

УДК 539.175

## Цепные процессы в органической химии и биологии

И. В. Целинский, И. В. Шугалей, С. А. Лукогорская

*ИГОРЬ ВАСИЛЬЕВИЧ ЦЕЛИНСКИЙ* — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии органических соединений азота Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета). Область научных интересов: химия

*органических соединений азота, химия энергоемких соединений.*

*ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА ШУГАЛЕЙ* — доктор химических наук, профессор кафедры обеспечения жизнедеятельности и охраны труда Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета). Область научных интересов: кинетика и механизмы цепных процессов с участием нитросоединений, химия гемоглобина, процессы пероксидного повреждения биополимеров: белков, липидов, нуклеиновых кислот; молекулярная токсикология.

*СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА ЛУКОГОРСКАЯ* — аспирант кафедры химии и технологии органических соединений азота Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета). Область научных интересов: кинетика и механизмы цепных процессов, процессы пероксидной модификации белков.

198013 Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт, тел. (812)316-46-48, E-mail ivts@tu.spb.ru

Одним из важнейших направлений физической органической химии является изучение кинетики и механизмов цепных процессов. Бурное развитие этой области пришлось на 50—70-е годы ушедшего столетия. Успехи отечественной химической школы здесь неоспоримы.

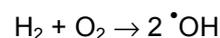
Цепные реакции были открыты в начале XX века М. Боденштейном. Количественная теория цепных процессов была создана академиком Н.Н. Семеновым и профессором С. Хиншелвудом (совместная Нобелевская премия 1956 г.). Основные положения учения о цепных процессах сформулированы в монографии Н.Н. Семенова «Цепные реакции» (1-е издание — 1934 г., 2-е издание — 1986 г.) [1]. Цепные реакции были классифицированы на разветвленные и неразветвленные, выделены основные этапы цепного процесса: зарождение, продолжение, разветвление и обрыв цепей. Зарождение цепей характеризовалось как возникновение свободных радикалов, продолжение — как повторяющаяся последовательность реакций с сохранением свободной валентности, разветвление — как появление дополнительных радикальных центров, а обрыв цепей — как исчезновение свободной валентности. Типичными путями обрыва цепей являются захват радикала стенками реакционного сосуда — линейный обрыв, и рекомбинация радикалов — квадратичный и перекрестный обрыв. За квадратичный обрыв принимается рекомбинация одинаковых радикалов, участвующих в одной стадии продолжения цепей, а

перекрестный — это рекомбинация радикалов, участвующих в разных стадиях продолжения цепи.

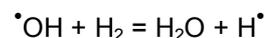
В качестве классического примера разветвленных цепных процессов обычно рассматривается процесс окисления водорода (схема I).

### Схема I

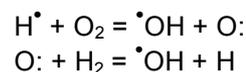
*Зарождение цепи*



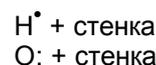
*Продолжение цепи*



*Разветвление цепи*



*Линейный обрыв цепи*

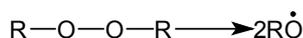


Типичным примером неразветвленного цепного процесса может служить реакция радикальной полимеризации (схема II).

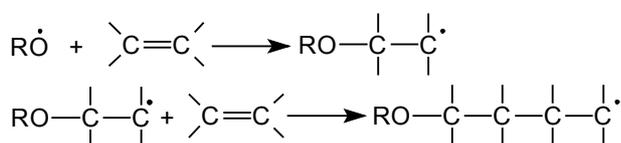
Величайшей заслугой Н.Н. Семенова было объяснение механизмов предельного явления (резкое изменение скорости реакции от медленного до взрывного течения) на основе представлений

### Схема II

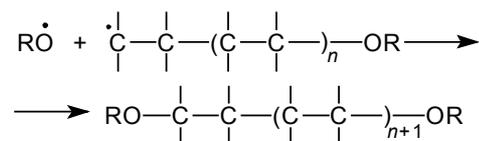
#### Зарождение цепи



#### Продолжение цепи



#### Перекрестный обрыв цепи

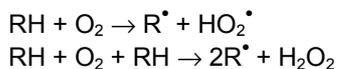


о цепных разветвленных реакциях. Данное явление было открыто и объяснено независимо С. Хиншелвудом в работах по определению верхнего концентрационного предела воспламенения газовых смесей. История становления и развития учения о цепных разветвленных реакциях, основные закономерности цепных процессов и вопросы критических явлений изложены в монографии [2].

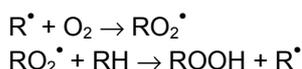
Дальнейшие исследования цепных процессов привели к выделению важнейшей разновидности цепных разветвленных реакций — реакций с вырожденным разветвлением цепей. Развитие этих реакций осуществляется за счет источника дополнительных радикальных центров — нестабильных промежуточных соединений. Выдающийся вклад в разработку теории вырожденно-разветвленных цепных процессов внесли академики В.Н. Кондратьев и Н.М. Эмануэль. Фундаментальные исследования в этой области были выполнены при

### Схема III

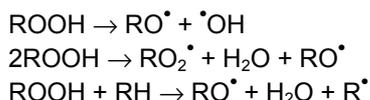
#### Зарождение цепи



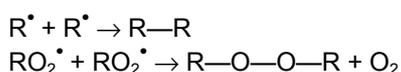
#### Продолжение цепи



#### Вырожденное разветвление цепи



#### Квадратичный обрыв цепи



#### Перекрестный обрыв цепи

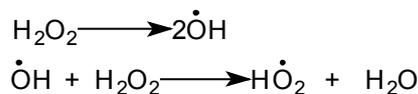


изучении процессов жидкофазного окисления органических веществ [3, 4]. Установлено, что эти процессы протекают через стадию образования пероксидных соединений, регенерирующих новые радикальные частицы (схема III).

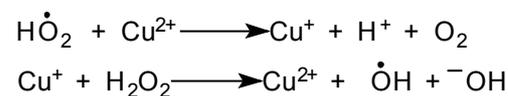
В конце 1950-х годов была открыта новая группа цепных реакций, в которых продолжение цепей осуществляется при участии металлов переменной валентности [2]. Эти процессы по природе активных частиц, ведущих цепь, не являются радикальными. Примером процессов данной группы является цепной фотокаталитический распад пе-

### Схема IV

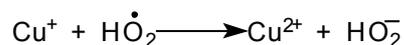
#### Зарождение цепи



#### Продолжение цепи



#### Обрыв цепи



роксида водорода в присутствии соединений меди (схема IV).

