

ЛАБОРАТОРИЯ КРУПНЫМ ПЛАНОМ

Сто профессий радикалов

Годы добавляют опыта, годы прибавляют мудрости, и не важно, идёт ли речь об одном человеке или целом коллективе — показатели совершенствуются и в том, и в другом случаях.

В Сибирском отделении наступила пора институтских юбилеев. Не за горами 55-летие Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова. С Е.Г. Багрянской, и.о. директора НИОХ, разговорились об институтской жизни. Спросила, о каком из коллективов она порекомендовала бы рассказать. Отметив, что сильных, авторитетных, заслуженных специалистов в институте более чем достаточно, Елена Григорьевна посчитала, что особого внимания заслуживает лаборатория азотистых соединений, которой много лет успешно руководит доктор химических наук И.А. Григорьев: «Это один из самых ярких и интересных коллективов: постоянный дух творчества, прекрасный климат. Чёткая, ясная постановка задач, публикации в серьёзных журналах, гранты РФФИ и других организаций».

Было отмечено, что у лаборатории интересная биография, весомые научные результаты и много достижений, в частности по синтезу нитроксильных радикалов. И ещё немаловажный повод — Игорь Алексеевич только что отпраздновал юбилей — 65-летие.

Рассказать о коллективе поможет ведущий научный сотрудник лаборатории азотистых соединений к.х.н. **И.А. Кирилук**.

— Для начала, Игорь Анатольевич, познакомимся с вами. Вы из долгожителей лаборатории?

— Я пришел в институт более тридцати лет назад будучи студентом НГУ. Завлабом был д.х.н. Л.Б. Володарский. Он читал лекции в НГУ и приглашал к себе студентов.

— Сразу определились с направлением исследований?

— Такое случается нечасто. Ведь как обычно происходит? Студент, появившись в лаборатории, плохо представляет себе, чем будет заниматься. Мне повезло: моим научным руководителем почти сразу стал Игорь Алексеевич Григорьев, который успешно вел исследования в области нитроксильных радикалов. Кстати, именно тогда разворачивались работы, за которые позднее, в 1994 году, ряд сотрудников был удостоен Государственной премии РФ в области науки и техники. Причём лаборатория не только занималась фундаментальной наукой, а делала вещи, которые были нужны конкретно кому-то для дальнейшего использования. Этот принцип положен в основу деятельности коллектива и ныне. Очень важно для учёного (а для студента в особенности) — чувствовать, что его результаты востребованы, что он работает «не на полку».

— Скажите, а в чём суть нитроксильных радикалов, чем

они так хороши?

— Это простые органические соединения, имеющие на внешней оболочке неспаренный электрон, который делает их парамагнитными. В большинстве случаев они ведут себя как обычные органические вещества, но при этом сохраняют спектральные и химические особенности свободных радикалов. Простой и чувствительный к окружению спектр ЭПР этих радикалов делает их удобными молекулярными инструментами для исследования различных материалов и процессов. А радикальная природа (радикальный характер) позволяет вмешиваться в развитие различных процессов, протекающих с участием других свободных радикалов. Необычность свойств определяет многообразие применений.

— А давно ли о них стало известно? Когда было синтезировано первое соединение, получившее название нитроксильные радикалы?

— Первые органические соединения этого ряда были получены в начале прошлого века, однако история нитроксильных радикалов началась в 1959 г. в СССР, когда одно из таких соединений было впервые охарактеризовано как стабильный свободный радикал. Толчком послужило открытие метода ЭПР, появилась возможность исследовать эти соединения физическими методами. Позднее было показано, что их и дальше можно химически модифицировать без исчезновения неспаренного электрона на внешней оболочке. Последовало бурное развитие данной области науки, и на сегодняшний день совершенно очевидно, что из всех стабильных органических радикалов семейство нитроксильных радикалов является самым многочисленным.

— Говорят, лаборатория азотистых соединений НИОХ — лучшая среди подобных команд?

— В мире довольно много специалистов занимаются схожими проблемами. Наша лаборатория — из наиболее известных. Начинаясь она с открытия нового семейства нитроксильных радикалов и какое-то время занималась исследованием их особых свойств и специфических областей применения. Потом появился интерес к общим фундаментальным закономерностям, новым структурам, новым методам синтеза и т.д. Сегодня сфера наших интересов продолжает расширяться, и мы порой успешно конкурируем за приоритет с ведущими лабораториями мира.

— Пожалуйста, несколько подробнее о применениях...

— У нитроксильных радикалов много профессий. Как молекуляр-

ные зонды они востребованы в химии, биологии, биофизике, материаловедении, используются в синтезе магнитных и полимерных материалов. Активно исследуются их возможности в качестве антиоксидантов для терапевтических применений. С помощью нитроксильных радикалов решают массу разнообразных проблем. Множество публикаций в авторитетных научных журналах раскрывают всё новые возможности этих соединений.

— Что послужило непосредственным толчком к развёртыванию работ в лаборатории?

