

Российская академия наук  
Уральское отделение РАН  
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского  
УрО РАН

# Фармацевтическая химия на Урале

Екатеринбург, 2016

ББК 35.66-1(235.55)г  
УДК 661.12(470.54)+94(470.5)  
Ф 247

Составление и научная редакция  
академика О.Н. Чупахина

**Ф 247** Фармацевтическая химия на Урале / ИОС УрО  
РАН. — Екатеринбург, 2016. — 128 с.

Отражены веки становления и развития химической науки и технологии лекарственных средств на Среднем Урале, точнее, в Свердловске-Екатеринбурге. Основное внимание уделено главным тематическим направлениям этой отрасли, что отразилось на структуре материала.

В составлении сборника приняли участие сотрудники Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Химико-технологического института УрФУ, Уральского государственного медицинского университета, НИИ фтизиопульмонологии, НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург), а также кафедры истории науки УрФУ.

ISBN 978-5-7691-2452-5

ISBN 978-5-7691-2452-5

© ИОС УрО РАН, 2016  
© Авторы, 2016

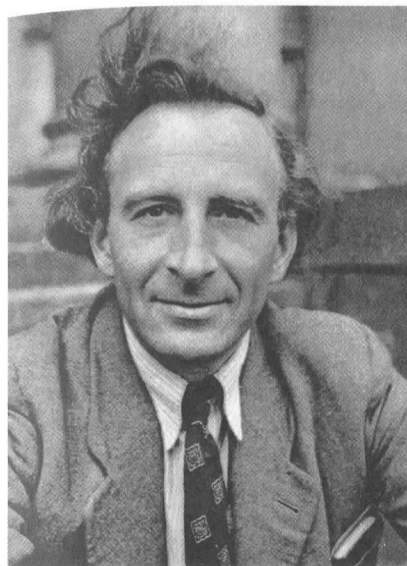
## Противолучевые и детоксицирующие средства<sup>1</sup>

Развитие атомной энергетики и необходимость обеспечения радиационной безопасности лиц, контактирующих с источниками излучений, явились предпосылкой для поиска новых высокоактивных противолучевых веществ. К настоящему времени наработано огромное число препаратов, но лишь единичные из них внедрены в медицинскую практику.

В разработке противолучевых и детоксицирующих средств на Урале ведущая роль принадлежит четырем научным коллективам химиков-органиков и биологов: Институту химии УФАН СССР (в настоящее время Институт органического синтеза (ИОС) УрО РАН), кафедре органической химии УПИ (УрФУ), Институту биологии УФАН СССР (в настоящее время Институт экологии растений и животных УрО РАН) и Филиалу 4 Института биофизики (ФИБ-4).

В 1954 г. академиком И.Я. Постовским в лаборатории жидкого топлива Института химии Уральского филиала АН СССР была создана группа синтеза комплексонов и противолучевых средств. Первым сотрудником этой группы стала аспирантка Исаака Яковлевича И.В. Подгорная. Спустя некоторое время в состав группы влились аспирант М.И. Ермакова, старший лаборант Н.И. Красноперова, кандидаты химических наук Н.Ф. Казаринова и Н.И. Латош. Впоследствии в составе группы стали трудиться младшие научные сотрудники И.А. Шихова и И.М. Белова, старший научный сотрудник Н.М. Воронина.

<sup>1</sup> Глава написана при участии кандидатов химических наук Р.И. Ишметовой, А.П. Новиковой и канд. биол. наук Э.А. Тарахтий.



Профессор Н.В. Тимофеев-Ресовский

Параллельно в 1955 г. из пос. Сунгуль (Челябинская обл.) в Свердловск, в лабораторию биофизики Института биологии Уральского филиала АН СССР переводят сотрудников секретной лаборатории «Б» (Министерства среднего машиностроения СССР) во главе с Николаем Владимировичем Тимофеевым-Ресовским, одним из основоположников отечественной генетики. К числу главных задач, выполняемых лабораторией «Б», относились изучение поведения радиоактивных веществ в различных компонентах биосферы и оценка воздействия ионизирующих излучений на живые организмы. Именно в Сунгуле был впервые разработан способ использования химических комплексонов для ускорения выведения из организма радиоизотопов. Здесь же был начат поиск радиозащитных веществ, вводимых незадолго до внешнего облучения, способных снизить смертность облученных животных. Сегодня сам факт того, что прославленный, легендарный Н.В. Тимофеев-Ресовский<sup>2</sup> был

