

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

*Кандидат медицинских наук И. Д. НЕКЛЕСОВА*

Из химического института Казанского филиала АН СССР  
(директор — академик А. Е. Арбузов)

Ценные свойства вновь синтезированных химических соединений длительное время остаются очень часто нераспознанными. Примером может служить тетраэтилпирофосфат, физиологическая активность которого была обнаружена много лет спустя после его синтеза.

В 1931 году А. Е. и Б. А. Арбузовы впервые получили в чистом виде тетраэтилпирофосфат и тетраэтилмонопирирофосфат (фосарбин). Работая с предосторожностями, принятыми в химикоорганических лабораториях, исследователи не заметили токсических свойств соединения [2].

Однако, токсичность фосфорорганических соединений, более летучих, чем тетраэтилпирофосфат, была обнаружена в химических лабораториях авторами этих соединений.

Первое описание картины отравления фосфорорганическими соединениями было дано Lange и Kueger в 1932 г., которые писали, что через несколько минут после вдыхания паров алкилэфиров монофторфосфорной кислоты наступают резкое удушье, помутнение сознания и явления ослепления [36].

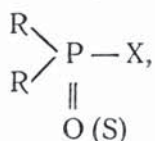
Позднее картину отравления алкилфторфосфатами описали Mc Combie и Saunders, Mazur и Bodansky, которые испытывали действие паров данных соединений на людях, добровольно согласившихся подвергнуть себя подобным испытаниям. Уже пятиминутное пребывание людей в атмосфере, содержащей  $1 \cdot 10^{-6}$  диизопропилфторфосфата, вызывало удушье, расстройство зрения и ряд диспептических нарушений [38, 39].

Токсические свойства фосфорорганических соединений привлекли к себе внимание. Возникла мысль о применении их для защиты растений, в качестве лекарственных средств, боевых отравляющих веществ нервно-паралитического действия.

С 1934 г. в Германии в лаборатории Шрадера было начато систематическое изучение физиологической активности фосфорорганических соединений. Шрадер ставил перед собой цель — найти инсектицидные соединения, взамен дорогостоящих никотина и анабазина. В его лаборатории изучались токсические свойства фосфорорганических соединений по отношению к вредным насекомым, растениям и теплокровным животным в зависимости от изменений химической структуры.

В результате исследований более тысячи фосфорорганических соединений были найдены высокоэффективные инсектициды, а также сделан вывод, что все эфиры фосфорной, фосфиновой и тиофосфи-

новой кислот, обладающие инсектицидными свойствами, имеют общую формулу:



где R — алкил-, алкилокси- или алкиламиногруппы, прочно связанные с центральным атомом фосфора, а X — остаток органической или неорганической кислоты [42, 43].

Уже первые исследователи обратили внимание на чрезвычайную универсальность действия фосфорорганических соединений. Такие соединения, как тетраэтилпирофосфат, фосарбин, тетраэтилдитиопирофосфат, НИУИФ-100, оказались активными по отношению к самым разнообразным видам как позвоночных, так и беспозвоночных животных. Обратил на себя внимание тот факт, что внешние симптомы отравления насекомых и позвоночных животных напоминают те, которые вызываются эзеринем. К этому времени было известно, что токсическое и фармакологическое действие эзерина обусловлено его способностью подавлять фермент — холинэстеразу.

Возникла мысль исследовать антихолинэстеразные свойства фосфорорганических соединений, которые и были обнаружены Gross'ом в 1938 г. [43].

Из огромного фактического материала советских и зарубежных исследователей следует, что фосфорорганические соединения уже в ничтожных количествах (порядка  $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-9}$  М) способны подавлять холинэстеразу [1, 8, 14, 16, 25, 26, 28, 35, 41].

Так как холинэстеразы распространены во всем животном царстве и подавление их на 90—80% несовместимо с жизнью, то становится понятной универсальность действия фосфорорганических соединений.

Холинэстеразы находятся во всех органах и тканях животных, нервная ткань особенно богата ими. Физиологическая роль энзима заключается в ферментативном гидролизе ацетилхолина. Для нормального осуществления ацетилхолинового обмена необходим определенный уровень активности холинэстеразы.

В настоящее время накоплено большое количество фактов, доказывающих, что главная причина биологического действия фосфорорганических соединений зависит от их способности подавлять активность холинэстераз.

