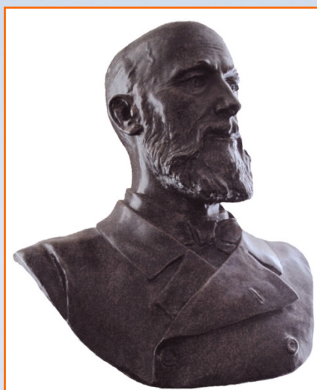
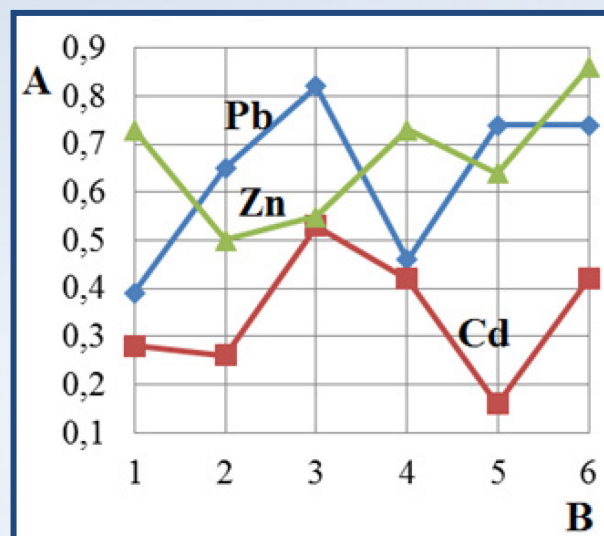


Бутлеровские сообщения

№3, том 53. 2018



ISSN 2074-0212



ISSN 2074-0948

International Edition in English:
Butlerov Communications



*Юридическим учредителем журнала “Бутлеровские сообщения” является
ООО “Инновационно-издательский дом “Бутлеровское наследие”*

Журнал является официальным печатным органом Научного фонда им. А.М. Бутлерова (НФБ), которому также делегировано право юридически представлять интересы журнала.

Организационно в журнале существует институт соучредительства, в рамках которого с соучредителем подписывается Договор или Соглашение о научно-техническом, инновационном и научном издательском сотрудничестве.

В 2018 году соучредителями журнала являются:

1. Бурятский государственный университет,
2. Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности,
3. Ивановский государственный университет,
4. Кемеровский государственный университет,
5. Общественная организация Республиканское химическое общество им. Д.И. Менделеева Татарстана,
6. Отделение “Физико-химическая биология и инновации” Российской академии естественных наук,
7. Пермская государственная фармацевтическая академия,
8. Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
9. Российский государственный университет нефти и газа им. И.М. Губкина,
10. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
11. Самарский государственный технический университет,
12. Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королёва,
13. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
14. Саратовский государственный университет,
15. Национальный исследовательский Томский государственный университет,
16. Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
17. Тульский государственный университет,
18. Федеральное казенное предприятие “НИИ химических продуктов” (г. Казань),
19. Челябинский государственный университет,
20. Отдел информатизации Центра новых информационных технологий Казанского национального исследовательского технологического университета (осуществляет активное содействие функционированию и изданию журнала).

Главные редакторы: Миронов Владимир Фёдорович и Самуилов Яков Дмитриевич

Исполнительный редактор: Курдюков Александр Иванович

Адрес редакции:

Ул. Бондаренко, 33-44. г. Казань, 420066. Республика Татарстан. Россия.

Контактная информация:

Сот. тел.: 8 917 891 2622

Электронная почта: butlerov@mail.ru или journal.bc@gmail.ru

Интернет: <http://butlerov.com/>

Свободная цена.

Тираж – менее 1100 шт.

Тираж отпечатан 28 февраля 2018 г.

Фосфиноксид как предполагаемый интермедиат биологических процессов

©Миндубаев^{1*+} Антон Зуфарович, Акосах² Йав Абайе
и Яхваров¹ Дмитрий Григорьевич

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра
Российской академии наук. ул. Арбузова, 8. г. Казань, 420088. Республика Татарстан. Россия.

E-mail: mindubaev@iorg.ru; mindubaev-az@yandex.ru

² Казанский (Приволжский) федеральный университет. ул. Университетская, 18.
г. Казань, 420008. Республика Татарстан. Россия.

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: фосфиноксид, фосфин, восстановленные соединения фосфора, токсичность, метаболизм, летальные метаболиты, белый фосфор, биodeградация.

Аннотация

В предыдущих работах мы впервые продемонстрировали биологическую переработку опаснейшего загрязнителя окружающей среды, чрезвычайно токсичного и реакционноспособного вещества первого класса опасности – белого фосфора. Хотя многообразная симптоматика острых и хронических отравлений этим веществом подробно описана, метаболический путь белого фосфора практически не изучен. Мы, в своих исследованиях, стремились восполнить этот пробел, устанавливая природу метаболитов белого фосфора методами ЯМР и хроматомасс-спектрометрии. В некоторых литературных источниках сообщается об образовании фосфина в организме при отравлениях элементарным фосфором. Есть предположение, что фосфин также проявляет токсические свойства не сам по себе, а через свой реакционноспособный метаболит фосфиноксид. В представленном обзоре мы сделали попытку собрать материал по токсикологии фосфина (и, в меньшей степени, элементарного фосфора) и попытаться найти косвенные свидетельства образования фосфиноксида в живых клетках. До сих пор фосфиноксид в живом организме никто не наблюдал, однако он может образовываться в нем в результате окисления своего предшественника фосфина. Вполне возможно, что и обнаруженная в наших исследованиях генотоксичность белого фосфора также обусловлена образованием фосфиноксида.

Содержание

Введение

1. Фосфин – источник фосфиноксида: его нахождение в природе
2. Возможно ли образование фосфиноксида в живой клетке? И во что он может превращаться?
3. Замещенные фосфиноксиды в живых организмах образуются!
4. Влияние кислорода на токсичность фосфина – аргумент в пользу образования фосфиноксида
5. Фосфин проявляет метаболическое сходство с фосфорорганическими веществами и фосфатами, хотя структурным аналогом их не является – еще один аргумент в пользу фосфиноксида
6. Токсичность фосфина напоминает токсичность белого фосфора
7. Бисфосфонаты и белый фосфор совершенно несходны по свойствам и строению, но вызывают одинаковые симптомы отравлений. Возможная причина – фосфиноксид

Введение

Явление биodeградации возникло на заре появления жизни. То есть, определение ее как изобретенного человеком метода узко. Это природное явление глобального масштаба. И нынешний экологический кризис на нашей планете не первый, их в ее истории было несколько.

Например, 2,45 миллиарда лет назад произошла кислородная катастрофа, сменившаяся кислородной революцией. Это явление, кардинально изменившее облик планеты, произошло в связи с появлением окислительного фотосинтеза и накоплением в атмосфере и гидросфере Земли молекулярного кислорода. Для первых живых организмов и современных анаэробных бактерий кислород так же ядовит, как газообразный хлор для человека! Но жизнь сумела адаптироваться. Сначала появились аэротолерантные микроорганизмы, умеющие обезвреживать кислород – это, пожалуй, один из самых ярких примеров биодеградационной [1]. Позже живые клетки стали использовать кислород – чрезвычайно сильный акцептор электронов. Окисляя им органические молекулы, можно получить баснословное количество необходимой для жизнедеятельности энергии. И сейчас большинство форм жизни без кислорода существовать не способно. Много позже, уже в каменноугольном периоде, появились грибы-ксилофаги, утилизирующие лигнин [2, 3], после чего цикл углерода в биосфере стал замкнутым. И уже в наши дни биодегградация играет ключевую роль в существовании жизни. Например, каждый год в результате жизнедеятельности карбоксидобактерий из нижних слоев атмосферы Земли удаляется сто миллионов тонн (!) угарного газа, образующегося в результате неполного сгорания органики и ряда биохимических процессов [4].

Тем не менее, в настоящее время главное направление развития биодегградации, это утилизация химических отходов, создаваемых человеком [5-17]. Согласно работе [18], посвященной патентованию в области биоремедиации, за период с 1990 по 2013 годы в мире вышло 443 патента по этому направлению (имеются в виду только международные патенты). Из них более 60% приходится на США, 23% на Азию, 10% на Европу. Российские патенты хорошо представлены в базе ФИПС. И здесь биодегградация представлена довольно весомо. Большинство патентов посвящены биодегградации нефти и нефтепродуктов, меньше – биодегградации пестицидов. Ряд патентов отражают биодегградацию других продуктов химической промышленности, присутствующих в сточных водах, и боевых отравляющих веществ. В замечательном учебнике [19] довольно подробно описаны коммерческие биопрепараты на основе штаммов биодеструкторов. В России их разработкой занимаются в Москве, Пушкино, С-Петербурге, Уфе, Казани, Перми, Сыктывкаре, Екатеринбурге, Новосибирске.

Конкретных примеров применения биодегградации очень много. Чрезвычайно токсичный растворитель 1,2-дихлорэтан сообществом метаногенных бактерий обезвреживается двумя путями. Часть дихлорэтана подвергается последовательному гидрогенолизу до этилхлорида и, далее, до этана. Другая часть в результате дигалогэлиминации превращается в этилен. Хлор элиминируется в виде соляной кислоты [20]. Этиленхлоргидрин (2-хлорэтанол) культурой *Pseudomonas stutzeri* JJ окисляется до хлорацетальдегида при помощи хлорэтанолдегидрогеназы, при этом восстанавливается пирролохинолинхинон. Затем хлорацетальдегиддегидрогеназа окисляет его до хлоруксусной кислоты, при этом восстанавливается НАД. На последнем этапе превращений хлорацетатдегидрогеназа осуществляет гидролиз хлоруксусной кислоты до гликолевой и соляной кислот [21]. Сам этиленхлоргидрин образуется в качестве полупродукта аэробной биодегградации 1,2-дихлорэтана [22]. *Mycobacterium vaccae* минерализует растворитель трихлорэтилен с образованием в качестве промежуточных продуктов 2,2,2-трихлорэтанола и 2,2,2-трихлорацетальдегида (хлораля) [23].

Растворитель и пестицид 1,2,3-трихлорпропан разлагается культурой *Agrobacterium radiobacter* AD1 [24]. Сначала он гидролизуется до 2,3-дихлорпропанола-1 и соляной кислоты при помощи фермента галоалкандегидрогеназы. Затем фермент галоалкогольдегидрогеназа отщепляет атом хлора (в виде соляной кислоты) в положении 2, с образованием эпихлоргидрина. Последний гидролизуется до 3-хлоропропиленгликоля эпоксидгидролазой. После этого цикл повторяется, в результате образуются спирт глицидол и, наконец, безвредный глицерин, включющийся в метаболизм.