<sup>2</sup> Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (07.09.1900–8.03.1981) — всемирно известный российский биолог, натуралист и генетик, один из основоположников популяционной и радиационной генетики, учения о микроэволюции, фенотипетики, биофизики. Исследования Тимофеева-Ресовского 30-х гг. дали толчок формированию молекулярной биологии. В конце 1950–1970-х гг. его научно-просветительская деятельность сыграла большую роль в возрождении генетики в СССР. В 1925 г. Николай Владимирович был командирован Совнаркомом на работу в Германию, где возглавил отдел генетики и биофизики в Институте исследований мозга. В 1946 г. он был осужден за измену Родине как невозвращенец. В 1947 г. Тимофеева-Ресовского перевели из лагеря на «Объект 0211» в Челябинской области (теперь — г. Снежинск) как специалиста по радиационной генетике для работы по проблемам радиационной безопасности. В 1947–1955 гг. Николай Владимирович руководил биофизическим отделением лаборатории «Б» в Сунгуле на Урале, в 1955 г. организовал лабораторию биофизики в Свердловске, а в 1964 г. —

причастен к описываемым работам по созданию радиопротекторов и детоксикантов, не может не вызвать чувства почтения.

Начинается тесное сотрудничество химиков и биологов; совместные работы получают еще больший импульс в 1962 г., когда создается лаборатория радиобиологии животных Института биологии УФАН (приказ Гос. комитета Совета Министров РСФСР по координации НИР № 21 от 22.01.62 г.), которая в составе 10 сотрудников под руководством Д.И. Семенова<sup>3</sup> и старше-



Д.И. Семенов

отдел общей радиобиологии и радиационной генетики при Институте медицинской радиологии в Обнинске, где находилась первая в стране АЭС. Н.В. Тимофеев-Ресовский был избран научным членом Общества содействия наукам кайзера Вильгельма (ныне Макса Планка), почетным членом Итальянского общества экспериментальной биологии, членом Германской академии натуралистов Леопольдина, почетным иностранным членом Менделеевского общества в Лунде, Британского генетического общества в Лидсе, Национальной академии наук и искусств в Бостоне. Награжден медалью Ладзаро Спалланцани (1940), Дарвиновской плакетой Академии Леопольдина (1959), Менделеевской медалью (1965), Кимберовской премией и Золотой медалью за выдающийся вклад в генетику НАН США (1966), медалью Грегора Менделя Академии Леопольдина (1970). Юридическая реабилитация ученого состоялась 29 июня 1992 г. ЮНЕСКО отметила 2000-й год как год Тимофеева-Ресовского.

<sup>3</sup> **Дмитрий Иванович Семенов** (20.08.1917–24.06.1988) родился в г. Краснодаре, затем эмигрировал с семьей из России в Болгарию, где в 1942 г. окончил медицинский факультет Софийского государственного университета по специальности «Клиницист» и защитил докторскую диссертацию по теме «Опухоли головного мозга», получив ученую степень доктора наук. Имея медицинское образование, Дмитрий Иванович служил военным врачом в болгарской армии и после освобождения Болгарии советскими войсками в 1944 г. был арестован и провел несколько лет в лагерях ГУЛАГа. Д.И. Семенов был именно тем врачом, который спас заключенного Н.В. Тимофеева-Ресовского, умиравшего от пеллагры. В 1947 г. в составе группы специалистов, которую собирали для работ

го научного сотрудника И.П. Трегубенко<sup>4</sup> осваивает рабочие площади на ул. С. Ковалевской. В этом же году группа синтеза комплексонов в Институте химии УФАН СССР преобразовывается в лабораторию детоксицирующих средств. Заведующим лабораторией назначается канд. хим. наук Н.И. Латош<sup>5</sup> (постановление № 615 Президиума АН СССР от 17.06.1962). Пожалуй, именно с 1962 г. получили глубокое развитие работы, начатые в лаборатории «Б», а именно исследование поведения радионуклидов в организме животных, поиск методов и средств их связывания и выведения из организма.

