию производных имидазола (I–VI) в растворе измеряли на спектрофотометре Specord S600 (Analytik Jena, Германия). Анализ продуктов радиационно-индуцированных превращений этанола выполняли на газожидкостном хроматографе Shimadzu GC-17A (Япония) с капиллярной колонкой RTX-WAX аналогично [15].

Идентификацию структуры продуктов радиационно-индуцированных превращений имидазола выполняли на газожидкостном хроматографе с масс-спектрометрическим детектором Shimadzu GCMS-QP2010+ с колонкой “StabilWAX DA” (длина 30 м, внутренний диаметр – 0.25 мм, толщина неподвижной фазы – 0.25 мкм). Условия анализа: газ-носитель – гелий, линейная скорость потока в колонке – 0.365 м/с, программа термостата – нагрев с 40 до 250°C со скоростью 5°C/мин, температура инжектора – 250°C; температура ионного источника и интерфейса – 250°C. В случае гистамина, гистидина и нитропроизводных имидазола использовали жидкостной хроматограф с масс-спектрометрическим квадрупольным детектором Shimadzu LCMS-2020 [16]. Обработка экспериментальных данных и расчет радиационно-

Таблица 2. Влияние гистамина, гистидина, имидазола и его нитропроизводных на радиационно-химические выходы неорганического фосфата, образующегося при радиоллизе деаэрированных водных растворов глицеро-1-фосфата

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ	
	Неорганический фосфат	Разложение добавки
Концентрация глицеро-1-фосфата 1×10^{-3} моль/л		
Без добавок	2.56 ± 0.08	—
Имидазол (I)	1.03 ± 0.07	—
Гистидин (II)	1.36 ± 0.04	-1.00 ± 0.08
Гистамин (III)	0.65 ± 0.09	-0.37 ± 0.04
2-Амино-3-[5-нитро-1H-имидазол-4-ил]пропановая кислота (IV)	0.88 ± 0.02	-1.45 ± 0.02
2-Ацетамидо-3-[5-нитро-1H-имидазол-4-ил]пропановая кислота (V)	0.84 ± 0.04	-1.09 ± 0.05
Метронидазол (VI)	0.43 ± 0.05	-2.29 ± 0.04
Концентрация глицеро-1-фосфата 1×10^{-1} моль/л		
Без добавок	3.15 ± 0.20	—
Имидазол (I)	2.53 ± 0.12	—
Гистидин (II)	2.61 ± 0.14	~0
Гистамин (III)	2.44 ± 0.17	~0
2-Амино-3-[5-нитро-1H-имидазол-4-ил]пропановая кислота (IV)	1.67 ± 0.07	-0.82 ± 0.02
2-Ацетамидо-3-[5-нитро-1H-имидазол-4-ил]пропановая кислота (V)	1.61 ± 0.13	-0.52 ± 0.05
Метронидазол (VI)	1.28 ± 0.03	-1.59 ± 0.04

химических выходов (G, молекула/100 эВ) подробно описаны в работе [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным процессом, который происходит при радиоллизе деаэрированных водных растворов глицеро-1-фосфата, а также более сложных фосфатов углеводов и гидроксилсодержащих фосфолипидов является свободнорадикальное дефосфорилирование [10]. Ключевой стадией этого процесса является распад α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов (α -ГУР) с константой $\sim 3.5 \times 10^6 \text{ c}^{-1}$ [18] по реакции (3) с одновременным

разрывом 2 σ -связей в β -положении по отношению к радикальному центру.

Радиационно-индуцированное дефосфорилирование происходит с высокими радиационно-химическими выходами при γ -радиоллизе даже разбавленных (с концентрацией 10^{-3} моль/л) деаэрированных водных растворов глицеро-1-фосфата. Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что в этих условиях 75–80% от суммарного радиационно-химического выхода окисляющих радикальных продуктов радиолиза воды $G_{\text{OH}} + G_{\text{H}}$ конвертируется в неорганический фосфат.