В статье [25] описана биодегградация такого необычного соединения, как циклопропанкарбоновая кислота (ЦПК), которую бактерии *Rhodococcus rhodochrous* используют в качестве источника углерода. Сначала кислота превращается в циклопропаноксикарбоксилКоА. Затем циклопропановый цикл раскрывается с образованием двойной связи, и образуется кротонилКоА. После этого происходит гидратация двойной связи с образованием 3-гидроксибутирилКоА, который окисляется (с восстановлением НАД) до ацетоацетилКоА. Последний распадается до

двух молекул ацетилКоА, вступающих в дальнейший метаболизм. Грибки *Fusarium oxysporum* тоже употребляют ЦПК, но метаболический путь отличается [26]. В одном из путей циклопропаноксикарбоксилКоА дегидрируется до 1-циклопропенокарбоксилКоА. Затем происходит гидратирование до 2-гидроксициклопропаноксикарбоксилКоА. После этого цикл раскрывается с образованием γ -гидроксипропионилКоА. Конечным продуктом является γ -гидроксимасляная кислота (ГОМК). В другом пути циклопропаноксикарбоксилКоА окисляется до γ -бутиролактона, который также гидролизует до ГОМК. Данные работы интересны с точки зрения исследования метаболизма циклопропанового фрагмента. Бактерии *Pseudomonas* sp. BB1 растут на ацетиленовом спирте 3-бутин-1-оле [27]. Сначала культура бактерий окисляет спирт до 3-бутинового альдегида и далее до 3-бутиновой (ацетиленилуксусной) кислоты. Далее 3-бутиновая кислота гидратируется до ацетоуксусной кислоты, легко превращающейся в ацетил-КоА и вступающей в дальнейший метаболизм. Цис-3-хлоракриловая кислота служит пищей бактерии *Pseudomonas cepacia* CAA1 [28]. Сначала бактерии гидратируют ее до 3-хлор, 3-гидроксимасляной кислоты. Данное соединение неустойчиво, отщепляет HCl и превращается в малоновый полуальдегид, легко декарбоксилирующийся до ацетальдегида и углекислого газа. Сама цис-3-хлоракриловая кислота является метаболитом 3-хлораллилового спирта.

Ядовитый алкалоид никотин (3-(1-метилпирролидин-2-ил)пиридин, действующее начало курительного табака со средней летальной дозой для человека 0.5-1 мг/кг, обезвреживается бактериями *Micrococcus nicotianae*, *Debaryomyces nicotianae* и *Arthrobacter nicotinovorans*, и используется ими в качестве источника углерода и азота [29, 30]. Пути биodeградации никотина сложные и зависят от видовой принадлежности микроорганизма. Однако, большинство из них заканчивается янтарной или пировиноградной кислотами, совершенно безвредными компонентами живых клеток. Практически во всех путях биodeградации никотина пирролидиновый цикл деградирует быстрее, чем более устойчивый пиридиновый. Любопытно, что грибы превращают никотин в карбаминовую и метилкарбаминовую кислоты, *Pseudomonas plecoglossicida* TND35 – частично в 3,5-бис(1-метилпирролидин-2-ил)пиридин (фактически, никотин с дополнительной метилпирролидиновой группой) [29], а *A. nicotinovorans* – частично в необычный краситель никотиновый голубой, образующийся при спонтанной димеризации полупродукта метаболизма никотина [30].

У обитающего в Калифорнии уникального насекомого нефтяной мухи *Helaeomyia petrolei* (сем. береговушки Ephydriidae) личинки обитают в сырой нефти, плавают на ее поверхности и даже могут питаться нефтью благодаря специфической микрофлоре кишечника [31].

В подробном обзоре [32] замечательно описаны примеры обезвреживания соединений тяжелых металлов микроорганизмами путем их восстановления. «Бутылочный пластик» полиэтилентерефталат (полиэфир терефталевой кислоты и этиленгликоля) эффективно разлагается бактериями из рода *Ideonella* [33].

Метаболические пути, направленные на синтез сложных молекул, также обладают необыкновенной гибкостью. Например, проводя направленную селекцию, авторы статей [34, 35] превратили ДНК полимеразу TgoT термофильной морской бактерии *Thermococcus gorgonarius* в несколько типов КНК полимераз, способных синтезировать на матрице ДНК шесть типов ксенонуклеиновых кислот – искусственных биополимеров, содержащих вместо рибозы и дезоксирибозы необычные сахара, даже фторсахар. Другие ферменты синтезируют ДНК на матрице КНК, третьи осуществляют репликацию КНК без участия ДНК. Подобные работы ложатся в основу ксенобиологии – создания новых форм жизни, глубоко, на молекулярном уровне отличающихся от существующих.

Лакриматор акролеин является одним из побочных продуктов спиртового брожения [36]. Очень необычной группой природных веществ являются эндиеновые антибиотики, примером которых может служить продуцируемый стрептомицетами неокарциностин. Цис-3-гексен-1,5-диеновый цикл неустойчив и легко подвергается циклизации Бергмана до 1,4-арина: последний в присутствии доноров протонов гидрируется до устойчивого арена. В живом организме основным донором протонов для этой реакции служат нуклеиновые кислоты, которые эндиеновые антибиотики эффективно повреждают; на этом основано их противовирусное, антибактериальное и противораковое действие [37].

Морские губки синтезируют замещенные изоцианаты: вещества этого класса известны как мутагены и канцерогены [38]. Цианомуравьиная кислота, спонтанно разлагающаяся до углекислого газа и цианида, является побочным продуктом биосинтеза этилена у растений [39, 40].

Гусеницы американской ночной бабочки *Hyalophora cecropia* выделяют смесь летучих токсинов, содержащую бензонитрил, фенол, пиазин и другие компоненты [41]. Тиоглюкозид глюкобропеолин из семян кресс-салата гидролизуетсa мирозиназой с образованием смеси бензилнитрила, бензилизотиоцианата и бензилтиоцианата (бензилроданида) [42]. Бензилтиоцианат, а также образующийся при его биотрансформации дибензилдисульфид являются стимуляторами биосинтеза хлортетрациклина [43] у *Streptomyces aureofaciens* [44]. Из растения *Petiveria alliacea* (кубинский чеснок, сем. Phytolaccaceae) выделен дибензилтрисульфид [45]. В клубнях кокушника длиннорогого (*Gymnadenia conopsea*) содержатся гликозиды, представляющие собой *n*-гидроксibenзиловый спирт или его сложный эфир, гликозилированный по фенольному гидроксилу [46]. Бензиловый и фурфуроловый спирты, изомасляная кислота и бензальдегид являются продуктами жизнедеятельности кишечной микрофлоры [47]. Хлорэтилены и бромэтилены в организме человека окисляются до соответствующих крайне токсичных галогенированных оксиранов. Последние подвергаются дальнейшему метаболизму и образуют целый спектр чрезвычайно ядовитых веществ (угарный газ, формальдегид, муравьиная кислота, гликолевый альдегид, гликолевая кислота, галоацетальдегиды, глиоксиловая и щавелевая кислоты, галоуксусные кислоты вплоть до тригалоуксусных, а также их хлор – и бромангидриды) [48]. Хлораль – продукт метаболизма трихлорэтилена – в организме млекопитающих частично окисляется до трихлоруксусной кислоты, но большая его часть восстанавливается до 2,2,2-трихлорэтанола, который далее образует водорастворимый глюкуронид – урохлоралевую кислоту [49-51]. То есть, эти вещества тоже можно отнести к природным.

Дезинфицирующий агент формальдегид является природным веществом, поскольку образуется при разложении аминокислоты серина ферментом серингидроксиметилазой: промежуточным соединением является енаминная форма серина [52]. Другие β-гидрокси-α-аминокислоты при помощи специфических альдозаз аналогичным образом распадаются до глицина и соответствующих альдегидов (из *L*-треонина, например, образуется ацетальдегид) [53]. Ацетанилид, в прошлом широко применявшийся в качестве жаропонижающего лекарства, а в настоящее время получаемый на лабораторных практикумах по органической химии, образуется микроорганизмами в результате метаболического ацилирования анилина [54]. *Streptomyces lavendofoliae* No. 630 вырабатывает антибиотики фосфазиномицины А и Б, представляющие собой фосфорсодержащие гидразиды и ингибирующие биосинтез клеточной стенки у бактерий, а водоросль динофлагеллята *Gymnodinium breve* вырабатывает сильнотоксичный для позвоночных замещенный гидразон тиофосфорамид [55].

Бензоат натрия является в настоящее время одним из популярнейших консервантов, пищевая добавка Е211. Вред бензоата для здоровья широко дискутируется. Тем не менее, содержание бензойной кислоты в ягодах брусники и клюквы превышает допустимую в пищевых продуктах: благодаря ей спелые ягоды проводят зиму под снегом, не подвергаясь порче [56]. Обзор [57] посвящен природным соединениям, относящимся к классу циклофанов – мостиковых молекул, содержащих по несколько бензольных колец.

Меламин (2,4,6-триамино-1,3,5-триазин) известен как синтетическое вещество, используемое в производстве меламинформальдегидных смол. Однако, в работе [58] сообщается о том, что меламин образуется из цианамида и цианогуанидина (наряду с гуанидином – другим необычным для живой природы метаболитом) в процессе биodeградации нитрогуанидина микрофлорой активного ила. Цианамид и цианогуанидин, являющиеся предшественниками меламина, найдены также в растениях семейства бобовых [59].

Ацетилен $\text{HC}\equiv\text{CH}$, широко используемый для сварки металлических изделий и в органическом синтезе, образуется сообществами метаногенных бактерий путем анаэробного дегалогенирования галоэтиленов [60]. Сами галоэтилены продуцируются в окружающую среду морскими водорослями [61, 62].

Генетически модифицированные кишечные палочки при помощи алкогольдегидрогеназы восстанавливают ацетон (который сами синтезируют из ацетоуксусной кислоты) до изопро-

ФОСФИНОКСИД КАК ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ИНТЕРМЕДИАТ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ _____ 1-34
пилового спирта – ценного промышленного растворителя и реагента [63]. Другой модифицированный штамм *E. coli* продуцирует 1-пропанол из пропионового альдегида, являющегося продуктом брожения сахаров [64]. Дисахариды лактулёза и эпилактоза не встречаются в природе, получают химической модификацией лактозы и используются в качестве слабительных средств (благодаря высокой осмотической активности задерживают воду в кишечнике). Но недавно описаны ферментативные превращения лактозы в эти сахара целлобиозо-2-эпимеразой из *Caldicellulosiruptor saccharolyticus* [65].

В интереснейшей статье [66] сообщается о том, что лишенная подвижности бактерия-мутант «научилась» производить нужный ей белок регулятор роста жгутиков (точнее, подладила под новые потребности уже имеющийся белок NtrC, активирующий гены фиксации азота), и потребовалось ей на это всего четверо суток! Это пример беспрецедентной скорости эволюционного процесса, позволяющей микроорганизмам так же быстро создавать ферменты, обезвреживающие ксенобиотики.



Рис. 1. Вверху и в центре: взрывы фосфорных боеприпасов. Вверху слева – взрыв AN-M47-Phosphorbombe (Вьетнам, 1966 г). Вверху справа – Сирия, Ракка, 2017 г. В центре слева – военные учения Сухопутных сил самообороны Японии (изображения с сайтов <https://mir24.tv>, <https://twitter.com>, <http://oddstuffmagazine.com> и <https://www.kazan.kp.ru>). В центре справа – применение фосфорных боеприпасов в Славянске (Юго-Восток Украины). Внизу: без фосфорных удобрений невозможно получить урожай (изображение с сайта <http://www.stroykat.com>)

Элементный фосфор в ряду ксенобиотиков занимает особое место из-за сильнейшей опасности обращения с ним [67] (рис. 1). Но в окисленном до фосфата состоянии фосфор необходим всем живым существам. Морская вода содержит такую концентрацию ферментов фосфатаз микробного происхождения, что есть возможность измерять фосфатазную активность самой морской воды [68]. По одной из гипотез, начало бурного развития жизни на Земле – фанерозоя – около 800 млн. лет назад, связано с изменением глобального фосфорного цикла, из-за чего фосфор, ранее присутствующий в основном в донных осадках, стал более растворим в воде и доступен [69, 70]. Одной из важнейших задач, решаемых при проектировании очистных сооружений с активным илом, является микробиологическая утилизация фосфата в сточных водах [71]. Явлением планетарного масштаба является потребление фосфата и нитрата фитопланктоном в поверхностных водах Мирового океана, из-за чего в глубинных водах концентрация этих необходимых для жизни веществ выше: ветра и сила Кариолиса поднимают глубинные воды на поверхность у побережий материков (т.н. «апвеллинг»), и в этих регионах продуктивность океана намного больше [72]. В обзоре [73, 74] глубоко и подробно описана роль неорганических и органических соединений фосфора в жизнедеятельности океанических микроводорослей. В статье [75] описан частный, но очень любопытный пример, характеризующий глобальный цикл фосфора в целом. В течение года над Южной Англией по воздуху мигрируют 3.5 триллиона насекомых общей массой 3200 т. В своих телах они переносят около 10 тонн фосфора и 100 т азота! Содержание фосфора в пищевых продуктах является одним из показателей их качества и пищевой ценности [76]. Усилия генетики и геной инженерии сегодня направлены на выведение штаммов микроорганизмов, более эффективно извлекающих фосфат из почвы, с целью роста производительности сельского хозяйства [77, 78]. Большерогий олень *Megaloceros giganteus*, живший в позднем плейстоцене, каждый год отращивал рога общим весом до 100 кг, а потом сбрасывал. Каждый рог содержал по несколько килограммов фосфора и кальция. По-видимому, потеря этих ценных элементов стала одной из причин вымирания величественных животных [79]. Обнаруженная в виде прекрасно сохранившихся деталей строения фосфоритового слепка окаменелая саламандра, жившая в эоцене, 34 миллиона лет назад, получила название *Phosphotriton sigei*, то есть производное от слова «фосфор» вошло в родовое название этого древнего существа [80]. Хотя время от времени возникают любопытные гипотезы о возможности замены фосфора в составе ДНК его более тяжелыми аналогами из пятой группы Периодической таблицы элементов, до сих пор не представлены наглядные доказательства того, что она происходит [81].