по атомной проблеме, Д.И. Семенов по вызову Н.В. Тимофеева-Ресовского прибыл в Сунгуль, став научным сотрудником секретной лаборатории «Б», откуда в 1955 г. был переведен в Свердловск в Институт биологии УФАН. После защиты кандидатской диссертации в 1958 г. Дмитрий Иванович работал над созданием в Институте биологии УФАН лаборатории радиобиологии животных, коллектив которой составил основу радиобиологической научной школы, возглавляемой Д.И. Семеновым, известной и признанной в нашей стране и за рубежом.

<sup>4</sup> **Ирина Петровна Трегубенко** (20.09.1918–28.07.2006) окончила Первый Московский медицинский институт (сейчас Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). В годы Великой Отечественной войны она служила военврачом, с 1949 г. работала в Сунгуле в составе секретной лаборатории «Б», руководимой Н.В. Тимофеевым-Ресовским, в 1955 г. была переведена в составе лаборатории в Свердловск в Институт биологии УФАН. С 1962 г. и до конца трудовой деятельности Ирина Петровна проработала в лаборатории радиобиологии животных под руководством Д.И. Семенова. И.П. Трегубенко — автор свыше 100 научных публикаций, в том числе 1 монографии, и 15 авторских свидетельств.

<sup>5</sup> **Николай Иванович Латош** (03.08.1925–25.02.2011) родился в г. Перми, в годы Великой Отечественной войны работал на Мотовилихинском заводе слесарем по ремонту оборудования. Он окончил вечернюю школу рабочей молодежи и в 1945 г. поступил на химический факультет Пермского государственного университета, затем окончил аспирантуру под руководством профессора З.В. Пушкаревой на химико-технологическом факультете УПИ. В 1957 г. Николай Иванович поступил на работу в Институт химии УФАН СССР, в 1959 г. — защитил кандидатскую диссертацию. В 1962–1989 гг. заведовал лабораторией детоксицирующих средств. Н.И. Латош — ученик З.В. Пушкаревой; сфера его научных интересов включает синтез и исследование водорастворимых формазапов, образующих прочные комплексы с ионами металлов в водных растворах, а также получение комплексообразователей с ионами металлов совершенно нового типа — тетразолалкиламинов; синтез веществ для защиты от лучевого поражения (например, гетарилалканов); синтез и изучение свойств новых комплексов полиазотсодержащих гетероциклических соединений с органическими и неорганическими молекулами.

*Р.И. Семенов*  
Работы радиобиологов, которыми руководил Н.В. Тимофеев-Ресовский, осуществлялись в повседневном рабочем контакте с химиками-органиками (Институт химии — Н.И. Латош; УПИ — И.Я. Постовский). Задачей этого, по существу единого, творческого коллектива были синтез и биологические испытания средств, обеспечивающих радиопротекторное действие, а также выведение радионуклеидов из организма (детоксицирующий эффект). Приведем характерный факт, показывающий, насколько плотным и взаимопроникающим было сотрудничество. Установки по синтезу изотопномеченых органических веществ собирались и эксплуатировались химиками Института химии и УПИ в специальном, лицензированном для этих целей экспериментальном радиоизотопном корпусе («ЭРИК», руководитель — Д.И. Семенов) Института биологии. «ЭРИК» располагался в десятках метров от Института химии, а сам Институт биологии — в противоположном конце города. Это не мешало химикам вести синтез рука об руку с биологами, здесь же вводившими животным меченые радиоактивными элементами соединения и следившими за их миграцией в организме.



*И.П. Трегубенко*



*Н.И. Латош*

Это был пример, достойный подражания, пример межинститутской и вузовско-академической интеграции, благоприятный климат для которой был создан постановлениями Правительства и достаточной финансовой поддержкой (приказ № 21 Госкомитета по науке и технике от 22.01.1962 г.).