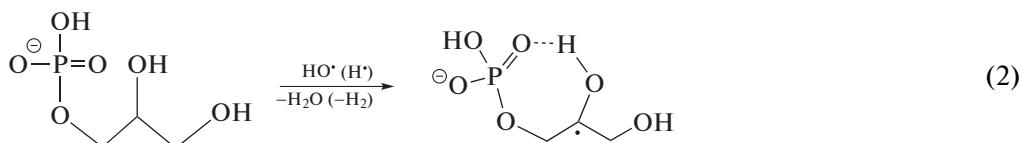
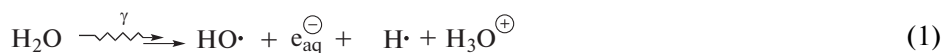
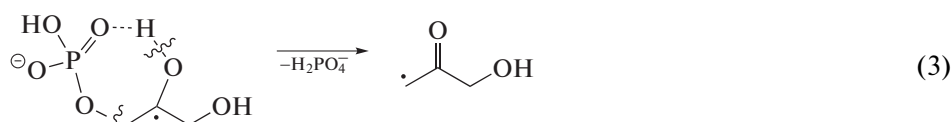


Таблица 3. Константы взаимодействия веществ с основными радикальными продуктами радиолиза воды по данным [21]

Соединение	Константы взаимодействия, л моль ⁻¹ с ⁻¹	
	e_{aq}^-	$\cdot\text{OH}$
Имидазол (I)	2.0×10^7	3.9×10^9
Гистидин(II)	9.0×10^8 (pH 6.5)	4.8×10^9 (pH 7.5)
Гистамин(III)	3.7×10^8 (pH 5.3)	5.6×10^9 (pH 7.4)
Глицеро-1-фосфат	$\sim 10^6$	4.9×10^9 (pH 7.0)
Метронидазол (VI)*	—	4.8×10^9
2-Метил-5-нитроимидазол	3.0×10^{10}	—
2-Нитроимидазол	3.7×10^{10}	—

* Комплекс с ионом Ni²⁺.

Снижение радиационно-химических выходов неорганического фосфата при облучении растворов, содержащих эквимольные концентрации глицеро-1-фосфата и тестируемых соединений, происходит в основном в результате конкуренции растворенных веществ за радикальные продукты радиолиза воды. Нитропроизводные гистидина (IV) и (V) значительно превосходят исходную аминокислоту (II) по способности подавлять радиационно-индуцированное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата, но при этом заметно уступают метронидазолу (VI), используемому в клинической практике для радиосенсибилизации гипоксических опухолей. Необходимо также отметить, что при незначительных отличиях в структуре веществ $G(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ в присутствии гистамина (III) в 2 раза меньше, чем в присутствии гистидина (II). При этом радиационно-химический выход разложения гистамина (III) в 2.7 раза меньше, чем у гистидина (II), что свидетельствует с одной стороны о высокой реакционной способности гистамина (III) по отношению к радикалам, образующимся в этой системе, а с другой — о возможности регенерации его радикалов до исходного соединения (III) в свободнорадикальных реакциях. Ранее мы показали, что наличие аминоалкильного фрагмента обуславливает высокую антирадикальную активность производных триптофана [15].

Имидазол (I) лишь немного уступал нитропроизводным (IV–VI) и превосходил гистидин (II) по способности ингибировать радиационно-индуцированное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата в деаэрированных 0.001 М водных растворах. На этом основании можно сделать заключение, что именно азотсодержащий гетероцикл в составе тестируемых соединений обуславливает их реакционную способность по отношению к радикальным продуктам радиолиза воды.

Поскольку величины констант скорости реакции $\cdot\text{OH}$ радикалов с глицеро-1-фосфатом и имидазолсодержащими соединениями примерно равны (см. табл. 3), можно было бы ожидать двукратное снижение радиационно-химического выхода неорганического фосфата в присутствии тестируемых соединений (I–VI), как это наблюдается для гистидина (II). Более сильное ингибирование дефосфорилирования в присутствии соединений (I, III–VI) может быть вызвано их взаимодействием с α -ГУР глицеро-1-фосфата. В частности, высокая активность гистамина (III) может быть связана с наличием в структуре аминоалкильного фрагмента. Большинство ароматических нитросоединений проявляют сильные окислительные свойства в отношении углеродцентрированных радикалов [14, 19]. Поэтому нитропроизводные имидазола (IV–VI) скорее всего также будут окислять α -ГУР глицеро-1-фосфата:

Таблица 4. Влияние гистамина, гистидина, имидазола и его нитропроизводных на радиационно-индуцированные превращения деаэрированного 1 М водного раствора этанола

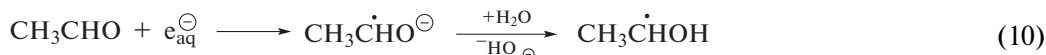
Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ		
	Ацетальдегид	Бутандиол-2,3	Разложение добавки
Без добавок	0.19 ± 0.04	2.02 ± 0.05	—
Имидазол (I)	1.30 ± 0.02	0.20 ± 0.01	−1.98 ± 0.04
Гистидин (II)	2.08 ± 0.20	0.21 ± 0.01	−1.54 ± 0.09
Гистамин (III)	2.68 ± 0.09	0.21 ± 0.04	−1.55 ± 0.14
2-Амино-3-[5-нитро-1H-имидазол-4-ил]пропановая кислота (IV)	3.82 ± 0.12	н/о	−0.84 ± 0.06
2-Ацетамидо-3-[5-нитро-1H-имидазол-4-ил]пропановая кислота (V)	3.77 ± 0.11	н/о	−0.83 ± 0.07
Метронидазол (VI)	3.75 ± 0.16	0.08 ± 0.07	−2.68 ± 0.10

н/о – не обнаружено.

обусловлено вовлечением гистидина (II) и гистамина (III) в реакции аналогичные (5) и (6).

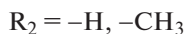
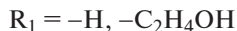
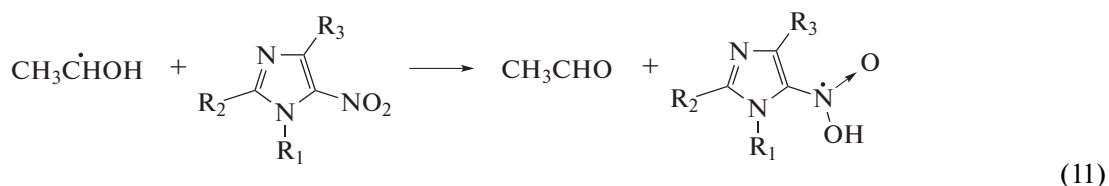
Для того, чтобы установить механизм взаимодействия тестируемых соединений (I–VI) с α-ГУР мы изучили их радиационно-индуцированные превращения в деаэрированном 1 М водном растворе этанола, в котором образуются простейшие представители α-ГУР – α-гидроксиэтильные радикалы (α-ГЭР) в результате отщепления атома водорода от этанола под действием •ОН и •Н по реакции (7). В отсутствие добавок α-ГЭР с при-

мерно равной вероятностью расходятся в реакциях диспропорционирования (8) и рекомбинации (9) с образованием, соответственно, ацетальдегида и бутандиола-2,3. В деаэрированных водных растворах под действием гидратированных электронов происходит частичное восстановление ацетальдегида до α-ГЭР по реакции (10), в результате чего в отсутствие добавок радиационно-химический выход бутандиола-2,3 превышает соответствующую величину для ацетальдегида в 10 раз (табл. 4).



При введении в систему тестируемых соединений (I–VI) наблюдается кардинальное изменение соотношения радиационно-химических выходов основных молекулярных продуктов радиолитического деаэрированного 1 М водного раствора этанола в пользу ацетальдегида, что свидетельствует о наличии выраженных окислительных свойств у имидазола (I) и его производных (II–VI). В присутствии нитропроизводных гистидина (IV, V) бутан-