В наших предыдущих исследованиях [82-129] мы стали свидетелями поразительного явления – биodeградации белого фосфора, трансформации этого вещества в биологические молекулы и включения в биомассу микробов. При всей колоссальности этого успеха, однако, следует не забывать о том, что метаболический путь элементного фосфора до сих пор до конца не исследован. На страницах работ [87, 94, 129] мы описывали метаболиты белого фосфора, обнаруженные методами ЯМР³¹P и масс спектроскопии. Тем не менее, полную картину метаболизма мы не представляем до сих пор. Дело в том, что вещества, которые нами наблюдались – это сравнительно стабильные соединения, а ключевую роль в токсикологических свойствах любого вещества (особенно такого, как белый фосфор), должны играть короткоживущие, чрезвычайно нестабильные и реакционноспособные интермедиаты, обнаружить которые намного сложнее. На роль кандидата в такие вещества хорошо подходит фосфиноксид, изучением свойств, превращений и продуктов которого много занимались в стенах ИОФХ им. А.Е. Арбузова. В представленном обзоре как раз делается попытка собрать накопленный материал по свойствам фосфиноксида и рассмотреть его в качестве летального метаболита, определяющего токсичность ряда восстановленных соединений фосфора.

1. Фосфин – источник фосфиноксида: его нахождение в природе

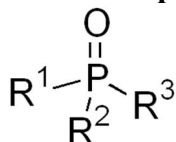


Рис. 2. Общая формула фосфиноксидов
(изображение с сайта <https://en.wikipedia.org>)

Если в химии существование фосфиноксида (рис. 2) уже доказано, и даже известен ряд его свойств, то в биологии и медицине он до сих пор остается гипотетической молекулой: в живых организмах он не обнаружен. Тем не менее, в литературных источниках звучит предположение,

что именно фосфиноксид определяет токсичность фосфина – известного фумиганта и неизменного компонента болотного газа. А обнаружить его в живых тканях не позволяет чрезвычайная химическая активность – фосфиноксид вступает в реакции фактически в момент своего образования.

С незапамятных времен известно явление, получившее название «болотные огни» – самовозгорание насыщенного метаном болотного газа, образующегося в результате жизнедеятельности анаэробной микрофлоры донных иловых отложений.

Причиной самовозгорания болотного газа (свалочного газа, биогаза) является примесь летучих соединений фосфора – фосфина, метилфосфина и дифосфина, образующихся в результате анаэробного фосфатного дыхания – биохимического восстановления ортофосфата (фосфор в степени окисления +5) до фосфина (фосфор в степени окисления – 3) [130-139] (рис. 3). Стандартный окислительно-восстановительный потенциал E_0' системы переноса электрона фосфорная кислота/фосфин чрезвычайно низок и составляет -680 мВ при pH 7. Для сравнения, значение того же показателя для системы углекислый газ/метан при биологическом метаногенезе составляет -244 мВ, а для углекислый газ/угарный газ -520 мВ. Тем не менее, даже метановое брожение дает очень незначительный выход энергии, что обуславливает медленный рост и крайнюю специализацию метаногенных архей, занявших неблагоприятную экологическую нишу [140].

Поскольку E_0' окисления органических веществ имеет -434 мВ, то даже в строго анаэробных условиях фосфорная кислота не может восстанавливаться до фосфина в одну стадию [141]. Путь последовательных реакций восстановления представлен на рис. 2. Окислительно-восстановительные потенциалы восстановления фосфата до фосфина через фосфит и элементный фосфор составляют -510, -1020 и -456 мВ, соответственно [141]. Низкая, фактически, следовая концентрация выделяющегося фосфина (в донных осадках и фекалиях фосфин обнаруживается в наномолярных концентрациях) объясняется как раз энергетической затрудненностью такого восстановления. Соответственно, и энергетический выигрыш от фосфатного дыхания крайне низок. Вполне возможно, что оно представляет собой побочное следствие других анаэробных путей метаболизма. Следует, тем не менее, помнить о том, что в анаэробных условиях фосфат более доступен для бактерий, чем в аэробных. Связано это с тем, что в анаэробной среде трехвалентное железо восстанавливается до двухвалентного, а соли двухвалентного железа (в том числе и фосфаты) намного лучше растворимы в воде [142]. При избыточной подкормке фосфором в виде фосфатов или фосфоноацетатов содержание фосфина в болотном газе растет [130, 131].

Тем не менее, фосфатное дыхание – не самый поразительный пример биологического восстановления. Еще удивительнее образование в строго анаэробных условиях, в гниющей биомассе морских водорослей, газа станнана SnH_4 в результате восстановления соединений олова [138, 143]! Станнан является восстановителем, сравнимым с щелочными металлами, самовозгорается на воздухе и реагирует с водой, с кислородом взаимодействует со взрывом очень большой мощности, а в анаэробных условиях быстро распадается на молекулярный водород и металлическое олово (реакция оловянного зеркала), обладает экстраординарной токсичностью.

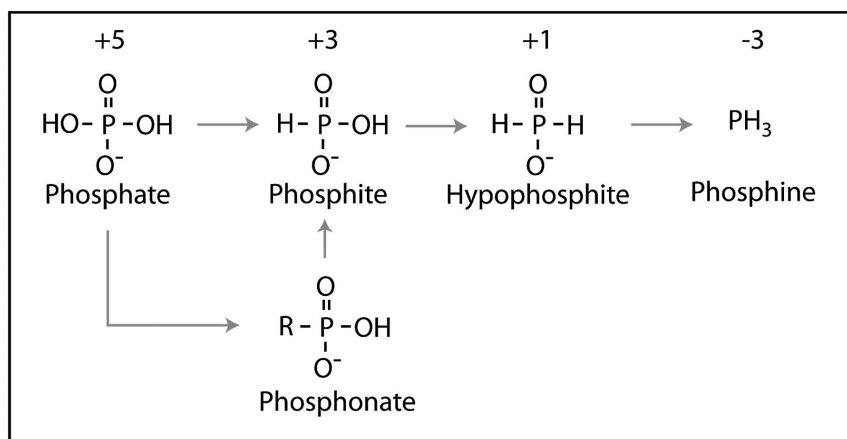


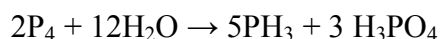
Рис. 3. Схема фосфатного дыхания по [139]

Абиогенным путем фосфин может образовываться из природных фосфидов, встречающихся исключительно редко – в упавших на Землю метеоритах. Примером их могут служить минералы шрейберзит и аллабогданит, представляющие из себя сложные фосфиды железа и никеля в разных соотношениях, и выделенные исключительно из метеоритов [144]. На нашей планете фосфиды образуются при взаимодействии мелкодисперсных металлов с белым и красным фосфором, как результат деятельности человека, и находят применение в качестве полупроводниковых материалов и как источник фосфина [145-147]. Очень сильные восстановители, такие как металлический магний, при нагреве способны восстанавливать до фосфида даже фосфат [148].



Карбид кальция технической чистоты всегда содержит примесь фосфида кальция. Образующийся при его гидролизе фосфин придает выделяющемуся ацетилену специфический «запах карбида», а при избыточной концентрации приводит к его самовозгоранию [149].

Под давлением и при температуре 550K белый фосфор вступает в реакцию с водяным паром с образованием фосфина [150]:



Еще один способ получения фосфина – электрохимический, путем катодного восстановления расплава белого фосфора в кислом электролите [151].

Фосфин (фосфан) PH_3 , наряду с гипотетическим фосфораном PH_5 , является фосфористым водородом и относится к классу летучих водородных соединений. Бесцветный газ с неприятным гнилостным запахом, в 1.2 раза тяжелее воздуха. Нерастворимый в воде, но хорошо растворимый в сероуглероде и неполярных органических растворителях (бензол, диэтиловый эфир), легко впитывается в жиры, масла, пластмассы и резину, огнеопасный, сильный восстановитель. Гомологи фосфина, такие как дифосфин (дифосфан) $\text{H}_2\text{P}-\text{PH}_2$, еще менее устойчивы и самовозгораются на воздухе. Фосфин сжижается при -87.8°C , при -133.8°C замерзает в виде кристаллов с гранецентрированной кубической решеткой. При низких температурах с водой образует клатратный лед состава $8\text{PH}_3 \cdot 46\text{H}_2\text{O}$ [152]. Фосфин чрезвычайно токсичный газ (смерть может наступить при длительном вдыхании фосфина в концентрации 10 мг/м^3 воздуха), применяется в сельском хозяйстве в качестве фумиганта: им протравливают хранящееся зерно [153]. Легко гидролизующиеся фосфиды, например, фосфид цинка Zn_3P_2 , кальция Ca_3P_2 , магния Mg_3P_2 , алюминия AlP , используется как родентициды – при поедании грызунами они образуют фосфин в желудке [154]. Согласно обзору [154], посвященному механизмам токсического действия фосфина, он является ядом, угнетающим клеточное дыхание и поражающим митохондрии. Авторы на страницах обзора высказывают предположение, что токсическое действие оказывает не фосфин, а продукт его окисления активными формами кислорода фосфиноксид (фосфаноксид), состоящий из двух таутомерных форм H_2POH (гидроксифосфин) и $\text{H}_3\text{P}=\text{O}$ (оксофосфоран), и образующийся в митохондриях. Кстати, круглые черви и насекомые, выработавшие генетическую устойчивость к фосфину, характеризуются пониженной интенсивностью клеточного дыхания [154-157]. Фосфиноксид, в свою очередь, чрезвычайно нестабилен, и длительное время был известен только как короткоживущий интермедиат, но не самостоятельное вещество. Впервые получить его в весовых количествах совсем недавно удалось Д.Г. Яхварову [158, 159], и то только в виде компонента смеси. Очевидно, что причиной токсичности и мутагенных свойств фосфиноксида является его высочайшая реакционная способность. Из вышесказанного следует вывод, что в анаэробных условиях фосфин не должен проявлять токсических свойств. Этот вывод напрямую подтверждается на страницах [154], где сообщается об отсутствии токсичности фосфина для анаэробных микроорганизмов (по крайней мере, в тех концентрациях, в которых он продуцируется их сообществами).

2. Возможно ли образование фосфиноксида в живой клетке?

И во что он может превращаться?

