

УДК 615.015.11

*Яшунский В. Г., Ковтун В. Ю.***НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ
ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ**

Обобщен и систематизирован материал по поиску радиопротекторов
среди органических мономерных соединений за период с 1974 по 1983 г.
Библиография — 332 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	126
II. Серусодержащие соединения — производные β-меркаптоэтиламина	126
III. Другие серусодержащие соединения	137
IV. Гетероциклические соединения	139
V. Соединения различной структуры	149

I. ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на весьма скромные успехи, достигнутые в результате многолетних исследований по поиску химических средств защиты от ионизирующей радиации, интерес к этой проблеме не ослабевает.

В последние годы опубликованы интересные монографии [1, 2] и обзоры [3—7], посвященные поиску, созданию и использованию химических радиопротекторов, однако они охватывают материал большого периода времени или освещают лишь отдельные стороны этого вопроса.

Поскольку актуальность поиска химических профилактических радиозащитных средств с каждым годом возрастает, представляется интересным проследить развитие и особенности исследований, проводимых в этом направлении в последние годы.

В опубликованном в 1975 г. обзоре [8] были подведены итоги поиска химических радиопротекторов за период с 1968 по 1973 г. В настоящем обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по поиску профилактических противолучевых средств среди новых органических мономерных соединений, опубликованные за последние 10 лет (с 1974 по 1983 г. включительно).

Весь материал по мере возможности систематизирован аналогично тому, как это сделано в обзоре [8].

**II. СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ — ПРОИЗВОДНЫЕ
β-МЕРКАПТОЭТИЛАМИНА**

Последние годы характеризуются появлением новых структурных аналогов и различных производных одного из наиболее давних и широкоизвестных радиопротекторов — β-меркаптоэтиламина (МЭА).

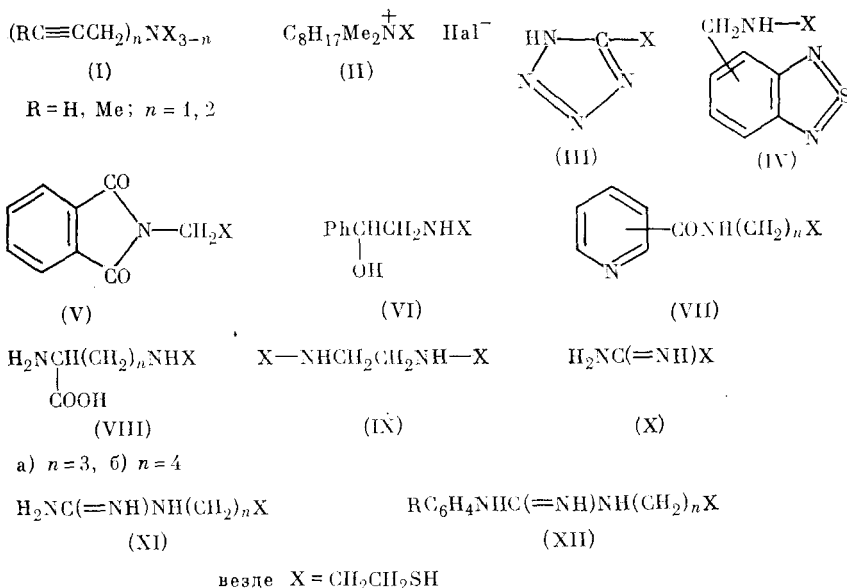
Простой фрагмент $\text{>N}-\overset{\overset{|}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{C}}}-\overset{\overset{|}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{C}}}-\text{S}-$ лежит в основе синтезированных N- и S-замещенных производных: тиолов, дисульфидов, тиосульфатов, тиофосфатов, солей изотиуруния, тиазолидинов и др. В этой последовательности и будет рассмотрен имеющийся материал.

1. Аминоалкилтиолы

Описан синтез ряда производных МЭА с незамещенной тиольной группой, содержащих различные заместители у атома азота. Обнаружено, что среди соединений с ненасыщенными углеводородными ради-

самыми наиболее активными и наименее токсичными оказались алкиновые производные, например (I) [9]. Показано, что радиозащитный эффект (РЗЭ) снижается при кватернизации аминогруппы (II) [10], при введении гетероциклических остатков — тетразолильного (III) [11], бензо-2,1,3-тиадиазолилметильного (IV) [12], фталимидного (V) [13], а также 2-фенил-2-оксиэтильного остатка (VI) [14].

В качестве радиопротекторов предложены N-пиридиноильные производные (VII) [15].

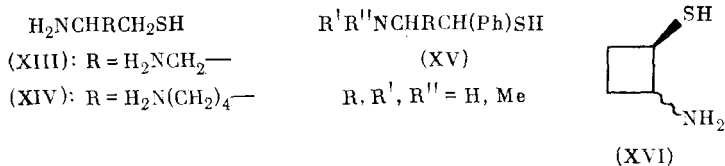


Полученные в результате многостадийного синтеза производные МЭА — орнитинное (VIIIa) и лизинное (VIIIб) — по-разному защищают облученных мышей [16]: (VIIIa) в дозе 150—300 мг/кг внутрибрюшинно (в/б) дает 50—100%-ную выживаемость, а (VIIIб) неактивно. Оба вещества не действуют при пероральном (п/о) введении.

В качестве радиопротектора предложено соединение (IX) [17], обладающее антиокислительной активностью.

Замена в МЭА аминогруппы на амидиновую (X) приводит к значительному повышению радиозащитного действия и уменьшению токсичности [18]. Для изучения противолучевых свойств синтезирован ряд меркаптоалкилгуанидинов — незамещенных (XI) [13] и арилзамещенных (XII) [19]. Наиболее активными среди них оказались соединения (XI), $n=0$, и (XII), $\text{R}=\text{H}$, $n=1$.

Описаны аналоги МЭА с различными заместителями в углеводородной цепи. Введение аминотетильного остатка по ближайшему к азоту атому углерода в МЭА (XIII) приводит к резкому снижению активности, в то же время аминобутильный аналог (XIV), хотя и обладает значительно большей токсичностью, но высокоэффективен в малых дозах при в/б- и п/о-введении [20].



В опытах на мышах показано [21], что в ряду С-фенилзамещенных МЭА (XV) при замещении атомов водорода у С- и N-атомов на метильные группы радиозащитная активность снижается. Введение меркапто-

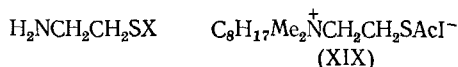
Сравнительная эффективность МЭА и соединения (XIV) [24]

$H_2NCH_2RCH_2SH$		СД ₅₀ , мг/кг	ЭД, мг/кг	% защиты	I
МЭА · HCl	в/б	250	150	87	3,1
(R=H)	п/о	615	300	73	3,6
(XIV) · 2HCl	в/б	88	25	90	6,5
(R=H ₂ N(CH ₂) ₄)	п/о	450	75	70	10

Обозначение. СД₅₀—доза вещества, при которой погибает 50% животных, ЭД—эффективная доза, I—протекторный индекс.

метильной группы по одному из углеродных атомов молекулы МЭА не усиливает защитного действия [22].

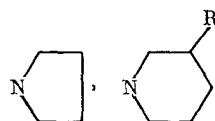
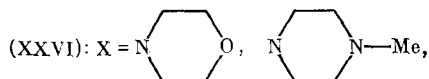
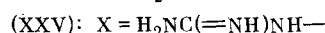
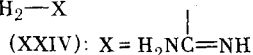
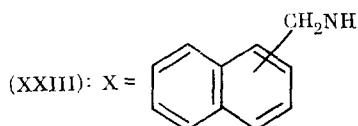
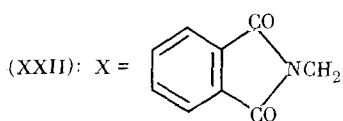
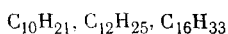
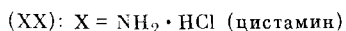
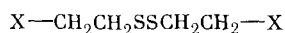
Исследована [23] связь РЗЭ и структуры в ряду циклических аналогов МЭА — производных *цис*- и *транс*-1-меркапто-2-аминоциклобутана (XVI) и их аналогов. Наиболее высокий РЗЭ показали *цис*-изомеры (XVI) как при в/б, так и при энтеральном введении. Изучены также аналогичные циклопропильные производные [24]. Синтезирован ряд производных МЭА, имеющих заместители у атомов серы. Показано, что введение ненасыщенного заместителя (XVII) приводит к исчезновению протекторного действия [9]. Соединения, имеющие амидиноэтильный заместитель (XVIII), обладают умеренным РЗЭ [25]. Интересно, что введение в соединение (II) ацетильного заместителя (XIX) приводит к уменьшению токсичности, но сохраняет радиозащитные свойства [10].



Количество ближайших аналогов МЭА — меркаптоалкиламинов, изученных за последние годы, невелико — около 50 (за предыдущий период, 1968—1973 гг., их было описано около 130); среди этих соединений внимание заслуживает одно соединение — 2,6-диаминогексантиол-1 (XIV). Его преимущество по сравнению с МЭА наглядно видно из данных табл. 1.

2. Аминоалкилдисульфиды

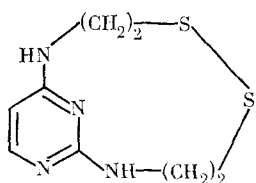
Не ослабевает интерес и к поиску более эффективных аналогов цистамина (XX). Подтверждено [10], что замена свободных аминогрупп в молекуле (XX) четвертичными аммониевыми группировками, в том числе включающими высшие алкильные радикалы (XXI), приводит к снижению РЗЭ. Такой же результат получен [13] при замещении аминогрупп фталимидометильными остатками (XXII). Неактивными оказались 1- и 2-нафтилметильные производные цистамина (XXIII) [12].



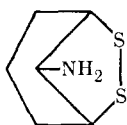
Не уступают по активности цистамину его *бис*-амидиновый (XXIV) [18] и *бис*-гуанидиновый (XXV) [13] аналоги.

Не обнаружено выраженной радиозащитной активности и у целого ряда бис(аминоэтил)дисульфидов, содержащих у атомов азота гетероциклические заместители, такие, как 2-хиноксалильный [27], бензо-2,1,3-тиадиазол-4 и -5-метильные [12], 2-пиридилметильный [27], 2-пиримидильный [27, 28] и фенилтетразолильный [27]. В то же время обнаружено, что соединения типа (XXVI) с морфолиновой и 4-метилпиперазиновой группами обладают РЗЭ, не уступающим незамещенному цистамину [27, 28].

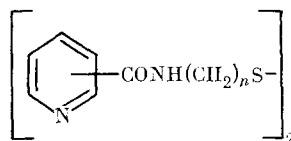
Описаны в качестве радиозащитных средств дисульфиды: макробициклический (XXVII) [29], бициклический (XXVIII) [30] и содержащие остатки пиридинкарбоновых кислот (XXIX) [15].



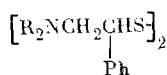
(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

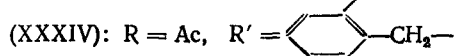
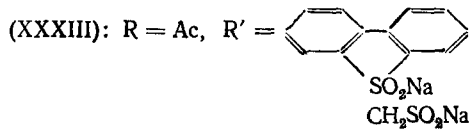
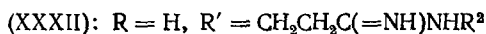
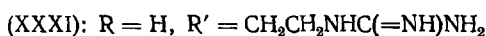


(XXX)

R = H, Me

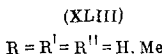
Достаточно выраженное противолучевое действие показали некоторые С-фенилзамещенные цистамины (XXX) [21, 31].

Интересные результаты получены при изучении несимметричных дисульфидов (XXXI) [13], (XXXII) [32, 33], (XXXIII) и (XXXIV) [34], содержащих аминоэтильный фрагмент. Так, последнее соединение превосходит по активности дисульфид (XX) и все приведенные выше аналоги; имея СД₅₀ (в/б и п/о) >900 мг/кг, оно обеспечивает 100%-ную защиту мышей от абсолютно смертельной дозы облучения при в/б-введении в дозе 75 мг/кг, а при даче внутрь — в дозе 600 мг/кг.



3. Аминоалкилтиосульфаты

Значительно меньше внимания, чем в прежние годы, было уделено производным аминоэтилтиосерной кислоты (XXXV) (соли Бунте). Найдено, что метилирование атома азота (XXXVI), (XXXVII) приводит к заметному усилению защитной активности [35, 36].

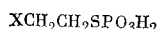
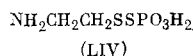
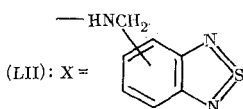
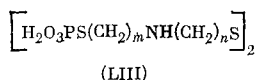
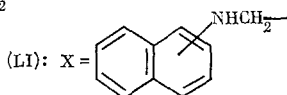


130

Радиозащитная активность $RSPO_3H_2$ при в/б-введении мышам [14]

R	СД ₅₀ , мг/кг	ЭД, мг/кг	% защиты
$H_2N(CH_2)_3NHCH_2CH(OH)CH_2-$	875	200	100
$H_2NCH_2CH(OH)CH_2NH(CH_2)_2-$	825	300	93
$H_2NCH_2CH(OCOMe)CH_2N(CH_2)_2-$	>1250	500	100
$H_2NCH_2CH(OH)CH_2NH(CH_2)_3-$	>700	600	100
$HO(CH_2)_2NH(CH_2)_3NH(CH_2)_2-$	200	100	60
$H_2NC(CH_2OH)_2CH_2-$	>1250	250	100
$H_2N(CH_2)_5NH(CH_2)_2-$ (XLIV)	1020	300	100

Сообщается [43], что гуанидиновые производные (XLIX), (L) обладают радиозащитным действием. Как и в случае аминокалтиолов и дисульфидов, оказались неактивными нафтилметильные производные (LI) [12]. Высокий РЗЭ показали N-бензо-2,1,3-тиадиазолилметиламиноэтилтиофосфорные кислоты (LII) [12].

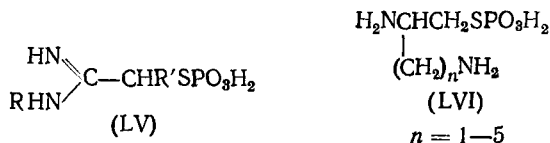
(XLVI): $X = NH_2$ (XLVII): $X = NHMe$ (a) $X = NMe_2$ (б)(XLVIII): $X = N^+(C_8H_{17})Me_2$ (XLIX): $X = NHC(=NH)NH_2$ (L): $X = (CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 

Найдено [44], что характер катиона, связанного с (XLVI), по-разному влияет на токсичность и радиозащитную активность; пиперидиновая и морфолиновая соли по специфическому действию сравнимы с натриевой, адамантиламмониевые соли оказались неактивными.

Недавно показано [45], что производные аминокалтиофосфорной кислоты, содержащие алкилдисульфидную группировку по атому азота (LIII), обладают радиозащитной активностью в дозах 12,5—200 мг/кг.

Новый тип тиофосфорных производных открыт и изучен Свердловым с сотр. [46], которые показали, что дисульфид (LIV) защищает от облучения до 55% мышей при в/б-введении за 15—60 мин. Примерно такой же эффект получен в случае гамма-нейтронного облучения. При энтеральном введении вещество неактивно.

В последние годы продолжались исследования по поиску радиопротекторов в ряду амидиновых аналогов аминокалтиофосфорной кислоты (LV) [47].

 $R = H, R' = Alk$ $R' = H, R = 1\text{-адамантил (Ad)},$ $3\text{-Me=Ad}, 3, 5, 7\text{-Me}_3\text{=Ad}$

Показано, что замена атома водорода у углерода на метильную группу ((LV), $R' = Me$) практически не сказывается на токсичности и защитном действии при в/б-введении, однако при энтеральном введении токсичность уменьшается примерно в 1,5 раза, а эффективная защитная доза приблизительно во столько же раз увеличивается. При утяжелении радикала R' токсичность соединений возрастала при одновремен-

<i>n</i>	Способ введения	СД ₅₀ , мг/кг	ЭД, мг/кг	% защиты	<i>I</i>
1	в/б	>900	400	80	>4
2	в/б	>1250	250	100	>10
3	в/б	>1000	250	100	>8
4	в/б	325	62,5	80	9,4
	п/о	750	500	80	2,7
5	в/б	500	200	100	5
	п/о	>1000	400	30	>3
(XLIV)	в/б	1020	300	100	6,8
	п/о	1500	600	100	5

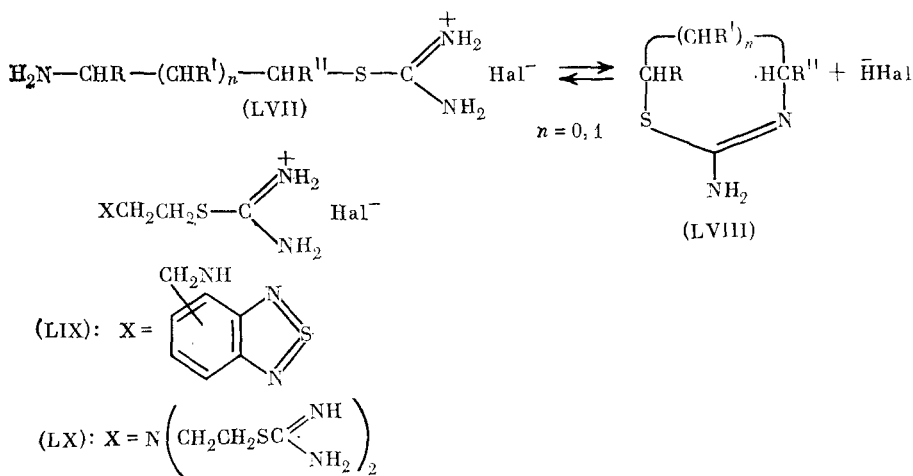
ном падении и даже потере радиозащитной активности. Неожиданным оказалось, что введение метильных групп в адамантильный радикал приводит лишь к резкому увеличению токсичности при полном отсутствии защиты (возможно из-за резкого снижения растворимости в воде).