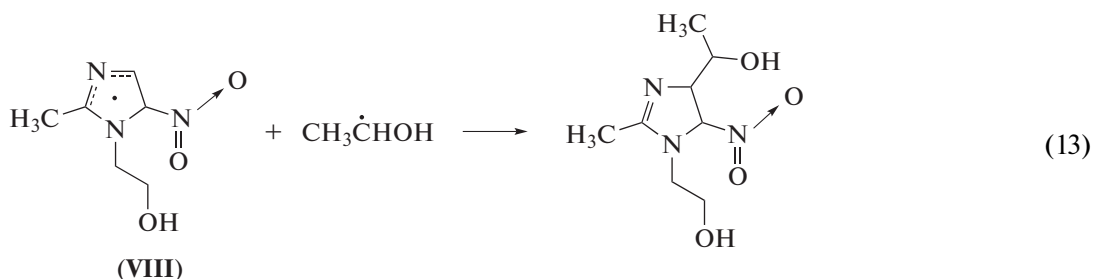
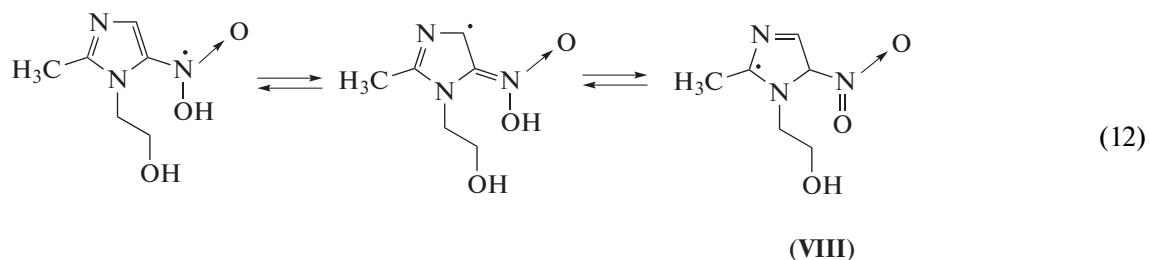
диол-2,3 не детектируется в облученных пробах, а в случае метронидазола (VI) – радиационно-химические выходы этого продукта рекомбинации α-ГЭР близки к нулю. При этом G (CH₃CHO) в присутствии нитроимидазолов (IV–VI) даже превышает G_{•ОН} + G_{•Н}. Таким образом, нитропроизводные гистидина (IV, V) и метронидазол (VI) количественно окисляют α-ГЭР по реакции (11), подавляя реакции их рекомбинации (9).



Можно заметить, что при сходном влиянии на образование основных молекулярных продуктов радиолиза деаэрированного 1 М водного раствора этанола радиационно-химические выходы разложения метронидазола (VI) в 3.2 раза превышают таковые для нитропроизводных гистидина (IV, V). Аналогичные различия в интенсивностях радиолитического разложения этих добавок мы также наблюдали и при радиолизе деаэрированных водных растворов глицеро-1-фосфата.

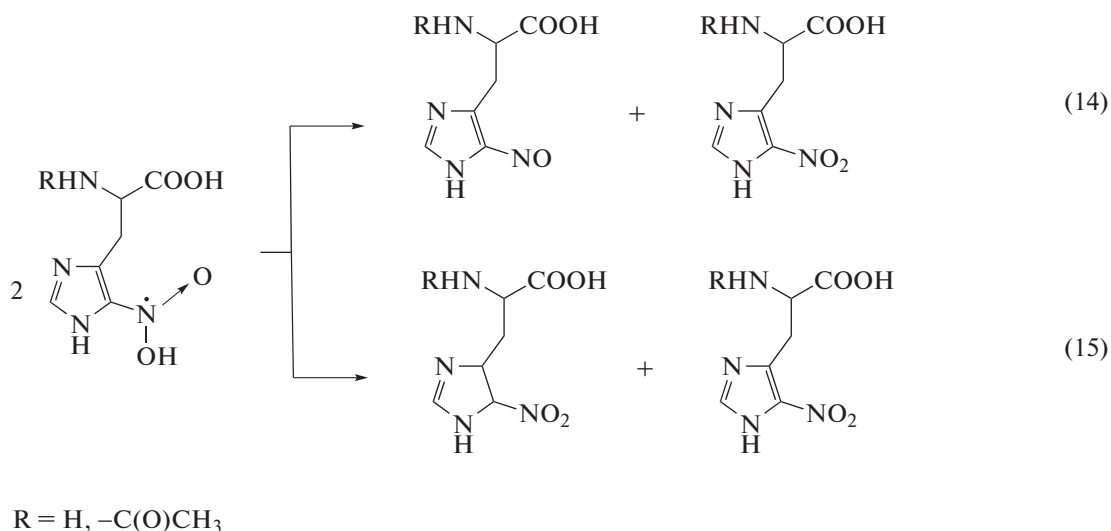
По нашему мнению, более высокие радиационно-химические выходы разложения метронидазола (VI) обусловлены наличием метильной группы при C₂ и 2-гидроксиэтильного фрагмента