— Сотрудники активно занимались изучением органических производных гидроксилламина. Это привело к созданию имидазолиновых нитроксильных радикалов, собственно, тех же самых объектов, но построенных на другом гетероцикле. У зарубежных коллег нечто подобное основывается на пирролиновом и пиперидиновом циклах. Особенности имидазолинового гетероцикла определяют области применения построенных на его основе нитроксильных радикалов.

Например, синтезированные в лаборатории радикалы (спиновые зонды) обладают уникально высокой чувствительностью к кислотности среды, pH, в зависимости от неё меняются их спектральные характеристики — это легко регистрируется с помощью ЭПР. И как результат — соединение можно использовать для измерения кислотности среды в микрообъемах, гетерогенных системах, где другие методы неприемлемы.

Эти методы применимы и на молекулярном уровне для исследования локальной кислотности и поверхностных электростатических потенциалов мембран и биомолекул с помощью химически пришитой радикальной метки.

В настоящее время успешно развивается совместный с американцами проект по изучению живых систем. Разработанные ими методы магнитно-резонансной томографии позволяют получать образ, отражающий изменение pH в тканях живых организмов с помощью наших радикальных зондов. Данный приём можно использовать в диагностических целях, для исследования физиологических процессов.

— Входите в биологию?

— Особенно в последние годы. Мы сделали несколько удачных работ по синтезу нитроксильных радикалов, устойчивых к восстановлению. Клетки живых организмов богаты антиоксидантами. Реагируя с ними, нитроксильные радикалы восстанавливаются, превращаясь в диамагнитные соединения, которые нельзя зарегистрировать с помо-



щью ЭПР. Процесс идёт не всегда одинаково, но иной раз очень быстро. Поэтому исследовать биологические системы, живые объекты с помощью нитроксильных радикалов порой бывает очень затруднительно. Эту проблему пытаются решить давно. Мы воспользовались идеей коллег и развили её. В окружение нитроксильного радикального центра вводят объёмные заместители. Скорость восстановления резко падает, и радикал становится стабильнее. Используя метод ЭПР, за ним можно долго наблюдать.

Е.Г. Багрянская: Работа в этом направлении проводилась в лаборатории азотистых соединений в течение последних десяти лет, и в результате Игорю Анатольевичу и его коллегам удалось синтезировать такие радикалы, которые одновременно обладают высокой стабильностью, водорастворимостью и функциональными свойствами, например, чувствительностью к pH (кислотности).

И.А. Кирилук: Мы говорили о восстановлении нитроксильных радикалов в живых системах. Но есть и другая сторона проблемы. Антиоксиданты нужны клеткам для защиты от активных свободных радикалов, которые постоянно образуются в различных ферментативных процессах, преимущественно связанных с дыханием — это источник энергии в клетках. Повышенная продукция активных радикалов (окислительный стресс), когда естественные защитные системы не справляются, приводит к развитию патологий. С подобными явлениями связывают возникновение и развитие таких заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь, диабет, рак, нейродегенеративные заболевания. Нитроксильные радикалы и продукты их восстановления — гидроксилламина эффективно связывают активные радикалы и могут использоваться для борьбы с окислительным стрессом. Сейчас идёт волна публикаций, появляется много патентов на медицинские применения

нитроксильных радикалов. **Е.Г. Багрянская:** Применение нитроксильных радикалов в биологии и медицине — стремительно развивающееся направление, которое обеспечивается плодотворным сотрудничеством химиков, физиков, биологов — и отечественных, и зарубежных. Наиболее активные зарубежные партнёры — Валерий Храмов и Сергей Дикалов — бывшие сотрудники ИХКиГ, а ныне успешные американские профессора.

И.А. Кирилук: А началось всё с того, что Сергей Дикалов использовал наши спиновые ловушки — соединения, которые реагируют с активными свободными радикалами, образуя нитроксильные. Позднее выяснилось, что чувствительность метода возрастает, когда используются гидроксилламины. Они реагируют гораздо быстрее, и в результате образование свободных радикалов можно регистрировать даже в тех случаях, когда обычные спиновые ловушки бессильны.

Е.Г. Багрянская: В последние два года в лаборатории азотистых соединений совместно с лабораторией физических методов проведения исследований в сотрудничестве с институтом Е.Н. Мешалкина. Работа направлена на изучение функций и патологий с применением нитроксильных радикалов и ЭПР-томографии на перфузированном сердце. Игорь Анатольевич, пожалуйста, расскажите подробнее об этом перспективном направлении.

И.А. Кирилук: Собственно, предистория такова. Бывший сотрудник ИХКиГ СО РАН Валерий Храмов, ныне проживающий в Америке, сделал там хорошую работу по исследованию сердца с использованием наших нитроксильных радикалов. Суть в следующем: изолированное работающее сердце помещают в резонатор спектрометра ЭПР, вводят нитроксильный или тритильный радикал и снимают все характеристики, наблюдая их изменения. Это прекрасная модель для изучения воздействия ишемии на сердечную мышцу.