Исследования по синтезу и изучению комплексонов проводились вначале среди полиаминополикарбонновых кислот, полученных из аминокислот, замещенных мочевиной и тиомочевиной (И.В. Подгорная). Было показано, что они ускоряют процессы выведения иттрия, церия и свинца из организма. Среди комплексонов бензофенонового ряда Н.М. Ворониной были получены высокоактивные соединения, хорошо связывающие токсичные ванадий, марганец, медь и другие металлы, но, в отличие от этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), имеющие низкие значения констант устойчивости с кальцием. Это свойство немаловажно, поскольку в противном случае наблюдается гипокальцемия живых организмов (Н.М. Воронина, Н.И. Латош и др. Авторское свидетельство<sup>6</sup> СССР № 734194). Младший научный сотрудник И.М. Белова занималась комплексонами на основе амино- и диаминопиридинов. Одним из наиболее интересных направлений в синтезе комплексонов является класс хелатных комплексообразователей — тетразолилалкиламинов (М.И. Ермакова, И.А. Шихова, Н.К. Игнатенко). Эти уникальные соединения, содержащие в своей структуре тетразолильные циклы, образуют прочные комплексы с солями  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{UO}_2^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  и  $\text{Mn}^{2+}$ . В отличие от своих структурных аналогов ЭДДА (этилендиаминдиуксусная кислота) и ЭДДП (этилендиаминдипропионовая кислота) тетразолилалкиламины абсолютно не взаимодействовали с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , что ценно при использовании их в медицине (М.И. Ермакова, И.А. Шихова, Н.И. Латош. А.с. СССР № 639879, 794008, 810690, 910625). Биологические исследования тетразолилалкиламинов выявили интересную особенность данных комплексообразователей: в отличие от известных комплексонов они выводили из живых организмов медь, предотвращая медные токсикозы.

Параллельно поиск детоксицирующих средств успешно проводился на кафедре органической химии УПИ под руководством

<sup>6</sup> Далее А.с.



поставляющего исходное сырье для препарата — тиоуксусную кислоту. Более того, препарат исключен из регистра лекарственных средств РФ<sup>7</sup>. В то же время Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) включила Сукцимер в Примерный перечень основных лекарственных средств. Кроме того, данное средство разрешено к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) на территории США как орфанный препарат для лечения отравления свинцом.

В начале семидесятых годов в лаборатории радиобиологии Института биологии УФАН СССР (ныне Институт экологии растений и животных УрО РАН) находит свое развитие новое направление исследований: влияние на организм внешнего однократного острого гамма-облучения (источники:  $^{60}\text{Co}$  — в 1963–1975 гг. и  $^{137}\text{Cs}$  — в 1976–1992 гг.). Биологами лаборатории (И.П. Трегубенко, Д.И. Семенов, Э.А. Тарахтий) были разработаны методики по поиску и выявлению протекторов лучевого поражения. Кроме того, ими проводилась оценка фармакологического действия веществ, определялся доза-эффект на организменном, системном и клеточном уровнях у облученных животных, предварительно защищенных химическими веществами.

В 1962 г. в г. Челябинске организуется Филиал № 4 Института биофизики Минздрава СССР (ФИБ-4) для решения проблемы безопасного проживания населения в условиях радиоактивного загрязнения. Данное учреждение кроме оказания специализированной медицинской помощи облучившемуся населению в конце семидесятых также стало вплотную заниматься скринингом противолучевых средств.

Необходимости поиска радиопротекторов предшествовали два крупных радиационных инцидента на ПО «Маяк»: сброс радиоактивных отходов в реку Теча в 1949–1956 гг. и взрыв хранилища радиоактивных отходов в 1957 г. В результате речная система Теча–Исеть–Тобол, а также обширная территория Челябинской, Свердловской и Тюменской областей были загрязнены продуктами деления урана. Облучению в диапазоне малых доз подверглись большие контингенты населения (свыше 400 тысяч человек). Кроме того, радиопротекторы нужны были и в связи с развитием космонавтики и атомной энергетики.

<sup>7</sup> <http://www.oilru.com/sp/11/490/>



Академик И. Л. Кнунянц

синтезу и оценке биологического эффекта проводились по договорам о научном содружестве, а координацию работ и финансовую поддержку осуществляла Комиссия № 1 при Совмине СССР под руководством академика И.Л. Кнунянца<sup>8</sup>.