Конечно, аргументация в пользу образования фосфиноксида в живых системах имеет вес только в том случае, если известно возникновение сходных интермедиатов в результате фермен-

ФОСФИНОКСИД КАК ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ИНТЕРМЕДИАТ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ _____ 1-34

тативных реакций. И такие примеры есть. Например, бактерия *Eubacterium acidaminophilum*, специализирующаяся на сбраживании аминокислот, содержит мультиферментный комплекс глицинредуктазу, превращающую аминокислоты глицин, саркозин и бетаин в ацетилфосфат [160-162]. Ключевым полупродуктом данного превращения является кетен (карбометилен) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, сильнейший ацетилирующий агент, по реакционной способности мало уступающий фосфин-оксиду, а токсическим воздействием сравнимый с фосгеном. В состав мультифермента входит селенобелок. В кислой среде от остатка Se-карбоксиметилселеноцистеина, входящего в активный центр, отделяются молекулы кетена и воды, с образованием связи S-Se (рис. 4). После этого кетен моментально присоединяется к сульфгидрильной группе цистеина ацетилтрансферазы, образуя S-ацетилцистеин. Поскольку образующийся кетен не покидает активный центр мультифермента, он не наносит вред клетке. Таким образом, глицинредуктазу можно уподобить чрезвычайно совершенному химическому заводу, не производящему вредные выбросы в окружающую среду, а сам кетен можно считать природным веществом.

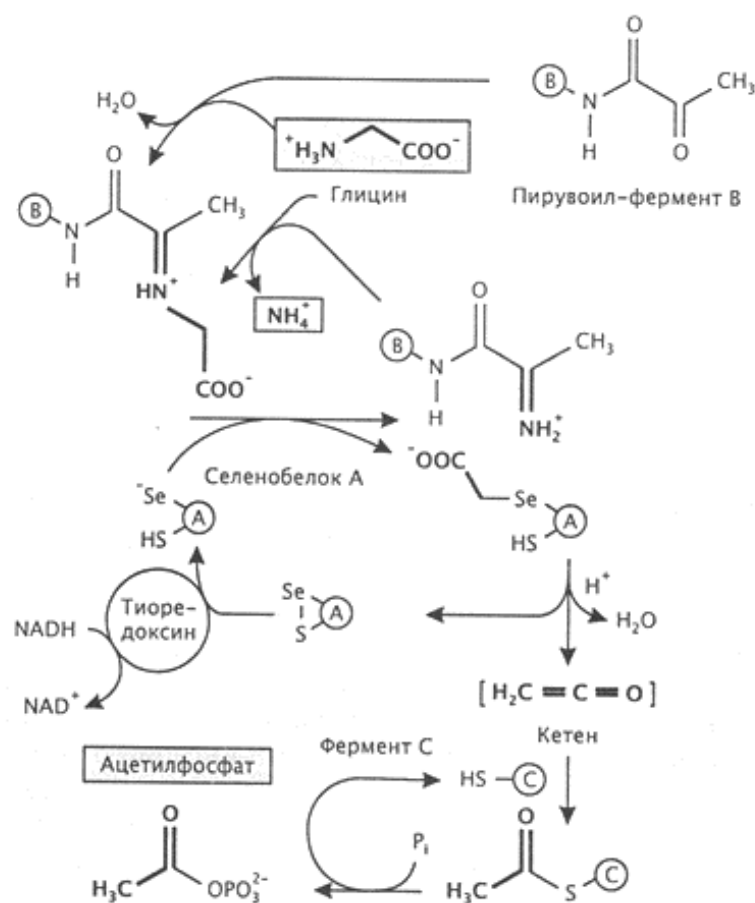


Рис. 4. Механизм действия мультиферментного комплекса *E. acidaminophilum*, включающий образование высокореакционноспособного интермедиата кетена, по [162]

Предположение о метаболизме фосфина в «реактивные окисленные интермедиаты», к которым относится фосфиноксид, делается также и на страницах [163]. При этом дается указание на интересную возможность присоединения этого электрофильного агента к биологическим нуклеофилам, с образованием аддуктов. Известно, что образование аддуктов с биополимерами, в первую очередь, азотистыми основаниями ДНК – довольно частая причина мутаций. Склонные образовывать их вещества (напрямую, или опосредованно, через образование активных метаболитов) – известные мутагены и канцерогены [164, 165]. Таковы, например, формальдегид, винилхлорид и тетрахлорэтилен (и их химически агрессивные метаболиты хлорэтиленоксид, трихлорацетилхлорид, дихлортиокетен) [166, 167, 228], азиридин, β -лактоны и циклопропаны [165, 168-171], ацетальдегид – основной метаболит этилового спирта [172], акролеин и другие ненасыщенные альдегиды [173-175], глиоксаль и прочие диальдегиды [176-178], хлоральгидрат и его метаболиты [179], метаболит н-гексана 2,5-гександион [180], акрилонитрил [189], цианаты и изоцианаты [192, 193], ненасыщенные и ароматические углеводороды [181, 189, 190, 199-202],

анилин и другие ариламины [182, 183], аристолоховая кислота [184], стероидные гормоны [185], ряд гетероциклических соединений [186-189], эндогенные продукты перекисного окисления липидов [194-198], диазосоединения [204], азоксиметан [205], нитраты, нитриты, пероксинитриты, нитрозамины и гидроксилламины [203, 205, 207], гидразины [165, 208], аминокислота азидоаланин – метаболит неорганического азиды [209, 210], карбодиимиды [211], свободный гидроксильный радикал [212, 213], озон [214], пирролизидиновые алкалоиды [215], алкалоиды в составе бетеля (ареколин, гуваколин, и гувацин) [216], антибиотик неокарциностин, его природные и синтетические аналоги [37, 217-219], афлатоксин и ацетаминофен [220], митомицин С [221], ятакемицин [222], тиацетамид [223], диметилсульфат [224], метилфторсульфат («магический метил», самый сильный известный метилирующий агент) [225], этилметансульфонат [226], метилгалогениды [227], 1,2-дигалоэтаны, 1,2,3-тригалопропаны и трис(2,3-дигалоалкил)фосфаты [228-230], эпихлоргидрин [231, 232], этиленоксид [233], дихлорацетилен [234], хлорпикрин и бромциан [235, 236], фурфуроловый спирт [237], уксусный ангидрид [238], фосген [239], галогены [240], ряд соединений платины, в том числе цисплатин [241], фуллерен C₆₀ [242], иприты, циклофосфамид, и представители некоторых других классов соединений [243-245]. В работах [246-248] сообщается о том, что фосфин тоже является мутагеном, ему присуща генотоксичность! Более того, это свойство обнаружено у предшественника фосфина фосфида цинка [249, 250]. Мутагенные свойства фосфина сами по себе являются весомым аргументом в пользу гипотезы об образовании активного интермедиата, вступающего в реакции присоединения. Впрочем, как в [154], так и в [163] указывается на то, что метаболизм фосфина в фосфиноксид не более чем гипотеза, хотя и вполне обоснованная: будучи чрезвычайно реакционноспособным, он не был обнаружен в биологических тканях. У элементов углерода и фосфора, расположенных в Периодической таблице по диагонали, существует выраженное диагональное сходство свойств. Соответственно, свойства фосфиноксида должны быть сходны со свойствами его углеродного аналога формальдегида H₂C=O, весьма склонного к реакциям присоединения и (как уже упоминалось выше) образованию аддуктов с основаниями ДНК.

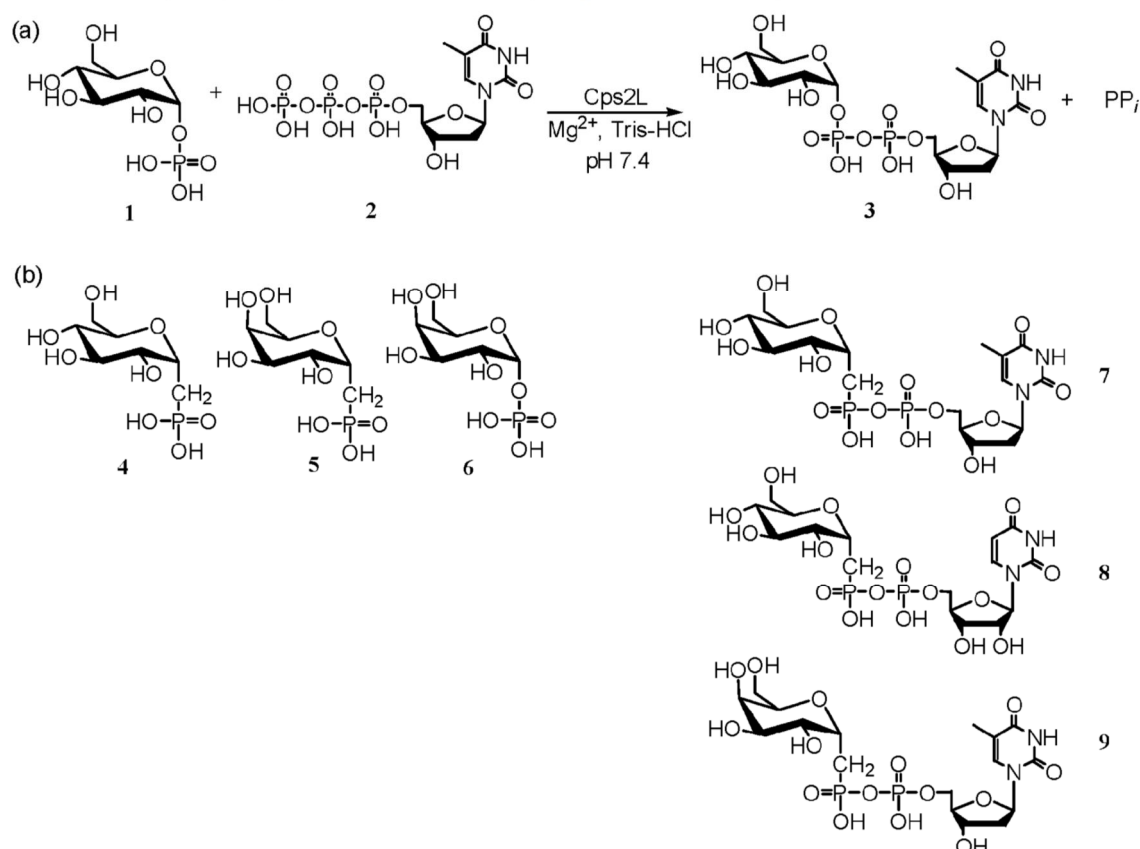
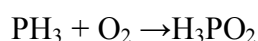


Рис. 5. (а) нормальная реакция, катализируемая тимидилтрансферазой Cps2L, ведущая к образованию дезоксириботимидиндифосфатглюкозы. 1 α -D-глюкозо-6-фосфат, 2 дезоксириботимидилтрифосфат. (б) аномальные нуклеотиды 7, 8 и 9, образовавшиеся при замене глюкозо-6-фосфата на галактозо-6-фосфат 6, либо синтетические фосфоносахара 4 и 5. По [253].

Известно, что фосфиноксиды легко вступают в реакции присоединения с карбонильными соединениями – кетонами и альдегидами – с образованием соответствующих α -гидроксиалкилфосфиноксидов [251]. Можно предположить, что в живой клетке фосфиноксид может присоединяться к карбонильным группам сахаров. Продуктами дальнейшего метаболического окисления таких аддуктов могут быть фосфоносахара (производные оксофосфинанов «фостины», аналоги пираноз, и «фостоны», аналоги фураноз) [252]. Данные вещества, в настоящее время не известные в природе, являются цитотоксинами и рассматриваются как потенциальные противораковые препараты [252, 253]. Будучи структурными аналогами фосфорилированных сахаров, они при помощи фермента тимидилтрансферазы могут присоединяться к дезоксириботимидилтрифосфату, образуя аномальный нуклеотид, содержащий вместо сахара фосфоносахар и нарушающий углеводный обмен (рис. 5) [253]. Это один из возможных путей токсического действия фосфина и фосфиноксида, хотя и не обнаруженный экспериментально.