Самым первым признаком отравления высших животных, в том числе и человека, предшествующим видимым симптомам, является подавление активности ложной и истинной холинэстеразы. По мере подавления активности фермента на 60—70% начинают появляться первые симптомы отравления как результат подавления холинэстераз в различных областях тела. Происходит возбуждение холинореактивных систем организма, что может выражаться в бронхоспазме, резкой перистальтике кишечника, рвоте, миозе, падении кровяного давления и редком пульсе, непроизвольном моче- и каловыделении, резкой саливации, мышечной слабости, потере координации движений, резких тоническо-клонических судорогах. Смерть следует от остановки дыхания [3, 7, 8, 13, 14, 22, 26—35].

Фосфорорганические соединения обладают сравнительно поливалентным угнетающим действием в отношении ряда ферментов; но холинэстеразы наиболее чувствительны [41]. Получены данные, говорящие о наличии прямого холиномиметического действия фосфор-

органических соединений [17, 18]. Однако, удельный вес подобного действия мал по сравнению с антихолинэстеразным.

В настоящее время считают, что реакция подавления холинэстеразы под действием фосфорорганических соединений заключается в фосфорилировании фермента.

Под действием холинэстеразы происходит гидролиз ингибитора с образованием фосфорилированной холинэстеразы и соответствующей органической или неорганической кислоты. Комплекс холинэстераза — ингибитор прочный, и холинэстераза на длительное время выключается, нарушается ацетилхолиновый обмен.

Антихолинэстеразная активность фосфорорганических соединений *in vitro* в основном зависит от быстроты фосфорилирования фермента и от прочности комплекса фермент — ингибитор [23—25, 28, 29, 32, 41, 44, 45]. Но в организме животного создаются несравненно более сложные взаимоотношения, в силу чего фармакологический эффект различных антихолинэстераз может быть различным и даже избирательным.

Действие того или иного лекарственного препарата зависит от его способности проникать в различные клеточные структуры. Известно, что те соединения, которые лучше растворимы в липоидах, легче проникают в нервную ткань, в силу чего центральное действие подобных соединений выражено сильнее.

В лаборатории М. Я. Михельсона показано, что фосфорорганические антихолинэстеразы, содержащие серу, при переводе серы из двухвалентной, незаряженной, в трехвалентную, несущую на себе положительный заряд, теряют центральное действие, в то время как периферическое влияние резко усиливается.

Например: при метилсульфометилировании изосистокса уменьшаются центральное и резко усиливается периферическое действие [6]:



Особое значение имеет предпочтение ингибитора тому или иному типу холинэстеразы. Избирательное действие на истинную, ложную холинэстеразы, а также на алиэстеразы возможно использовать для создания препаратов с избирательной токсичностью.

В частности, блокирование алиэстераз для высших животных проходит бессимптомно, в то время как ряд патогенных микроорганизмов и опухолевые клетки гибнут при подавлении фермента [40].

Устойчивость соединения к энзиматическому гидролизу ароматическими эстеразами, фосфатазами, а также к неэнзиматическому гидролизу может в значительной степени повлиять на активность соединения.

Большое значение имеет выведение неизмененных фосфорорганических соединений почками. Одной из причин относительной нечув-

ствительности теплокровных животных к диптерексу является быстрое разрушение и быстрое выведение последнего из организма [32].

Большое значение имеет ферментативное превращение соединения в живом организме.

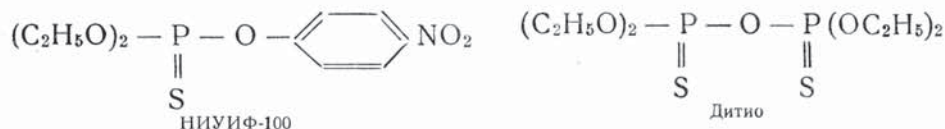
Избирательность действия диптерекса по отношению к комнатным мухам объясняется повышенной способностью мух, по сравнению с другими животными, производить дегидрохлорирование, в результате которого токсичность соединения резко возрастает [41].

Фосфорорганические соединения могут быть применены в различных областях и с самыми разнообразными целями.

В сельском хозяйстве их можно использовать для защиты растений от целого ряда вредителей сельскохозяйственных культур, для оздоровления пастбищ и уничтожения эндопаразитов домашних животных:

Такие соединения, как НИУИФ-100, дитио, октаметил, меркаптофос, М-74, являются весьма эффективными инсектицидами.