Изучено противолучевое действие α -аминоалкильных производных (LVI) [20] и показано, что по активности они не уступают (XLVI) при в/б-введении, однако все они, за исключением (LVI), $n=4$, не действуют при энтеральном способе введения. Интересно, что L -изомеры соединений (LVI), $n=3,4$, не обнаружили отличия в РЗЭ по сравнению с соответствующими рацематами. В табл. 3 приведены данные о соединениях этого ряда.

5. Соли аминокислот

Ряд работ посвящен синтезу и изучению радиозащитных свойств производных 2-аминоэтилизотиурония (АЭТ) (LVII), $R=R'=R''=H$, $n=0$, в том числе циклических.

В работах [48—51] изучены токсичность и радиозащитная активность различных N- и C-замещенных АЭТ (LVII), $n=0, 1$, и соответствующих им циклических форм — 2-аминотиазолинов и 2-аминотиазинов (LVIII), $n=0, 1$. Показано, что циклические формы, являющиеся продуктами метаболизма производных АЭТ в организме, как радиопротекторы менее активны; все новые соединения уступают АЭТ по противолучевой активности, однако их отличают большая терапевтическая широта действия и продолжительность РЗЭ.

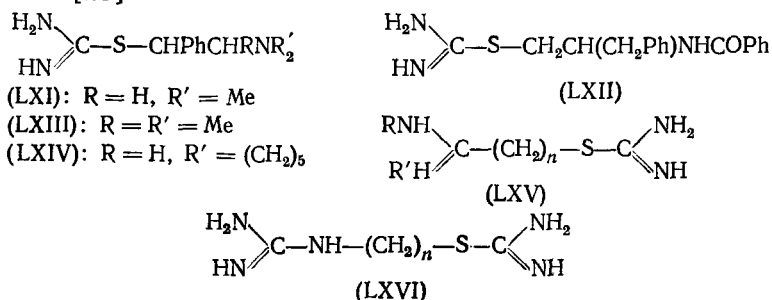


На примере солей S-(2-аминопентил)изотиурония (LVII), $R=Pr$, $R'=R''=H$, $n=0$, найдено [52], что как оптические изомеры этого

соединения, так и рацемическая форма обладают выраженным РЗЭ в опытах на клетках, но практически не защищают облученных мышей. Невысокий РЗЭ проявили N-бензо-2,1,3-тиадиазолил-3-метильное производное АЭТ (LIX) [12], а также своеобразное триизотиурониевое производное (LX) [53].

Показано [54—56], что высокой радиозащитной активностью обладает аденозинтрифосфорная соль АЭТ (адетурон) при остром, а также при пролонгированном и фракционированном облучении. В опытах на обезьянах была достигнута 50%-ная защита при внутривенном введении в дозе 150 мг/кг за 6—15 мин до облучения.

Интересные результаты получены при модификации углеродной цепочки АЭТ арильными заместителями. Соединения (LXI) [21, 31] и (LXII) [31] обладают высоким РЗЭ, однако замена атома водорода в (LXI) на метильную группу (LXIII) или диметиламинной группировки на пиперидиновую (LXIV) полностью лишают молекулу радиозащитных свойств [21].



Синтезирован ряд производных АЭТ, у которых аминогруппа замещена амидиновой (LXV) [18, 57, 58] или гуанидиновой (LXVI) [19] группировками. Подробно изучены [57, 58] синтез и радиозащитная активность соединений ряда (LXV) с различными заместителями у атомов азота амидиновой группировки, а также с различной длиной углеводородной цепи и показано, что при $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$ эффективны соединения с $n=1, 3$ и совершенно неактивны соединения с четным количеством метиленовых групп. Среди замещенных по обоим атомам азота производных (LXV) наибольшую активность показало соединение с 2-метоксифенильными остатками [58].

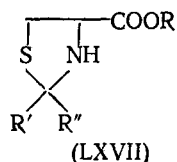
Соединения, в которых изотиурониевая группировка включена в цикл, будут рассмотрены вместе с другими гетероциклическими соединениями.

6. Тиазолидины

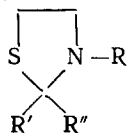
В отличие от других производных меркаптоэтиламина циклическим аналогом — тиазолидинам в последние годы посвящено большее число работ, чем в предыдущий период.

Эти соединения привлекают к себе внимание тем, что некоторые из них способны защищать животных при введении за несколько часов до облучения [4, 59], обладая при этом большой терапевтической широтой [60].

Показано [59, 61, 62], что среди производных 2,2-диалкилтиазолидин-4-карбоновой кислоты (LXVII) метиловые эфиры (LXVIIa, б) значительно уступают по РЗЭ соответствующим этиловым эфирам (LXVIIв, г). Эфир (LXVIIг) оказался эффективным радиопротектором; его хлоргидрат ($\text{СД}_{50}=1750$ мг/кг) в дозе 813 мг/кг при введении в/б за 15—30 мин до облучения обеспечивал 90%-ную защиту мышей [59, 61].



- а) $R = R'' = \text{Me}$, $R' = \text{Et}$; б) $R = R' = R'' = \text{Me}$; в) $R = R' = \text{Et}$, $R'' = \text{Me}$; г) $R = \text{Et}$, $R' = R'' = \text{Me}$; д) $R = R'' = \text{Me}$, $R' = \text{CH}_2\text{COOEt}$; е) $R = \text{Et}$, $R' = \text{COOEt}$, $R'' = \text{Me}$; ж) $R = \text{H}$, $R'R'' = (\text{CH}_2)_n$ ($n = 5-7$); з) $R = \text{Et}$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CHPhCOOEt}$



(LXVIII)

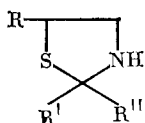
$R = \text{H}$, COOEt ; $R' = \text{Me}$, Pr , Ph
 $R'' = \text{CH}_2\text{COOEt}$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COOEt}$

Введение в положение 2 вместо алкильной группы карбэтоксиметильного (LXVIIд), карбэтоксильного (LXVIIе) или карбэтоксифенилметильного остатков (LXVIIз) почти полностью снимает активность [53, 61]. Отсутствие защиты наблюдалось [63] и для продуктов конденсации цистеина с циклическими кетонами (LXVIIж).

Сопоставление токсичности и радиозащитного действия алкиловых эфиров 2,2-диметилтиазолидин-4-карбоновой кислоты (LXVIII), $R = \text{Alk}$, $R' = R'' = \text{Me}$, и соответствующих эфиров цистеина показало [62], что последние обладают меньшей токсичностью и более низкой радиозащитной активностью. Менее токсичными в обоих рядах оказались эфиры низших спиртов (этилового, пропилового).

Синтезирована и изучена серия соединений, содержащих карбэтоксиметильную группу во втором положении тиазолидинового кольца (LXVIII) [64]. Наиболее активным среди них оказалось соединение (LXVIII), $R = \text{H}$, $R' = \text{Pr}$, $R'' = \text{CH}_2\text{COOEt}$; при введении по атому азота карбэтоксильной группы, которая повышает устойчивость гетероцикла, достаточно выраженный эффект сохраняется у метильного производного (LXVIII), $R = \text{COOEt}$, $R' = \text{Me}$, $R'' = \text{CH}_2\text{COOEt}$.

Интересные результаты получены при изучении тиазолидинов без карбоксильных функций. Показана высокая эффективность 2,2,5-триметилтиазолидина (LXIX), хлоргидрат которого в дозе 500 мг/кг ($\text{CD}_{50} = 1150$ мг/кг) защищает 90% облученных в абсолютно смертельной дозе мышей при в/б-введении в интервале от 2 до 60 мин до облучения [59].

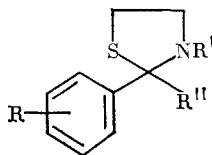


(LXIX): $R = R' = R'' = \text{Me}$;

(LXX): $R = \text{H}$, $R' = \text{Me}$, $R'' = \text{Et}$;

(LXXI): $R = \text{H}$, $R' = \text{H}$, Me ,

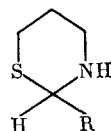
$R'' = \text{Alk}$, алкил, алкинил



(LXXII)

$R = \text{H}$, Hal , OH , Me ,
 MeO ;

$R', R'' = \text{H}$, Me



(LXXIII)

$R = \text{H}$, Alk , Ar

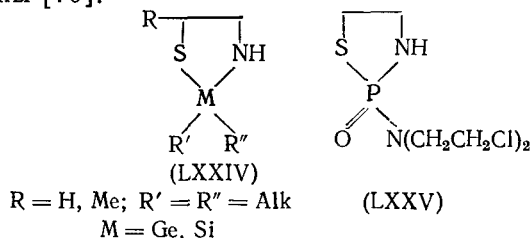
Его изомер (LXX) несколько уступает по активности и более токсичен (CD_{50} хлоргидрата $= 845$ мг/кг) [59]. Найдено, что РЗЭ повышается с увеличением ненасыщенности в заместителе R'' (LXXI) [9].

Среди 2-арилтиазолидинов (LXXII) (более 30 соединений) найдены вещества (LXXII), $R' = R'' = \text{H}$, $R = 3\text{-F}$, $3,4\text{-(OMe)}_2$ или $R = 4\text{-OMe}$, $R' = \text{Me}$, $R'' = \text{H}$, обладающие выраженным противолучевым действием [60, 65, 66]. Авторам не удалось установить связь между скоростью гидролиза этих соединений, приводящей в высвобождению свободного МЭА, и радиозащитной активностью [65, 67]. Невысокий уровень защиты показали 2-(4- и 5-бензо-2,1,3-тиадиазолильные)производные [12]. Описан ряд моносахаридных производных тиазолидина [68].

Несомненный интерес представляют шестичленные гомологи тиазолидинов — пергидро-1,3-тиазины (LXXIII), имеющие во втором положении алкильные и арильные заместители [69]: среди 16 синтезированных соединений этого ряда обнаружено несколько высокоэффективных радиопротекторов (LXXIII), $R=H$, Ph, 4-FC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄.

Обнаружено, что РЗЭ оснований и хлоргидратов резко различаются; так, при $R=Me$, Pr, 2-MeC₆H₄ свободные основания обладают значительно большей активностью, чем хлоргидраты, однако при $R=4-FC_6H_4$, 3-BrC₆H₄ более эффективны хлоргидраты [69].

Изучен РЗЭ нескольких тиазолидинов, у которых атом углерода в положении 2 заменен гетероатомом. В опытах на культурах клеток [67] и на мышах [70] показано, что производные германия (LXXIV) [67, 70] по РЗЭ превосходят все известные ранее производные тиазолидинов, однако они более токсичны. Высокий РЗЭ проявляют силатиазолидины [70].



Показано, что противораковый препарат циклофосфамид (LXXV) неактивен при в/б-введении за 1—24 ч до облучения, однако, будучи введенным за 2—4 дня, он защищает 50% летально облученных животных [71].

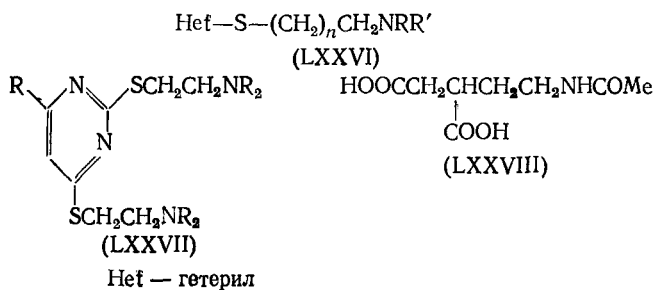
Своеобразным итогом проведенных в предыдущий период поисков радиопротекторов в ряду тиазолидинов явились работы, в которых приводятся результаты корреляций между радиозащитным действием и рассчитанной электронной плотностью на атомах серы и азота [72], а также структурными факторами (расчет по методу Фри — Уилсона) [73].

Таким образом, среди достаточно большого числа синтезированных и изученных производных тиазолидина обнаружено несколько веществ с высокой радиозащитной активностью.

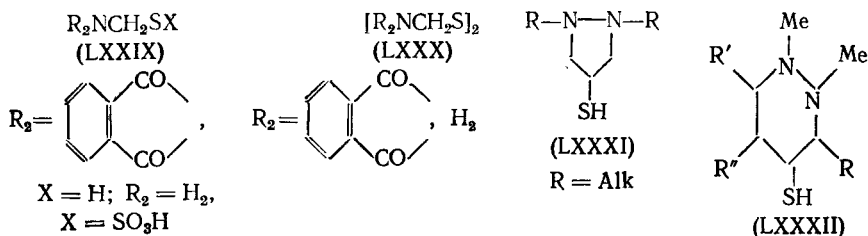
7. Другие производные меркаптоалкиламинов

В этом разделе будут рассмотрены синтезированные и изученные в качестве потенциальных радиопротекторов соединения, которые более далеки по структуре от МЭА и не вошли в предыдущие разделы. Это производные меркаптоалкиламинов с нефункциональными заместителями у атома серы, а также с модифицированной углеводородной цепочкой, в том числе такие, у которых эта цепочка включена в циклическую систему или содержит карбонильную группу.

Среди большой группы S-гетерилзамещенных меркаптоалкиламинов (LXXVI) [74—79] наибольшую активность (до 70—90% выживаемости) показали соединения с оксипиримидиновым [74] и хиназолиновым [74, 78,] кольцами, а также дизамещенные пиримидины (LXXVII) [74]. К ним близко по активности производное янтарной кислоты (LXXVIII) [80].

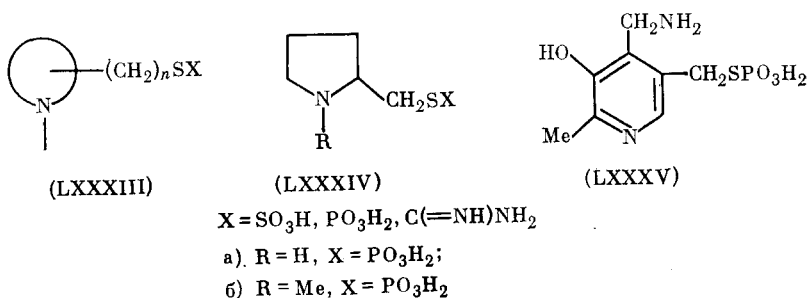


Интерес представляют производные меркаптометиламина (LXXIX), (LXXX) [81], однако результаты биологического изучения в статье не приведены.



Другой своеобразной группой производных меркаптоалкиламинов являются соединения, в которых атом азота входит в гетероциклическое ядро. Среди соединений типа (LXXXI), (LXXXII) [82, 83] не выявлено ни одного с радиозащитной активностью.

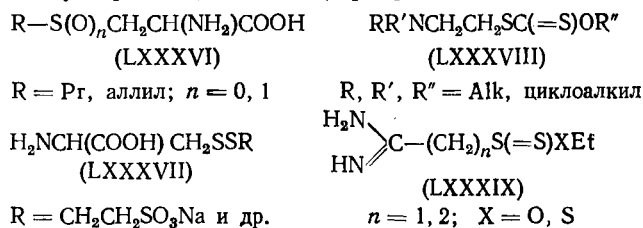
В то же время высокоэффективные радиопротекторы были обнаружены среди азотсодержащих гетероциклов, у которых S-функция находится в боковой цепи (LXXXIII).



Гетероциклическая система в этих соединениях представлена пирролидиновым (LXXXIII) [35, 36], имидазольным [84], тетразольным [11], пиридиновым [85, 86], пиримидиновым [87, 88] и бензимидазольным [87] ядрами.

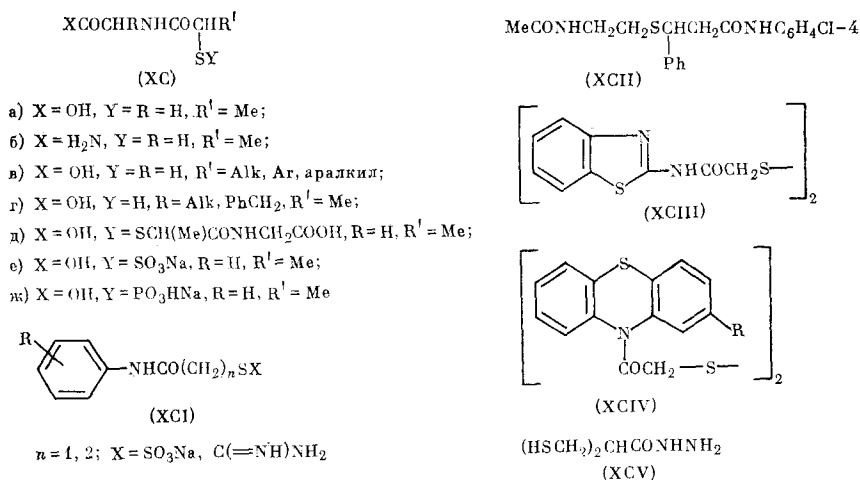
Пожалуй, наиболее интересные результаты получены при изучении тиофосфорных производных (LXXXIV). Было показано [35], что соединение (LXXXIVa) обладает высоким РЗЭ, замена атома водорода на метильную группу (LXXXIVб) приводит к потере активности. На основании сопоставления скорости гидролиза тиофосфата до тиола и РЗЭ при различных интервалах времени между введением (LXXXIVa) и облучением мышей сделан вывод об отсутствии зависимости между этими величинами. Высоким РЗЭ обладает также тиофосфат пиридоксамина (LXXXV) [86].

В качестве потенциальных радиопротекторов синтезированы производные цистеина — эфиры [62], сульфиды и сульфоксиды (LXXXVI) [89], ди- и полисульфиды (LXXXVII) [90].