Центральное место в теории цепных реакций занимают кинетические аспекты, математическое моделирование этих сложных процессов, включающих множество стадий, идущих с различными скоростями.

В основу количественного анализа цепных процессов положен метод квазистационарных концентраций, предложенный М. Боденштейном [2, 5], в котором концентрация активного промежуточного продукта рассматривается как постоянная величина, что существенно упрощает систему кинетических уравнений. Значительные успехи в области разработки математического аппарата для описания цепных процессов были достигнуты Н.М. Эмануэлем и сотруд. [6] и Е.Т. Денисовым [7]. Блестяще доказано, что все расширяющееся многообразие цепных процессов описывается тремя основными видами кинетических законов: для цепных неразветвленных, разветвленных и вырожденно-разветвленных процессов с линейным, квадратичным и перекрестным обрывом цепей.

Укажем, что неразветвленные цепные процессы лежат в основе получения важнейших полимерных материалов: поливинилхлорида, полистирола, полиэтилена, политетрафторэтилена и многих других полимеров [8, 9]. К данной группе процессов относится и процесс парофазного нитрования алканов [10]. В группу разветвленных цепных реакций входят процессы горения, прежде всего го-

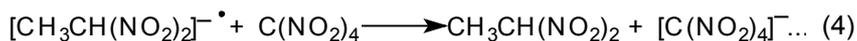
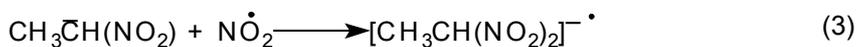
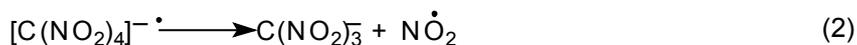
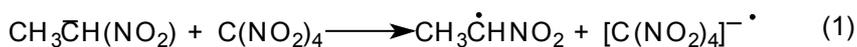
рение водорода, а также горение фосфора, сероуглерода и ряда других веществ. По механизму вырожденно-разветвленных цепных реакций протекают процессы окисления разнообразных органических веществ [2].

Разработка теории цепных процессов, накопление и обобщение теоретического материала естественно способствовали созданию физико-химических основ для реализации этих процессов на практике. Многие теоретически изученные цепные реакции теперь осуществляются в промышленном масштабе, как например, уже упоминавшиеся процессы полимеризации, окисления, галогенирования и парофазного нитрования органических соединений.

Развитые школой Н.Н. Семенова кинетические подходы дают возможность описать все многообразие перечисленных процессов. Как отмечал Н.Н. Семенов, «сила цепной теории заключается в ее организующей роли, собирающей воедино те реакции, которые явно отклоняются от простых моно- и бимолекулярных законов», что находит свое подтверждение при изучении различных цепных процессов.

В рамках количественной теории Семенова основным математическим инструментом является метод квазистационарных концентраций Боденштейна—Семенова, позволяющий описать цепной процесс, исходя из предельно приближенного представления о его механизме, что, однако, не исключает возможности выяснения деталей его реализации с

### Схема V



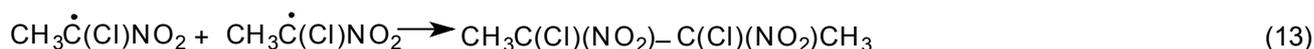
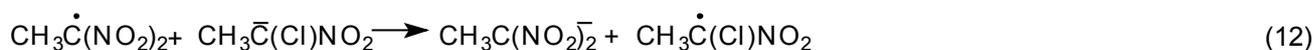
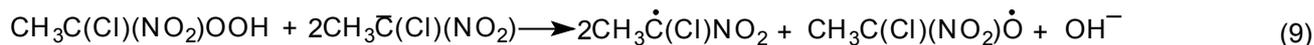
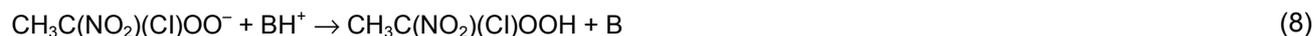
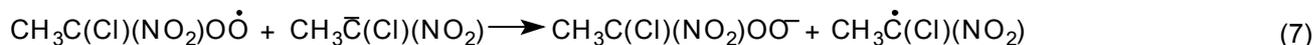
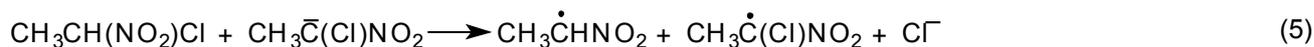
помощью специальных методов.

В конце 70-х—80-х гг. XX века разработанные принципы и подходы к изучению цепных реакций были успешно использованы для описания кинетических закономерностей течения ион-радикальных цепных процессов — реакций, включающих стадию переноса электрона, что явилось важнейшим этапом в развитии учения о цепных процессах. Рассмотрение процессов, инициированных переносом электрона, с позиций цепной теории позволило найти место этим реакциям в общей классификации химических процессов. Так, реакция нитрования мононитроалканов полинитроалканами в щелочной среде была рассмотрена и описана как цепной неразветвленный процесс (схема V, уравнения 1—4).

Здесь стадия (1) — зарождение цепей, уравнения (2)—(4) — продолжение цепей. Обрыв цепей, как было установлено для этого процесса, осуществляется линейно путем нейтрализации радикала  $\text{NO}_2 \cdot$  [11].

Для изучения этой реакции был успешно при-

### Схема VI



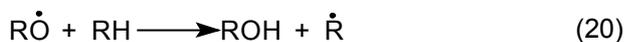
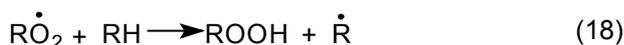
менен метод ингибиторов, определена константа скорости зарождения цепей, изучено влияние строения нитроалкана на кинетику процесса [11].

В ряду ион-радикальных процессов, протекающих по цепному механизму, осложненному вырожденным разветвлением цепей, отметим реакцию получения 1,1-динитроалканов (уравнение 12) из 1-галоген-1-нитроалканов при взаимодействии с нитритом натрия и основанием (реакция Тер Меера). Изучение процесса осуществлено с использованием формально-кинетического подхода, разработанного применительно к цепным процессам жидкофазного окисления органических веществ, что позволило установить механизм реакции Тер Меера (схема VI, уравнения 5—13) [12—15]. Здесь стадия (5) — зарождение цепей, стадии (6)—(9) — разветвление, (10)—(12) — продолжение и (13) — квадратичный обрыв цепей.