3. Замещенные фосфиноксиды в живых организмах образуются!

В старой, ставшей классической работе [254] предполагается, что фосфин в организме насекомых окисляется непосредственно в фосфорноватистую кислоту:



Однако, в этой работе возможность образования фосфиноксида *in vivo* не отрицается. Дело в том, что на момент написания этой работы (1975 год) фосфиноксид еще не был известен, его открыли десять лет спустя [255]. В работе [154] сообщается, что продуктами метаболизма фосфина у беспозвоночных являются фосфорноватистая и фосфористая кислоты – продукты дальнейшего окисления фосфиноксида. В трудах [256, 257] сообщается, что фосфин и фосфиды металлов в организме крыс окисляются до гипофосфита и фосфита (преобладает гипофосфит), которые выводятся с мочой. Фосфиты и гипофосфиты могут образовываться в результате дальнейшего окисления фосфиноксида, или параллельно ему, другим метаболическим путем. В пользу образования фосфиноксида *in vivo* говорит то, что для замещенных фосфинов, таких как трифенилфосфин, три-*n*-бутилфосфин, диэтилфенилфосфин и метилэтилфенилфосфин, уже известен окислительный метаболизм в соответствующие фосфиноксиды, культурами грибов *Mortierella isabellina* ATCC 42613, *Helminthosporium species* NRRL 4671, *Aspergillus foetidus* ATCC 10254 [258]. В диссертации [259] сообщается о метаболическом окислении трифенилфосфина до трифенилфосфиноксида в организме млекопитающих. В статье [260] приводится интересное наблюдение ингибирования ферментов три-*n*-пропанолфосфином и три-2-карбоксиэтилфосфином: будучи сильными восстановителями, фосфины восстанавливают дисульфидные мостики в белках до сульфгидрильных групп, нарушая конформацию молекул, а сами окисляются при этом до соответствующих фосфиноксидов. В работе [261] сообщается про ферментативное (цитохромом P450) окисление 3-диметиламинопропилдифенилфосфина до соответствующего *N,P*-диоксида. Аналогично, незамещенный фосфин восстанавливает каталитический дисульфидный мостик в дигидролипоамиддегидрогеназе беспозвоночных, хотя в работе не указывается продукт его окисления [262].

Подобное окисление характерно не только для соединений фосфора, но и других элементов главной подгруппы пятой группы. Так, придающий рыбам «рыбный» запах триметиламин окисляется в организме этих холоднокровных существ в триметиламиноксид, выполняющий роль криопротектора [263]. Причем окисление обратимо – ряд бактерий используют ТМАО в качестве дыхательного субстрата и восстанавливают обратно в ТМА [264]. Также наблюдалось окисление трифениларсина в трифениларсиноксид культурой гриба *Trichoderma harzianum* As 11 [265]. Диметилсульфид, образующийся при катаболизме распространенного в морских водорослях осмо- и криопротектора диметилсульфониопропионовой кислоты (ДМСП), ферментативно окисляется до диметилсульфоксида [266], причем опять-таки обратимо, ДМСО ряду бактерий служит дыхательным акцептором электронов [267]. Аналогично, и другие органические сульфиды окисляются до соответствующих сульфоксидов [268], а алканы – до 2-кетонов [269, 270]. Известно, что окисление фосфинов до фосфиноксидов заметно ускоряется в присутствии катализаторов – комплексов молибдена. Вполне возможно, что в живых клетках данная реакция осуществляется ферментами с молибден-птериновыми активными центрами. Именно такие ферменты осуществляют превращения ТМАО и ДМСО [271]. Окисление фосфинов в соответст-

вующие фосфиноксиды отлично укладывается в общую схему метаболизма ксенобиотиков, направленного на увеличение их полярности и гидрофильности, облегчающее их выведение из организма [272-274]. Следует, однако, иметь ввиду, что алкил- и арилфосфиноксиды являются значительно более устойчивыми соединениями, чем незамещенный фосфиноксид [275]. Поэтому экстраполировать результаты следует с большой осторожностью.

4. Влияние кислорода на токсичность фосфина – аргумент в пользу образования фосфиноксида

Фосфин проявляет токсические свойства исключительно в присутствии кислорода, причем токсичность его (на примере нематоды *Caenorhabditis elegans*) напрямую зависит от концентрации O_2 (рис. 6) [276].

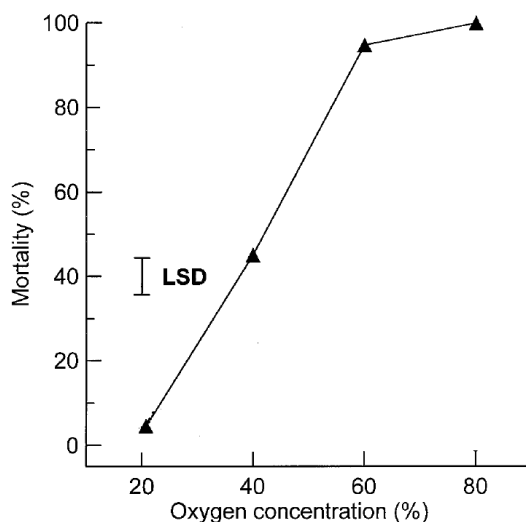


Рис. 6. Влияние концентрации кислорода на обусловленную фосфином смертность *C. elegans*. Нематоды одного возраста в течение 24 ч выдерживались в атмосфере, содержащей фосфин в концентрации 0.1 мг/л при 25 °С и указанных на рисунке концентрациях кислорода. 80% кислород в отсутствии фосфина нетоксичен для этих нематод. По [276], с изменениями.

Кроме того, фосфин проявляет высокое сродство к ионам железа. Поэтому он избирательно ингибирует ферменты, содержащие в активном центре гем и принимающие участие в окислительно-восстановительных реакциях, в частности, в передаче электронов в электронтранспортных цепях, в подавлении окислительного стресса. Например, каталазу, пероксидазы, цитохромы. Собственно говоря, прекращение клеточного дыхания и обусловленный накоплением активных форм кислорода окислительный стресс являются основными причинами смерти при отравлении фосфином [154, 276, 277]. Если исходить из «фосфиноксидной гипотезы», фосфин может окисляться до фосфиноксида внутри гема, в результате чего образуется аддукт, лишенный каталитической активности. Очень сходный пример описан у [278]. Авторы исследовали метаболизм 1-аминобензотриазола, известного ингибитора цитохрома Р450. Оказалось, что превращения этого вещества в активном центре цитохрома сопровождаются образованием высокореакционноспособного интермедиата дегидробензола (бензина), образующего *N,N*-аддукт с протопорфирином IX (рис. 7). Разумеется, фермент утрачивает активность. Похожие аддукты образуются при окислительной активации цитохромом Р450 лекарственного препарата дигидралазина, превращающей его в склонное к реакциям присоединения нитрозопроизводное. Они вызывают иммунный ответ, ведущий к поражению печени и, соответственно, определяющие гепатотоксичность самого дигидралазина [220].

Метаболическая активация зачастую является ключом к свойствам того или иного препарата. Например, цитотоксичность и генотоксичность митомицина С (который мы в своих предыдущих исследованиях генотоксичности белого фосфора использовали в качестве положительного контроля [112, 129]), связаны с алкилированием и формированием внутри- и межнитевых сшивок ДНК, что требует биологической или химической активации [279]. Активация включает в себя два последовательных шага одноэлектронного восстановления к

соответствующему семихинону, а затем гидрохинону. Обе формы могут инициировать каскад реакций, приводящих к алкилированию ДНК, но имеющиеся данные указывают на гидрохинон в качестве активных видов [280]. Одноэлектронное восстановление митомицина в семихинонон в условиях гипоксии активирует азиридиновое кольцо и приводит к связыванию препарата с ДНК [281]. Путь одноэлектронного восстановления катализируется любым из нескольких ферментов, включая NADPH: цитохром P450-редуктазу и ксантинооксидазу, и может быть подавлен молекулярным кислородом O₂ [282]. Любопытно подчеркнуть, что активация митомицина С происходит в отсутствие кислорода, в противоположность фосфину, и связана с восстановлением, а не окислением.

Такого рода примеры образования в организме «летальных» метаболитов наводят на мысль, что правильным шагом может стать поиск аддуктов гема с фосфиноксидом: их обнаружение раскроет механизм токсического действия фосфина. Более того, сам активный центр фермента может являться катализатором окисления фосфина, стимулируя образование свободных радикалов [283].

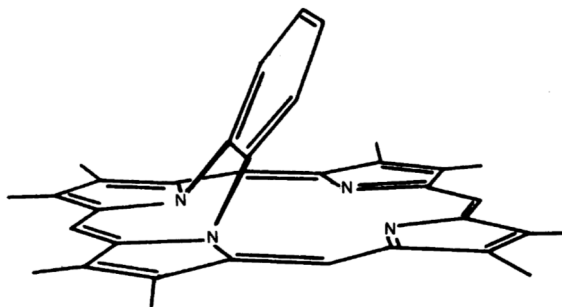


Рис. 7. Предполагаемая структура аддукта протопорфирина из активного центра цитохрома P450 с дегидробензолом – метаболитом 1-аминобензотриазола, по [278].

Тем не менее, возможность образования фосфиноксида в геме – не более чем гипотеза. Целый ряд исследований был посвящен механизмам ингибирования гемоглобина и миоглобина триметилфосфином [284-286]. Они показали, что триметилфосфин, подобно другим ингибиторам гема (таким как меркаптаны, цианид, азид, фторид, изонитрилы, нитрит, оксид азота NO и угарный газ) образует прочный комплекс с гемовым железом, не подвергаясь при этом окислению или каким либо другим химическим превращениям. Авторам [284] удалось даже установить структуру комплекса триметилфосфина с миоглобином кашалота методом рентгено-структурного анализа. Вообще, фосфины относятся к мягким основаниям Льюиса и склонны формировать комплексы с мягкими же кислотами Льюиса – ионами переходных металлов, зачастую обладающими каталитической активностью [287]. Вплоть до имитирующей активные центры ферментов [288]. Таким является, например, известный комплекс Васка, синтезируемый из треххлористого иридия, угарного газа и трифенилфосфина [289]. Или лекарственный препарат иммунодепрессивного действия ауранофин, представляющий собой комплекс одновалентного золота с замещенным тиосахаром и триэтилфосфином [290]; фосфиновые комплексы технеция-99, используемые в качестве диагностических агентов (например, миовью) [291]. Обнаружение лекарственных свойств у токсичных, зловонных и огнеопасных замещенных фосфинов стало поистине сенсационной неожиданностью! Представляя из себя сильные восстановители, фосфиновые группировки стабилизируют низшие степени окисления ионов металлов (например, иридия в комплексе Васка) и продлевают каталитическую активность комплексов [292]. Трехфтористый фосфор PF₃ – газообразное вещество, сходное по целому ряду свойств с фосфином, но еще более токсичное (сравнимое с фосгеном), также является прекрасным комплексообразователем с металлами [293], и ингибирует гем.

Таким образом, токсичность фосфина только в присутствии O₂ может объясняться не окислением его в фосфиноксид, а простым накоплением активных форм кислорода при бездействии заингибированных ферментов. Тем не менее, следует помнить о том, что фосфины – сильные восстановители, и трудно представить отсутствие их окисления в присутствии кислорода, особенно его активных форм. Тем более, что свойства незамещенного фосфина могут заметно отличаться от свойств триметилфосфина.