Среди ксантогенатов типа (LXXXVIII) [91] обнаружены вещества, превосходящие АЭТ по РЗЭ; отмечается, что некоторые из них повышают выживаемость мышей при гамма-нейтронном облучении; менее активны амидиновые производные (LXXXIX).

В итоговой статье японских исследователей [92] приводятся сведения о большом числе изученных меркаптоалканоиламинокислот (XC) — аналогов ранее изученного меркаптопропионилглицина (XCa) (тиола, меприн, МПГ). Среди них выраженную радиозащитную активность, близкую к активности (XCa), показал лишь амид (XCб). В качестве радиопротекторов описаны производные МПГ — (XCв, г) [93, 94], а также дисульфид (XCд) [95, 96], тиосульфат (XCе) [97] и тиофосфат (XCж) [97, 98].



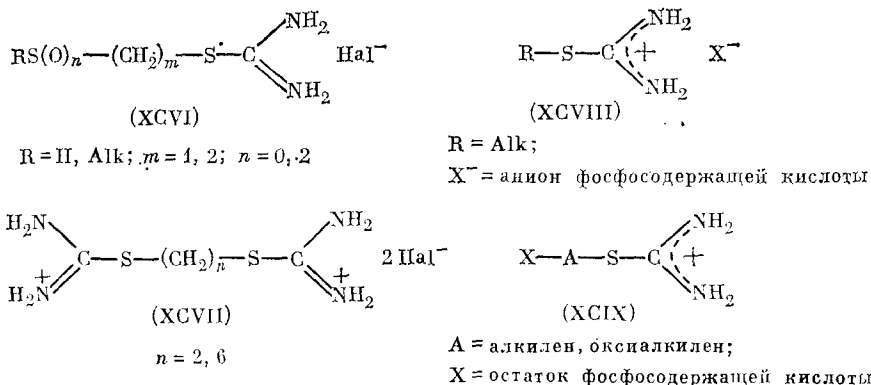
Изучены и более далекие аналоги МПГ, среди которых можно упомянуть N-арильные производные (XCI) [88] и (XCII) [80, 87, 99], а также дисульфиды (XCIII) [100], (XCIV) [101] и гидразид (XCV) [22].

III. ДРУГИЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

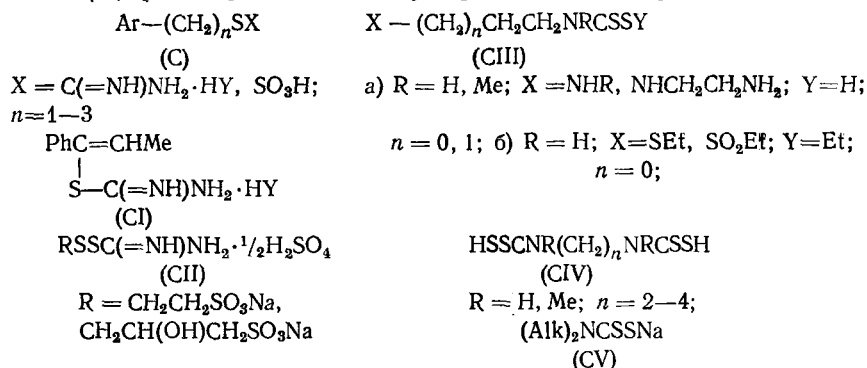
Помимо соединений, повторяющих аминокислотную структуру, в последние годы были синтезированы и изучены в качестве потенциальных противолучевых средств серусодержащие вещества различного строения, имеющие или не имеющие в своем составе атомы азота.

Традиционным явился синтез радиопротекторов изотиуриновой структуры. Так, японскими учеными осуществлен синтез ряда производных изотиуриона (XCVI) [102], одно из которых независимо получено советскими авторами [103]. Также независимо японскими и советскими исследователями получен ряд диизотиуриновых соединений (XCVII) [53, 104, 105]. Установлена удовлетворительная корреляция между их физическими свойствами и РЗЭ [104].

Изучено 34 соединения изотиуриновой структуры, содержащих фосфорорганический анион (XCVIII), (XCIX) [106—111]. Наибольшим РЗЭ обладают диэтилфосфат и метафосфат S-этилизоизотиуриона, а также метафосфат S-изопропилизоизотиуриона [110].

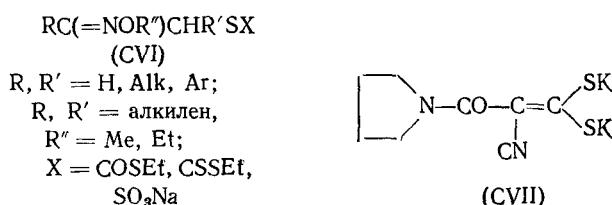


В качестве потенциальных радиопротекторов предложены арилзамещенные изотиурониевые производные (C), (CI) [53, 87, 105] и тиосерные кислоты (C) [87, 99], а также дисульфиды (CII) [90].



Вещества, обладающие выраженным противолучевым действием, обнаружены среди производных дитиокарбоновых кислот (CIIIa), (CIV) [112, 113], (CIIIб) [103], [CV] [53, 105].

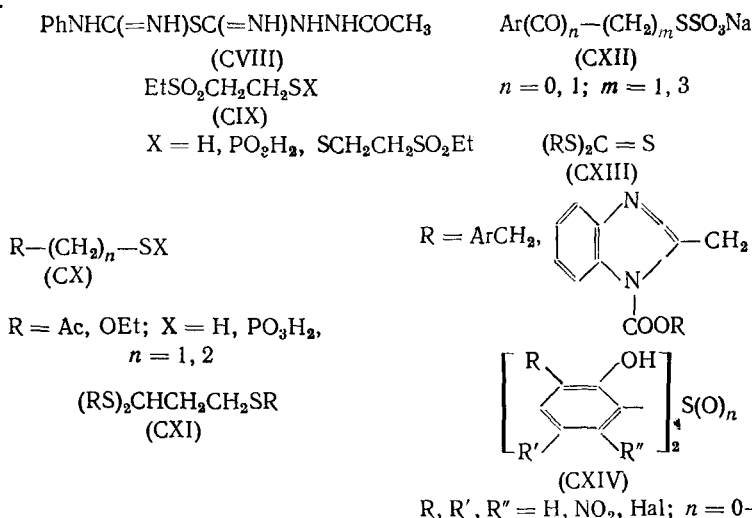
Изучены в качестве радиопротекторов производные 2-(N-алкоксиимино)алкилмеркаптанов (CVI) [114], однако они оказались практически неактивными.



1-(3,3-Димеркапто-2-цианакрилоил)пирролидин (CVII) [27] обеспечивает 80% защиты облученных мышей при энтеральном способе введения в дозе, близкой к токсичной, но слабо активен при оральном введении.

Соединения, содержащие амидиновый фрагмент (CVIII) [115—117], обладают слабым радиопротекторным действием.

Как уже указывалось, поиски профилактических противолучевых средств проводились и в ряду не содержащих азота сернистых соединений, например среди алкильных (CIX), (CX) [103], (CXI) [118], ароматических и гетероциклических (CXII) [81, 99], (CXIII) [119] производных.

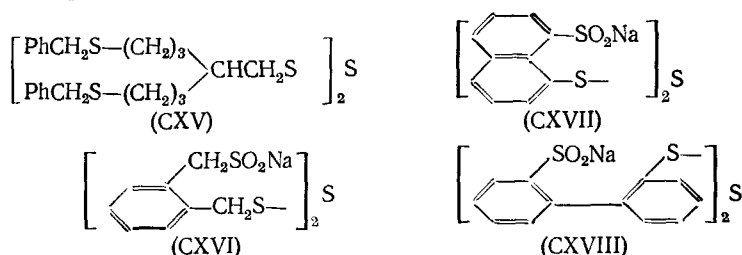


Выраженным радиозащитным действием обладают серусодержащие бис-фенолы (CXIV) [120] (при внутрибрюшинном способе введения за

1 и 5 ч до облучения), однако эти данные требуют дополнительной проверки, так как вещества вводили в виде раствора в диметилсульфоксиде, который, как известно, сам обладает защитной активностью.

В качестве радиопротекторов предложены 2,3-димеркаптопропансульфоная, димеркаптоянтарная кислоты или их калиевые и натриевые соли [121].

В последние годы широкому изучению в качестве радиопротектора для нормальных и опухолевых тканей подвергается 5-тио-*D*-глюкоза [39, 122—124].



В продолжение ранее начатых исследований по синтезу и изучению радиозащитной активности в ряду трисульфидов получены соединения ароматической структуры (CXV) — (CXVII) [34, 125]; соединение (CXVIII) при $\text{CD}_{50} = 430$ мг/кг в/б почти полностью защищает мышей в дозе начиная с 4,6 мг/кг при полной гибели животных в контроле. Менее эффективно это вещество при пероральном введении. Введение атомов хлора в *meta*-положения по отношению к атомам серы существенно снижает активность. Фенильный и особенно нафтильный аналоги (CXVI) и (CXVII) значительно уступают бифенильному (CXVIII) по активности.

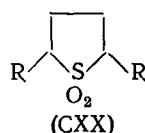
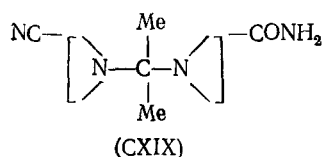
Попытки найти эффективные радиопротекторы среди соединений селена не привели к успеху [126—130].

Таким образом, среди серусодержащих соединений, не относящихся к ряду меркаптоэтильных производных, наибольший интерес в качестве потенциальных радиопротекторов представляют трисульфиды, содержащие остатки сульфиновой кислоты, фосфорсодержащие производные изотиурония и 5-тио-*D*-глюкоза.

IV. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

По сравнению с прошлыми годами в последнее время значительно усилился интерес к гетероциклам как потенциальным радиопротекторам. Основные направления поиска радиопротекторов в этом обширном разделе органической химии освещены в обзоре [3].

Для профилактики и лечения радиационных поражений предложен 2-(2-цианазиридино)-2-(2-карбамоилазиридино)пропан (CXIX), который обеспечивает 50%-ную выживаемость мышей при внутрибрюшинном введении в дозе 50 мг/кг за 2 дня до облучения [131—133].

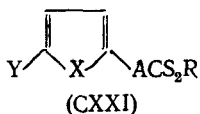


а) $\text{R}=\text{H}$; б) $\text{R}=\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}'_2$, $\text{R}'=\text{H}$, Me

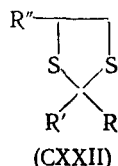
Обнаружено [134], что сульфолан (CXXa) и его бис-бутирамидные производные (CXXб) обладают выраженным радиозащитным действием; последние даже превосходят МЭА ($\text{ФИД}=1,6$). С помощью квантовомеханических расчетов найдена связь электронодонорных свойств веществ этого ряда с их радиозащитной активностью.

Изучен ряд дитиокарбаматных производных фурана и тиафена (CXXI), из которых только (CXXIa) обладает слабым РЗЭ, а осталь-

ные неактивны [135].



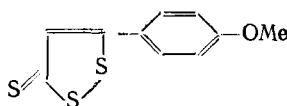
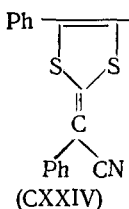
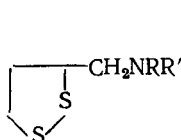
A=SO₂NH, R=Me, X=S, Y=H (a)
A=C(CN)₂, SONH; R=Alk, K; X=O,
S; Y=H, Cl



R=Alk, Ph, H; R'=Alk, Ar, Ac;
R, R'=алкилен; R''=H, Alk

В продолжение более ранних работ по синтезу и изучению РЗЭ дитиолонов только французскими исследователями получено 92 новых производных этого класса гетероциклов (CXXII) [65], из которых 32 показали более 50% защиты облученных мышей. Установить общие закономерности связи строение — активность не удалось, однако некоторые частные выводы, по-видимому, можно сделать. Так, введение полярных заместителей в положение 4 (R'') и арильных в положение 2 (R) приводит к ослаблению протекторного действия; наличие циклоалкановых заместителей в положении 2 (R') способствует снижению активности [136, 137]. Среди 1,2-дитиолонов (CXXIII) [138] эффективных радиопротекторов не обнаружено.

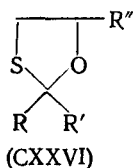
В то время как 1,3-дитиол (CXXIV) [27] не обладает радиозащитным действием, о 1,2-дитиопроизводном (CXXV) имеются сведения [139, 140], что оно используется для предотвращения действия радиации на ЦНС у людей при рентгенорадиотерапии.



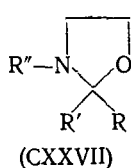
(CXXIII)

(CXXIV)

(CXXV)



R=H, Me, SH; R'=H, Me;
R, R'=алкилен; R''=H, CH₂Cl

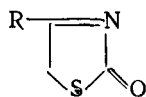


R=H, R'=Alk, Ar;
R, R''=алкилен; R''=H, Me

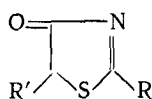
Из 19 производных 1,3-оксатиолонов (CXXVI) [66] наибольшую активность показал 5-хлорметил-1,3-оксатиолан-2-тиол; введение арильного заместителя в положение 2 приводит к потере протекторной активности. В противоположность этому 1,3-оксазолидины (CXXVII) [65, 141, 142] проявляют РЗЭ только при наличии арильного заместителя в положении 2; наибольшую активность показало м-хлорфенильное производное.

Производные тиазолидинов и 2-аминотиазолинов рассмотрены выше.

Среди производных 4-гидразинотиазолин-2-онов (CXXVIII) [143] 2-амино- [144] и 2-гидразино-5-алкилтиазолин-4-онов (CXXIX) [143] обнаружены соединения, защищающие 30—60% облученных мышей.

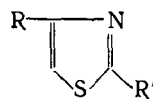


R=NHNH₂, NMeNH₂



(CXXXIX)

R=NH₂, NHNH₂, PhNHN=CH;
R'=H, Me, Et, CH₂COOH

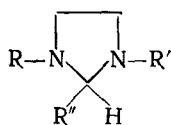


(CXXX)

a) R=2,4-(HO)₂C₆H₃, Ph; R'=NH₂,
б) R=m-ClC₆H₄, R'=NH₂

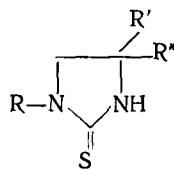
Достаточно высокий РЗЭ выявлен у 4-арил-2-аминотиазолов, в частности у фенильных и 2,4-диоксифенильных производных (CXXX) [145—147]; замена аминогруппы на гидразинную приводит к потере активности [145], а включение гидразиновой группировки в пиразольный цикл иногда почти восстанавливает исходный уровень защиты [148, 149]. Сравнение антиокислительных свойств диоксифенильных производных (CXXXa) на жировой модели и РЗЭ позволило сделать авторам вывод об отсутствии связи между способностью этих соединений ингибировать свободнорадикальные процессы и радиозащитной активностью [146].

Среди 36 имидазолидинов самый высокий РЗЭ найден у 2-(*n*-толил)-производного, монометилированного по азоту (CXXXI); алкилирование второго атома азота сказывается неоднозначно [66]. Этилентимочевина не обладает радиопротекторным действием, но при введении метильных групп как в углеводородную цепочку, так и к атомам азота образуются соединения, обладающие заметным РЗЭ (30—40% защиты) (CXXXII) [66].



(CXXXI)

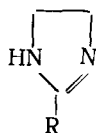
R, R'=H, Me; R''=Ar



(CXXXII)

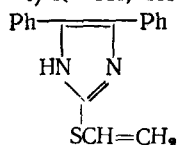
R=H, Me; R', R''=H, Alk, Ar,
R', R''=алкилен

Продолжалось углубленное изучение РЗЭ имидазола и нафтизина [113, 150] и поиск новых радиопротекторов среди производных имидазолина и имидазола. В отличие от производных имидазолидинов 2-фенилимидазолин и его бензильный аналог (CXXXIIIa) оказались неактивными, а 2-имидазолидинтион (CXXXIIIб) защищал 70—80% облученных животных [150]. При переходе к имидазолам 2-фенильное производное вновь становилось активным (CXXXIV) [150]. Моно- и диалкилимидазолы (CXXXIV) обладают высоким РЗЭ в опытах на мышах [150], в то же время винилсульфиды 4,5-диарилимидазолов (CXXXV) оказались малоэффективными [151].



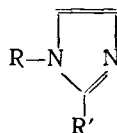
(CXXXIII)

a) R=Ph, PhCH₂;
б) R=OH, SH



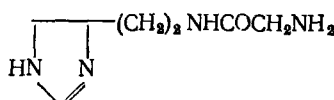
(CXXXV)

R=H, CH=CH₂



(CXXXIV)

R=Alk, H; R'=H, Me, Ph

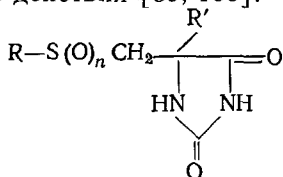


(CXXXVI)

Высокое радиопротекторное действие обнаружено при подкожном введении глицилгистамина (CXXXVI) мышам за 24 ч, а при внутри-

брюшинном — за 30 мин до облучения [152]; при в/б-способе введения за сутки вещество неактивно.

Интересные результаты получены при изучении тиометильных производных гидантоинов (CXXXVII); так, 5-пропил- и 5-аллилтиометил-5-метилгидантоины (CXXXVIIa) в 4 раза превосходят цистеин по тесту выживаемости облученных мышей и в 2 раза — по длительности действия [89, 153]. Замена метильной группы на водород или окисление сульфидной серы до сульфоксидной полностью лишают эти вещества (CXXXVIIб, в) защитного действия [89, 153].



(CXXXVII)

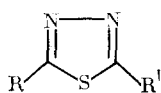
а) R=H, Pr, CH₂CH=CH; R'=Me, n=0,

б) R=CH₂CH=CH; R'=Me; n=1,

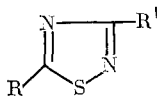
в) R=CH₂CH=CH; R'=H; n=0.