Лимитирующей стадией звена цепи представленного процесса является реакция (10). Методом ингибиторов изучено влияние природы галогена как заместителя на кинетику и механизм процесса, измерена константа скорости стадии квадратичного обрыва цепей. Показана возможность течения процесса в предельном режиме (отсутствие вырожденного разветвления цепей), а также описаны основные побочные процессы, протекающие в системе 1-галоген-1-нитро-алкан—нитрит натрия [15].

Особую привлекательность разработанные методы описания цепных процессов представляют для биологии. Основанием тому является убедительно доказанный факт образования в различных биологических процессах радикалов с широким спектром реакционной способности [16]. Доказательство участия радикальных частиц в превращениях важнейших биомолекул привело к заключению о цепном течении многих биохимических реакций *in vitro* и *in vivo*.

#### Схема VII



Еще Н.Н. Семенов, отмечая молекулярное совершенство биосистем, подчеркивал необходимость и важность физико-химических исследований биопроцессов, создания модельных систем для кинетического изучения превращений в биологических объектах. Успешное развитие этого направления осуществляется, начиная с 70-х годов XX столетия.

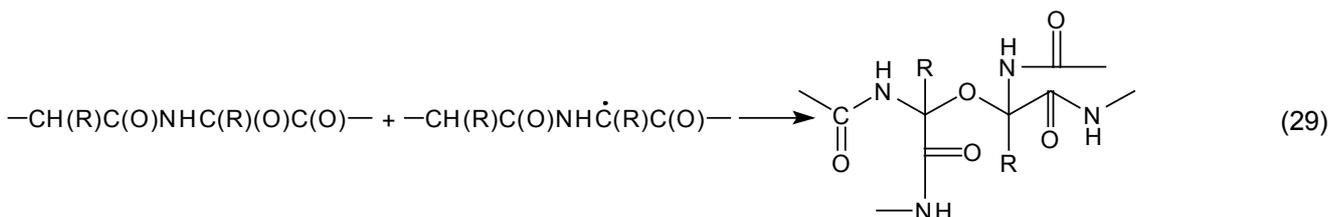
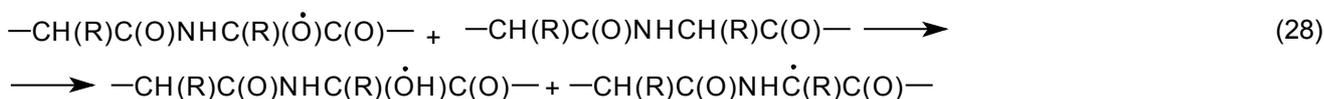
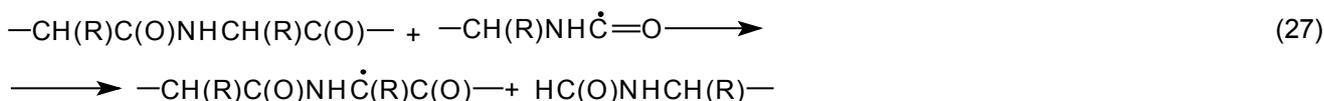
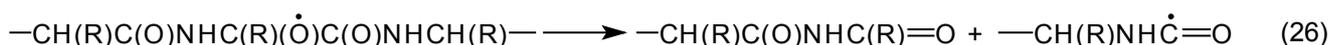
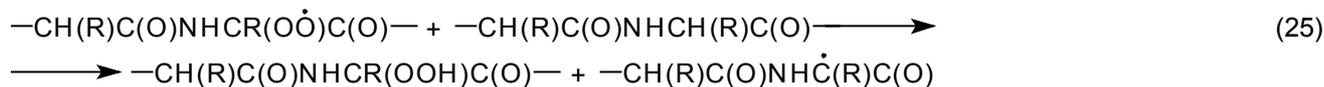
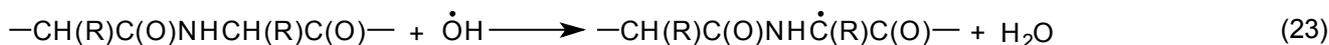
Применение цепной теории для описания кинетики процессов в биосистемах было блестяще осуществлено Ю.А. Владимировым и А.И. Арчаковым при разработке механизма инициированного пероксидного окисления липидов. Они рассматривали этот процесс как цепной вырожденно-разветвленный с квадратичным обрывом цепей [17], протекание которого во многом идентично детально изученным процессам жидкофазного окисления низкомолекулярных органических соединений [17] (схема VII, уравнения 14—21).

Здесь стадия (14-15) — зарождение цепей, (16)—(18) — продолжение, (19) и (20) — разветвление, (21) — квадратичный обрыв цепей. Записанный механизм отражает классический способ инициирования цепных реакций [18]. При этом следует отметить, что помимо  $\text{Fe}^{2+}$ -зависимого пероксидного окисления липидов, реализуется и железонезависимый процесс, который может быть инициирован путем распада на радикалы эффективных инициаторов цепных процессов, например, азобис (аминопропана) [19]. В этом случае распад промежуточного гидропероксида  $\text{ROOH}$  должен осуществляться либо гомолитически, либо с участием иных доноров электрона. Достаточно долгое время липиды рассматривались как уникальная группа биосубстратов, участвующая в цепных процессах.

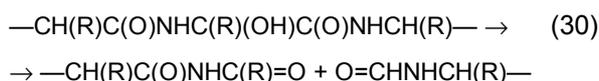
Данная фундаментальная разработка [17] получила широкое развитие в исследованиях отечественной научной школы [см., например, 20]. Был изучен процесс окисления липидов в составе сложных белков — липопротеинов, имеющих в своем составе липидную небелковую составляющую [21].