Поиск потенциальных радиопротекторов проводился в разных химических классах, вновь синтезированные вещества

<sup>8</sup> Иван Людвигович Кнунянц (04.06.1906–21.12.1990) — выпускник Московского высшего технического училища (МВТУ) (ныне МГТУ им. Н.Э. Баумана), занимался исследованиями в области фтор-, сераорганических и гетероциклических соединений, разработал промышленные методы синтеза новых мономеров, термостойких полимеров и лекарственных препаратов. Ряд изобретений ученого внедрен в промышленность (фотосенсибилизаторы для производства аэрофотопленок, капрон, акрихин и др.). Иван Людвигович внес огромный вклад в развитие химии фторорганических соединений. На основе полученных его лабораторией фторорганических мономеров были созданы органические стекла, термостойкие покрытия, материалы для вулканизации фторкаучуков и многое другое. И.Л. Кнунянц — доктор химических наук (1939), профессор (1939), академик АН СССР (1953), генерал-майор (1949). Он трижды лауреат Сталинской (1943, 1948, 1958) и Ленинской (1972) премий за огромный вклад в области фторорганических соединений и внедрение результатов в практику народного хозяйства, а также за разработку и внедрение в производство оригинального метода получения капролактама. И.Л. Кнунянц является автором свыше 500 научных трудов, имеет около 300 авторских свидетельств и много зарубежных патентов. Он активно занимался вопросами защиты организма от радиации. Под его научным руководством защищено около 500 кандидатских и 30 докторских диссертаций.

включали фрагменты, способные гасить развитие патологических процессов острой лучевой болезни. Были протестированы производные хинонов, дитиокарбаминовой кислоты (кандидаты химических наук Н.Ф. Казаринова, Л.П. Сидорова), симметрично и несимметрично замещенных моно- и дигетерилалканов (М.И. Ермакова, Н.И. Латош, И.М. Белова, Э.А. Тарахтий, И.П. Трегубенко, Д.И. Семенов). Среди свыше 130 проверенных производных дигетарилалканов были найдены соединения, абсолютно защищающие лабораторных животных от воздействия летальной дозы излучения. В экспериментах при исследовании системы крови было установлено: высокоактивные вещества снижают лучевую нагрузку на организм, при костномозговом синдроме доза облучения на костный мозг в 1,5 раза меньше относительно незащищенных мышей. Вещества этого ряда малотоксичны, в радиозащитной дозе и выше не вызывают отклонений в реакции на введение ве-



Коллектив ПНИЛ кафедры органической химии УПИ.  
Верхний ряд слева направо: О.М. Часовских, Т.Л. Пилличева, Б.В. Голомолзин, Л.И. Русинова, В.Л. Русинов, Л.П. Сидорова, Г.А. Мокрушина, С.К. Котовская;  
нижний ряд слева направо: Г.М. Петрова, Г.Н. Липунова, О.Н. Чухахин, Г.Б. Афанасьева, А.П. Новикова, В.Н. Чарушин

щества, имеют высокий терапевтический индекс, равный 5–6 (Н.И. Латош, М.И. Ермакова, Т.П. Шуравенко, И.П. Трегубенко, Э.А. Тарахтий, Д.И. Семенов. А.с. № 162462 от 04.08.1986; Б.В. Голомолзин, Э.А. Тарахтий, И.И. Мудрецова, В.Н. Федосова, Н.И. Латош, М.И. Ермакова, Ф.П. Сидельковская, В.А. Пономаренко. А.с. № 257468 от 01.07.1987).

Влияние алкильных заместителей на биодоступность веществ было показано в эксперименте *in vitro* на клетках системы крови по реакции бласттрансформации лимфоцитов с изотопной меткой  $H^3$ -тимидин. Установлено, что с увеличением длины цепи алкильного остатка ( $n=14, 16$ ) возрастает биодоступность вещества и, как следствие, повышается сохранность стволового пула и концентрации клеток в радиочувствительной кроветворной ткани. Комплекс показателей, полученный в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, позволяет рассматривать радиозащитный эффект как следствие защиты главной клеточной мишени — ДНК. Длина цепи жирнокислотного остатка определяет степень воздействия вещества на клетку в большей мере, чем фармакофорная часть молекулы (Э.А. Тарахтий, Б.В. Голомолзин, Н.И. Пасенко, 2000 г.).