5. Фосфин проявляет метаболическое сходство с фосфорорганическими веществами и фосфатами, хотя структурным аналогом их не является – еще один аргумент в пользу фосфиноксида

В обзоре [154] приводится информация об ингибировании фосфином ацетилхолинэстеразы (рис. 8). Поэтому на животных он оказывает нервно-паралитическое действие. Известно, что ацетилхолинэстераза блокируется диметиларсинатами [294], фосфорорганическими соединениями [295-300], такими как армин (*O*-этил, *O*-*n*-нитрофенилэтилфосфонат), применяемый в качестве эффективного препарата для лечения глаукомы, и замещенными фосфатами (например, диизопропилфторфосфатом [301], *O,O*-диэтил, *O*-*n*-нитрофенилфосфатом (параоксон) [302], замещенным тиофосфатом малаоксоном – метаболитом карбофоса [303]; рядом природных веществ, например, циннамоилфосфорамид и циклофостин из стрептомицетов, анатоксин из цианобактерий, улосантоин из морских губок [304-306]). Их действие объясняется структурным сходством групп $P=O$ в составе фосфорорганических соединений, $As=O$ в составе диметиларсиновой кислоты, с эфирной группой ацетила $CH_3-(C=O)-O$ в составе ацетилхолина. Как известно, гидролиз ацетилхолина сопровождается переносом ацетила на гидроксильную группу серина в активном центре ацетилхолинэстеразы. Ингибиторы фермента образуют прочные эфиры с указанным гидроксилом, и лишают фермент активности. Однако, фосфин не является структурным аналогом ацетилхолина. Поэтому, вполне возможно, что ингибиторами являются продукты окисления фосфина, в том числе, предполагаемые аддукты фосфиноксида.

Не только ацетилхолинэстераза ингибируется фосфорорганикой, но и ряд других ферментов, содержащих в активном центре остаток серина, например, сериновые протеазы [307], полигидроксикарбоксатгидролазы бактерий [308]. В связи с этим, в статье [309] приводится интересное исследование по секвенированию и сравнению геномов жуков малых булавовусых хрущаков (*Tribolium castaneum*), чувствительных к действию фосфина и выработавших к нему устойчивость. Среди генов, максимально подверженных отбору в процессе возникновения устойчивости к фосфину, есть и гены сериновых протеаз! То есть, данные ферменты тоже чувствительны к фосфину.

Авторы [310] сообщают интересный факт о влиянии фосфина на метаболизм фосфата у морских организмов. Фосфин, выделяющийся морскими донными осадками, в низких концентрациях активизирует, а в более высоких, наоборот, угнетает активность щелочной фосфатазы и экспрессию гена белка транспортера фосфата у планктонной диатомой водоросли *Thalassiosira pseudonana*. В данном случае механизм воздействия фосфина также неизвестен. Таким образом, фосфин подавляет активность разнообразных белков, вовлеченных в метаболизм фосфата. Если здесь имеет место конкурентное ингибирование, то его могут осуществлять продукты окисления фосфина, в том числе аддукты фосфиноксида, имеющие структурное сходство с фосфатом. Косвенным подтверждением этого предположения является действие ряда фосфорорганических антибиотиков (например, продуцируемой некоторыми *Streptomyces*[(2R, 3S)3-метилоксиран-2-ил]фосфоновой кислоты, известной как фосфомицин), основанное на структурном сходстве с фосфоенолпировиноградной кислотой – ключевым интермедиатом метаболизма у широчайшего круга организмов, от бактерий до млекопитающих и высших растений [311, 312]. У бактерий фосфоенолпируват (ФЕП) играет важную роль в формировании клеточной стенки: именно фермент, осуществляющий реакцию этерификации УДФ-*N*-ацетиглюкозамина с участием ФЕП, необратимо блокируется фосфомицином [312]. Парадокс в том, что токсичность фосфомицина и ряда подобных ему антибиотиков определяется как раз необходимостью фосфора для всех живых организмов [313]! Налицо единство противоположностей.

Исследования метаболизма в организме (*T. castaneum*) фосфина, меченого радиоактивным изотопом ^{32}P [314, 315], показали, что радиоактивная метка распределяется в большинстве фракций биологических молекул (сахара, аминокислоты, белки, органические кислоты), однако для авторов [314] стало неожиданным отсутствие метки в липидной фракции. Сами авторы объясняют это интенсивным окислением липидов в результате индуцированного фосфином окислительного стресса, и переходом метки из липидной фракции в фосфорную кислоту, которая в липидах нерастворима. Включение радиоактивной метки в фракции биологических молекул также можно объяснить образованием аддуктов с фосфиноксидом: к сожалению, авторы не стали изучать химическую природу метки, ограничившись только ее обнаружением.

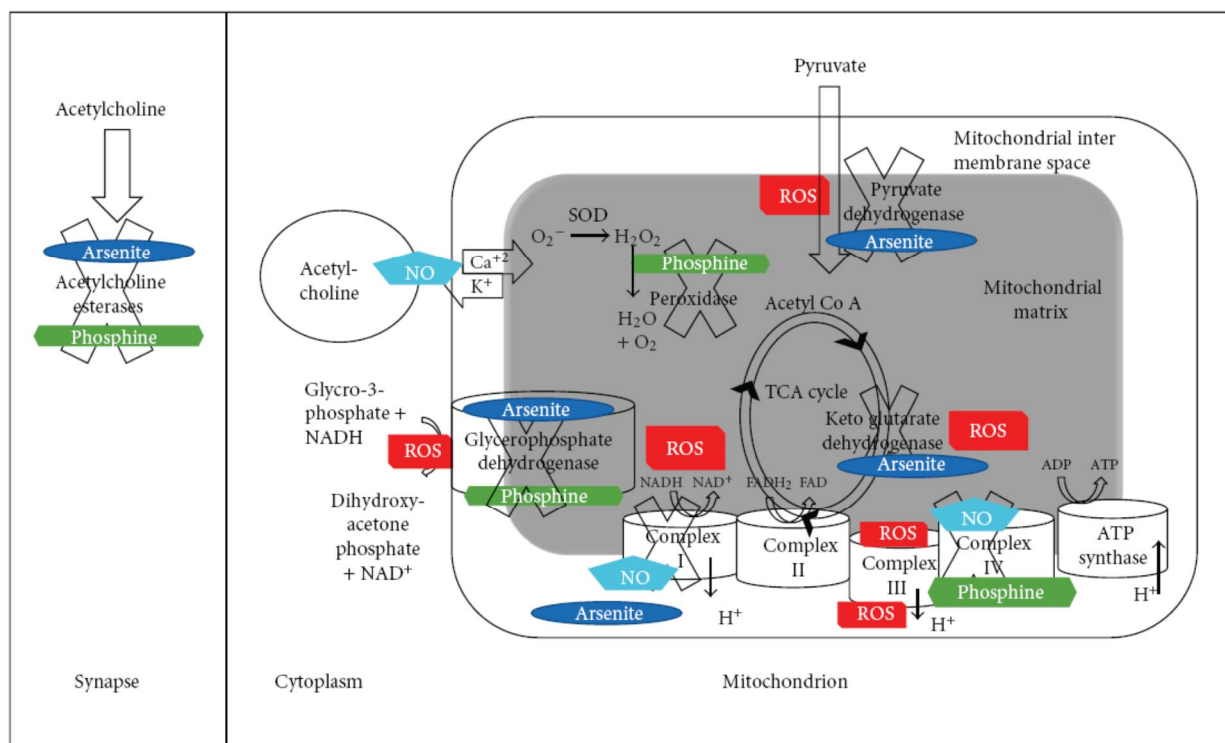


Рис. 8. Взаимодействие фосфина с ферментами, вовлеченными в процессы метаболизма и передачу сигналов ацетилхолином. Также показаны участки взаимодействия с арсенитом и оксидом азота NO: фосфин обозначен зеленым цветом, арсенит темно-синим, оксид азота голубым. Также обозначены участки образования активных форм кислорода (красный цвет). Названия ферментов, зачеркнутые крестиками означают, что фермент ингибируется. Потоки ионов калия и кальция регулируются ацетилхолином через NO. Ca^{2+} перемещается при участии ацетилхолина из пузырьков в цитоплазму нейронального синапса. Ацетилхолинэстераза разлагает ацетилхолин и тем самым ослабляет передачу нервного импульса. Действие арсенита и фосфина осуществляется за счет ингибирования эстеразы и усиления ацетилхолиновых сигналов. FAD/FADH₂ (никотинамидадениндинуклеотид окисленный и восстановленный), NAD⁺/NADH₂ (флавионадениндинуклеотид окисленный и восстановленный), ADP/ATP (аденозинди/трифосфат), NO(оксид азота), ROS (активные формы кислорода), TCA (цикл трикарбоновых кислот). По [154].

6. Токсичность фосфина напоминает токсичность белого фосфора

В книге [316] приводится любопытное сравнение токсикологических свойств фосфина и белого фосфора. Авторы предполагают, что в организме белый фосфор восстанавливается до фосфина, чему есть косвенные подтверждения (одним из симптомов отравления является исходящий от пострадавшего запах чеснока, обусловленный фосфином). В справочнике [317] фосфор описывается как ферментный яд, тормозящий окислительные процессы в клетках. В Токсикологическом описании белого фосфора [318] также сообщается о его (или его метаболитов) губительном воздействии на митохондрии, приводящему к прекращению выработки АТФ и некрозу клеток. Таким образом, выстраивается логичная метаболическая цепочка белый фосфор → фосфин → фосфиноксид.

Если она реально существует, то белый фосфор, так же как фосфин, не должен подавлять жизнедеятельность анаэробных микроорганизмов. И как раз это наблюдалось в наших исследованиях [94, 129].

Хроническое отравление белым фосфором приводит к глубокой инвалидности. Следует особо подчеркнуть, что среди 56 перечисленных в монографии [319] токсикантов меньшее, чем у белого фосфора, значение ПДК (следовательно, более высокую угрозу для окружающей среды) имеют только тетраэтилсвинец и бензпирен. Четвертую и пятую позиции занимают, соответственно, соли бериллия и ртути. Наиболее известный симптом отравления белым фосфором – остеопороз, возникающий в результате нарушения кальций-фосфорного обмена [320, 321]. При этом существенно снижается прочность и эластичность костной ткани, возникают боли в костях.

Данные симптомы сопровождаются гиперфосфатемией – возрастанием уровня фосфата и ионов кальция в моче, т.е. необходимые организму элементы выделяются с мочой. В тяжелых случаях остеопороз переходит в остеонекроз – отмирание костной ткани и образование свищей. В медицине существует термин «фосфорная челюсть» (“phossyjaw”), означающий разрушение нижней челюсти у человека при длительном контакте с фосфором. В XIX и начале XX века «фосфорная челюсть» нередко встречалась у рабочих спичечных фабрик, вдыхавших пары белого фосфора [322]. У молодняка крыс при воздействии белого фосфора наблюдаются нарушения развития, вызванные поражением метафиза трубчатых костей, аномалиями в костной и хрящевой ткани [323]. У уток крякв (*Anas platyrhynchos*) при пероральном введении белого фосфора в дозе 5.4 мг/кг живого веса (в виде раствора в кукурузном масле) происходили значительные изменения в уровне неорганического фосфата [324]. В работе филиппинских авторов [325] было проанализировано 15 случаев отравления фейерверками, содержащими желтый фосфор. При отравлении, среди прочих, наблюдался такой симптом, как изменение активности щелочной фосфатазы.

Из этих данных видно, что белый фосфор, так же как фосфин, влияет на обмен фосфата и активность задействованных в нем ферментов, то есть присутствует сходство токсикологического воздействия. Возможно, что, как и в случае с фосфином, действие белого фосфора определяется образованием аддуктов фосфиноксида.