Известные лекарственные препараты — производные пиразолона (антипирин, амидопирин, анальгин [154, 155]), а также 1-гетерилпиразолон и 1-гетерилпиразолы [148, 149] обладают слабыми защитными свойствами.

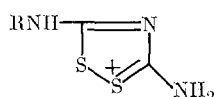
Показано [75], что при наличии amino- и меркаптогрупп в молекулах 1,3,4-тиадиазола (CXXXVIII) и 1,2,4-тиадиазола (CXXXIX) уровень защиты на мышах не превышает 30%. Найдено [156], что средним защитным действием обладают соли 3-ариламино-5-амино-1,2,4-дитиазолия (CXL), наличие метоксильной группы в бензольном кольце способствует повышению активности.



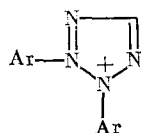
(CXXXVIII)



(CXXXIX)



(CXL)



(CXLI)

R = NR₂^{II}; R' = H, Me, SH, SMe

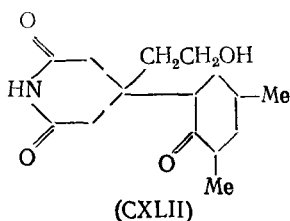
R = H, Ar

Слабо выражено защитное действие у 5-меркаптометил-1,2,4-триазиолин-3-она и 5-меркаптометил-1,2,4-триазиолин-3-тиона, а также у соли 1-фениламино-2,5-дифенил-1,3,4-триазиолия [143].

Среди 5-замещенных тетразолов не было обнаружено веществ с выраженной радиозащитной активностью [11]; более перспективными в этом отношении оказались водорастворимые четвертичные соли ди- и триарилтетразолия (CXLI), некоторые из них, например (CXLI). R = Ar = Ph, X = Cl, защищают до 60% облученных в летальной дозе мышей [157, 158].

Таким образом, среди пятичленных гетероциклических соединений найдены высокоэффективные радиопротекторы в ряду арильных производных оксазолидинов, тиазолидинов, имидазолинов и тиометилгидантоинов.

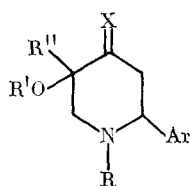
Менее удачными оказались поиски радиопротекторов среди шестичленных гетероциклов ароматической и неароматической природы. Так, 3-окси-2-метил-4-пирон (макетол) [159] не защищает облученных мышей.



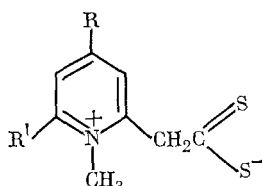
(CXLI)

Представляет интерес циклогексимид (CXLI) [160], который в опытах на крысах не оказывал радиозащитного действия при в/б-введении непосредственно перед облучением, однако при введении в дозе 2 мг/кг за 6 и 12 ч до облучения хорошо защищал кожу и радиочувствительные ткани. Это соединение особенно привлекательно тем, что селективно защищает нормальные ткани и не защищает опухолей.

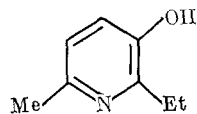
Ниже приведены структуры пиперидинов и пиридинов, которые изучены в качестве потенциальных радиопротекторов, но показали низкую защиту или полное отсутствие ее:



$R = \text{Me}, \text{PhCH}_2;$
 $R' = \text{H}, \text{Ac}; R'' = \text{H}, \text{Me};$
 $X = \text{O}, \text{OH} \quad [161]$



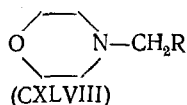
$R = \text{H}, \text{Me};$
 $R' = \text{H}, \text{CH}_2\text{CSSNa} \quad [162]$



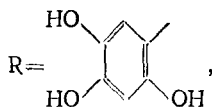
[163]

В качестве радиопротекторов предложены пиридинкарбоновые кислоты и их производные [15]. Битарtrat никотина увеличивает продолжительность жизни как молодых, так и старых облученных крыс [164]; рассматривается возможность его использования в рентгенорадиотерапии.

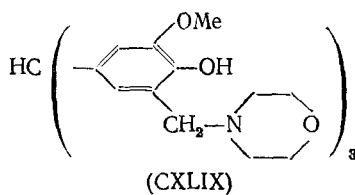
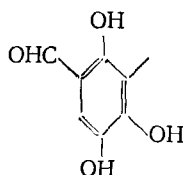
Среди шестичленных гетероциклических соединений, содержащих два гетероатома, выраженным РЗЭ обладают основания Манниха (CXLVIII) [165] и (CXLIX) [166], имеющие в своем составе морфолин. В качестве радиопротекторов предложены производные тиоморфолина [167, 168].



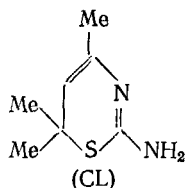
(CXLVIII)



$R =$



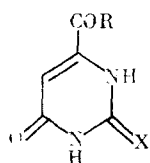
(CXLIX)



(CL)

В ряду шестичленных циклов с двумя гетероатомами лишь для 2-амино-4,6,6-триметил-1,3-тиазина (CL) [169] выявлено выраженное противолучевое действие.

Низкий уровень радиационной защиты или полное отсутствие ее показал большой ряд тетрагидропроизводных 2-амино- и 2-меркапто-1,3-оксазина [170], 1,3-тиазина [170, 171], пиримидина [171], 2-тионы ряда гекса- и тетрагидропиримидинов [53, 172], а также некоторые серусодержащие производные пиримидина [135, 162, 173] и 5-бром-4-окси-2-амино-6-фенилпиримидин [39].

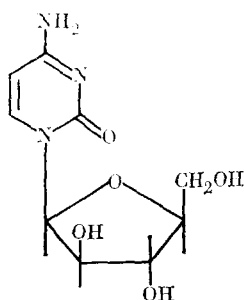


(CLI)

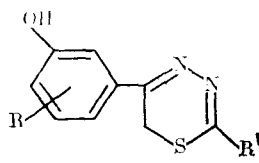
R = OH, OK, NH₂,

NHNH₂;

X = O, S



(CLII)



(CLIII)

Двумя группами исследователей независимо обнаружен высокий РЗЭ оротовой кислоты и некоторых ее производных (CLI) [174—177].

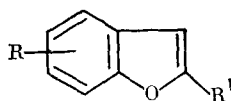
Известный цитостатик цитозинарибозид (CLII) при в/б-введении мышам за 15—60 мин до облучения не защищает животных, однако при введении за 48—72 ч выживаемость летально облученных мышей составляет 90% [178].

Выраженное радиопротекторное действие обнаружено у некоторых производных 2-метилмеркапто-1,3,4-тиадиазина (CLIII) [146]. Неактивными оказались *симм*-дифенилтетразин и его 1,2-дигидроаналог [143].

Таким образом, среди шестичленных гетероциклических соединений наибольший интерес представляют производные оротовой кислоты и цитозинарибозид.

Среди гетероциклических соединений, изученных в качестве потенциальных радиопротекторов, значительное место составляют конденсированные системы и прежде всего бензогетероциклы.

Из 14 синтезированных бензофуранов (CLIV) наибольший РЗЭ (70%-ная выживаемость) проявляет 2-ацетил-6-метоксибензофуран [179].



(CLIV)

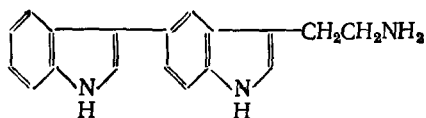
R = H, OMe; R' = H, CHO, Ac,

CN, COOEt

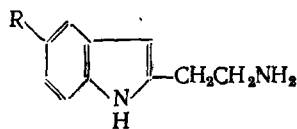
Среди конденсированных гетероциклов важное место занимают производные индола. Поиски радиозащитных средств в этом ряду проводились в основном в двух направлениях, а именно путем модификации молекулы триптамина (по боковой цепи или по бензольному кольцу) и путем синтеза соединений нетриптаминовой структуры.

Было показано [180], что триптамиин, содержащий в положении 5 индольный заместитель (CLV), превосходит по радиозащитному действию исходный триптамиин, но уступает мексамину.

Слабоактивными оказались 5-замещенные изотриптамиины (CLVI) [181].



(CLV)

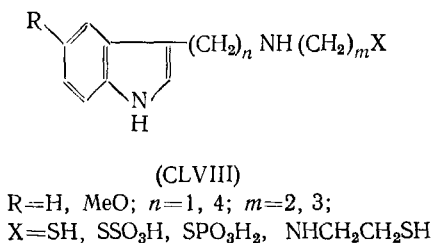
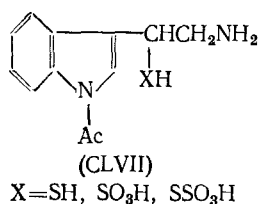


(CLVI)

R = H, Me, Cl, OH

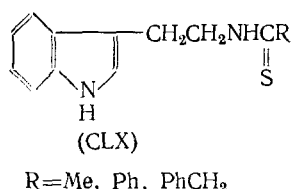
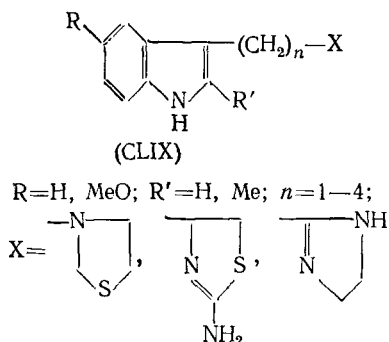
Большое внимание уделено синтезу и изучению в качестве возможных радиопротекторов серусодержащих производных триптамина и серотонина [182—187]. Они рассматриваются здесь, а не в предыдущих разделах, так как для радиозащитного действия этих соединений, по

всей вероятности, основную роль играет их индольная структура. Построение молекулы β -меркаптоэтиламина и его S-функциональных производных (сульфид, дисульфид, сульфонат, тиосульфат) с индольным заместителем у атома углерода (CLVII) не привело к получению соединений с заметной радиозащитной активностью, за исключением (CLVII), $R=H$, несколько превосходящего по РЗЭ сам триптамин. Синтезирован ряд соединений, у которых атом водорода в аминогруппе триптамина или мексамина замещен меркаптоалкильными заместителями (CLVIII) [183, 184].



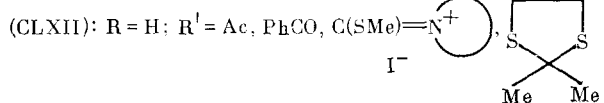
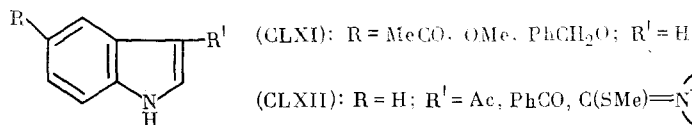
Однако ни одно из них не имело преимущества как радиопротектор по сравнению с исходными незамещенными аминами. Аналогичные результаты получены для 3-гетерилалкилиндолов и их 5-метоксипроизводных (CLIX) [184—186].

Тиоамиды, содержащие остаток триптамина (CLX), проявляют высокий РЗЭ [185].

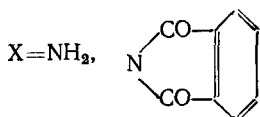
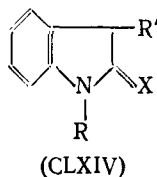
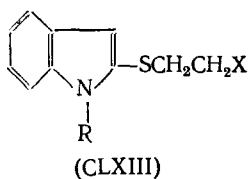


Показано [188], что в ряду 3-индолилалкиламинов РЗЭ коррелируется с электронодонорной активностью, рассчитанной с помощью квантовомеханических методов.

Было уделено внимание и индольным соединениям, не содержащим аминоэтильной группы в третьем положении. Среди большого числа 5-алкокси- и 5-ацетилзамещенных (CLXI), а также 3-карбонильных производных индола (CLXII) найдены вещества с умеренной протекторной активностью [189]. Отсутствие выраженного радиозащитного действия показано для ряда 2-амино-, а также 4-, 5- или 6-аминометильных замещенных индолов [185, 190].



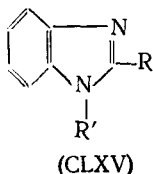
Индолы, имеющие в положении 2 цикла меркаптоэтильную функцию (CLXIII) [185], обладают умеренным РЗЭ. Среди индолинонов только тиопроизводные (CLXIV) оказывают среднее радиопротекторное действие [185].



R=H, Me; R'=CH₂CN, CH(CN)COOH, CH₂CH₂NH₂; X=O, S

Поиск радиозащитных веществ среди производных 2-аминобензиазола не привел к получению соединений с заметной радиозащитной активностью [147, 169, 191].

Противолучевое действие обнаружено для некоторых других бициклических гетероциклов. Указывается [150, 192], что ряд 2-алкил- и 2-аралкилбензимидазолов (CLXV) в опытах на мышах проявляет достаточно высокую защиту, которая зависит от степени липофильности молекулы. Наиболее оптимальными заместителями оказались этильный и *n*-хлор- α -оксибензиловый (CLXVa, б); интересно, что токсичный *o*-хлораналог не обладает радиозащитным действием [150]. Найдено, что в этом ряду с увеличением активности повышается и токсичность соединений.



R=Alk, Ar, аралкил;

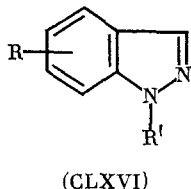
R'=H

а) R=Et, б) R=CHC₆H₄Cl-*n*



В то же время для целого ряда бензимидазольных соединений с непредельными и серусодержащими заместителями [151], а также для N,N'-диметилбензимидазолинов и солей бензимидазолия [79] не обнаружено заметного защитного действия.

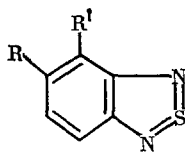
Интересные результаты получены группой французских авторов при изучении 23 соединений индазольного ряда (CLXVI) [193]. Ими найдено, что 6-нитроиндазол (CLXVIa) в дозе 1/2 СД₅₀ защищает до 90% мышей при в/б-введении за 10 мин до облучения, а 7-нитро- и 1-(*n*-хлорбензоил)-5-нитропроизводные (CLXVIб, в) обеспечивают 70—80% ную защиту животных в дозе 1/4 СД₅₀.



а) R=6-NO₂, R'=H

б) R=7-NO₂, R'=H

в) R=5-NO₂; R'=n-ClC₆H₄CO



R=H; R'=OH, NH₂, MeNH, Me₂N;

R=R'=NH₂

Широкие исследования по поиску радиопротекторов среди бензо-2,1,3-тиадиазолов (CLXVII) — синтетических заменителей витаминов группы К [12, 194—199] — позволили обнаружить соединения, обладаю-

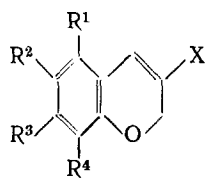
Радиозащитное действие соединений¹ (CLXVIII) [179] (в/б-введение мышам, γ -облучение 900 Р)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	СД ₅₀ , мг/кг	% защиты		I
						в МПД*	в дозе 1/4 СД ₅₀	
H	H	OMe	H	CHO	600	60	50	6
H	H	H	H	MeCO	1000	40	80	7,2
H	H	OMe	H	MeCO	1000	80	60	6,4
H	H	H	OMe	MeCO	1000	100	50	6
OMe	H	H	H	MeCO	1000	30	70	6,8

* МПД — максимально переносимая доза.

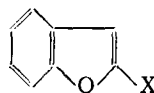
щие выраженным противолучевым действием. Это прежде всего 4-окси-, 4-амино-, 4-метиламино-, 4-диметиламино- и 4,5-диаминопроизводные.

Среди большого числа 2Н-хроменов (CLXVIII) были обнаружены вещества с высокой радиозащитной активностью; данные о некоторых из них приведены в табл. 4 [179, 200]. Изучение сравнительного РЗЭ 2Н-хроменов (CLXVIII) и бензофуранов (CLXIX), содержащих одинаковые заместители, показало, что первые обладают более выраженным защитным действием.



(CLXVIII)

X=CHO, Ac, CN, COOEt



(CLXIX)

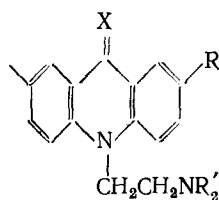
Сообщается [159, 201—206], что многие флаванонидные соединения обладают выраженным радиозащитным действием, но высокоэффективных радиопротекторов среди них не обнаружено.

Винильные производные хинолина и его N-окиси [207], производные N-метилхинолиния и изохинолиния, содержащие остаток дитиоуксусной кислоты [162], соли N-ациламиноизохинолиния [143] показали низкую защиту в опытах на мышах. Проведены исследования по поиску радиопротекторов в ряду сульфениламидов и сульфидов — производных хинолина и его N-окиси [87, 172, 208—210], хиноксалина [211] и 1,2-дигидрофалазина [212], однако данные об их активности не приводятся.

Известное лекарственное средство — апрессин, представляющий собой 1-гидразинофалазин [155], защищает 26,6% облученных мышей, а диазепам (7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он) не только несколько увеличивает выживаемость мышей, но и уменьшает токсичность МЭА [213].

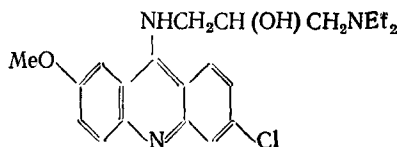
Более сложные бензогетероциклические соединения подвергались радиобиологическому изучению в значительно меньшей степени.

Среди N-замещенных акридонов (CLXX) найти вещества, защищающие более 50% животных, не удалось [241]. Примерно такую же эффективность обеспечивает индуктор интерферона — акранил (CLXXI) [215].