Лаборатория детоксицирующих средств Института химии УФАИ СССР.  
Верхний ряд слева направо: Р.И. Ишметова, О.В. Федорова, М.И. Ермакова, И.А. Шихова, И.В. Подгорная, Т.В. Ожгибесова, И.А. Полевицкова, Л.И. Макеева;  
нижний ряд слева направо: Л.В. Еганова, Е.П. Мотылева, Е.А. Филатова, Н.И. Латош, И.В. Емельянова, Е.С. Лумпова, М.А. Кондакова



При поиске радиопротекторов впервые была выявлена радиозащитная активность в ряду производных 1,3,4-тиадиазины. Это направление, предложенное академиком И.Я. Постовским в последние годы его жизни и активно и успешно развитое химиками-синтетиками кафедры органической химии УПИ под руководством академика О.Н. Чупахина, позволило синтезировать и протестировать радиопротекторный эффект более 70 веществ. Среди них тоже были выявлены соединения, обладающие высоким противолучевым эффектом — до 95% выживших мышей (И.Я. Постовский, Л.П. Сидорова, А.П. Новикова, Э.А. Тарахтий, И.П. Трегубенко. А.с. № 164837 от 05.10.1981 и А.с. № 784261 от 01.08.1980; Л.П. Сидорова, А.П. Новикова, О.Н. Чупахин, Т.А. Мясникова, Э.А. Тарахтий, И.П. Трегубенко. А.с. № 210770 от 29.10.1984; Л.П. Сидорова, А.П. Новикова, О.Н. Чупахин, А.Р. Сабитова, Э.А. Тарахтий, И.П. Трегубенко. А.с. № 304357 от 15.12.1986). В отличие от гетерилалканов, тиadiaзины были более токсичны, не защищали стволовой пул костного мозга, клеточность кроветворных органов, а механизм противолучевого действия был обусловлен рецепторным влиянием. Однако выявленные, неприемлемые для радиопротекторов побочные реакции тиadiaзинов — гипометаболические, анестезирующие, кардиоваскулярные — дали импульс к созданию новых производных этого класса, которые впоследствии были защищены европатентами и могут со временем найти применение в медицинской практике (О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Э.А. Тарахтий, А.П. Новикова, Н.М. Перова, В.А. Виноградов, М.Ф. Ван Гинкель. Европейские патенты EP 877026 (31.10.2001); EP 877024 (20.02.2002); EP 877025 (17.10.2001); патент США US 6313111 (06.11.2001)).

Ближайшие аналоги тиadiaзинов по строению, 2-аминотиазолы, содержащие в 4-м положении цикла фенольные и полифенольные фрагменты, имели среднюю токсичность. Из 30 соединений, испытанных на мышах BALB и CBA, только 6 проявили радиозащитную активность; из них 2 вещества защищали 50–60% мышей, облученных летальной дозой.

В отдельную группу надо выделить соединения пиридазинового ряда. Испытано 16 соединений, синтезированных И.Б. Лундиной, из них 5 показали выраженную радиозащитную активность, также защищенную авторским свидетельством. В этом ряду получены соединения, содержащие диметилпиразолильный фрагмент, а также варьировались другие

заместители (Cl, OH, CH<sub>3</sub>, S, O, морфолин). Следует отметить, что среди пяти эффективных соединений три содержат остаток диметилпиразола.

Большой пласт испытанных на противолучевую активность соединений, синтезированных на кафедре органической химии УПИ, составили азометины, полученные из гидроксильдегидов, а также растворимые в воде основания Манниха на основе пирогаллола и гидроксигидрохинона (А.П. Новикова, Н.М. Перова), среди которых также были выявлены 8 соединений с выраженным радиозащитным действием, в том числе пролонгированным. Два вещества из этого ряда прошли расширенные испытания на разных линиях подопытных мышей и в УНЦе, и в ФИБ-4.