Доказанное чрезвычайно широкое участие радикалов кислорода (активных форм кислорода) в важнейших процессах жизнедеятельности [22, 23] позволило подойти также к описанию пероксидного повреждения белков как к цепному радикальному процессу [24]. Пероксидное повреждение белков, исследованное на примере простого белка — сывороточного альбумина, в отличие от пероксидного повреждения липидов рассматривается как цепной неразветвленный процесс с перекрестным обрывом цепей (схема VIII, уравнения 22—29), где в качестве нуклеофилов ( $\text{Nu}^-$ ) могут выступать ионизованные SH, OH-фрагменты биомолекул, протолитически активные и обладающие выраженными N-донорными свойствами ксенобиотики, координированный феррокатион ( $\text{Fe}^{2+}$ ), простетическая группа гемоглобина и ряд других соединений.

### Схема VIII



Полученное таким образом гидроксипроизводное белка (реакция 28) способно распадаться, генерируя карбонильные фрагменты, являющиеся конечными продуктами пероксидной деструкции полипептидной цепи.

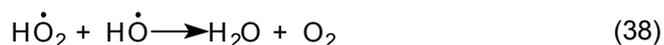
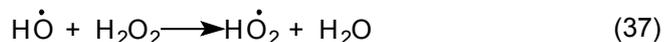
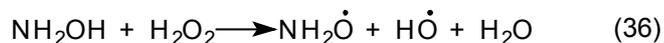
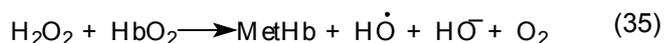
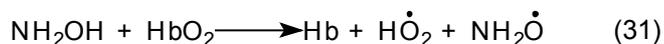


В случае пероксидного повреждения сложных белков деструкция полипептидной цепи протекает аналогично. Кроме того, в цепные процессы повреждения сложных белков вовлекаются их простетические группы, что было подтверждено при изучении процесса метгемоглобинообразования под действием различных химических агентов [25]. На примере гемоглобина было показано, что простетическая группа (гем) окисляется с образованием метгемоглобина. Среди цепных реакций метгемоглобинообразования, инициируемых различными химическими соединениями, были выделены как неразветвленные, так и протекающие с вырожденным разветвлением цепей. В качестве примера неразветвленных цепных процессов метгемоглобинообразования с перекрестным обрывом цепей приведем реакцию оксигемоглобина ( $\text{HbO}_2$ ) с гидроксиламином (схема IX, уравнения 31—38) [26].

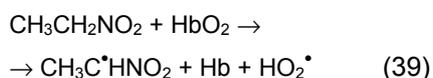
Здесь стадия (31) — зарождение цепей, (32)—(37) — продолжение цепей, стадия (38) — обрыв цепей.

К группе цепных неразветвленных процессов метгемоглобинообразования с перекрестным об-

### Схема IX



рывом цепей относится также окисление гемоглобина нитроэтаном [27]. Принципиально отличным в этом случае является лишь процесс зарождения цепей:



Стадии же продолжения цепей описываются уравнениями (33)—(35), (37), а обрыв цепей осуществляется согласно уравнению (38).

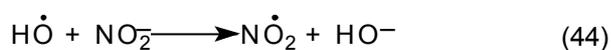
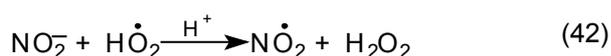
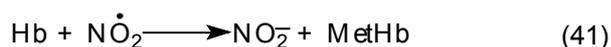
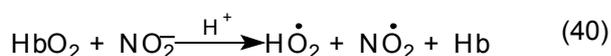
Вырожденно-разветвленный цепной процесс метгемоглинообразования представлен взаимодействием нитрита натрия с оксигемоглобином (схема X, уравнения 40—45).

Здесь стадия зарождения цепей описывается уравнением (40), реакции (41) и (42) представляют собой продолжение цепей, (43) и (44) — вырожденное разветвление цепей, а стадия (45) — квадратичный обрыв цепей.

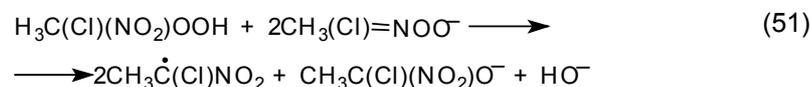
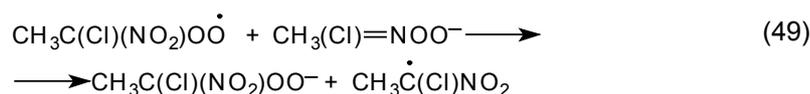
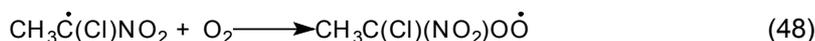
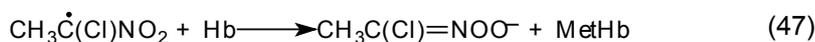
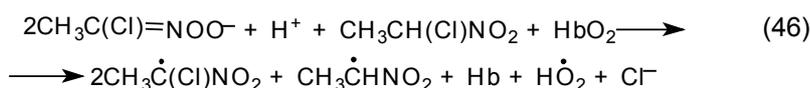
Окисление гемоглобина 1-галоген-1-нитро-алканами в нейтральной и слабощелочной среде (pH 7,0—8,0) [28, 29] реализуется по цепному ион-радикальному механизму, осложненному вырожденным разветвлением цепей, что можно проиллюстрировать на примере реакции гемоглобина с 1-хлор-1-нитроэтаном (схема XI, уравнения 46—52), где донором электрона по отношению к ионизированной форме 1-галоген-1-нитроалкана и оксигемоглобина выступает анион  $\alpha$ -галоген- $\alpha$ -нитросоединения (рK<sub>a</sub> 1-хлор-1-бромнитроэтана и 1-хлор-1-иоднитроэтана лежит в пределах 7,0—7,4 [12—14]).

Здесь уравнение (46) — описывает зарождение цепей, стадии (48) и (49) — продолжение, стадии

#### Схема X

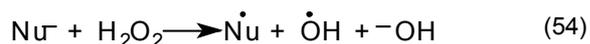


#### Схема XI



(50) и (51) — разветвление, а стадия (52) — квадратичный обрыв цепей. Следует отметить, что разветвление цепей осуществляется аналогично тому, что наблюдается в реакции Тер Меера: за счет участия в процессе гидропероксида 1-галоген-1-нитроалкана.