7. Бисфосфонаты и белый фосфор совершенно несходны по свойствам и строению, но вызывают одинаковые симптомы отравлений. Возможная причина – фосфиноксид

В работах [326-328] приводится чрезвычайно интересное сравнение остеонекроза челюстей у пациентов, употребляющих лекарственные препараты бисфосфонаты, и остеонекроза, вызванного белым фосфором. Известно, что бисфосфонаты (лекарственные препараты золедронат, алендронат, клодронат, ибандронат, этидронат, памидронат, неридронат, ольпадронат, ризедронат, тилудронат, пиридронат) влияют на кальций-фосфорный обмен в организме и предотвращают остеопороз. Механизм их действия достаточно хорошо исследован: бисфосфонаты являются структурными аналогами пирофосфата, но в отличие от последнего не подвергаются гидролизу, и эффективно ингибируют фермент фarnезилдифосфатсинтазу остеокластов, участвующий в резорбции костной ткани. Однако, исследования последних лет показали, что в ряде случаев (например, при лечении бисфосфонатами миеломы и метастазирующего рака груди) наблюдается обратный эффект – эти препараты приводят к некрозу костной ткани, особенно нижней челюсти. Симптомы этого побочного эффекта удивительно похожи на симптомы «фосфорной челюсти», описанной в медицинской литературе XIX века и практически исчезнувшей после ужесточения техники безопасности на химических предприятиях. Фактически, речь идет о возвращении давно забытой болезни, и даже появился термин “bisphossyjaw”. Сходство симптомов вполне может означать, что метаболизм белого фосфора в организме млекопитающих сопровождается образованием соединений, биологическая активность которых (а возможно, и структура) сходна с известными бисфосфонатами (рис. 9). Можно предположить, что путь образования данных гипотетических метаболитов проходит через аддукты фосфиноксида с биологическими молекулами.

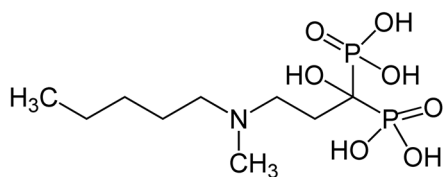


Рис. 9. Структура ибандроновой кислоты – одного из бисфосфонатов, применяемых в медицине (рисунок с сайта <http://ru.wikipedia.org/wiki/>)

Можно предположить, что путь образования данных гипотетических метаболитов проходит через аддукты фосфиноксида с биологическими молекулами.

Поскольку фосфин является природным соединением, продуктом метаболизма анаэробных микробных сообществ, то в случае обнаружения фосфиноксида среди его метаболитов, последний тоже с полным правом можно будет относить к природным веществам. То есть фосфиноксид, со всем присущим ему уникальным набором свойств, привлекающий сегодня пристальное внимание химиков, может оказаться биологической молекулой. Более того, обнаружение фосфиноксида среди метаболитов впервые демонстрирует присутствие в

биосфере фосфора в довольно редкой для него степени окисления -1, характерной только для фосфиноксидов и близких к ним классов веществ (фосфинсульфиды [329], алкиленфосфораны [330], иминофосфораны [331]).

Заключение

Элемент фосфор является необходимым для существования живых организмов и биосферы в целом. Данный факт очевиден. Но жизнедеятельность связана с обменом только одной, максимально окисленной формы фосфора – фосфата. Все остальное многообразие его соединений (а оно поистине велико) практически, за очень редкими исключениями, игнорируется живой природой. Связано это с неустойчивостью и токсичностью восстановленных соединений фосфора, особенно в аэробных условиях.

Причем, чем ниже степень окисления фосфора в соединении, тем реже оно встречается в живых клетках. Фосфонаты очень редки, фосфинаты исключительно редки, фосфины и замещенные фосфиноксиды выделяются в исчезающе малых концентрациях как побочные продукты и, вероятно, не используются живыми организмами. Незамещенный фосфиноксид до сих пор не обнаружен в живых системах, хотя есть основания думать, что он может являться метаболитом незамещенного фосфина.

Собранный в представленном обзоре материал позволяет предполагать, что фосфиноксид не только способен образовываться из фосфина в живых клетках, но и может определять токсичность фосфина и других восстановленных соединений фосфора (в том числе и элементного фосфора). В ряде наших предыдущих работ [108, 112, 129] было впервые в мире показано, что у белого фосфора есть генотоксические свойства. Но механизм его генотоксического действия до сих пор не описан. Возможно, что оно определяется таким интермедиатом, как фосфиноксид, склонным к реакциям присоединения к органическим молекулам, в том числе и к нуклеиновым кислотам.

Классическая биохимия делит метаболиты на первичные и вторичные [332]. Количество первичных метаболитов, встречающихся во всех клетках, ограничено. К ним относятся, например, глюкоза, пять азотистых оснований нуклеиновых кислот, двадцать аминокислот, входящих в состав белков. Вторичные метаболиты, являющиеся таксономическими маркерами биологических видов и выполняющие узкоспецифические функции (токсины, феромоны и прочее), намного разнообразнее и далеко не все описаны, но встречаются намного реже. Среди вторичных метаболитов встречаются и летальные метаболиты, образование которых является аномальным и наносит вред клетке и организму. Вполне вероятно, что к данной группе веществ можно отнести и фосфиноксид, хотя экспериментальных данных его образования в живых организмах до сих пор нет.

Выводы

Фосфиноксид может образовываться в живых клетках из фосфина путем метаболической активации и определять его токсические свойства. Но экспериментальных фактов метаболического образования фосфиноксида до сих пор нет.

Литература

- [1] F.S. Archibald, I. Fridovich. Oxygen radicals, oxygen toxicity and the life of microorganisms. *Acta medica portuguesa*. **1983**. Vol.4. No.2. P.101-112.
- [2] J.-K. Weng, C. Chapple. The origin and evolution of lignin biosynthesis. *New Phytologist*. **2010**. Vol.187. No.2. P.273-285.
- [3] D. Floudas, M. Binder, R. Riley, K. Barry, R.A. Blanchette, B. Henrissat, A.T. Martínez, R. Otillar, J.W. Spatafora, J.S. Yadav, A. Aerts, I. Benoit, A. Boyd, A. Carlson, A. Copeland, P.M. Coutinho, R.P. de Vries, P. Ferreira, K. Findley, B. Foster, J. Gaskell, D. Glotzer, P. Górecki, J. Heitman, C. Hesse, C. Hori, K. Igarashi, J.A. Jurgens, N. Kallen, P. Kersten, A. Kohler, U. Kües, T.K.A. Kumar, A. Kuo, K. LaButti, L.F. Larrondo, E. Lindquist, A. Ling, V. Lombard, S. Lucas, T. Lundell, R. Martin, D.J. McLaughlin, Ingo Morgenstern, E. Morin, C. Murat, L.G. Nagy, M. Nolan, R.A. Ohm, A. Patyshakuliyeva, A. Rokas, F.J. Ruiz-Dueñas, G. Sabat, A. Salamov, M. Samejima, J. Schmutz, J.C. Slot, F.St. John, J. Stenlid, H. Sun, S. Sun, K. Syed, A. Tsang, A. Wiebenga, D. Young, A. Pisabarro, D.C. Eastwood, F. Martin, D. Cullen, I. V. Grigoriev, D.S. Hobbitt. The Paleozoic Origin of Enzymatic Lignin Decomposition Reconstructed from 31 Fungal Genomes. *Science*. **2012**. Vol.336.P. 1715-1719.

- [4] S.W. Ragsdale. Life with carbon monoxide. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. **2004**. Vol.39. No.3. P.165-195.
- [5] Миндубаев А.З., Яхваров Д.Г. Биодegradация как метод переработки отходов. Часть 1. Биодegradация ксенобиотиков. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.33. №3. С.1-37. ROI: jbc-01/13-33-3-1; [A.Z. Mindubaev, D.G. Yakhvarov. Biodegradation as a method for waste processing: view on the problem. Part 1. The essence of the method. *Butlerov Communications*. **2013**. Vol.33. No.3. P.1-37. ROI: jbc-02/13-33-3-1]
- [6] Миндубаев А.З., Яхваров Д.Г. Биодegradация как метод переработки отходов. Часть 2. Взгляд на проблему. Являются ли ксенобиотики ксенобиотиками? *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.34. №4. С.1-20. ROI: jbc-01/13-34-4-1; [A.Z. Mindubaev, D.G. Yakhvarov. Biodegradation as a method for waste processing: view on the problem. Part 2. Are xenobiotics really xenobiotics? *Butlerov Communications*. **2013**. Vol.34. No.4. P.1-20. ROI: jbc-02/13-34-4-1]
- [7] Миндубаев А.З. Биодegradация ксенобиотиков как самозащита природы. *Биомолекула*. **2017**. <https://biomolecula.ru/articles/biodegradatsiya-ksenobiotikov-kak-samozashchita-prirody>
- [8] K. Kawachara, Y. Yakabe, T. Ohide, K. Kida. Evaluation of laboratory – made sludge for an anaerobic biodegradability test and its use for assessment of 13 chemicals. *Chemosphere*. **1999**. Vol.39. No.12. P.2007-2018.
- [9] P.M. Golyshin, H.L. Frederickson, L. Giuliano, R. Rothmel, K.N. Timmis, M.M. Yakimov. Effect of novel biosurfactants on biodegradation of polychlorinated biphenyls by pure and mixed bacterial cultures. *New Microbiol*. **1999**. Vol. 22. No.3. P.257-267.
- [10] S.W. Kang, Y.B. Kim, J.D. Shin, E.K. Kim. Enhanced biodegradation of hydrocarbons in soil by microbial biosurfactant, sophorolipid. *Appl. Biochem. Biotechnol*. **2010**. Vol. 160. No. 3. P. 780-790.
- [11] C.N. Mulligan, N.Y. Raymond, B.F. Gibbs. Heavy metal removal from sediments by biosurfactants. *J. Hazard. Mater*. **2001**. Vol.85. No.1-2. P.112-125.
- [12] T.R. Sandrin, A.M. Chech, R.M. Maier. A rhamnolipid biosurfactant reduces cadmium toxicity during naphthalene biodegradation. *Appl. Environ. Microbiol*. **2000**. Vol.66. No.10. P.4585-4588.
- [13] C. Schippers, K. Gessner, T. Muller, T. Scheper. Microbial degradation of phenantrene by addition of a sophorolipid mixture. *J. Biotechnol*. **2000**. Vol.83. No.3. P.189-198.
- [14] Z. Hua, J. Chen, S. Lun, X. Wang. Influence of biosurfactants produced by *Candida antarctica* on surface properties of microorganism and biodegradation of n-alkanes. *Water Res*. **2003**. Vol.37. No.17. P.4143-4150.
- [15] Хрячков В.А., Саратовских Е.А., Яруллин Р.Н. исследование биологического разложения нитроцеллюлозы грибами *Fusarium solani*. *Химическая безопасность*. **2017**. Т.1. №1. С.168-176.
- [16] Мерзлая Г.Е., Афанасьев Р.А. Решение проблемы утилизации осадков городских сточных вод. *Химическая безопасность*. **2017**. Т.1. №1. С.158-167.
- [17] T.Z. Esikova, O.V. Volkova, S.A. Taran, A.M. Boronin. Key role of the dcg genes in caprolactam catabolism in *Pseudomonas* strains. *Microbiology*. **2015**. Vol.84. No.5. P.726-729.
- [18] S. Saraswat. Patent Analysis on Bioremediation of Environmental Pollutants. *J Bioremed Biodeg*. **2014**. Vol.5. No.6. 251c.
- [19] Кузнецов А.Е., Градова Н.Б., Лушников С.В., Энгельхарт М., Вайсцер Т., Чеботарева М.В. Прикладная экобиотехнология. Учебник для высшей школы. Изд. БИНОМ. 2-е изд. **2015**. Т.1. 629с.
- [20] C. Holliger, G. Schraa, A.J.M. Stams, A. J.B. Zehnder. Reductive dechlorination of 1,2-dichloroethane and chloroethane by cell suspensions of methanogenic bacteria. *Biodegradation*. **1990**. Vol.1. No.4. P.253-261.
- [21] J.A. Dijk, J. Gerritse, G. Schraa, A.J.M. Stams. Degradation pathway of 2-chloroethanol in *Pseudomonas stutzeri* strain JJ under denitrifying conditions. *Arch Microbiol*. **2004**. Vol.182. No.6. P.514-519.
- [22] E.K. Vasileva, V.N. Beschkov. Review on biodegradation of 1, 2 – dichloroethane. *Scientific works of UFT “Food science, engineering and technologies”*. **2012**. Vol. lix- 2012. P.669-674.
- [23] L.A. Vanderberg, B.L. Burback, J.J. Perry. Biodegradation of trichloroethylene by *Mycobacterium vaccae*. *Can J Microbiol*. **1995**. Vol.41. No.3. P.298-301.
- [24] T. Bosma, J. Damborský, G. Stucki, D.B. Janssen. Biodegradation of 1,2,3-Trichloropropane through Directed Evolution and Heterologous Expression of a Haloalkane Dehalogenase Gene. *Applied and environmental microbiology*. **2002**. Vol.68. No.7. P.3582-3587.
- [25] T. Toraya, T. Oka, M. Ando, M. Yamanishi, H. Nishihara. Novel Pathway for Utilization of Cyclopropanecarboxylate by *Rhodococcus rhodochrous*. *Applied and environmental microbiology*. **2004**. Vol.70. No.1. P.224-228.
- [26] J.G. Schiller, A.E. Chung. The Metabolism of Cyclopropanecarboxylic Acid. *The Journal of Biological Chemistry*. **1970**. Vol.245. No.21. P.5857-5864.
- [27] W.J.J. Van den Tweel, J.A.M. De Bont. Metabolism of 3-Butyn-1-ol by *Pseudomonas* BB1. *Journal of General Microbiology*. **1985**. Vol.131. P.3155-3162.