На кафедре органической химии УПИ проводился также поиск потенциальных радиопротекторов среди хиназолин-, хиназолинтион- и пиримидинсодержащих производных β-меркаптоэтиламина (β-МЭА) (старший научный сотрудник канд. хим. наук Б.В. Голомолзин и канд. хим. наук Н.М. Перова), который основывался на предполагаемой трансформации вещества в организме с образованием продуктов метаболизма, содержащих активные amino- и меркаптогруппы. Из 62 исследованных биологами соединений при испытании на двух видах линейных мышей 11 веществ проявили высокий радиозащитный эффект, причем у одного из соединений отмечено пролонгированное действие, эффект сохранялся при введении за 90 мин до облучения (И.Я. Постовский, Б.В. Голомолзин, И.П. Трегубенко, Э.А. Тарахтий, Б.Н. Лапин. А.с. № 529607 от 28.05.1976).

Соединения, синтезированные на кафедре органической химии УПИ, в частности липиды диольного ряда, в том числе содержащие антиокислительные заместители, подвергались скринингу и в ФИБ-4. К синтезу этих соединений побудили работы Е.Б. Бурлаковой, которая в эксперименте показала, что введение антиоксидантов повышает антиокислительную способность клеточных мембран и тем самым вызывает радиозащитный эффект. Были синтезированы аналоги липидов — серия диолов и бутандиолов (Л.А. Чечулина, З.М. Баскакова) с триацетилгалловой, пальмитиновой и дециловой кислотами, а также тиозфиры. Испытания, проведенные на мышах линии C57BL/6 доктором медицинских наук Т.Н. Тужилковой и кандидатом биологических наук С.М. Пучковой, показали, что соединения малотоксичны. Дециловые эфиры защищали

от гибели 20–35% мышей при 100% гибели в контроле. При введении внутривенно мышам за 30 мин до облучения эфира, содержащего остаток природного антиоксиданта — триацетилгалловой кислоты, а также пальмитиновой кислоты и бутандиола, выживало 68% животных.

В 1974 г. лаборатория детоксицирующих средств начинает тесное сотрудничество по скринингу радиопротекторов с ФИБ-4 (директор ФИБ-4 — д-р мед. наук, профессор В.Л. Шведов). Забегая вперед, надо отметить, что сотрудничество это было весьма плодотворным и продлилось вплоть до реорганизации ФИБ-4 в 1992 г. Группа научных сотрудников в составе В.Г. Китаевой, Н.И. Латоша и Р.И. Ишметовой занималась синтезом и поиском радиопротекторов среди производных тетразола. Тетразолы были выбраны не случайно: это малотоксичный гетероцикл, являющийся NH-кислотой средней силы ( $pK_a = 4,86$ ), содержащий предельно возможное число атомов азота в цикле из известных азолов, при этом обладающий по сравнению с ними более высокой энергией делокализации (232 кДж/моль). Исходили из гипотезы, что тетразольный цикл может служить своего рода энергетической ловушкой, уменьшая пагубное действие ионизирующего излучения. Первоначально были получены соли 5-замещенных арил- и гетарилтетразолов с биогенными аминами. В основном это были малотоксичные по своей природе ( $LD_{50} > 500$  мг/кг) и хорошо растворимые в воде и спирте аддитивные соли. Из 80 солей, исследованных на противолучевую активность в лаборатории радиобиологии №2 ФИБ-4, руководимой доктором медицинских наук Т.Н. Тужилковой, было выявлено несколько активных соединений, защищенных тремя авторскими



В лаборатории радиобиологии №2 ФИБ-4. Т.Н. Тужилкова, Р.И. Погодин, В.С. Корытный

свидетельствами СССР (В.Г. Китаева, Н.И. Латош, Т.Н. Тужилкова, В.С. Корытный, Р.М. Малкина).