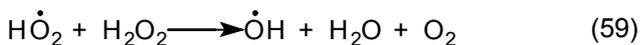
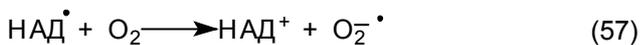
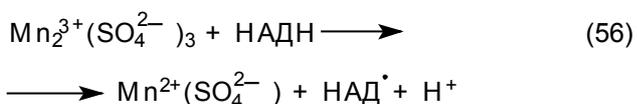
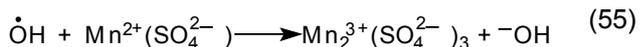
Идентичность ключевых стадий цепных процессов, на первый взгляд весьма далеких друг от друга, не является частным случаем лишь для рассмотренных выше систем. Так, катализируемые комплексными соединениями переходных металлов процессы окисления витамина E (токоферола) и его аналогов, а также коферментов НАДН и НАДФН и аскорбиновой кислоты могут реализовываться по цепному механизму, при этом в процесс вовлекаются комплексные соединения переходных металлов, таких как Ni<sup>2+</sup>, Cr<sup>2+</sup>, V<sup>3+</sup>, Se<sup>3+</sup> [30]. Инициирование реакции осуществляется с помощью системы Nu<sup>-</sup>—пероксид водорода по схеме:



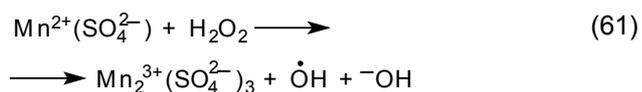
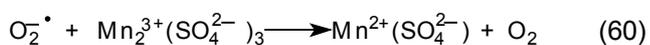
Тогда развитие цепного процесса окисления НАДН соединениями переходных металлов может быть обусловлено гидроксильным радикалом (схема XII, уравнения 55—59).

Отметим, что звено цепи в записанной схеме включает известную реакцию Габера—Вейса (59). В этом случае частицей, ведущей цепь, является гидроксильный радикал. Однако, если учесть сравнительно низкую скорость процесса (59) [30, 31], то реализацию цепного механизма можно

### Схема XII



представить по несколько иному маршруту, включающему реакции (55)—(57) и далее (60)—(61):

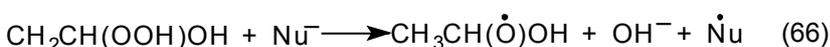
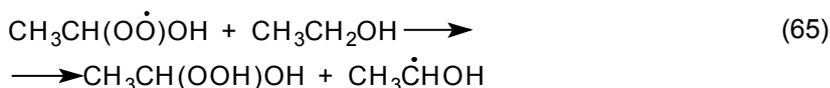


Данная схема близка к таковой для каталитического разложения  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии соединений меди (схема IV) и может рассматриваться как цепной нерадикальный процесс. Аналогично протекает процесс с участием комплексных фосфатов марганца. Однако реакция осложняется образованием различных комплексов НАДН с катионом марганца(II). По аналогичной схеме протекает процесс и с участием НАДФН [30].

Представленные радикальные превращения НАДН нашли свое подтверждение в более поздних исследованиях. Показано, что система НАДН/ $\text{Cu}^{2+}$  вызывает окислительное повреждение ДНК, что связано с генерацией активных форм кислорода [32—34].

Разнообразные процессы повреждения био-

### Схема XIII



структур в результате радиолиза воды также укладываются в общую схему цепного процесса с вырощенным разветвлением цепей. Этот процесс был подробно изучен на модельной системе этанол/вода (схема XIII, уравнения 62—67) [35].

Очевидно, аналогичный процесс претерпевают гомо- и гетерополисахариды, а также фосфорные эфиры сахаров (нуклеотиды), поскольку, как известно, их повреждение с участием гидроксильного радикала осуществляется через образование карбонильных фрагментов [36] и индуцируется  $\text{H}_2\text{O}_2$  [35—38]:



Процесс может быть описан схемой, идентичной процессу окисления этанола.

Любая из представленных выше реакций с установленным механизмом может служить первичной экспериментальной моделью для подбора химических средств регулирования скорости цепного процесса.

Например, реакция нитрования мононитроалканов полинитроалканами в щелочной среде эффективно тормозится нитроксильными радикалами  $\text{NO}^\bullet$ , улавливающими ведущие цепь радикалы  $\text{NO}_2^\bullet$  [11]. Метгемоглибинообразование под действием нитрит-иона, протекающее через образование радикалов  $\text{NO}_2^\bullet$  (см. схему X), также эффективно тормозится стабильными нитроксильными радикалами [39]. Нитроксильные радикалы способны улавливать  $^-\text{OH}$  и  $\text{HO}_2^\bullet$  [40], вследствие чего эти радикальные ловушки эффективно тормозят цепной процесс пероксидации белков, где ведущим цепь радикалом является гидроксильный радикал [24]. Аналогичный эффект оказывают антиоксиданты ароматического ряда [41]. Так, цепной процесс метгемоглибинообразования под действием нитрит-иона тормозится не только нитроксильными радикалами, но и пространственно затрудненными фенолами, виолуровой кислотой и ее производными и рядом других веществ [15].

Проводя отбор препаратов, тормозящих процесс повреждения биообъектов *in vitro*, можно рекомендовать их для исследования *in vivo*, что и было сделано для нитроксильных радикалов [42]. Изучение поведения *in vivo* этих радикальных ловушек показало, что основные тенденции развития процесса (цепной радикальный характер) сохраняются и в живом организме, что открывает новый путь поиска лекарственных средств. Так, на основе знания цепного механизма метгемоглибинообразования был подобран ряд средств, эффективно тормозящих развитие токсической метгемоглибинемии *in vivo* [43, 44].

Отмеченное выше открытие нерадикальных цепных процессов с участием металлов переменной валентности стимулировало разработку теории металлкатализируемого пероксидного повреждения белков [45, 46].

Согласно этой теории окисление белков обусловлено функционированием специфических электронодонорных систем [15], восстанавливающих молекулярный кислород до пероксида водорода и ферриката (Fe<sup>3+</sup>) в ферроформу (Fe<sup>2+</sup>). Ион Fe<sup>2+</sup> фиксируется на металлсвязывающей поверхности белка. Комплекс белок-Fe<sup>2+</sup> реагирует с пероксидом водорода и генерирует *in situ* радикал  $\dot{\text{O}}\text{H}$ , который и вызывает окислительную модификацию аминокислотного остатка при металлсвязывающем участке белка.