(CLXX)

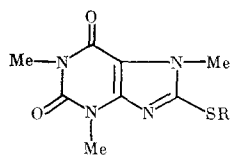
R=H, Cl, Br; R'=Me, Et; X=O, S



(CLXXI)

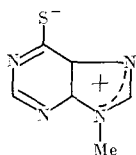
Таким образом, среди бензогетероциклических соединений наибольшую радиопротекторную активность показали некоторые производные индазола и хромена.

В ряду конденсированных гетероциклических соединений большое внимание, как и в предыдущий период, было уделено производным пурина и, особенно, аденозина. Вещества с умеренным РЗЭ обнаружены среди серусодержащих производных пуринов (CLXXII) [76] и (CLXXIII) [216]. В качестве радиопротектора описан 2,6-димеркаптонебуларин [217]. Отсутствие радиозащитного действия отмечено у пурин-8-тиона и пиридо[2,3-*d*]имидазолин-2-тиона [135].

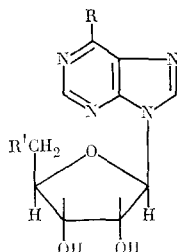


(CLXXII)

R = H, CH₂CH₂OH

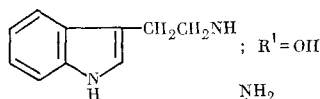


(CLXXIII)



(CLXXIV): R = R' = OH

(CLXXV): R = *n*-HOC₆H₄(CH₂)₂NH,



(CLXXVI): R = NH₂, R' = S⁺(Me)CH₂CH₂CH(NH₂)COO⁻

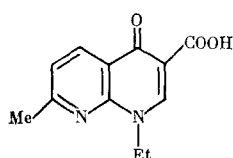
Найдено [218, 219], что инозин (CLXXIV) проявляет невысокую защитную активность, более четко обнаруживающуюся при введении мелким лабораторным животным за несколько дней до облучения. Увеличение выживаемости облученных мышей наблюдалось при профилактическом введении некоторых 6-замещенных аденозинов [220—222]. Наиболее эффективными оказались *n*-оксифенилэтильное и индолил-3-этильное производные (CLXXV). Высказано мнение [221], что РЗЭ веществ этого ряда осуществляется по двум направлениям — путем прямого действия на клеточном уровне и опосредованно благодаря вызываемой ими сердечнососудистой гипоксии. Показано [219, 223], что радиозащитным действием обладают монофосфаты пуриновых нуклеозидов, причем их комбинация с АТФ и серусодержащими радиопротекторами имеет ФИД=2 [223]. Своеобразным подведением итогов работ в этом направлении является обзор, посвященный механизмам радиозащитного действия адениновых соединений [224].

Сообщается [225] об использовании в клинике в качестве радиопротектора при рентгенорадиотерапии S-аденозилметионина (CLXXVI).

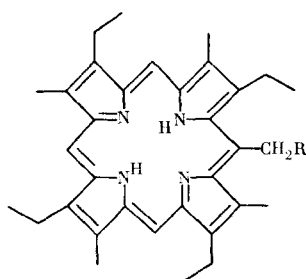
При внутрибрюшинном введении в дозе 6,5 мг/кг за 6—12 ч до облучения, но не непосредственно перед облучением, выраженным защитным действием обладает ингибитор синтеза белков — алкалоид эметин [160]. Также не защищает при введении непосредственно перед облучением, но обеспечивает 80%-ную защиту мышей при введении за 24—48 ч лекарственный препарат метотрексат [178].

Неэффективными оказались производные α-карболина [197]. Сообщается [226] о радиозащитных свойствах налидиксовой кислоты (CLXXVII).

Подробное исследование различных типов синтетических порфиринов и их металлокомплексов показало [227—231], что среди них имеются соединения, обладающие средним РЗЭ. Это прежде всего относится к мезо-производным этиопорфирина-1 (CLXXVIII) и тетраалкиловых эфиров гематопорфирина (CLXXIX).

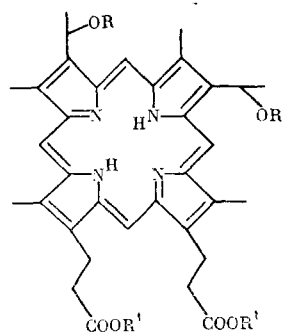


(CLXXVII)



(CLXXVIII)

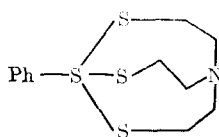
R = NHMe, NMe₂, MeO,
NH(CH₂)₂COOH



(CLXXIX)

R = Alk. R' = H, Alk

Обнаружено [232], что ацетилбензоильное производное полициклического алкалоида аконита по своей радиозащитной активности несколько уступает МЭА и АЭТ. В качестве радиопротектора предложен кремнийсодержащий гетероцикл (CLXXX) [233].



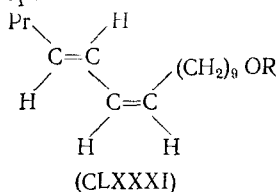
(CLXXX)

Как следует из приведенных данных, среди гетероциклических соединений различной структуры обнаружены вещества с высокой радиозащитной активностью, что свидетельствует о перспективности дальнейшего поиска радиопротекторов в этих рядах.

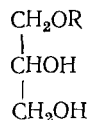
V. СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

В этом разделе будут рассмотрены алифатические, ароматические, жирноароматические, а также некоторые фосфорсодержащие соединения.

Высоким радиозащитным действием обладают изобомбикол и его сложные эфиры (CLXXXI) [234]. На большом количестве больных установлено, что профилактическое введение О-алкилглицеринов (CLXXXII) [235] уменьшает количество больных лучевой болезнью при рентгенорадиотерапии.



(CLXXXI)



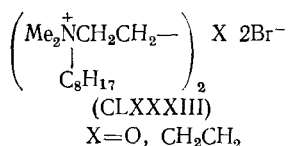
(CLXXXII)

R = C_nH_{2n+1}; n = 7—16

R'NHCHR'CHRCN

(CLXXXIV)

R, R', R'' = H, Alk



(CLXXXIII)

X = O, CH₂CH₂

Из других производных глицерина изучено 16 липидов и фосфолипидов различного строения, однако эффективных протекторов среди них не обнаружено [236]. Также не найдено хороших противолучевых средств среди различных производных аминов, оксаминов и диаминов [21]; исключение составляют обладающие выраженным РЗЭ этилендиамин [21] и четвертичные соли типа (CLXXXIII) [10].

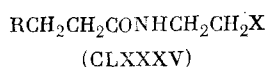
Ацетил-β-метилхолин в дозе 30 мг/кг на мышах имеет ФИД = 1,27 [237].

Сообщается о радиозащитном действии β -аминонитрилов (CLXXXIV) [238, 239].

Продолжают привлекать внимание исследователей производные аминокислот. В частности, показано [240], что аспартаты калия и магния, введенные мышам с пищей, увеличивают выживаемость, стимулируют пролиферацию клеток и дифференциацию в тимусе, селезенке и костном мозге.

Из ряда производных аминокислот — ингибиторов протеазы только антипаин несколько увеличивает выживаемость мышей [24].

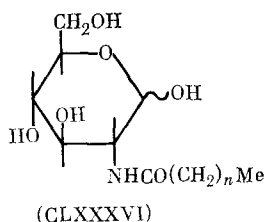
В последние годы тщательно изучается выделенный из природных источников, а впоследствии синтезированный γ -L-глутамилтаурин (литоралон) (CLXXXVa), проявляющий А-витаминоподобную активность [242—250]. Это практически нетоксичное соединение, введенное внутрибрюшинно мышам за 4 дня до облучения в дозе 100 мг/кг, обеспечивает 50%-ную выживаемость животных. Аналогичной активностью обладает γ -аминобутирилтаурин и его фосфорный аналог (CLXXXVб, в) [244—248].



а) $\text{R} = \text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, $\text{X} = \text{SO}_3\text{H}$

б) $\text{R} = \text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{X} = \text{SO}_3\text{H}$

в) $\text{R} = \text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{X} = \text{PO}_3\text{H}_2$

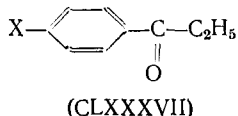


Предложены в качестве радиопротекторов некоторые малотоксичные дисахаридные производные, однако их РЗЭ невелик [251, 252]. Выраженным РЗЭ обладают N-ацилированные D-глюкозамины (CLXXXVI), особенно при $n=8-12$, введенные мышам в дозе 0,05 мкг/кг за 2 дня до облучения [253, 254]. Недостатком этих веществ является то, что они практически нерастворимы в воде.

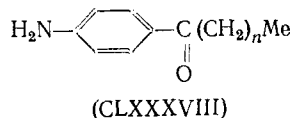
Таким образом, среди алифатических соединений наиболее интересными оказались аминокислотные производные и, в частности, литоралон.

Начиная с 50-х годов делаются попытки использования антиоксидантов для защиты организма от лучевого воздействия. В рассматриваемый период также изучались антиоксиданты фенольного ряда, используемые в пищевой промышленности, в частности 2,6-ди-(трет-бутил)-4-метилфенол [255, 256], однако степень защиты оказалась невысокой.

Продолжалось изучение радиозащитных свойств производных и аналогов *n*-аминопропиофенона (CLXXXVII) [257]. Исследовано влияние заместителей на РЗЭ соединений (CLXXXVII) — (CXC); найдено, что производные анилина (CLXXXVIII), $n=3,4$; (CLXXXIX), $\text{R}=\text{CF}_3$, CN; (CXC), $\text{R}=\text{Me}$, Et, несколько превосходят по активности родоначальный *n*-аминопропиофенон.



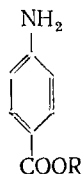
$\text{X}=\text{NH}_2$ (а), NO, NHOH, NO₂, NHMe, NMe₂



$n=0-5$



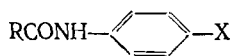
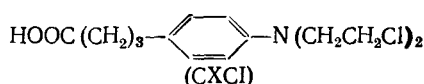
$\text{R}=\text{Alk}$, CF_3 , CN,
алкокси



$\text{R}=\text{H}$, Alk

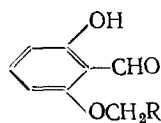
Хлорамбуцил (CXCI) при введении в дозе 12 мг/кг за 72 ч до облучения обеспечивает 65% -ную выживаемость мышей [178].

Исследованные анилиды (CXCII) оказались малоэффективными [258, 259]



(CXCII)

R=Me, X=OH;
R=2-OH-3-NO₂C₆H₃,
X=Cl

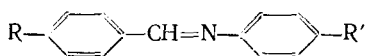


(CXCIII)

R=Ar, CH₂CH₂R'
R'=H, Alk, CH₂COOH

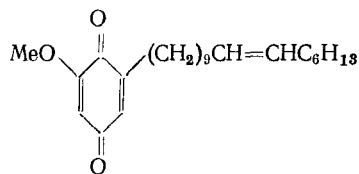
Предложены в качестве радиопротекторов эфиры 2,6-диоксiben-зальдегида (CXCIII) [260].

Изучена радиопротекторная активность ряда азометинов (CXCIV) [261], которые проявили слабую противолучевую активность; при полуэмпирическом расчете методов МО ЛКАО Хюккеля получена хорошая корреляция электронодонорных свойств соединений в РЗЭ [261]. Азо-метины на основе триоксibenзальдегидов оказались более эффектив-ными.

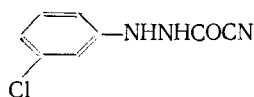


(CXCIV)

R, R'=H, Me, MeO, NO₂, NEt₂



(CXCIV)



(CXCVI)

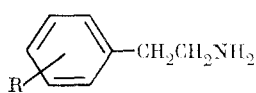
Из производных хинонов в качестве радиопротектора предложен триксинон (CXCIV) [263].

Продолжалось изучение органических производных гидразина: дан-ные о РЗЭ ингибитора энергетического метаболизма — (3-хлорфенил)-гидразинооксоацетонитрила (CXCVI) [264, 265] противоречивы, а ле-карственный препарат фелазин (2-фенилэтилгидразин) малоактивен [155].

Значительное внимание было уделено в рассматриваемый период производным фенилэтиламина (CXCVIIa).

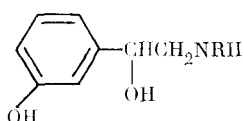
Среди незамещенных по фенильному кольцу производных наиболее активен 1-фенил-2-аминоэтанол [21, 31].

Изучено более 30 *o*-, *m*-, *p*-окси- и *o*-, *m*-, *p*-алкоксифенилэтилами-нов (CXCVII), однако веществ, показывающих выживаемость более 40% облученных мышей, среди них не обнаружено [266]. Замена ами-ногруппы амидной, карбамидной и гидантоиновой уменьшала токсич-ность, но не увеличивала РЗЭ [267].



(CXCVII)

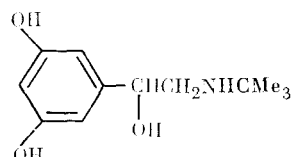
R = H (a), OH, OAlk



(CXCVIII)

a) R = Me

б) R = Et



(CXCIX)

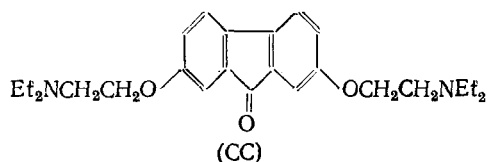
Введение гидроксильной группы в β -положение *m*-оксифенилэтилалкиламина резко повышает радиозащитное действие [21, 268—272]. *N*-Метильное производное (мезатон), а так же как *N*-этильное (фетанол) (СХСVIIIа, б), в малых дозах (25—50 мкмоль/кг) при подкожном (п/к) и в/б-введении мышам проявляют устойчивый РЗЭ при низкой токсичности ($СД_{50}=4,8$ ммоль/кг). Показано, [268, 269], что $ЭД_{50}$ для лево-вращающего *S*-изомера мезатона (СХСVIIIа) почти вдвое ниже, чем для рацемата (8,3 и 13 мкмоль/кг соответственно). Найдено, что *орто*- и особенно *пара*-оксианалоги (СХСVIIIа) менее активны [269, 272]. Понижается уровень защиты при введении в молекулу (СХСVIIIа) дополнительной оксигруппы в положение 4 или 6 бензольного кольца [269, 270]. Замена водорода в аминогруппе на более тяжелые радикалы, например адамантильный [269] или карбамидный [267], приводит к потере РЗЭ.

В то же время упоминается об использовании β -симпатомиметика тербуталина (СХСIX) в качестве радиопротектора при рентгенорадиотерапии опухолей [273].

Этерификация фенольного гидроксила или замещение его на *n*-толуолсульфамидный остаток в (СХСVIIIб) снижает РЗЭ [269]. Неактивным оказался 1- β -нафтил-2-аминоэтанол [182].

Таким образом, производные арилалканолламинов не уступают по РЗЭ аминотиолам и индолилалкиламинам, даже превосходя их по широте действия и низкой оптимальной эффективной дозе [268], однако недостатком этих соединений является резкое и продолжительное повышение кровяного давления [270].

Механизм защиты этими соединениями окончательно не выяснен. Имеются убедительные данные о том, что их действие связано с индуцированной циркуляторной гипоксией [31, 270, 271], однако такие экспериментальные данные, как отсутствие снижения парциального давления O_2 в печени и селезенке при использовании радиозащитных доз мезатона [269], наличие защитного эффекта на клеточном уровне [274, 275] и концентрационное влияние адренолитиков на РЗЭ [276, 277], показывают, что защита этими соединениями может осуществляться непосредственным действием на клетки. По-видимому, радиозащитное действие симпатомиметиков реализуется как по фармакологическому пути (опосредованно), так и на клеточном уровне; в зависимости от структуры радиопротектора соотношение вклада этих путей может меняться.



Известный индуктор интерферона — тилорон (CC) обладает циклическим характером усиления радиорезистентности животных; так, при внутрибрюшинном введении мышам за 15—30 мин до облучения он обладает выраженной РЗЭ, за 3 ч — совсем неэффективен, а за 6 ч защита вновь достигает исходного уровня. Хорошие результаты получены при введении (CC) за 2—3 дня до облучения [215, 273].

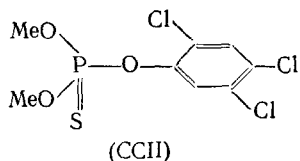
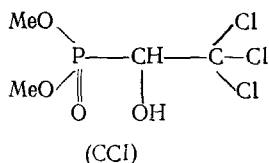
Стероиды самого различного строения были использованы для увеличения радиорезистентности животных (см., например, [178, 279—285]), однако эффективных радиопротекторов среди них не обнаружено, к тому же обычно эти соединения вводились животным неоднократно в течение достаточно продолжительного времени.

Продолжают привлекать внимание радиобиологов различные витамины, однако их защитный эффект, как правило, не превышает 30—40% выживаемости [286—292].

Заслуживают внимания результаты изучения на мышах радиопротекторного действия витаминов группы К (убихиноны), которые оказывали действие при внутрибрюшинном введении за 10 ч до облучения

[292], а также установление высоких ФИД в опытах на эритроцитах кролика при действии рибофлавина (ФИД=4,0), витамина В₁₂ (ФИД=3,6), а также цитохрома с (ФИД=4,7) [291].

Найдено, что небольшое радиозащитное действие оказывает пенициллин [293].



Подробно изучена радиозащитная активность фосфорорганических соединений — хлорофоса (CCI) и трихлорметафоса (CCII), которые при внутрибрюшинном способе введения за 3 ч до облучения защищают крыс (ФИД=1,18 и 1,42 соответственно) [294—299]. Более высокий РЗЭ проявляют эти вещества в комбинации с дианаболом и МЭА [297].

Таким образом, среди ароматических и других рассмотренных выше соединений привлекают внимание производные фенилалканоломинов, обладающие высоким РЗЭ и большой широтой терапевтического действия.