Следующим этапом исследований явился синтез разнообразных 2,5-дизамещенных тетразолов — производных 5-арил(гетарил)тетразолов. Во второе положение тетразольного цикла с использованием методологий нуклеофильного замещения, реакции Манниха, алкилирования были введены различные аминокалькильные заместители, фрагменты бензофенонов, а также получены дитетразолилдиэтиловые эфиры. Было синтезировано более ста веществ. Для промотирования процессов получения целевых соединений и исходных впервые был использован ультразвук. Скорость многих процессов ускорялась при этом в десятки раз, наблюдалось образование, как правило, N2-изомеров. Во многих случаях использование ультразвука приводило к аналитически чистым продуктам. Данная серия соединений существенно отличалась от предыдущих как строением, так и меньшей растворимостью, главным образом в воде.

Для изучения токсических и радиозащитных свойств 2,5-дизамещенных тетразолов в лаборатории радиобиологии ФИБ-4 в основном использовались линейные мыши С57BL/6. Радиопротекторную активность соединений изучали при дозах облучения 8 Гр, составляющих для мышей этой линии  $LD_{95-99/30}$ . Потенциальные радиопротекторы вводили за 15–45 мин до облучения. Параллельно изучали 30-дневную выживаемость контрольных животных. Эффективность соединений оценивали по тесту выживаемости животных в течение 30 суток и средней продолжительности жизни (СПЖ) погибших животных.

По тесту 30-дневной выживаемости из 53 изученных 2,5-дизамещенных тетразолов 8 соединений защищают 50% и более летально облученных животных. Десять веществ обладают умеренной противолучевой активностью, к концу эксперимента наблюдается 30–45% выживших животных. Для большинства изученных соединений имела место более высокая СПЖ по сравнению с контролем.

Результаты поиска новых радиопротекторов среди 2-аминоалкил-5-арил(гетарил)тетразолов дали возможность предположить, что механизм их действия связан с модификацией первичных поражений, поскольку радиозащитный эффект 40–80% при дозе  $LD_{95-99/30}$  реализовывался в основном при введении за час до облучения и лишь в отдельных случаях сохранялся при введении за 3 ч.

Реализация радиозащитного действия веществ, содержащих бензофенонные фрагменты, связана с их влиянием на проявление костномозгового синдрома. По данным эндотестов это выражается в большей сохранности стволовых клеток защищенных животных и более быстром восстановлении клеточности костного мозга по сравнению с контролем.

Токсичность изученных соединений колеблется в диапазоне доз  $LD_{50}$  от 250 мг/кг до 2500 мг/кг. Показано, что низкой токсичностью (1000–1500 мг/кг) обладают тетразолы, содержащие ацетофенонные фрагменты. К принципиально важным изменениям структуры, которые оказывают влияние на токсические и радиозащитные свойства 2-аминоалкил-5-арилтетразолов, следует отнести помимо длины алкильной цепочки электронодонорные свойства заместителя в 5-м положении тетразольного цикла и природе амина.

Для высокоактивных соединений ведущими биологами ФИБ-4 кандидатами биологических наук Р.М. Малкиной и Е.И. Толстых были проведены расширенные исследования, включающие изучение дозы вещества при облучении летальной дозой, а также зависимость эффекта от дозы облучения. Были обнаружены вещества, обладающие пролонгированным действием. Так, для одного из соединений выраженный эффект (более 50%) сохранялся при введении вещества за 3 ч до облучения. При введении вещества за 3 ч до облучения при сверхлетальной дозе 9 Гр противолучевой эффект составил 33%, за сутки — 20%. Радиозащитное действие этого соединения также изучалось при пролонгированном облучении животных дозой 5,5 сГр/мин. При суммарной дозе 13 Гр при введении вещества за 15 мин до начала облучения выжило 40% подопытных животных.

К глубокому сожалению, эти интересные результаты так и не нашли дальнейшего развития и достойного применения. Настали тяжелые для нашей страны времена девяностых, работы по поиску радиопротекторов были свернуты, облучатели демонтированы. Сам ФИБ-4 был реорганизован в 1992 г. в теперешний УНПЦ РМ под юрисдикцией Федерального медико-биологического агентства для выполнения принятой в 1991 г. Правительством России Государственной программы реабилитации загрязненных территорий Уральского региона и мер по оказанию помощи пострадавшему населению.