Особо следует отметить, что пероксид водорода в биологических системах рассматривается как стабильная форма активных форм кислорода, транспортируемая *in vivo* на большие расстояния [22], что приводит к серьезным повреждениям биосистем вдали от точки генерации радикалов кислорода в результате оксидативного стресса. Как и было показано выше, важная роль в повреждении белков отводится иону железа, активно участвующему в метаболических процессах теплокровного организма [47]. При этом реализация цепного механизма определяется соотношением концентраций Fe<sup>2+</sup>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Цепная теория оказалась достаточно эффективной для описания радикальных процессов, протекающих непосредственно *in vivo*, что было доказано при изучении канцерогенеза, имеющего свободно-радикальную составляющую [48, 49]. Серия пионерских работ в этой области была выполнена под руководством Н.М. Эмануэля в 70-е годы и получила в дальнейшем успешное развитие. Знание кинетических закономерностей злокачественного роста клеток и радикальных механизмов в канцерогенезе открыло возможности для целенаправленного создания эффективных противоопухолевых средств и поиска путей воздействия в химиотерапии на молекулярном уровне [50]. Широко обсуждаются вопросы относительно вовлечения продуктов пероксидации липидов в качестве инициаторов и ускорителей канцерогенеза [49, 51].

Для обеспечения долгосрочного эффекта химиотерапии необходимо достижение устойчивого равновесия между анти- и прооксидантами [49]. Проблема количественной оценки опасности химиотерапевтических препаратов может быть решена при знании констант скорости взаимодействия образующихся из них активных интермедиатов с нуклеиновыми кислотами, белками-ферментами и другими важнейшими биополимерами. При этом необходимо учитывать собственную прооксидантную активность противоопухолевых препаратов [52]. Химиотерапевтическое средство должно реагировать с ведущими цепь радикалами намного быстрее, чем эти радикалы будут реагировать с белками или жирными кислотами. При этом сам

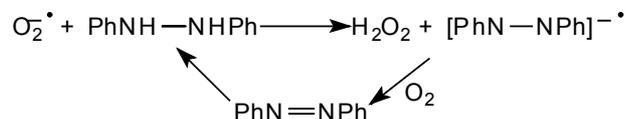
препарат, вовлекаясь в радикальные процессы, должен генерировать радикалы, обладающие значительно меньшей реакционной способностью, чем те, которые он улавливает. Регуляция и стабилизация радикальных процессов лежит в основе подбора многих лекарственных средств последнего поколения [49, 53].

Учение о радикально-цепных процессах позволило объяснить токсичность многих химических веществ. Так, повреждение клеток печени четыреххлористым углеродом, усугубляемое присутствием малых количеств ионов переходных металлов, вызвано генерацией радикальных частиц типа  $\cdot\text{CCl}_3$  и  $\text{CCl}_3(\text{OO}\cdot)$  из исходного  $\text{CCl}_4$  [49, 54].

Аналогично цитотоксическое действие галогеналканов также, вероятно, связано с развитием цепных окислительных процессов с участием активных форм кислорода, среди которых ключевая роль отводится супероксидному анион-радикалу:



Микросомальное окисление ксенобиотиков также включает элементы цепных процессов с участием активных форм кислорода [55]. Так, симметричный дифенилгидразин под действием супероксидного анион-радикала подвергается следующим превращениям [56]:



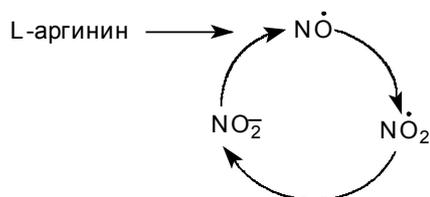
Генерированный пероксид водорода далее может вовлекаться в любые процессы пероксидации в рамках представленных выше схем, что и происходит в действительности (известно, что при метаболизме арилгидразинов *in vivo* образуются гидроксильные радикалы [57]).

Рассмотрение биохимических реакций в рамках цепной теории позволяет использовать для описания кинетических закономерностей математические методы вне зависимости от природы частиц, ведущих цепь — радикалов, ион-радикалов, катионов металлов переменной валентности, и вне зависимости от характера субстрата — низкомолекулярного соединения или соединений полимерной природы.

На основании того, что цепные биохимические процессы *in vitro* и *in vivo* осуществляются с участием активных форм кислорода [58], а нарушение большинства функций организма (воспалительные процессы [59], аллергические реакции, инфекционные заболевания, рак, СПИД, старение, запрограммированная гибель клеток [60, 61]) связаны с изменением содержания радикалов кислорода в тканях [22, 49], можно утверждать, что знание механизмов реакций биомолекул с активными фор-

мами кислорода и количественная оценка кинетических констант реакций, которые в своем большинстве являются цепными, позволят поставить на количественную основу подбор препаратов-антиоксидантов для коррекции различных патологических состояний, продления творческой активности человека и улучшения качества жизни.

Помимо названного прикладного значения исследований реакционной способности биосубстратов под действием радикалов—деструкторов, глубокое проникновение принципов изучения цепных процессов в биологические науки может обеспечить решение новых фундаментальных задач в этой области. На наш взгляд, к цепным процессам могут быть отнесены и некоторые важнейшие биохимические циклы, регулирующие функционирование организма в норме, включающие образование радикальных частиц и участие металлов переменной валентности, входящих в состав многих белков-ферментов. Такой подход представляется весьма обещающим с точки зрения возможности регулирования биохимических процессов, так как циклизация метаболических путей — явление универсальное, обеспечивающее высокую степень упорядоченности систем важнейших биохимических реакций. К цепным процессам может быть отнесен и процесс генерации в организме оксида азота, выполняющего роль регулятора систем внутриклеточной сигнализации [62] (так называемый цикл азота), открытый чуть более 20-ти лет назад и активно изучаемый в настоящее время. Предельно упрощенная схема данного цикла имеет вид [63]:

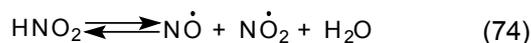
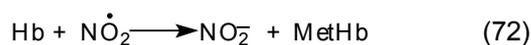
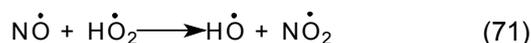