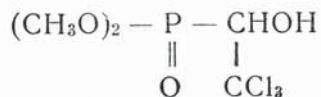
Препараты НИУИФ-100 и дитио чрезвычайно универсальны.



Они убивают различные виды тли, цитрусовую пульвинарию, грушевую медяницу, вредную черепашку, жуков, гусениц, клещей, виноградную филлоксеру, чайную моль, комаров. Препарат „дитио“ убивает также таких опасных карантинных вредителей, как японскую восковую ложнощитовку и колорадского картофельного жука.

Дитио находит себе применение и в ветеринарной практике в борьбе с пресноводными моллюсками и пастбищными клещами, переносчиками гемоспоридиоза лошадей и фасциолеза сельскохозяйственных животных [5, 20]. Данное соединение в минимальных концентрациях поражает малярийных комаров, их личинок и куколок, является активным средством для уничтожения постельных клопов [4].

Среди фосфорорганических соединений получено соединение, обладающее избирательной активностью против комнатных мух:

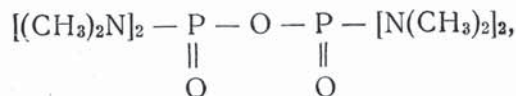


— диптерекс.

Применение 0,005% водного раствора этого соединения приводит к гибели мух через 10—15 минут.

Малая токсичность диптерекса для теплокровных животных позволяет применять его как антигельминтное средство в ветеринарии и в борьбе с оводами, причиняющими огромный ущерб животноводческим хозяйствам, особенно оленеводческим.

Препарат октаметил



широко испытанный в субтропической зоне Грузии, Узбекистана и Таджикистана, длительно защищает от вредных насекомых лимоны,

мандарины, чай, хурму, благородный лавр, тутовые деревья и хлопчатник [6, 11, 12, 15].

Одновременно данное соединение является прекрасным средством для борьбы с грызунами. В настоящее время проводятся полевые испытания октаметила противочумным алма-атинским институтом, с целью уничтожения грызунов, являющихся резервуаром чумы.

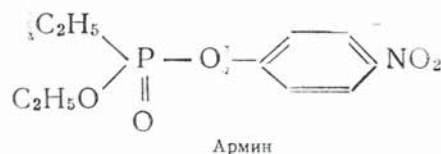
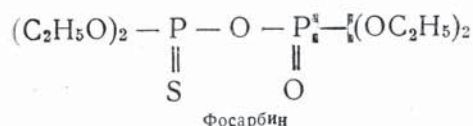
Октаметил употребляется и как лекарственное средство. В литературе имеются указания о применении его в борьбе с миастенией.

Применение фосфорорганических соединений в медицине в настоящее время основано на их антихолинэстеразном действии. Теоретически применение их возможно при всех патологических состояниях, протекающих с ослаблением ацетилхолинового обмена.

Не исключена возможность, что при дальнейшем изучении будет использован и прямой холиномиметический эффект фосфорорганических соединений.

В 1946 г. в Англии Leopold и Comroe предложили диизопропилфторфосфат как миотическое и антиглаукоматозное средство [37].

В Советском Союзе хорошие результаты получены от применения фосфакола и наших оригинальных советских препаратов — фосарбина, синтезированного А. Е. и Б. А. Арбузовыми, фармакологически изученного В. Н. Архангельским, Л. Л. Устименко, З. М. Осиповой и армина, синтезированного А. И. Разумовым и фармакологически изученного М. А. Алуф [1, 10, 19, 21].



Армин — также хорошее лекарственное средство для родоускорения (Л. В. Чугунова). Каким путем оказалось возможным использовать армин для этой цели?

Действие антихолинэстеразных веществ при введении их в человеческий организм может распространяться на все холинэргические структуры живого организма. Однако оно будет выражено сильнее там, где холинэргические структуры функционируют сильнее. Во время родов особенно сильно тонизированы те холинэргические структуры, которые участвуют в регуляции родового акта. Поэтому именно они могут в период родов оказаться самыми чувствительными к веществам, тормозящим холинэстеразу, и возбуждаются от таких доз, которые еще не действуют на другие холинэргические системы организма.