при N₁-атоме в структуре соединения. Образующийся в реакции (11) радикал метронидазола (VI) может перегруппировываться в углеродцентрированный радикал (VIII) по схеме (12), который в силу наличия заместителя при N₁ не способен вступать в реакции диспропорционирования. Радикал (VIII) может превращаться в молекулярный продукт только в результате восстановления или рекомбинации с углеродцентрированными радикалами, в частности, с α-ГЭР по реакции (13). Продукты присоединения α-ГЭР к метронидазолу (VI) в водно-этанольных растворах были идентифицированы нами методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии.



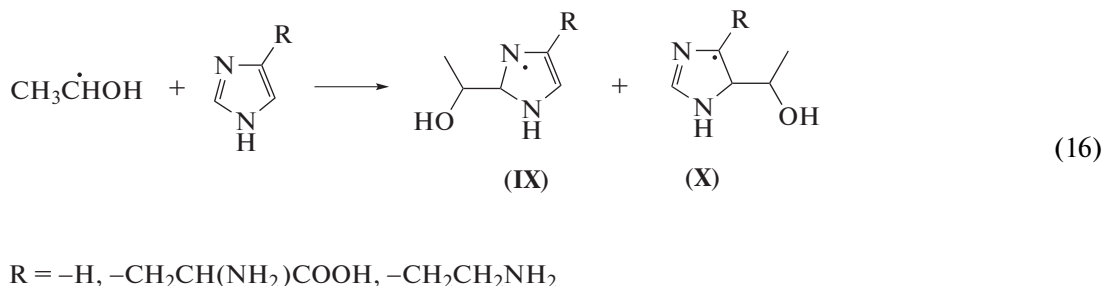
В отличие от метронидазола (VI), нитропроизводные гистидина (IV, V) имеют только один заместитель в положении C₄ имидазольного кольца. Поэтому продукты их одноэлектронного восстановления, образующиеся в реакции (11), будут

в основном гибнуть в реакциях диспропорционирования, с образованием нитрозосоединений (14) или продуктов восстановления кратной углерод-углеродной связи в имидазольном цикле, например, по реакции (15):



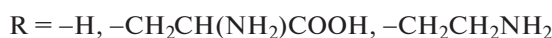
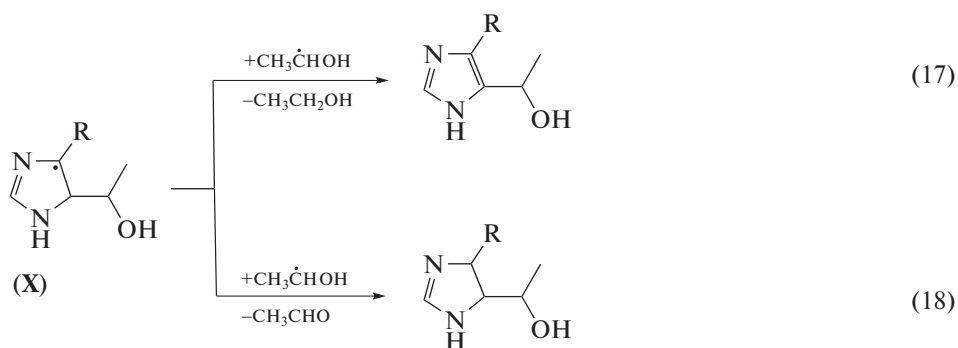
При облучении имидазола (I), гистидина (II), гистамина (III) в деаэрированном 1 М водном растворе этанола радиационно-химический выход бутандиола-2,3 снижается примерно в 10 раз по сравнению с контролем, что указывает на высокую реакционную способность соединений (I–III) по отношению к α -ГЭР. Не обладая функциональными фрагментами с выраженными окислительными свойствами имидазол (I), гистидин (II) и гистамин (III) увеличивают радиационно-химические выходы ацетальдегида до величин, которые не могут быть объяснены только лишь акцептированием гидратированных электронов добавками (I–III) по реакции (5).