Подводя итоги, можно сделать некоторые выводы. Число публикаций, посвященных поиску профилактических радиозащитных средств, несколько увеличилось, однако количество изученных веществ (в расчете на год) несколько уменьшилось, это в первую очередь относится к соединениям аминотиольной структуры. Обнаружен новый класс высокоэффективных радиопротекторов — производные арилалканоломинов. Значительно возрос удельный вес гетероциклических соединений в качестве потенциальных радиозащитных средств. Показано, что производные тиазолидинов не являются уникальными среди гетероциклических соединений, как это казалось ранее; примерно такой же активностью обладают дитиоланы и оксазолидины. Обнаружены и другие высокоэффективные соединения, например хромены и производные оротовой кислоты.

Впервые можно с уверенностью говорить о возможности практического использования радиопротекторов. Это подтверждают данные клинического изучения одновременно нескольких препаратов — гаммафоса, меприна, 5-тио-*D*-глюкозы, тербуталиина — для профилактики лучевого поражения при рентгенорадиотерапии рака.

Особенно интенсивных поисков новых радиопротекторов в ближайшие годы следует ожидать среди гетероциклических соединений, арилалканоломинов и аминотиольных производных, содержащих функциональные группы. Этому будут способствовать данные, полученные в последние годы о высоком РЗЭ некоторых веществ и о связи строения и действия в различных рядах органических соединений.

* * *

В период подготовки рукописи в печать появилось несколько сообщений по поиску радиозащитных веществ. В качестве радиопротекторов изучены соли аденозин-5'-монофосфата с МЭА и цистамином [300—303]; малоактивным оказался *N*-адамантоилмеркаптоэтиламин [304]. Среди *S*-2-тиазолиновых [305] и *S*-2-фурфуриловых [306] производных МЭА последние показали высокий РЗЭ; замена аминогруппы на амидиновую или гуанидиновую не приводит к повышению активности [306]. Не обнаружено эффективных веществ в ряду *N*-адамантильных производных гаммафоса и его аналогов [304]. Найдено, что среди замещенных по атому азота арилоксилалкильными и арилалкильными группами производных (XXXV) и (XLVI) наибольшей активностью обладает *S*-2-[4-(3-метил-5-метоксифенокс)бутиламино] этилтиосерная кислота [307].

Для клинического изучения при рентгенорадиотерапии рака рекомендован описанный выше препарат адетурон [301, 303, 308]. Адамантильные и адамантоильные производные АЭТ оказались малоактивными [304]. В отличие от приведенных выше данных по связи строения с действием, сообщается о корреляции периода радиозащитного действия 2-фенил- и 2-м-бромфенилтиазолидинов с их метаболизмом [309]. Показано, что соли галоидалкилизотиурония обладают умеренным РЗЭ [310].

Обращают на себя внимание результаты по изучению радиопротекторной активности диэтилдитиокарбамата натрия: в опытах на мышах при в/б-введении его за 30 и 120 мин до облучения в дозе 1000 мг/кг достигнут ФИД 1,5—1,6 (от этого вещества Бак [311] в дозе 335 мг/кг получил 40% защиту); диэтилдитиокарбамат натрия рекомендован для клинического изучения при рентгенорадиотерапии [312—314].

Высокоэффективные радиопротекторы найдены среди азотсодержащих ароматических гетероциклических соединений, содержащих меркаптофункцию в боковой цепи. Наибольшей активностью обладают 2-меркаптометилпиридин и соответствующий тиофосфат, им несколько уступают N-окиси, пиазин-2-илметилтиофосфорная кислота; все изомеры меркаптопиридина [315].

Изучены радиозащитные свойства 2-фурил- и 2-пиранилалкилсульфидов [316]. Среди ряда производных пиридазина и пиридазиндиона-3,6 эффективных радиопротекторов не обнаружено [317]. Получены и изучены более активные, чем мексамин соли мексамина с аденозин-5'-фосфатами [318]. Показано, что слабой защитной активностью обладает 1-β-оксиэтил-5-нитро-2-фенацилтиобензимидазол [319] и некоторые изученные производные ксантина, аденина, 8-азааденина, 2-тио-8-азааденина [320].

Среди других би- и трициклических азотсодержащих гетероциклов ряда хинолина [321] и азапина [322] высокий РЗЭ показали производные тетрагидро-1Н-пиридо [3, 2-в]азепина и -[2,3-в]азепинона [322]. Опубликованы результаты первичного отбора в ряду синтетических порфиринов — производных дейтеропорфирина IX, мезопорфирина IX и II, этиопорфирина I и II и копропорфирина I, всего 77 соединений [323].

Интересные результаты получены при изучении в качестве радиопротекторов серусодержащих сахаров [324]. Так, 6-тио-D-фруктоза (СД₅₀ 17,5 г/кг), будучи введенная крысам в дозе 500 мг/кг в/б за 30 или 120 мин до облучения, обеспечивала 100%-ную выживаемость животных при полной гибели в контроле. Защитный эффект сохраняется и при введении за 6 ч до облучения [324].

Среди других веществ природного происхождения радиопротекторная активность обнаружена у тетрапептида тафтсина [325], полипептида меллитина [326], а также у природного простагландина Е₂ и его синтетического аналога 1,6-диметилпростагландина Е₂ [327].

В ряду ароматических аминов — производных о-толуидина веществ с радиозащитным действием обнаружить не удалось [322]. Сообщается [328] о выраженной радиозащитной активности некоторых антигельминных препаратов: 3,5-дибром-N-[4-хлор-3-(4-хлорбензоил)фенил]-2-оксibenзамида (теталида)- и 3,5-диiod-N-[4-хлор-3-(2,5-диметилбензоил)фенил]-2-оксibenзамида, однако эти данные нуждаются в проверке, так как соединения вводились животным в растворе диметилсульфоксида, который сам обладает радиопротекторным действием.

В дополнение к материалу обзора приводятся ссылки на работы, посвященные изучению радиозащитного действия убихинонов [329], витамина В₁₂ и фолиевой кислоты [330], N-замещенных 1-м-оксифенил-2-аминоэтанолов [331] и нитрилов коричных и гидрокоричных кислот [332].

ЛИТЕРАТУРА

1. Суворов Н. Н., Шацков В. С. Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1975.
2. Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1979.
3. Беленькая И. Л., Славачевская Н. М., Стрельников Ю. Е., Просыпкина А. П. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 10, с. 25.
4. Fatome M. Radioprotection, 1981, v. 16, p. 113.
5. Kuna P. Vojen Zdrav. Listy, 1978, v. 47, p. 237.
6. Phillips T. L. Cancer Clin. Trial, 1980, v. 3, p. 165.
7. Klayman D. L., Copeland E. S. In: Kirk — Othmer Encycl. Chem. Technol., 3rd Ed. v. 19, New York: John Wiley and Sons, p. 801.
8. Яшунский В. Г. Успехи химии, 1975, т. 44, с. 531.
9. Mesnard D., Miginiac L., Fatome M., Laval J. D., Seitenac-Roumanou H., Lion C. Europ. J. Med. Chem., Chim. Ther., 1980, v. 15, p. 247.
10. Владимиров В. Г., Парфенов А. И., Стрельников Ю. Е., Славачевская Н. М. Радиобиология, 1977, т. 17, с. 593.
11. Китаева В. Г., Воронина Н. М., Латош Н. И., Лапин Б. Н., Мамина В. П. В кн.: Органический синтез и биологическая активность. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 42.
12. Славачевская Н. М., Ценова Н. С., Стрельников Ю. Е., Беленькая И. А. Хим.-фарм. ж., 1979, т. 13, № 6, с. 33.
13. Shinoda M., Ohta S., Hino T., Chiba M., Akaboshi S. J. Pharm. Soc. Japan, 1973, v. 93, № 1, p. 25.
14. Piper J. R., Rose L. M., Johnston T. P., Grenan M. M. J. Med. Chem., 1975, v. 18, p. 803.
15. Яп. заявка 77 46080 (1977); С. А., 1977, v. 87, 102183.
16. Piper J. R., Rose L. M., Laseter A. G., Grenan M. M. J. Med. Chem., 1974, v. 17, p. 1119.
17. Авт. свид. СССР 313430: (1976); Бюл. изобр., 1976, т. 53, № 2, с. 182.
18. Владимиров В. Г., Костюковский Я. Л., Славачевская Н. М., Стрельников Ю. Е. Радиобиология: 1974, т. 14, с. 415.
19. Agnihotri P. G., Trivedi J. P. J. Ind. Chem. Soc., 1977, v. 54, p. 1186.
20. Piper J. R., Rose L. M., Johnston T. P., Grenan M. M. J. Med. Chem., 1979, v. 22, p. 631.
21. Shinoda M., Ohta S., Takagi Y. J. Pharm. Soc. Japan, 1977, v. 97, p. 1117.
22. Li Z., Wu Y., Ni C., Zhu Y. Huaxue Xuebao, 1981, v. 39, p. 439; С. А., 1982, v. 96, 122152.
23. Hart R. W., Gibson R. E., Chapman J. D., Reuvers A. P. J. Med. Chem., 1975, v. 18, p. 323.
24. Griffith R. K. Diss. Abstr. Int. B, 1977, v. 38, p. 2195.
25. Пантев Т., Георгиева Р., Минкова М. Рентг. и радиол. (НРБ), 1981, т. 20, с. 43.
26. Bitny-Szlachto S. Acta Pol. Pharm., 1972, v. 29, p. 153.
27. Foye W. O., Lowe Y. H., Lanzillo J. J. J. Pharm. Sci., 1976, v. 65, p. 1247.
28. Foye W. O., Karkaria M. M., Parson W. H. Ibid., 1980, v. 69, p. 84.
29. Пат. Японии 5147710 (1976); РЖХим, 1977, 160109.
30. Wilson R. M., Buchanan D. N. Gov. Rep. Announce Index, 1975, v. 75, p. 39; С. А., 1975, v. 83, 97093.
31. Shinoda M., Onoda M., Sato K., Nemoto K., Kamogawa A. J. Pharm. Soc. Japan, 1978, v. 98, p. 1512.
32. Пантев Т., Георгиева Р. Фармация (НРБ), 1979, т. 29, № 2, с. 1.
33. Авт. свид. НРБ 26073 (1979); РЖХим., 1980, 9059.
34. Srivastava P. K., Field L., Grenan M. M. J. Med. Chem., 1975, v. 18, p. 798.
35. Takagi Y., Ishii N., Ide I., Akaboshi S. Chem. Pharm. Bull., 1973, v. 21, p. 2722.
36. Uoji K., Ikegami S., Akaboshi S. Ibid., 1974, v. 22, p. 1918.
37. Brown D. Q., Graham W., Pittock J. Rad. Res., 1982, v. 91, p. 398.
38. Mendiondo O. A., Connor A. M., Grigsby P. Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys., 1982, v. 8, p. 553.
39. Brown D. Q., Pittock J. W., Rubinstein J. S. Ibid., 1982, v. 8, p. 565.
40. Yuhas J. M. Ibid., 1982, v. 8, p. 513.
41. Tanaka Y. J. Rad. Res., 1980, v. 21, p. 86.
42. Grant G. A., Sowa W., Licht B. A., Leach K. Gov. Rep. Announce Index, 1981, v. 81, p. 2005; С. А., 1981, v. 95, 73159.
43. Tong Z. S., Du Y. X. Acta Pharm. Sinica, 1981, v. 16, p. 302; С. А., 1982, v. 96, 6137.
44. Ковтун В. Ю., Титов Б. А. В кн.: Теоретические основы противолучевой защиты и принципы изыскания новых радиопротекторов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1980, с. 11.
45. Hu B., Li H., Song X., Li S., Xue P., Dong Q., Yu X. Zhonghua Fanyshe Yixue Yu Fanghu Zashi, 1982, v. 2, № 3, p. 33; С. А., 1983, v. 98, 54004.
46. Свердлов А. Г., Грачев С. А., Бондарев Г. Н., Богатырев А. В., Никонорова Н. Г., Тимошенко С. И., Калмыкова Г. И., Красноякая Г. И. Радиобиология, 1980, т. 20, с. 75.
47. Титов Б. А., Жеребченко П. Г., Крашенинникова Е. А., Ковтун В. Ю., Тере-

- хов А. В., Знаменский В. В., Калистратов Г. В., Яшунский В. Г. Хим.-фарм. ж., 1979, т. 13, № 1, с. 26.
48. Некрасова И. В., Мандругин А. А., Гинцбург Э. И., Тарасенко А. Г., Федосеев В. М., Граевский Э. Я. Радиобиология, 1974, т. 14, с. 215.
 49. Тарасенко А. Г., Мандругин А. А., Федосеев В. М., Некрасова И. В., Гинцбург Э. И. В кн.: Механизмы природной и модифицированной радиочувствительности, в. 3. М.: МГУ, 1977, с. 58, 66.
 50. Мандругин А. А., Константинова М. М., Некрасова И. В., Тарасенко А. Г. Радиобиология, 1977, т. 17, с. 590.
 51. Федосеев В. М. В кн.: Вопросы современной радиационной фармакологии. М.: Наука, 1980, с. 10.
 52. Граевский Э. Я., Янушевская М. И., Мандругин А. А., Некрасова И. В., Буеверова Э. И., Брагина Е. В., Хомутов С. М., Федосеев В. М. Радиобиология, 1980, т. 20, с. 752.
 53. Shinoda M., Ohta S., Takagi Y., Akaboshi S. J. Pharm. Soc. Japan, 1974, v. 94, p. 1419.
 54. Пантев Т., Николов И., Бокова Н. В. I Радиобиологическая конференция социалистических стран. Варна, 1974, с. 13; РЖРадиобиология, 1975, 470493.
 55. Николов И., Рогозкин В., Пантев Т., Чертков К., Диковенко Е. Рентг. и радиол. (НРБ), 1976, т. 15, с. 149.
 56. Николов И., Дацов Э., Пантев Т. Там же, 1977, т. 16, с. 215.
 57. Пантев Т., Баев И. Там же, 1973, т. 12, с. 241.
 58. Пантев Т. Научни трудове — научноизслед. ин-т по радиобиол. и радиацион. хиг. (НРБ), 1975, т. 5, с. 49, 57, 67.
 59. Пучкова С. М., Яковлев В. Г. В кн.: Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 60.
 60. Terol A., Fernandez J. P., Robbe Y., Chapat J. P., Granger R., Fatome M., Andrieu L., Sentenac-Roumanou H. Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther., 1978, v. 13, p. 149.
 61. Пучкова С. М., Яковлев В. Г., Орлов А. М., Смолин М. Д. См. [59], с. 63.
 62. Пучкова С. М., Яковлев В. Г. см. [44], с. 12.
 63. Kulkarni V. M., Grampurohit D. A., Tipnis H. P. Ind. J. Exp. Biol., 1976, v. 14, p. 362.
 64. Farmer P. S., Leung C. C., Foreman P. J. In: VII Int. Congr. of Chemotherapie. Prague, 1971, p. 835.
 65. Terol A., Fernandez J. P., Robbe Y., Chapat J. P., Granger R., Sentenac-Roumanou H. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1978, v. 13, p. 153.
 66. Robbe Y., Fernandez J. P., Dubief R., Chapat J. P., Sentenac-Roumanou H., Fatome M., Laval J. D., Subra G. Ibid., 1982, v. 17, p. 235.
 67. Vos O., Budke L., Fatome M., Van Hooideonk C. Int. J. Radiat. Biol., 1981, v. 39, p. 291.
 68. Новосельцева С. Д., Ярцев Е. И., Яковлев В. Г., Орлов А. М., Логинова Г. Н., Огородникова В. В. Радиобиология, 1977, т. 17, с. 115.
 69. Fernandez J. P., Robbe Y., Chapat J. P., Granger R., Fatome M., Laval J. D., Sentenac-Roumanou H. Farmaco, Ed. Sci., 1981, v. 36, p. 740.
 70. Salge J., Cazes A., Bouchaut M., Fatome M., Sentenac-Roumanou H., Lion C. Europ. J. Med. Chem., Chim. Ther., 1982, v. 17, p. 433.
 71. Millar J. L. Cancer Treat. Rep., 1976, v. 60, p. 409.
 72. Tipnis H. P., Kulkarni V. M. Experientia, 1976, v. 23, Suppl., p. 171.
 73. Kulkarni V. M. Ind. J. Chem., Sect. B, 1976, v. 14, p. 190.
 74. Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А., Постовский И. Я., Голомолзин Б. В. см. [44], с. 6, 18.
 75. Крутовских Г. Н., Русанов А. М., Горнаева Г. Ф., Вартамян Л. П., Колесова М. В. Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 4, с. 48.
 76. Крутовских Г. Н., Колесова М. В., Русанов А. М., Вартамян Л. П., Шагоян М. Г. Там же, 1975, т. 9, № 4, с. 21.
 77. Малкина Р. М., Яковлев В. Г., Орлов А. М., Смолин М. Д. см. [59], с. 67.
 78. Трегубенко И. П., Голомолзин Б. В., Постовский И. Я., Филякова В. И., Тарахтий Э. А. см. [11], с. 3, 11.
 79. Крутовских Г. Н., Горнаева Г. Ф., Кривожейко К. М., Гиршович М. З., Вартамян Л. П., Ельцов А. В. Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 2, с. 58.
 80. Srivastava P. K., Field L. J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 428.
 81. Henery-Logan K. P., Abdou-Sabet S. J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 916.
 82. Kornet M. J., Daniels R. J. Pharm. Sci., 1979, v. 68, p. 1331.
 83. Kornet M. J., Daniels R. J. Heterocycl. Chem., 1980, v. 17, p. 1465.
 84. Fernandez-Bolanos J., Saenz B. L. J., Rodrigues C. B. An. quim. Real. soc. esp. fis. y quim., 1974, v. 70, № 1, p. 88.
 85. Furukawa S., Wells F. V., Casette R. N. J. Heterocycl. Chem., 1978, v. 15, p. 1431.
 86. Nobuhiko J., Toshio K., Yoshinari T., Sanya A. Chem. Pharm. Bull., 1974, v. 22, p. 409.
 87. Tylecki J., Kalinowska-Torz J., Musial E., Naciewicz-Anjedani H., Senczuk L., Skwarski D., Sobolewski H. Acta Pol. Pharm., 1977, v. 34, p. 358.
 88. Tylecki J., Kalinowska-Torz J., Seczyk L., Skwarski D. Pr. Komis. farm. PTPN, 1977, v. 12, p. 17, 33.
 89. Hishimura A., Hashimoto M., Konno K., Ohta Y., Tahara S., Nishimura H. Z. Naturforsch., 1980, B. 35, S. 726.
 90. Федосеева В. М., Петрунькин В. Ю., Портнягина В. О. Фармацевтический ж., 1978, № 2, с. 59.