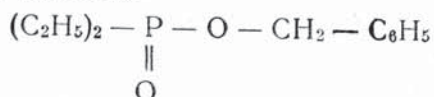
Фосарбин, по предложению С. В. Аничкова, был испытан для лечения экспериментальных периферических травматических параличей и параличей, вызываемых вирусом полиомиелита. Получены хорошие результаты. Работа в данном направлении продолжается [9].

За последние 4 года было обнаружено, что фосфорорганические соединения обладают способностью подавлять алиэстеразы. Открылась новая возможность применения фосфорорганических соединений в борьбе с туберкулезом, злокачественными опухолями, так как туберкулезная палочка и опухолевые клетки гибнут при выключении алиэстераз. Эти работы, начатые Mendel, проводятся у нас в Советском Союзе под руководством М. Я. Михельсона. Предполагается испытать в клинике те соединения, к которым алиэстеразы более чувствительны, чем холинэстеразы. Подобное соединение при введе-

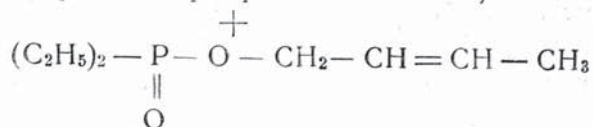
нии в человеческий организм в тех минимальных дозах, в которых оно вызывает подавление алиэстераз, не способно будет подавить холинэстеразы человека и оказать на него вредное действие.

Среди соединений, синтезированных под руководством А. И. Разумова и М. И. Кабачника, найдены такие, применение которых с этой целью, возможно, окажется перспективным.

Под руководством А. И. Разумова синтезированы производные диалкилфосфиновой кислоты:



— бензиловый эфир диэтилфосфиновой кислоты;



— кротиловый эфир диэтилфосфиновой кислоты, которые обладают антибактериальными свойствами и малотоксичны для теплокровных (И. В. Заиконникова, С. М. Вясева).

По заключению Харьковского научно-исследовательского института глазных болезней, бензиловый эфир диэтилфосфиновой кислоты оказался в 40 раз активнее альбуцида и не вызывает ощущения жжения глаза, которое имеет место при употреблении альбуцида.

Соединения подобного строения оказались активными против ряда кожных грибков (микроспории и трихофитии). Они оказались эффективными при лечении грибковых заболеваний кожи, которые, как известно, трудно поддаются лечению (исследования клиники ГИДУВа).

Соединения типа октаметила могут быть использованы там, где необходимо оживить работу желудочно-кишечного тракта, повысить его тонус (атония кишечника, атонические запоры). Октаметил не вызывает спазма кишечника даже в больших дозах, что делает его применение для этих целей удобным.

За последнее время получен ряд фактов, свидетельствующих о влиянии фосфорорганических соединений на функцию коры головного мозга, именно: под действием фосфорорганических соединений в соответствующей дозе возможно стимулировать психическую деятельность (облегчается образование условных рефлексов, усиливается дифференцировочное и угасательное торможение). Данное свойство фосфорорганических соединений возможно использовать для лечения психических заболеваний, в клинике нервных болезней [13].

Фосфорорганические соединения используются в фармакологических лабораториях для получения экспериментальных моделей того или иного заболевания, чтобы затем на этой модели изучить лечебный эффект вновь полученных соединений. Одновременно это помогает изучению патогенетической картины самого заболевания (бронхиальная астма, эпилепсия).

Таким образом, область применения фосфорорганических соединений постепенно увеличивается. Успешное использование их возможно лишь при тесном содружестве химиков-синтетиков, биохимиков, биологов и врачей.

