

## 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 серьезных 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 еще 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. Кириллук.

**— 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, появляясь в лаборатории, плохо представляет себе, чем будет заниматься. Мне повезло: моим научным руководителем почти сразу стал Игорь Алексеевич Григорьев, который успешно вёл исследования в области химии 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. Начиналась 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 молекулярные 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 развертыванию работ в лаборатории?**

— Сотрудники активно занимались изучением органических производных гидроксилamina. 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, рН, 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 рН 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 помощью 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 рН (кислотности).

**И.А. Кирилюк:** 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 – гидроксиламины 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 партнеры — Валерий Храмов и Сергей Дикалов — бывшие сотрудники ИХКиГ, а ныне успешные американские профессора.



**И.А. Кирилюк:** 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 гидроксиламины. 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 проводятся исследования 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. Кирилюк:** Собственно, предыстория такова. Бывший сотрудник ИХКиГ СО РАН Валерий Храмцов, 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.

Недавно Денис Комаров, который раньше работал с Храмцовым в Химкинетике, вернулся из США — сегодня он сотрудник НИОХ. Денис построил подобную установку здесь, и мы смогли воспроизвести результаты, используя наши спиновые зонды.

**Е.Г. Багрянская:** Как уже сказал Игорь Анатольевич, в этих исследованиях применяются тритильные радикалы, чувствительные к концентрации кислорода. Благодаря узкой линии ЭПР этих радикалов можно получать информацию о концентрации и пространственном распределении кислорода в живых организмах и изучать различные патологии. Синтез тритильных радикалов проводится в группе к.х.н. Виктора Михайловича Тормышева. В течение последних лет эта группа активно взаимодействует с лабораторией проф. Халперна из Чикагского университета — одного из лидеров применения ЭПР-томографии для исследования живых организмов. Кстати, ЭПР-томограф в L-диапазоне приобретен НИОХ несколько лет назад. Сейчас он активно эксплуатируется, и многие эксперименты, которые ранее проводились за рубежом, ведутся у нас в институте.

— **Качество работ на соответствующем уровне?**

**Е.Г. Багрянская:** Пока не можем этого утверждать. Естественно, появляется больше возможностей для подбора оптимальных условий проведения экспериментов и выбора структуры оптимальных спиновых зондов. Однако пока не можем реализовать другие более чувствительные методы, например, основанные на эффекте Оверхаузера, в которых ЯМР-томография используется в комбинации с ЭПР насыщением нитроксильных радикалов. Полагаю, это дело будущего.

Работы с использованием нитроксильных радикалов ведутся по разным направлениям и в широком сотрудничестве с институтами СО РАН — с лабораторией Г.Г. Карповой Института химической биологии и фундаментальной медицины и лабораторией магнитного резонанса МТЦ СО РАН, группами Н.А. Поповой и Н.Г. Колосовой Института цитологии и генетики.

**И.А. Кирилюк:** Наиболее успешно развивается партнёрство с группой Н.А. Поповой в области онкологии. Здесь многообещающие результаты показали нитроксильные радикалы, адресно накапливающиеся в клеточных митохондриях. Но в этой области очень много задач, требующих решения. Игорь Алексеевич Григорьев в последние годы активно ищет партнёров, с которыми мы могли бы сотрудничать.

За рубежом над этой проблемой работает немало специалистов. Первая осязаемая волна исследований приходится на начало 90-х годов. Тогда многие пытались получать лекарства или биологически активные препараты с фрагментами нитроксильных радикалов. Сейчас мы стали лучше понимать, как нитроксильные радикалы взаимодействуют с компонентами живых систем, как регулируют окислительный статус тканей, и при каких условиях можно ожидать наибольшую отдачу. Интерес к таким исследованиям снова

стал расти. Естественно, лаборатория азотистых соединений тоже активно включилась в медицинскую тематику. Тем более что в НИОХ фармакологией занимаются несколько групп, с некоторыми мы сотрудничаем: берем для синтеза исходные вещества или передаём им наши нитроксильные радикалы. Многие соединения разрабатываем и синтезируем сами, на основе известных фармакофорных фрагментов и функциональных групп, способных обеспечить адресную доставку.



**Е.Г. Багрянская:** Хотелось бы осветить ещё одну немаловажную область применения нитроксильных радикалов — создание новых функциональных материалов. Несколько лет назад лаборатория магнитного резонанса МТЦ, руководителем которой я была до назначения и.о. директора НИОХ, сотрудничала с Прованским университетом в Марселе, исследуя процессы полимеризации, контролируемой нитроксильными радикалами. В первых

совместных работах синтез нитроксильных радикалов проводился нашими французскими партнёрами, а мы занимались исследованиями механизмов реакций и разработкой новых экспериментальных подходов. В дальнейшем попытались использовать нитроксильные радикалы, синтезированные в НИОХ СО РАН. Было показано, что они способны контролировать полимеризацию стирола и акрилатов. Эксперименты оказались успешными и выявили дополнительные возможности синтеза полимеров. Поскольку радикалы, которые синтезируют в НИОХ, имеют группы, способные к протонированию, нами был предложен новый подход к синтезу водорастворимых полимеров с контролируемой массой и имеющим узкое молекулярно-массовое распределение. Работу в МТЦ продолжают Мария Еделева, получившая недавно грант РФФИ и грант Президента для молодых учёных, Сергей Никитин, Дмитрий Пархоменко — вместе с НИОХ и Прованским университетом.