91. *Santha A., Varteresz V., Mandi E., Nador K., Zarand P.* In: *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. v. 2, Baltimore: Univ. Park Press, 1972, p. 843.
92. *Sugahara T., Horikawa M., Hikita M., Nagata H.* *Experientia*, 1977, v. 27, Suppl., p. 53.
93. Пат. Японии 5534143 (1980); РЖХим., 1981, 7013.
94. Пат. Японии 5537551 (1980); РЖХим., 1981, 809.
95. *Mandi E., Santha A., Benko G.* In: *VIII Congress of the Society of Hungarian Radiologists and XII Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology*. Budapest, 1976, p. 90.
96. *Santha A., Mandi E., Benko G.* *Ibid.*, p. 126.
97. *Пантев Т. П., Топалова С. П., Исаков И. Л.* *Фармакология и токсикология*, 1981, т. 44, с. 476.
98. Авт. свид. НРБ 26440 (1979); 1980, 808.
99. *Tylecki J., Kalinowska-Torz J., Musial E., Naciewicz-Anjedani H., Senczuk L., Skwar-ski D.* *Ann. Pharm.*, 1977, v. 13, p. 139.
100. *Tylecki J., Naciewicz-Anjedani H.* *Pr. Komis. farm. PTPN*, 1977, v. 12, p. 39.
101. *Tylecki J., Osinska Z.* *Ibid.*, p. 11.
102. *Masata S., Ohta S., Takagi Y., Akaboshi S.* *J. Pharm. Soc. Japan*, 1974, v. 94, p. 1419.
103. *Костюковский Я. Л., Славачевская Н. М., Бельская И. А., Владимиров В. Г.* *Ж. прикл. химии*, 1976, т. 49, с. 695.
104. *Изможеров Н. А., Айнбиндер Н. Е., Филаретов А. Н., Гириш Г. В., Гилев Ю. В., Изможера Е. Л.* *Радиобиология*, 1975, т. 15, с. 923.
105. *Ohta S., Shinoda M.* *J. Pharm. Soc. Japan*, 1982, v. 102, p. 774.
106. *Кожевников В. В., Суетина Г. Н., Афонина Т. Д., Мизрах Л. И.* *Изв. Естественного ин-та ПГУ*, 1974, т. 15, № 2, с. 99, 114, 119.
107. *Ильющенок Т. Ю., Фригидова Л. М., Завьялов Ю. В., Верховский Ю. Г., Жербин Е. А., Шадурский К. С., Мизрах Л. И., Полонская Л. Ю.* *Фармакология и токсикология*, 1976, т. 39, с. 191.
108. *Завьялов Ю. В., Яковлев Н. Д.* Там же, 1980, т. 43, с. 212.
109. *Голощапова Ж. А.* *См.* [59], с. 71.
110. *Голощапова Ж. А., Тужилкова Т. Н., Мизрах Л. И.* *см.* [44], с. 14.
111. *Голощапова Ж. А., Тужилкова Т. Н., Мизрах Л. И.* *Радиобиология*, 1981, т. 21, с. 521.
112. *Barnes J. H., Fatome M., Esslemont G. F., Andrieu L., Bargy E.* *Europ. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1975, v. 10, p. 619.
113. *Caravel J. P., Duc C. L.* *Farmaco, Ed. Prat.*, 1981, v. 36, p. 49.
114. *Chu C. Y., Hies N. L., Coviello D. A.* *J. Pharm. Sci.*, 1974, v. 63, p. 1786.
115. *Prasad G. C., Hasan S. S., Pandey S. N., Mazumdar S., Singh P. M.* *Acta Radiol. Oncol., Radiat. Phys. Biol.*, 1978, v. 17, p. 510.
116. *Hasan S. S., Singh P. M., Pandey S. N., Prasad G. C.* *J. Nucl. Med. Allied Sci.*, 1980, v. 23, № 3—4, p. 135.
117. *Hasan S. S., Mazumdar S., Singh P. M., Pandey S. N.* *Nuklearmedizin*, 1981, B. 20, № 2, S. 82.
118. Авт. свид. СССР 432138 (1975); *Бюл. изобр.*, 1974, № 22.
119. *Tylecki J., Golus B.* *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1973, v. 25, p. 259.
120. *Кожокару А. Ф., Алексеева Л. В., Акоев И. Г.* *Радиобиология*, 1982, т. 22, с. 545.
121. Заявка ФРГ DE 3111770 (1982); *C. A.*, 1983, v. 98, 8174.
122. *Schuman V., Song C. W., Levitt S. H.* *Rad. Res.*, 1981, v. 87, p. 463.
123. *Schuman V., Levitt S. H., Song C. W.* *Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys.*, 1982, v. 8, p. 589.
124. *Magdon E., Schroeder E.* *Stud. Biophys.*, 1982, B. 89, S. 151.
125. *Bowman G. T., Field L. J.* *Org. Chem.*, 1982, v. 47, p. 222.
126. *Tylecki J., Strzecznyk M.* *Porn. rpech. med.*, 1978(1979), № 2, p. 251.
127. *Kozak J., Kronrad L., Dienstbier Z.* *Strahlentherapie*, 1975, B. 150, S. 539.
128. *Kozak J., Kronrad L., Dienstbier Z.* *Ibid.*, 1976, B. 151, S. 84.
129. *Абдуллаев Г. Б., Мехтиев М. А., Рагимов Р. Н., Теплякова Г. В., Ахмедли К. М., Бейбутов Ш. М., Бабаев Р. А., Алиева Н. Б.* В кн. *Селев в биологии*, т. 2. Баку: Элм, 1976, с. 3.
130. *Ахмедов И. М., Гасанов Ф. Г., Курбатов С. Б.* *Доклады АН АзССР*, 1978, т. 34, № 2, с. 54.
131. Заявка ФРГ 2847064 (1980); *C. A.*, 1980, v. 93, 231084.
132. *Jeng J. C., McCarthy K. F., Chirigos M. A., Weiss J. F.* *Experientia*, 1981, v. 38, p. 132.
133. *Gessel W. D., Laukel H., Braun R., Werner T., Bicker U.* *Exp. Pathol.*, 1981, v. 20, p. 105.
134. *Афонина Т. Д., Изможеров Н. А., Поповских А. С., Новицкая Н. Н.* В кн.: *Биологическое действие продуктов органического синтеза и природных соединений*. Пермь: ПГУ, 1978, с. 72, 79, 82.
135. *Foye W. O., Kauffman J. M., Lanzillo J. J., La Sala E. F.* *J. Pharm. Sci.*, 1975, v. 64, p. 1371.
136. *Bargagna A., Schenone P., Versace P., Mallarini G.* *Pharmacol. Res. Commun.*, 1973, v. 5, p. 389.
137. *Versace P., Bargagna A., Bignardi G., Scielzo G.* *Ibid.*, 1976, v. 8, p. 435.
138. *Zhu Y. Q., Ghen F. X., Li Z. Y., Wu Y. Z.* *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1980, v. 15, № 11, p. 656; *C. A.*, 1981, v. 95, 115347.

139. Breunsbach J., Dvorak K. Strahlentherapie, 1974, B. 148, S. 298.
140. Hassenstein E., Müller R., Reinhard H. J. Ibid., 1978, B. 154, S. 554.
141. Fernandez J. P., Grassy G., Terol A., Robbe Y., Chapat J. P., Granger R., Sentenac-Roumanou H. Europ. J. Med. Chem., Chim. Ther., 1978, v. 13, p. 245.
142. Fernandez J. P., Terol A., Robbe Y., Chapat J., Granger R., Andrieu L., Fatome M., Sentenac-Roumanou H. Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 1978, v. 38, № 2, p. 147.
143. Ильюченко Т. К., Фригидова Л. М., Шадурский К. С. Фармакология и токсикология, 1980, т. 43, с. 725.
144. Чирков Ю. Ю., Гвахария В. О., Кудряшов Ю. В., Семененко М. Н., Федосеев В. М., см. [49], с. 96.
145. Постовский И. Я., Новикова А. П., Сидорова Л. П., Чечулина Л. А., Трегубенко И. П. см. [11], с. 35.
146. Новикова А. П., Сидорова Л. П., Чечулина Л. А., Постовский И. Я., Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А. см. [51], с. 31.
147. Новикова А. И., Постовский И. Я., Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А., Пучкова С. М. см. [44], с. 20.
148. Новикова А. П., Постовский И. Я., Пучкова С. М., Чечулина Л. А., Тужилкова Т. Н. Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 6, с. 46.
149. Пучкова С. М., Новикова А. П. См. [44], с. 3.
150. Mourret A., Agnius-Delord C., Martinet C. C. R. Acad. Sci., 1974, v. 279D, p. 1963.
151. Скворцова Г. Г., Ильюченко Т. Ю., Абрамова Н. Д., Фригидова Л. М., Шадурский К. С., Тетерина Л. Ф., Тржцинская Б. В. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 2, с. 82.
152. Wright A., Neff R. D., O'Connor R. Rad. Res., 1976, v. 67, p. 641.
153. Nishimura H., Nishimura A., Tahara S., Mizutani J. J. Rad. Res. (Tokyo), 1979, v. 20, p. 29.
154. Пискарев А. В., Нестеренко В. С. Бюлл. эксп. биол. мед., 1975, т. 80, № 7, с. 58.
155. Пискарев А. В., Нестеренко В. С. Радиобиология, 1974, т. 14, с. 418.
156. Крутовских Г. Н., Колесова М. Б., Русанов А. М., Вартамян Л. П. Хим.-фарм. ж., 1975, т. 9, № 9, с. 26.
157. Ермакова М. И., Воронин Л. Н., Тарахтий Э. А., Лапин Б. Н. см. [11], с. 47.
158. Малкина Р. М., Китаева В. Г., Латош Н. И. см. [44], с. 17.
159. Ильюченко Т. Ю., Хоменко А. И., Фригидова Л. М., Лепехин В. П., Верховский Ю. Г., Жербин Е. А., Шадурский К. С., Тюкавкина Н. А., Лаптева К. И., Конькова В. В. Фармакология и токсикология, 1975, т. 38, с. 607.
160. Weissberg J. B., Fischer J. J. Rad. Res., 1981, v. 88, p. 597.
161. Ильюченко Т. Ю., Романчук М. Н., Звонко А. М., Тищенко И. Г., Станишевский Л. С., Фригидова Л. М., Завьялов Ю. В., Шадурский К. С., Березовская З. Б., Захаревский А. С., Миклевиц А. В. Хим.-фарм. ж., 1978, т. 12, № 5, с. 40.
162. Foye O. W., Lee Y. J., Shah K. A., Kauffman J. M. J. Pharm. Sci., 1978, v. 67, p. 962.
163. Архипова Г. В., Булакова Е. Б. Радиобиология, 1974, т. 14, с. 828.
164. Smith R. A., Calkins J., Maruyama Y. Radiology, 1974, v. 111, p. 733.
165. Постовский И. Я., Новикова А. П., Чечулина Л. А., Любомудрова Л. Н. см. [11], с. 24.
166. Тарахтий Э. А., Семенов Д. И. см. [59], с. 37, 42.
167. Chen F. X., Wu Y. Z., Zhu Y. Q., Li Z. Y. Acta Pharmaceutica Sinica, 1980, v. 15, № 8, p. 482; C. A., 1981, v. 94, 175018.
168. Zhu Y. Q., Wu Y. Z., Li Z. Y. Ibid., 1980, v. 15, № 10, p. 603; C. A., 1981, v. 94, 156844.
169. Takagi Y., Shikata M., Akaboshi S. J. Rad. Res. (Tokyo), 1974, v. 15, p. 116.
170. Ильюченко Т. Ю., Фригидова Л. М., Шадурский К. С., Лепехин В. П., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. Фармакология и токсикология, 1979, т. 42, с. 643.
171. Ильюченко Т. Ю., Фригидова Л. М., Шадурский К. С., Лепехин В. П., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. Там же, 1980, т. 43, с. 103.
172. Tylecki J., Skwariski D., Musial E. M., Otta H. Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1975, v. 27, p. 451.
173. Ильюченко Т. Ю., Фригидова Л. М., Шадурский К. С., Нерозина Н. М., Игнатова Л. А. Фармакология и токсикология, 1978, т. 41, с. 494.
174. Изможеров Н. А., Суетина Г. Н., Изможерова Е. Л. Изв. Ест. Ин-та ПГУ, 1974, т. 15, № 2, с. 84.
175. Кучюкская Т. А., Новикова А. С., Изможеров Н. А., Погорелов А. С. В кн.: Химия органических соединений азота. Пермь: ПГУ, 1981, с. 110.
176. Афонина Т. Д., Изможеров Н. А., Кокоулина Н. П. В кн.: Изучение биологического действия новых продуктов органического синтеза и природных соединений. Пермь: ПГУ, 1981, с. 7.
177. Кожокару А. Ф., Алексеева Л. В., Заславский Ю. А., Кочкин Д. А., Кудрявцева А. А., Акоева И. Г. Радиобиология, 1981, т. 21, с. 784.
178. Millar J. L., Blackett N. M., Hudspeth B. N. Cell Tissue Kinetic, 1978, v. 11, p. 543.
179. Fatome M., Andrieu L., Laval J. D., Clavel J. M., Blanco L., Guillaumet J., Rene L., Royer R. Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 1977, v. 12, p. 383.
180. Чиликин Л. Г., Горелова Н. В., Шварц Г. Я., Суворов Н. Н. Хим.-фарм. ж., 1979, т. 13, № 4, с. 48.
181. Балабушевич А. Г., Яреско Н. С., Суворов Н. Н., Васин М. В. Труды Моск. хим.-технол. ин-та им. Д. И. Менделеева, 1977, т. 94, с. 20.
182. Васин М. В., Антипов В. В., Суворов Н. Н., Морозовская И. М., Ильина Г. Н. Радиобиология, 1974, т. 14, с. 242.