Вновь синтезированные фосфорорганические соединения должны быть исследованы всесторонне большим коллективом биологов различных специальностей, чтобы их ценные свойства были использованы для блага человечества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. А. Алуф. Фармакология и токсикология, 18, 2, 21—27 (1955).
2. А. Е. Арбузов и Б. А. Арбузов. Журнал органической химии, 2, 315, 1932.
3. В. С. Бурый. Химия и применение фосфорорганических соединений. Москва. Изд. АН СССР, 464—476 (1957).
4. М. И. Волкова. Там же, 420—430.
5. В. А. Евдокимов. Там же, 431—437.
6. С. А. Журавская. Там же, 464—475.
7. Э. В. Зеймаль, М. Я. Михельсон, Р. С. Рыболовлев. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Ленинград, 424—441 (1957).
8. Ю. С. Каган. Химия и применение фосфорорганических соединений. Москва. Изд. АН СССР, 384—496 (1957).
9. М. М. Ленкевич. Там же, 344—356.
10. А. В. Мещерякова. Труды Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Изд. АН СССР, 2, 189—193 (1954).
11. П. И. Митрофанов. Труды Казанского филиала АН СССР, серия химических наук, 2, 57—62 (1956).
12. П. И. Митрофанов. Химия и применение фосфорорганических соединений. Москва. Изд. АН СССР, 450—458 (1957).
13. М. Я. Михельсон. Там же, 285—300.
14. И. Д. Неклесова и М. А. Кудрина. Труды Казанского филиала АН СССР, серия химических наук, 2, 79—103 (1956).
15. Е. А. Покровский и П. И. Митрофанов. Органические инсектоfungициды. Москва, Госхимиздат, 75—81 (1955).
16. А. И. Разумов, С. А. Мухачева, И. В. Заиконникова. Химия и применение фосфорорганических соединений. Москва. Изд. АН СССР, 205—212 (1957).
17. И. В. Семенов. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Ленинград, 237—243 (1957).
18. Т. М. Турпаев и Т. Г. Путинцев. Фармакология и токсикология, 2, 22—28 (1957).
19. Л. Л. Устименко. Вестник офтальмологии, 2, 11—17 (1956).
20. С. В. Фуникова. Химия и применение фосфорорганических соединений. Москва. Изд. АН СССР, 511—513 (1957).
21. И. М. Шарапов. Фармакология и токсикология, 14, 3, 32—36 (1951).
22. Б. Б. Шугаев. Химия и применение фосфорорганических соединений. Москва. Изд. АН СССР, 301—312 (1957).
23. W. N. Aldridge and A. N. Dayison. Biochem. J. 55, 5, 763—765 (1953).
24. W. N. Aldridge. Chem. a Indust. 17, 473—476 (1954).
25. K. B. Augustinsson a. Nachmanson. J. Biol. Chem., 179, 2, 543—559 (1949).
26. J. M. Barnes. Brit. J. Pharmacol. and Chemother. 8, 2, 208—211 (1953).
27. J. M. Barnes and P. A. Denz. Brit. J. Industr. Med. 11, 11—19 (1954).
28. R. W. Brauer. L. Pharmac. and Exper. Therap., 92, 2, 162—172 (1948).
29. S. V. Burgen and F. Hobbiger. Brit. L. Pharm. Chemother., 6, 593—605 (1951).
30. K. P. Du Bois and G. H. Mangun. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 64, 137. (1954).
31. K. P. Du Bois, J. Doull and J. M. Coon. J. Pharmacol. Exper. Therap. 99, 3, 376—393 (1950).
32. K. P. Du Bois, J. Gladys, B. A. Cotter. Archiv Industr. Health. 11, 53—57 (1955).
33. D. Grob. Bull. John. Hopkins. Hosp. 87, 2, 55—105 (1950).
34. D. Grob and A. Harvey. Amer. J. Med. 15, 5, 695—709 (1953).
35. B. Holmstedt. Acta Physiol. Scand. 25, Suppl., 90 (1951).
36. W. Lange and G. Krueger. Ber. 65, 1598—1601 (1932).
37. J. H. Leopold, J. H. Comroe. Archiv Opht. 36, 17—32 (1946).
38. A. Mazur and C. Bodansky. J. Biol. Chem. 163, 261—276 (1946).
39. H. Mc Combie and B. C. Saunders Nature (L), 157, 9, 287—289 (1946).
40. B. Mendel, D. K. Myers, J. E. Uyldert, A. C. Ruyis de Bruyn. Brit. J. Pharmacol. 8, 2, 217—224 (1953).
41. R. L. Metcalf. Monogr. L. Organik insecticides (1955).
42. G. Schrader. Die. Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor und Phosphor-Verbindungen. Monogr. (1951).
43. G. Schrader. Успехи химии, XXII, 6, 712—761 (1953).
44. J. B. Wilson. J. Biol. Chem. 1, 111—117 (1951).
45. J. B. Wilson. J. Biol. Chem. 199, 1, 113—120 (1952).

Поступила 10 октября 1957 г.