В этом случае синтез оксида азота из аргинина может рассматриваться как процесс иницирования цепи. Превращение нитрит-иона в радикальную форму  $\text{NO}^\bullet$  осуществляется с участием дезоксиформ гемсодержащих белков: гемоглобина в эритроцитах, миоглобина в мышцах, цитохромоксидазы в митохондриях и цитохрома P-450 в микросомах [63—65]. При этом, очевидно, существуют принципиально иные схемы этого процесса с участием цитохромоксидазы и цитохрома P-450, содержащих в простетической группе  $\text{Fe}^{3+}$ , в отличие от гемоглобина и миоглобина, у которых ион железа простетической группы находится в степени окисления (+2). Превращение  $\text{NO}^\bullet$  в диоксид азота и нитрит-ион, очевидно, осуществляется с участием активных форм кислорода, а также, возможно, гемсодержащих белков. Учитывая радикальный характер оксида и диоксида азота и цикличность процесса, этот важнейший биохимический цикл в дальнейшем может быть рассмотрен и охарактер-

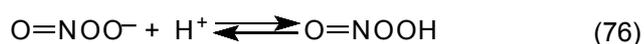
изован в рамках теории цепных радикальных реакций.

Следует отметить, что в случае аэробных организмов, где реализуется цикл азота, возможно наличие и неферментативной цепной составляющей данного процесса на стадии развития цепи (схема XIV, реакции 77—80).

#### Схема XIV



При этом в системе возможна генерация нитрогидропероксида ( $\text{p}K_a = 6,5$ ) [66, 67]. Тогда схема XIV будет осложнена процессом вырожденного разветвления цепей (77).



Как отмечалось выше, у аэробных организмов в различных тканях всегда присутствует определенное (незначительное) количество активных форм кислорода, т.е. развитие указанного процесса с вовлечением в него радикалов кислорода в условиях существования аэробных организмов является естественным.

Следует отметить, что оксид азота способствует высвобождению ионов железа из трансферина [68] — белка, связывающего феррикатин и тем самым обеспечивает интенсификацию железо-зависимых цепных процессов пероксидации.

Параллельная генерация в системе радикалов  $\text{NO}_2^\bullet$  связывает данный процесс с реакцией метгемоглобинообразования, а генерация радикалов  $^\bullet\text{OH}$  — с процессами пероксидного повреждения биоструктур.

В заключение отметим, что в настоящее время сложилась универсальная схема исследования сложнейших процессов с участием биологических объектов [69], включающая:

- 1) изучение механизма процесса, идентификацию интермедиатов и построение молекулярной картины явления с использованием методов химической кинетики;
- 2) описание кинетики процесса и предсказание состояния процесса на заданный момент;
- 3) выявление возможных точек приложения химических средств регулирования процесса.

Указанная схема исследования объединяет теоретические изыскания, касающиеся механизма процессов, оценку уровня опасности процессов *in vivo* и переход к оптимальному способу их регулирования через подбор эффективных лекарственных средств на основе знания механизмов реакций. Именно описание процессов повреждения биообъектов в рамках цепной теории оказалось наиболее плодотворным для решения указанных задач.

Использование подходов и методов химической кинетики для решения проблем биологии и медицины привело к формированию и успешному развитию физико-химической биологии как самостоятельной области знаний.

\* \* \*

Систематическое исследование кинетики и механизмов цепных процессов с участием различных субстратов стимулирует развитие ряда важных научно-технологических проблем и направлений в будущем. Это технологическое совершенствование процессов, реализуемых в промышленном масштабе, в основе которых лежат цепные превращения, создание новых эффективных веществ, регулирующих скорость цепных реакций, разработка широкого круга добавок, препятствующих радикальной деструкции материалов, изучение многих основополагающих биохимических процессов и патогенеза различных заболеваний, создание лекарственных средств нового поколения.

Для успешной реализации этих направлений особое внимание должно быть уделено количественному изучению ключевых стадий данных процессов, определению соотношения констант скоростей элементарных стадий и взаимодействия радикалов, ведущих цепь, с предлагаемыми радикальными ловушками.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Семенов Н.Н. Цепные реакции. М.: Наука, 1986, 534 с.
- Эмануэль Н.М., Заиков Г.Е., Крицман В.А. Цепные реакции. Исторический аспект. М.: Наука, 1989, 335 с.
- Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965, 375 с.
- Эмануэль Н.М., Заиков Г.Е., Майзус З.К. Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений. М.: Наука, 1973, 279 с.
- Пурмаль А.П. Проблемы химической кинетики. К 80-летию Н.Н. Семенова. Под ред. Н.М. Эмануэля. М.: Наука, 1979, с. 193—204.
- Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. М.: Высшая школа, 1974, 399 с.
- Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. М.: Высшая школа, 1988, 390 с.
- Могилевич М.М. Окислительная полимеризация в процессах пленкообразования. Л.: Химия, 1977, 176 с.
- Бэмфорд К., Барт У., Дженкинс А., Онъон П. Кинетика радикальной полимеризации винильных соединений. М.: Издательство, 1961, 510 с.
- Общая органическая химия. Т. 3. Под ред. Д. Бартона, У. Оллиса. М.: Химия, 1989, с. 399.
- Щедрова В.К., Базанов А.Г., Селиванов В.Ф., Целинский И.В., Гидаспов Б.В. Ж. орг. химии, 1978, т. 14, вып. 10, с. 2230—2231.
- Базанов А.Г., Целинский И.В., Шугалей И.В. Там же, 1978, т. 14, вып. 5, с. 901—907.
- Шугалей И.В., Базанов А.Г., Целинский И.В. Там же, 1980, т. 16, вып. 1, с. 9—12.
- Шугалей И.В., Базанов А.Г., Целинский И.В., Колдобский С.Г. Там же, 1979, т. 15, вып. 6, с. 1139—1141.
- Шугалей И.В. Автореф. дис. .... докт. хим. наук. СПб, 1996, 39 с.
- Прайор У. Свободные радикалы в биологии: Т. 2. М.: Мир, 1979, с. 116.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М.: Наука, 1972, 252 с.
- Моисеев И.И., Варгафтик М. Н. Успехи химии, 1990, т. 59, № 12, с. 1931—1959.
- Lipid oxidation in Food./ Ed. By A. J. St. Angelo. Washington D. C. 1992, p. 14—32.
- Волков Е.И., Мустафин А.Т. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1985, № 6, с. 805—821.
- Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Успехи совр. биол., 1996, т. 116, № 6, с. 729—748.
- Шугалей И.В., Целинский И.В. Ж. общ. химии, 2000, т. 70, вып. 7, с. 1057—1070.
- Владимиров Ю.А. Соросовский образовательный журнал, 2000, т. 6, № 12, с. 13—19.
- Шугалей И.В., Лукогорская С.А., Целинский И.В. Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы, 2000, т. 4, № 1, с. 77.
- Шугалей И.В., Целинский И.В. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева), 1999, т. 43, № 1, с. 155—163.
- Шугалей И.В., Лопатина Н.И., Целинский И.В. Ж. общ. химии, 1990, т. 60, вып. 2, с. 446—451.
- Шугалей И.В., Целинский И.В. Там же, 1999, т. 69, № 6, с. 973—991.
- Шугалей И.В., Целинский И.В. Там же, 1992, т. 62, № 1, с. 165—167.
- Шугалей И.В., Целинский И.В., Долматов В.Ю. Там же, 1991, т. 61, вып. 7, с. 1666—1670.
- Bielski V.H.J. Phill. Trans. Roy. Soc., 1985, v. B311, p. 473—482.
- Lang K., Wagnekova D.M. Chem. Listy, 1992, v. 86, p. 635—647.
- Ohkuma J., Kananishi S. Bioch. Bioph. Res. Commun., 1999, v. 257, № 2, p. 555—560.
- Murata M., Tsujikana M., Kananishi S. Ibid., 1999, v. 261, № 2, p. 478—483.
- Takayanagi J., Sasak K. Biol. Pharm. Bull., 1999, v. 22, № 12, p. 1296—1300.
- Fitchety M., Gilbert B.C., Jeff M. Phill. Trans. Roy. Soc., 1985, v. B311, p. 517—529.
- Gilbert B.C., King D.M., Thomas C.B. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1983, part 4, p. 675—683.