Хочется ещё упомянуть о применении радикалов в качестве строительных блоков при синтезе новых магнитных материалов. Известны яркие работы чл.-корр. РАН В.И. Овчаренко по молекулярным магнетикам, мы сотрудничаем с его лабораторией в МТЦ в течение последних лет.

— **Интерес к проблематике поддерживается все годы?**

**И.А. Кирилюк:** Волнообразно. Но, поскольку сфер применения много, всегда есть «горячие» области, к которым сохраняется интерес.

С другой стороны, раз вещество синтезируется для какого-либо применения, конечный результат и, естественно, почёт обычно достаётся кому-то другому. Типичная ситуация!

— **Ваша обязанность — сделать заготовку?**

— Бывает по-разному. Иногда человек приходит с готовой идеей и ему нужен только «молекулярный инструмент» для её реализации. Иногда мы сами пытаемся навязать партнёрам разработки, которые кажутся нам перспективными. Наиболее удачные проекты рождаются в результате конструктивного сотрудничества, когда шаг за шагом оттачиваются и структура химического соединения и метод его применения. К сожалению, физики и биологи далеко не всегда понимают, сколько сил вложено в разработку той или иной «удачной» молекулы. А без таких молекул многие исследования были бы невозможны.

**Е.Г. Багрянская:** В последние годы произошел своего рода ренессанс, и заметно возрос интерес к динамической поляризации ядер и использованию этого явления для исследования структуры протеинов методом ЯМР, а также для увеличения чувствительности ЯМР-спектроскопии и ЯМР-томографии. Такие эксперименты невозможны без стабильных радикалов — нитроксильных или тритильных.

Как вы могли убедиться, тематика, о которой ведем речь, серьезна и востребована. Работа поддержана многими грантами РФФИ, РФФИ-Япония.



Стипендию Президента РФ получила Ю.Ф. Полиенко. Недавно под моим руководством был получен грант «Физико-химические исследования функциональных свойств новых нитроксильных радикалов и высокотехнологичных материалов на их основе» в рамках Федеральной целевой программы на поддержку молодых кадров НИОХ СО РАН и МТЦ СО РАН.

— В завершение беседы о лаборатории азотистых соединений, думаю, следует несколько подробнее рассказать о заведующем, который много лет пестует коллектив. К тому же, как уже упоминалось, он юбиляр, а им принято воздавать должное.

**Е.Г. Багрянская:** Игорь Алексеевич — учёный высокого уровня, он предлагает много новых идей, он из тех людей, кто умеет и любит работать, прекрасно налаживает связи с коллегами из других организаций, в том числе коммерческих.

**И.А. Кирилюк:** Даже в самые тяжёлые времена, когда наука была в плачевном состоянии, лаборатории удавалось поддерживать существование за счёт того, что реализовывали некоторую свою продукцию, в основном за рубежом. Важнейшую роль в организации коммерческой деятельности лаборатории сыграл именно Игорь Алексеевич.

Сейчас это не столь актуальная задача — поддержка государства стала ощутимей. Но проекты и договора Игоря Алексеевича — по-прежнему основной источник дополнительного финансирования лаборатории. Он всегда знает, с кем сотрудничать на том или ином этапе, где находить партнеров, которые помогут обеспечить успех.

**Е.Г. Багрянская:** А поскольку он сам замечательный учёный, то варианты всегда беспроблемные. Ну и, конечно, климат в коллективе — в первую очередь его заслуга. Судя по всему, от нитроксильных радикалов, с которыми управляется дружный и работоспособный коллектив, можно ожидать много приятных неожиданностей.

**Л. Юдина, «НВС»**

**На снимках В. Новикова:**

— студенты ФЕН НГУ Ю.В. Эйгерис, С.А. Добрынин, н.с. к.х.н. Е.А. Мостович, и.о.директора НИОХ СО РАН проф., д.ф.0м.н. Е.Г. Багрянская, студент ФЕН НГУ И.А. Сокол;

— н.с. к.х.н. Ю.Ф. Полиенко, в.н.с. к.х.н. И.А. Кирилюк;

— аспирант Р.К. Стрижаков, н.с. к.х.н. Д.А. Комаров.

**Источник:**

Л. Юдина Сто профессий радикалов// [Наука в Сибири](#). - 2013. - N 13 - С.6-7.