В результате присоединения α -ГЭР по кратным связям имидазола (I) и его производных (II, III) по реакции (16) могут образовываться радикал-аддукты двух типов. Наличие объемного заместителя в положении C₄ имидазольного кольца затрудняет присоединение радикалов по $-C_4=C_5-$, в результате чего основным продуктом реакции (16) в случае гистидина (II) и гистамина (III) будет азотцентрированный радикал (IX), проявляющий окислительные свойства. В случае имидазола (I) присоединение α -ГЭР будет в основном приводить к образованию более термодинамически стабильного углеродцентрированного радикала (X).



Методом газовой хромато-масс-спектрометрии мы идентифицировали два типа продуктов радиолитического имидазола (I) с массами молекулярного иона $m/z = 112 = M(\text{имидазола}) + M(\alpha\text{-ГЭР}) - 1$, а также $m/z = 114 = M(\text{имидазола}) + M(\alpha\text{-ГЭР}) + 1$, причем концентрация аддуктов первого типа бы-

ла значительно выше, чем второго. То есть для углеродцентрированных радикалов (X) имидазола (I) более выгодно окислиться по реакции (17) с восстановлением псевдоароматической системы имидазольного кольца, чем присоединить атом водорода (18):



Разные направления присоединения α -ГЭР по кратным связям в структуре имидазола (I) с одной стороны, а также гистидина (II) и гистамина (III) с другой, являются причиной значительных различий в величинах радиационно-химических выходов ацетальдегида, наблюдаемых при радиоллизе этих соединений (I, II, III) в деаэрированном 1 М водном растворе этанола.

Выявленные в работе закономерности радиационно-индуцированных превращений имидазолсодержащих соединений (I–VI) могут иметь важное значение для понимания молекулярных механизмов, ответственных за формирование радиосенсибилизирующих свойств метронидазола (VI). Нитропроизводные гистидина (IV, V) проявили себя эффективными окислителями α -ГУР, способными подавлять свободнорадикальную фрагментацию гидроксилсодержащих органических фосфатов. Поэтому целесообразно продолжить тестирование этих соединений (IV, V) на клеточных культурах и экспериментальных животных в качестве перспективных радиосенсибилизирующих агентов для радиотерапии опухолей.

ВЫВОДЫ

Методом стационарного радиоллиза исследовано взаимодействие имидазола, гистамина, гистидина и их нитропроизводных с α -гидроксилсодержащими углеродцентрированными радикалами, образующимися в ходе радиационно-индуцированных превращений глицеро-1-фосфата и этанола в деаэрированных водных растворах при pH 7. Установлено, что в эквимольных с глицеро-1-фосфатом концентрациях исследуемые вещества ингибируют радиационно-индуцированное дефосфорилирование за счет акцептирования радикальных продуктов радиоллиза воды. При радиоллизе деаэрированных 0.1 М водных растворов глицеро-1-фосфата, когда соотношение добавка : субстрат составляет 1 : 100, нитропроизводные