183. Суворов Н. Н., Виноград Л. Х., Васин М. В., Минаева В. С. Химия гетероцикл. соед., 1973, с. 1505.
184. Суворов Н. Н., Виноград Л. Х., Лаврищева Л. Н., Бондаренко Е. М., Васин М. В., Горелова Н. В. Труды Моск. хим.-технол. ин-та им. Д. И. Менделеева, 1977, т. 94, с. 9.
185. Shinoda M., Ohta S., Hino T., Akaboshi S. J. Pharm. Soc. Japan., 1974, v. 94, p. 1620.
186. Bitny-Szlachto S., Kwiek S., Piotrowska H., Serafin B., Wijroch-Matacz K. Acta Pol. Pharm., 1977, v. 34, p. 527.
187. Жеребченко П. Г., Красных И. Г., Мурашева В. С., Суворов Н. Н., Сорокина Н. П., Машковский М. Д., Арутюнян Г. С., Вигдорчик М. М. Авт. свид. СССР 708019 (1978); Бюл. изобр., 1978, № 16, с. 78.
188. Изможеров Н. А., Айнбиндер Н. Е., Филаретов А. Н., Изможерова Е. Л. Радиобиология, 1976, т. 16, с. 917.
189. Andrieu L., Fatome M., Granger R., Robbe Y., Terol A. Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 1974, v. 9, p. 453.
190. Ильюченко Т. Ю., Кост А. Н., Фригидова Л. М., Верховский Ю. Г., Голубева Г. А., Островский М. К., Юдин Л. Г. В кн.: Химия и фармакология индолных соединений. Кишинев: Штиинца, 1975, с. 81.
191. Tylecki J., Osinska Z., Naciewicz-Anjedani H. Acta Pol. Pharm., 1974, v. 31, p. 169.
192. Liu D. C., Charlton C., Demenge P., Delord C. A. Farmaco Ed. Sci., 1978, v. 33, p. 516.
193. Terol A., Robbe Y., Fernandez J. P., Chapat J. P., Granger R., Fatome M., Andrieu L. Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 1975, v. 35, № 4, p. 339.
194. Владимиров В. Г., Стрельников Ю. Е., Беленькая И. А., Костюковский Я. Л., Цепова Н. С. Радиобиология, 1974, т. 14, с. 607.
195. Владимиров В. Г., Стрельников Ю. Е., Беленькая И. А., Костюковский Я. Л., Цепова Н. С. Радиобиология, 1974, т. 14, с. 766.
196. Славачевская Н. М., Беленькая И. А., Цепова Н. С., Левоческая Е. И., Красильников И. И. Хим.-фарм. ж., 1976, т. 10, № 3, с. 53.
197. Владимиров В. Г., Чигарева Н. Г., Беленькая И. А., Стрельников Ю. Е. Радиобиология, 1977, т. 17, с. 828.
198. Владимиров В. Г., Чигарева Н. Г. Там же, 1979, т. 19, с. 172.
199. Пятовская Н. Н., Брумберг И. Е. Там же, 1982, т. 22, с. 183.
200. Fatome M., Andrieu L., Laval G. D., Royer R., Rene L. Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 1976, v. 11, p. 81.
201. Brückner V. Strahlentherapie, 1973, B. 145, S. 731.
202. Baran T., Lazar M. I., Vasileu I., Grigorescu E., Nistor C. In: The 11nd National Conference of biophysics, Bucharest; 1976, p. 74.
203. Parmer N. S., Ghosh M. N. Ind. J. Exp. Biol., 1977, v. 15, p. 311.
204. Пат. Румынии 62021 (1976); С. А., 1978, v. 89, 100350.
205. Заявка Франции 2456747 (1980); РЖХим., 1981, 50241.
206. Agarwal O. P., Nagaratnam A. Toxicol., 1981, v. 19, p. 201.
207. Ильюченко Т. Ю., Шадурский К. С., Фригидова Л. М., Лепехин В. П., Завьялов Ю. В., Авасенко И. Г., Скворцова Г. Г., Андриянков М. А., Ким Д. Г. Фармакология и токсикология, 1979, т. 42, с. 396.
208. Tylecki J., Skwarski D., Mankowska E. Pr. Komis. farm. PTPN, 1977, v. 12, p. 27.
209. Tylecki J., Senczuk L., Rankowska B. Ibid., 1977, v. 12, p. 3.
210. Senczuk L., Sobolewski H., Rzemyskowska Z. Acta Pol. Pharm., 1979, v. 36, p. 557.
211. Tylecki J., Kalinowska-Torz J., Janowska B. Ibid., 1974, v. 31, p. 463.
212. Tylecki J., Senczuk L., Popiel D. Pr. Komis. farm. PTPN, 1975, v. 11, p. 101.
213. Fatome M., Geudefroy A., Laval J. D., Andrieu L., Sentenac-Routanoui H. Europ. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1977, v. 12, p. 93.
214. Postescu D., Mustea I. Stud. biophys., 1974, B. 43, S. 233.
215. Talas M., Szolgay E. Arch. Virol., 1978, v. 56, p. 309.
216. Крыловских Г. Н., Русанов А. М., Горнаева Г. Ф., Муравич-Александр Х. Л., Горелик Ю. Я., Вартанян Л. П. Радиобиология, 1975, т. 15, с. 543.
217. Заявка Японии 7546695 (1975); С. А. v. 83, 97865.
218. Соколов И. К., Каплан Е. Я. Хим.-фарм. ж., 1980, т. 14, № 1, с. 40.
219. Weissberg J. B., Fischer J. J. Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys., 1981, v. 7, p. 365.
220. Asakura H., Lee K., Ikegami S., и др. J. Rad. Res. (Tokyo), 1974, v. 15, p. 19.
221. Shikita M., Takagi Y., Hatano F., Akaboshi S. Chem. and Pharm. Bull., 1974, v. 22, p. 1410.
222. Yang M. S., Ho S. T., Lee K. K. J. Taiwan Pharm. Ass., 1978, v. 30, № 2, p. 121; С. А., 1980, v. 92, 140506.
223. Grant G. A., Barlow J. A., Leach K. E. Strahlentherapie, 1976, B. 152, S. 285.
224. Кошеченко Н. Н. Биол. науки, 1982, № 3, с. 5.
225. Molteni F., Scaglione P. Gazz. Med. Ital., 1978, v. 137, p. 303.
226. Беловская Л. Н., Филипович И. В., Знаменский В. В., Терехов А. В., Жеребченко П. Г., и др. Докл. АН СССР, 1980, т. 250, с. 1259.
227. Тужилкова Т. Н., Пучкова С. М., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В., Яшунский В. Г. Радиобиология, 1977, т. 17, с. 259.
228. Тужилкова Т. Н., Пучкова С. М., Голощапова Ж. А., Малкина Р. М., Кириллова Г. В., Яшунский В. Г., Пономарев Г. В. Там же, 1978, т. 18, с. 842.
229. Тужилкова Т. Н., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В., Яшунский В. Г. см. [59], с. 76.

230. Ярцев Е. И., Пономарев Г. В., Новосельцева С. Д., Кириллова Г. В., см. [44], с. 5.
231. Ярцев Е. И., Новосельцева С. Д., Арабей С. М., Шкирман С. Ф., Кириллова Г. В., Пономарев Г. В. см. [44], с. 62.
232. Moon P. S., J. Korean. Nucl. Soc., 1973, v. 5, № 2, p. 83; С. А., 1974, v. 80, 22582.
233. Авт. свид. СССР 509049 (1977); Бюл. изобр., 1977, № 9.
234. Li Z. Y., Wu Y. Z., Tang Q. M. Acta Pharmaceutica Sinica, 1981, v. 16, № 1, p. 73; С. А., 1981, v. 95, 219727.
235. Brohult A., Brohult J., Brohult S. Experientia, 1973, B. 29, № 1, S. 81.
236. Туманян М. А., Дуплищева А. П., Синилова Н. Г., Серебренникова Г. А., Клыков В. Н., Митрофанова Т. К. Радиобиология, Радиотерапия (Берлин), 1981, т. 22, с. 324.
237. Kwiek S., Bitny-Szlachto S. Acta Pol. Pharm., 1979, v. 39, p. 227.
238. Percarpio B., Fischer J. J. Radiology, 1976, v. 121, p. 737.
239. Бабаев Р. А., Ахмедов Р. М., Мехтиева С. И., Кулиев Т. А., Джабаров М. И. Радиобиология, 1980, т. 20, с. 750.
240. Pospisil M., Netikola J., Pipalova J., Mikeska J. Folia Biol., 1980, v. 26, p. 53.
241. Palladino M. A., Galton J. E., Troll W., Thorbecke G. J. Int. J. Rad. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med., 1982, v. 41, p. 183.
242. Пат. Венгрии 16232 (1979); С. А., 1979, v. 91, 193638.
243. Заявка ФРГ 2719351 (1977); С. А., 1978, v. 88, 121709.
244. Пат. США 4218404 (1980); С. А., 1980, v. 93, 239933.
245. Пат. Австралии 508792 (1980); С. А., 1981, v. 94, 102857.
246. Пат. США 4226884 (1980); С. А., 1981, v. 94, 52912.
247. Заявка ФРГ 3011274 (1980); С. А., 1981, v. 94, 52965.
248. Benkő G., Feuer L., Horvath G. Radiat. and Environ. Biophys., 1980, v. 17, p. 331.
249. Gulyas J., Sebestyen F., Furka A., Feuer L., Dido G. Ann. Univ. sci. Budapest., Sec. chim., 1980, v. 16, p. 41.
250. Feuer L., Benkő G. Acta Radiol. Oncol. Radiat. Phys. Biol., 1981, v. 20, p. 319.
251. Заявка Японии 7748626 (1977); С. А., 1978, v. 88, 65992.
252. Заявка Японии 7751032 (1977); С. А., 1978, v. 88, 65991.
253. Заявка ФРГ 2708667 (1978); С. А., 1978, v. 89, 215719.
254. Пат. США 4323561 (1982); С. А., 1982, v. 96, 210944.
255. Clapp N. K., Satterfield L. C. Rad. Res., 1975, v. 64, p. 388.
256. Ben-Hur E., Green M., Prager A., Rosenthal J., Riklis E. J. Rad. Res. (Tokyo), 1981, v. 22, p. 250.
257. Fitzgerald T. J., Doull J., Dejeo F. G. J. Med. Chem., 1974, v. 17, p. 900.
258. Пат. США 3929879 (1975); С. А., 1976, v. 84, 135331.
259. Allain P., Chaleil D., Larra F. C. R. Soc. Biol., 1975, v. 169, p. 511.
260. Заявка Великобритании 2053218 (1981); РЖХим., 1981, 22067.
261. Холоденко Д. Р., Гартман Г. А., и др. см. [176], с. 9.
262. Лапин Б. Н., Расина Л. Н., Новикова Л. П. см. [11], с. 29.
263. Wang S., Liu R., Li D., Li W. Tainjin Medicine (Tainjin), 1981, v. 9, № 5, p. 300; С. А., v. 97, 51901.
264. Laval F., Little J. R. Rad. Res., 1977, v. 71, p. 571.
265. Navetan J. Int. J. Rad. Biol., 1980, v. 37, p. 201.
266. Ильющенок Т. Ю., Столярчук А. А., Шадуцкий К. С., Фригидова Л. М., Данильчук В. В., Березовская З. Б., Шингарова И. Д., Яшунский В. Г. Фармакология и токсикология, 1976, т. 39, с. 600.
267. Ильющенок Т. Ю., Шадуцкий К. С., Рогожин С. В., Яшунский В. Г., Фригидова Л. М., Бутаева В. И., Давидович Ю. А. Радиобиология, 1982, т. 22, с. 269.
268. Кулинский В. И., Яшунский В. Г. Бюлл. экспер. биол. мед., 1979, т. 87, с. 232.
269. Кулинский В. И., Яшунский В. Г., Алпатова Т. В., Румянцева Н. П. см. [44], с. 53.
270. Prewitt R. L., Musacchia X. J. Int. J. Radiat. Biol., 1975, v. 27, p. 181.
271. Капитонова Г. В., Калистратов Г. В., Титов Б. А., Алпатова Т. В., Жеребченко П. Г., Яшунский В. Г. В кн.: Модификация лучевых поражений. М.: Наука, 1981, с. 49.
272. Жеребченко П. Г. В кн.: Пределы модифицируемости лучевого поражения. М.: Атомиздат, 1978, с. 134.
273. Sinesi M. S. Dissertation: Chemoradioprotection of the Rat parotid Gland by the Beta-sympathomimetic Agonist, Terbutaline, 1981; Diss. Abstr. Int. B, 1982, v. 42, p. 3151.
274. Ярцев Е. И., Кулинский В. И., Новосельцева С. Д., Яшунский В. Г. Радиобиология, 1979, т. 19, с. 229.
275. Кулинский В. И., Лобынцев К. С., Кривенко Э. Д. Там же, 1978, т. 18, с. 848.
276. Граевский Э. Я., Соболев А. С., Смирнова И. Б., Чирков Ю. Ю., Донцова Г. В., Граевская Е. Э. Там же, 1981, т. 21, с. 688.
277. Кулинский В. И., Яшунский В. Г. Там же, 1978, т. 18, с. 667.
278. Чертков К. С., Талош М., и др. Там же, 1979, т. 19, с. 455.
279. Sevcik J., Wilhelm J., Sonka J. Experientia, 1977, B. 33, S. 1534.
280. Sevcik J., Wilhelm J., Sonka J. Sbornik Lekarsky, 1977, v. 79, № 7-8, p. 252.
281. Yamagishi M., Niki T., Hiraoka A., Uchino H. Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., 1979, v. 57, p. 112.
282. Ibrahim H. A., Othman A. B. E. S., Mohamed M. M. Egypt J. Physiol. Sci., 1980, v. 7, № 2, p. 95.
283. Marci E. Rev. Roum. Biol., Ser. Biol. Anim., 1981, v. 26, № 1, p. 63.
284. Бенке Д., Бодо-Секейхидине К., Шанта А. Военно-медиц. ж., 1982, № 2, с. 65.

285. Xu X. R., Zhou J., Wen J. S., Tao Z. Q., Kang A. L., Huang J. X., Yang H. H., Zhou P. Q. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1980, v. 15, p. 648; C. A., 1981, v. 95, 969.
286. Перепелкин С. Р., Егорова Н. Д., Коваленко В. А., Демин В. И. *Радиобиология*, 1976, т. 16, с. 722.
287. Перепелкин С. Р., Егорова Н. Д., Кацитадзе В. А. Там же, 1977, т. 17, с. 794.
288. Szinivasan V., Weiss J. F. *Rad. Res.*, 1981, v. 87, p. 385.
289. Перепелкин С. Р., Егорова Н. Д., Кацитадзе В. А. *Гигиена и санитария*, 1977, № 10, с. 96.
290. Заславский Ю. А. В кн.: Биология и научно-технический прогресс. Пущино: Наука, 1974, с. 303.
291. Fernandez M., Rojo I., Tomicic I., Toha J. *Rad. Eff. Letters*, 1982, v. 68, № 3, p. 93.
292. Кожокару А. Ф., Заславский Ю. А., Алексеева Л. В., Акоев Н. Г. *Радиобиология*, 1982, т. 22, с. 693.
293. Dey S. K., Manna G. K. *Natl. Acad. Sci. Letters (India)*, 1981, v. 4, № 1, p. 45.
294. Wisniewski K., Panek R., Szymanski A., Killar M., Daniluk J. *Strahlentherapie*, 1973, B. 145, S. 178.
295. Panek R., Wisniewski K., Sarosiek W. и др. *Ibid.*, 1973, B. 145, S. 187.
296. Wisniewski K., Zawadzka E., Kocmierska-Grodzka D. *Ibid.*, 1974, B. 148, S. 107.
297. Panek R., Mackowcack J., Sarosiek W., Szymanski A., Wisniewski K. *Ibid.*, 1974, B. 148, S. 116.
298. Kocmierska-Grodzka D. *Ibid.*, 1976, B. 151, S. 278.
299. Kocmierska-Grodzka D. *Ibid.*, 1977, B. 153, S. 837.
300. Авт. свид. НРБ 19395 (1978).
301. Авт. свид. НРБ 33072 (1982); РЖХим., 1984, 140142.
302. Георгиева Р., Маринова Ц. Проблемы на рентген. и радиобиол., 1982, т. 3, с. 39.
303. Пантев Т., Топалова С., Минкова М., Георгиева Г. Там же, 1983, т. 4, с. 22.
304. Знаменский В. В., Ковтун В. Ю., Терехов А. В., Титов Б. А., Плехотник В. М., Яшунский В. Г. *Хим.-фарм. ж.*, 1983, т. 17, № 10, с. 1192.
305. Заявка Японии 5764684 (1982); РЖХим., 1984, 13095.
306. Чигарова Н. Г., Стрельников Ю. Е., и др. *Радиобиология*, 1983, т. 23, № 6, с. 816.
307. Li M. *Chin. J. Radiol. Med. and Protect.*, 1982, v. 2, № 6, p. 44.
308. Николов И., Пантев Т. Проблемы на рентген. и радиобиол., 1981, т. 2, с. 13.
309. Fernandez J. P., Robbe Y., Chapat J. P., Chanal J. L., Genin M., Sentenac-Roumanou H., Fatome M. *J. Med. Chem.*, 1983, v. 26, № 9, p. 1317.
310. Лыс Я. И., Стоев С. В., Мандругин А. А., Семененко М. И., Деев Л. И., Федосеев В. М. В кн.: Проблемы природной и модифицированной радиочувствительности, М.: Наука, 1983, с. 134.
311. Bacq Z. M., Herve A., Fischer P. *Bull. Acad. Roy. Med. Belgique*, 1953, v. 18, p. 226.
312. Evans R. G., Engel C. R., Wheatley C. L., Nielsen J. R., Ciborowski L. J. *F. Rad. Res.*, 1983, v. 94, № 3, p. 638.
313. Ciborowski L. J., Evans R. G. *Ibid.*, 1983, v. 94, № 3, p. 638.
314. Evans R. G., Engel C. R., Wheatley C. L., Nielsen J. R., Ciborowski L. J. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.*, 1983, v. 9, № 11, p. 1635.
315. Barnes J. H., Fatome M., Esslemont G. F., Christopher C. E. L. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 1983, v. 18, № 6, p. 515.
316. Заявка Японии 56-100777 (1981); РЖХим., 1983, 24081.
317. Бекетов В. П., Грухманов А. К., Субботина Л. С., Знаменский В. В., Титов Б. А., Жеребенко П. Г., Евдаков В. П. *Радиобиология*, 1983, т. 23, № 6, с. 813.
318. Авт. свид. НРБ 33357 (1983); РЖХим., 1984, 110176.
319. Красовский А. Н., Роман А. Б., Клюев Н. А., Калмазан Т. И., Сорока И. И., Клюев С. М. *Химия природ. соедин.*, 1982, № 6, с. 774.
320. Горнаева Г. Ф., Крутовских Г. Н., Вартанян Л. П., Колесова М. Б., Александр Х. Л. *Фармакология и токсикология*, 1983, т. 46, № 5, с. 104.
321. Шабунова В. П., Сергеева Ж. Ф., Ахвледиани Р. Н., Васильев А. М., Горелова Н. В., Суворов Н. Н. *Хим.-фарм. ж.*, 1978, т. 12, № 6, с. 53.
322. Gansser C., Marcot B., Viel C., Fatome M., Laval J. D. *Ann. Pharm. Fr.*, 1983, v. 41, № 5, p. 465.
323. Строганова Л. Т., Тужилкова Т. Н. В кн.: Материалы III Всесоюз. конф. по химии и биохимии порфиринов. Самарканд, 1983, с. 116.
324. Пат. США 4420489 (1983); C. A., 1984, v. 100, 117256.
325. Вальдман А. В., Ратников В. И., Макарова Н. В., Козловская М. М. *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 1983, т. 95, № 5, с. 34.
326. Ильюченко Т. Ю., Вятчанников Н. К., Синка А. Я., Фригидова Л. М., Лепехин В. П., Шадурский К. С. *Фармакология и токсикология*, 1974, т. 37, № 3, с. 367.
327. Hanson W. R., Thomas C. *Rad. Res.*, 1983, v. 96, № 2, p. 393.
328. Кожокару А. Ф., Гъбев Е. Е. В препринте: Изучение молекулярного механизма действия некоторых фирменных и новосинтезированных фациолоцидов на искусственные и биологические мембраны. Пущино, 1983, с. 24.
329. Ильюченко Т. Ю., Шадурский К. С., Самохвалов Г. И., Обольникова Е. А. *Фармакология и токсикология*, 1983, т. 46, № 6, с. 63.
330. Lai Y., Fang Y., Wang R., Cao W. *Yingyang Xuebao*, 1982, v. 4, № 2, p. 145; C. A., 1983, v. 99, 18834.
331. Алпатов Т. В., Кулинский В. И., Яшунский В. Г. *Хим.-фарм. ж.*, 1983, т. 17, № 8, с. 922.
332. Большакова С. А., Голощапова Ж. А., Тужилкова Т. Н., Гребенюк А. Д., Мякишев В. М. Там же, 1983, т. 17, № 7, с. 795.