37. *Sugden K.D., Wetterhahn K.E.* Chem. Res. Toxicol., 1997, v. 10, № 12, p. 1397—1406.
38. *Gilbert B.C., King D.M., Thomas C.B.* J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1984, v. 125, p. 675—683.
39. *Шугалей И.В., Целинский И.В.* Ж. общ. химии, 1995, т. 65, вып. 12, с. 1889—1917.
40. *Шугалей И.В., Целинский И.В., Дубинина Е.Е.* Там же, 1995, т. 65, вып. 4, с. 693—697.
41. *Schwartzner C., Michel C., Stettmaier K. e. a.* Free Radicals in Biol and Med., 1996, v. 20, № 2, p. 237—244.
42. *Шугалей И.В., Целинский И.В., Малинина Т.В.* Укр. биохим. ж., 1990, т. 62, вып. 2, с. 113—117.
43. *Шугалей И.В., Целинский И.В., Кашпарова В.П., Кашпаров И.С.* Там же, 1992, т. 64, вып. 6, с. 87—91.
44. *Шугалей И.В., Зачиняев Я.В., Бобров А.И., Целинский И.В.* Ж. общ. химии, 1993, т. 63, вып. 4, с. 929—931.
45. *Дубинина Е.Е., Шугалей И.В.* Успехи соврем. биол., 1993, т. 113, № 1, с. 71—81.
46. *Studtman E.R.* Free Rad. Biol. Med., 1990, v. 9, № 5, p. 315—323.
47. Ионы металлов в биологических системах. Под ред. Х. Зигеля. М.: Мир, 1982, 186 с.
48. *Эмануэль Н.М.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977, 414 с.
49. *Aruoma O.I.* Free Rad. Biol. Med., 1996, v. 20, № 5, p. 675—705.
50. *Худолей В.В., Мизгурев И.В., Майорова И.Г., Филов В.А.* Успехи соврем. биол., 1996, т. 116, № 3, с. 332—345.
51. *Dangel R.* Exp. Toxicol. Pathol., 1992, v. 44, № 2, p. 169—181.
52. *Powis G.* Free Rad. Biol. Med., 1989, v. 6, № 1, p. 63.
53. *Щепетин И.А.* Антибиотики и химиотерапия, 2000, т. 45, № 8, с. 31—35.
54. *Копылова Т.Н.* Сельхоз. биол. Сер. биология животных, 2000, № 4, с. 74—77.
55. *Арчаков А.И.* Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975, 327 с.
56. *Sawyer D.T., Roberts J.L., Calderwood J.T S. e. a.* Phill. Trans. Roy. Soc., 1985, v. B311, p. 483—503.
57. *Gannett P.M., Shi X.L., Lawson T. e. a.* Chem. Research in Toxicol., 1997, v. 10, № 12, p. 1372—1377.
58. *Bao Y., Williamson G.* Progr. Nat. Sci., 2000, v. 10, № 5, p. 321—330.
59. *Banerova K., Bezek S.* Gen. Phisiol. and Biophys., 1999, v. 8, p. 15—20.
60. *Vanacker S.A.B.E., Vanbalen G.P., Vanderbery D.J. e. a.* Bichem. Pharmacol., 1998, v. 56, № 8, p. 935—943.
61. *Волянский Ю.Л., Колосова Т.Ю., Васильев Н.В.* Успехи соврем. биол., 1994, т. 114, № 6, с. 679—692.
62. *Голубев А.Г.* Международные медицинские обзоры, 1993, т. 1, вып. 2, с. 128—132.
63. *Реутов В.Г., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1997, 156 с.
64. *Реутов В.Г.* Усп. биолог. химии, 1995, т. 35, № 2, с. 189—228.
65. *Реутов В.Г., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г.* Физиология человека, 1994, т. 20, № 3, с. 165—174.
66. *Jehvig M., Jakobi K.* J. Chem. Soc. Perkin II, 2000, № 10, p. 2016—2021.
67. *Reszka K.J., Matuczak Z., Chignell C.F.* Free Rad. Biol. Med., 1998, v. 25, № 2, p. 208—216.
68. *Жумабаева Т.Т., Байдор Л.М., Куроптева З.В.* Биофизика, 2000, т. 45, № 4, с. 712—715.
69. *Варфоломеев С.Д.* Химическая физика на пороге XXI века. Под ред. Г. Б. Сергеева, А. Е. Шилова. М.: Наука, 1996, с. 183—198.