гистидина, а также метронидазол эффективно ингибируют радиационно-индуцированное дефосфорилирование за счет взаимодействия с α -гидроксилсодержащими углеродцентрированными радикалами глицеро-1-фосфата. В тоже время, имидазол, гистамин и гистидин в этих условиях снижают радиационно-химический выход неорганического фосфата лишь на 20%. Рассчитанные с использованием инструментария метода конкурирующих реакций величины констант скорости реакции 5-нитроимидазолов с радикалами глицеро-1-фосфата составляют 5.1×10^9 л моль⁻¹ с⁻¹ для метронидазола и $(3.1-3.4) \times 10^9$ л моль⁻¹ с⁻¹ для нитропроизводных гистидина. С использованием радиоллиза 1 М водного раствора этанола было продемонстрировано, что 5-нитроимидазолы количественно окисляют α -гидроксиэтильные радикалы, что проявляется в отсутствии бутандиола-2,3 среди продуктов радиоллиза и ~20-ти кратном увеличении выхода ацетальдегида по сравнению с контролем. Методом хромато-масс-спектрометрии были идентифицированы соединения, образующиеся в ходе радиоллиза в результате присоединения α -гидроксиэтильных радикалов по кратным связям имидазола и его производных, для 5-нитроимидазолов были также зарегистрированы продукты восстановления нитрогруппы. Таким образом, метронидазол и нитропроизводные гистидина способны подавлять радиационно-индуцированное дефосфорилирование глицеро-1-фосфата и, вероятно, глицерофосфолипидов за счет окисления их α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке совместного гранта № X20MB-014 Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Министерства образования Республики Беларусь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Overgaard J.* // J. Clinical Oncology. 2007. V. 25. № 26. P. 4066–4074.
2. *Urtasun R.C., Chapman J.D., Feldstein M.L., Band R.P., Rabin H.R., Wilson A.F., Marynowski B., Starreveld E., Shnitka T.* // The British J. Cancer. Supplement. 1978. V. 3. P. 271.
3. *Kapoor K., Chandra, M., Nag D., Paliwal J.K., Gupta R.C., Saxena R.C.* // International J. Clinical Pharmacology Research. 1999. V. 19. № 3. P. 83–88.
4. *Cooperman J.M., Lopez R.* // Experimental Biology and Medicine. 2002. V. 227. № 11. P. 998–1000.
5. *Wade A.M., Tucker H.N.* // The J. Nutritional Biochemistry. 1998. V. 9. № 6. P. 308–315.
6. *Millward D.J.* // The J. Nutrition. 1997. V. 127. № 9. P. 1842–1846.
7. *Yurkova I.L., Kisel M.A., Arnhold J., Shadyro O.I.* // High Energy Chemistry. 2006. V. 40. № 5. P. 300–303.
8. *Yurkova I.L.* // Russian Chemical Reviews. 2012. V. 81. № 2. P. 175.
9. *Wang X., Devaiah S.P., Zhang W., Welti R.* // Progress in lipid research. 2006. V. 45. № 3. P. 250–278.
10. *Бринкевич С.Д., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий. 2009. Т. 43. № 6. С. 491–495.
11. *Jore D., Champion B., Kaouadji N., Jay-Gerin J.P., Ferradini C.* // International J. Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry. 1988. V. 32. № 3. P. 443–448.
12. *Бринкевич С.Д., Свердлов Р.Л., Лагутин П.Ю., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий. 2011. Т. 45. № 5. С. 414–419.
13. *Бринкевич С.Д., Тугай О.В., Сладкова А.А., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий 2020. Т. 54. № 6. С. 474–481.
14. *Бринкевич С.Д., Малиборский А.Я., Капусто И.А., Свердлов Р.Л., Григорьев Ю.В., Ивашкевич О.А., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий. 2019. Т. 53. № 2. С. 140–147.
15. *Sverdlov R.L., Brinkevich S.D., Shadyro O.I.* // Free radical research. 2014. V. 48. № 10. P. 1200–1205.
16. *Sverdlov R.L., Brinkevich S.D., Shadyro O.I.* // Radiation Physics and Chemistry. 2014. V. 98. P. 77–85.
17. *Бринкевич С.Д., Кузьмук Д.А., Свердлов Р.Л., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий. 2019. Т. 53. № 6. С. 478–483.
18. *Müller S.N., Batra R., Senn M., Giese B., Kisel M.A., Shadyro O.I.* // J. American Chemical Society. 1997. V. 119. № 12. P. 2795–2803.
19. *Jagannadham V., Steenken S.* // J. American Chemical Society. 1988. V. 110. № 7. P. 2188–2192.
20. *Бринкевич С.Д., Малиборский А.Я., Капусто И.А., Свердлов Р.Л., Григорьев Ю.В., Шадыро О.И.* // Химия высоких энергий 2021. Т. 55. № 1. С. 60.
21. *Ross A.B., Mallard W.G., Helman W.P., Buxton G.V., Huie R.E., Neta. P.* NDRL-NIST solution kinetics database. Notre Dame Radiation Laboratory and National Institute of Standards and Technology. Notre Dame, Indiana and Gaithersburg, Maryland. 1998.