- [28] S. Hartmans, M.W. Jansen, M.J. Van Der Werf, J.A.M. De Bont. Bacterial metabolism of 3-chloroacrylic acid. *Journal of General Microbiology*. **1991**. Vol.137. P.2025-2032.
- [29] R. Gurusamy, S. Natarajan. Current Status on Biochemistry and Molecular Biology of Microbial Degradation of Nicotine. *The ScientificWorld Journal*. **2013**. Vol.2013. Article ID 125385. P.1-15.
- [30] M. Mihasan, C.-B. Chiribau, T. Friedrich, V. Artenie, R. Brandsch. An NAD(P)H-Nicotine Blue Oxidoreductase Is Part of the Nicotine Regulon and May Protect *Arthrobacter nicotinovorans* from Oxidative Stress during Nicotine Catabolism. *Applied and environmental microbiology*. **2007**. Vol.73. No.8. P.2479-2485.
- [31] D.R. Kadavy, B.A. Plantz, C.A. Shaw, J. Myatt, T.A. Kokjohn, K. Nickerson. Microbiology of the Oil Fly, *Helaeomyia petrolei*. *Applied and environmental microbiology*. **1999**. Vol.65. No.4. P.1477-1482.
- [32] J.R. Lloyd. Microbial reduction of metals and radionuclides. *FEMS Microbiology Reviews*. **2003**. Vol.27. No.2-3. P.411-425.
- [33] S. Yoshida, K. Hiraga, T. Takehana, I. Taniguchi, H. Yamaji, I. Y. Maeda, K. Toyohara, K. Miyamoto, Y. Kimura, K. Oda. A bacterium that degrades and assimilates poly(ethylene terephthalate). *Science*. **2016**. Vol.351. No.6278. P.1196-1199.
- [34] V.B. Pinheiro, A.I. Taylor, C. Cozens, M. Abramov, M. Renders, S. Zhang, J.C. Chaput, J. Wengel, S.-Y. Peak-Chew, S.H. McLaughlin, P. Herdewijn, P. Holliger. Synthetic Genetic Polymers Capable of Heredity and Evolution. *Science*. **2012**. Vol.336. No.6079. P.341-344.
- [35] G.F. Joyce. Toward an Alternative Biology. *Science*. **2012**. Vol.336. No.6079. P.307-308.
- [36] D.E. Mills, W.D. Baugh, H.A. Conner. Studies on the Formation of Acrolein in Distillery Mashes. *Appl Microbiol*. **1954**. Vol.2. No.1. P.9-13.
- [37] K.C. Nicolaou, A.L. Smith, E.W. Yue. Chemistry and biology of natural and designed enediynes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1993**. Vol.90. No.13. P.5881-5888.
- [38] P. Jumaryatno, K. Rands-Trevor, J.T. Blanchfield, M.J. Garson. Isocyanates in marine sponges: Axisocyanate-3, a new sesquiterpene from *Acanthella cavernosa*. *ARKIVOC*. **2007**. Vol.2007. No.7. P.157-166.
- [39] G.D. Peiser, T.-T. Wang, N.E. Hoffman, S.F. Yang, H.-W. Liut, C.T. Walsh. Formation of cyanide from carbon 1 of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid during its conversion to ethylene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1984**. Vol.81. No.10. P.3059-3063.
- [40] B. Van de Poel, D. Van Der Straeten. 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid (ACC) in plants: more than just the precursor of ethylene! *Frontiers in Plant Science. Plant Physiology*. **2014**. Vol.5. P.1-11.
- [41] R. Deml, K. Dettner. Comparative morphology and secretion chemistry of the scoli in caterpillars of *Hyalophora cecropia*. *Naturwissenschaften*. **2003**. Vol.90. No.10. P.460-463.
- [42] M. Saarivirta, A.I. Virtanen. A Method for Estimating Benzyl Isothiocyanate, Benzyl Thiocyanate, and Benzyl Nitrile in the Crushed, Moistened Seeds of *Lepidium sativum*. *Acta Chemica Scandinavica*. **1964**. Vol.17. P.74-78.
- [43] K.-H. van Pée. Biosynthesis of halogenated metabolites by bacteria. *Annu. Rev. Microbiol*. **1996**. Vol.50. P.375-399.
- [44] J. Fuska, M. Šturdíková, B. Proksa. Biotransformation of benzyl thiocyanate by *Streptomyces aureofaciens*. *Letters in Applied Microbiology*. **1994**. Vol.19. No.3. P.124-125.
- [45] L.A.D. Williams, H. Rosner, H.G. Levy, E.N. Barton. A Critical Review of the Therapeutic Potential of Dibenzyl Trisulphide Isolated from *Petiveria alliacea* L (Guinea hen weed, anamu). *West Indian Med J*. **2007**. Vol.56. No.1. P.17-21.
- [46] J. Zi, S. Li, M. Liu, M. Gan, S. Lin, W. Song, Y. Zhang, X. Fan, Y. Yang, J. Zhang, J. Shi, D. Di. Glycosidic Constituents of the Tubers of *Gymnadenia conopsea*. *J. Nat. Prod*. **2008**. Vol.71. No.5. P.799-805.
- [47] G. Preti, E. Thaler, C.W. Hanson, M. Troy, J. Eades, A. Gelperin. Volatile compounds characteristic of sinus-related bacteria and infected sinus mucus: Analysis by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. **2009**. Vol.877. No.22. P.2011-2018.
- [48] T. Yoshioka, J.A. Krauser, F.P. Guengerich. Microsomal Oxidation of Tribromoethylene and Reactions of Tribromoethylene Oxide. *Chem. Res. Toxicol*. **2002**. Vol.15. No.11. P.1414-1420.
- [49] E.A. Lock, C.J. Reed. Trichloroethylene: Mechanisms of Renal Toxicity and Renal Cancer and Relevance to Risk Assessment. *Toxicological Sciences*. **2006**. Vol.91. No.2. P.313-331.
- [50] L.H. Lash, J.W. Fisher, J.C. Lipscomb, J.C. Parker. Metabolism of Trichloroethylene. *Environmental Health Perspectives*. **2000**. Vol.108. P.177-200.
- [51] G. Segev, E. Yas-Natan, A. Shlosberg, I. Aroch. Alpha-chloralose poisoning in dogs and cats: A retrospective study of 33 canine and 13 feline confirmed cases. *The Veterinary Journal*. **2006**. Vol.172. No.1. P.109-113.

- [52] D.M.E. Szebenyi, F.N. Musayev, M.L. di Salvo, M.K. Safo, V. Schirch. Serine Hydroxymethyltransferase: Role of Glu75 and Evidence that Serine Is Cleaved by a Retroaldol Mechanism. *Biochemistry*. **2004**. Vol.43. No.22. P.6865-6876.
- [53] M.L. di Salvo, S.G. Remesh, M. Vivoli, M.S. Ghatge, A. Paiardini, S. D'Aguanno, M.K. Safo, R. Contestabile. On the catalytic mechanism and stereospecificity of *Escherichia coli* L-threonine aldolase. *FEBS Journal*. **2014**. Vol.281. No.1. P.129-145.
- [54] C.D. Lyons, S. Katz, R. Bartha. Mechanisms and Pathways of Aniline Elimination from Aquatic Environments. *Appl. Environ. Microbiol.* **1984**. Vol.48. No.3. P.491-496.
- [55] L.M. Blair, J. Sperry. Natural Products Containing a Nitrogen–Nitrogen Bond. *J. Nat. Prod.* **2013**. Vol.76. No.4. P.794-812.
- [56] J. Shi, W. Lu, F. Sun. Benzoic acid-enriched plant extracts and use thereof. *Patent US 2013/0296432 A1*. Pub. Date: Nov. 7, **2013**.
- [57] T. Gulder, P.S. Baran. Strained cyclophane natural products: Macrocyclization at its limits. *Nat. Prod. Rep.* **2012**. Vol.29. No.8. P.899-934.
- [58] D.L. Kaplan, J.H. Cornell, A.M. Kaplan. Decomposition of Nitroguanidine *Environ. Sci. Technol.* **1982**. Vol.16. No.8. P.488-492.
- [59] T. Kamo, M. Endo, M. Sato, R. Kasahara, H. Yamaya, S. Hiradate, Y. Fujii, N. Hirai, M. Hirota. Limited distribution of natural cyanamide in higher plants: Occurrence in *Vicia villosa* subsp. *varia*, *V. cracca*, and *Robinia pseudo-acacia*. *Phytochemistry*. **2008**. Vol.69. No.5. P.1166-1172.
- [60] N. Belay, L. Daniels. Production of Ethane, Ethylene, and Acetylene from Halogenated Hydrocarbons by Methanogenic Bacteria. *Applied and environmental microbiology*. **1987**. Vol.53. No.7. P.1604-1610.
- [61] C. Paul, G. Pohnert. Production and role of volatile halogenated compounds from marine algae. *Nat. Prod. Rep.* **2011**. Vol.28. No.186. P.186-195.
- [62] M.S.P. Mtolera, J. Collén, M. Pedersén, A. Ekdahl, K. Abrahamsson, A.K. Semesí. Stress-induced production of volatile halogenated organic compounds in *Eucheuma denticulatum* (Rhodophyta) caused by elevated pH and high light intensities. *Eur. J. Phycol.* **1996**. Vol.31. P.89-95.
- [63] T. Jojima, M. Inui, H. Yukawa. Production of isopropanol by metabolically engineered *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* **2008**. Vol.77. No.6. P.1219-1224.
- [64] R. Jain, Y. Yan. Dehydratase mediated 1-propanol production in metabolically engineered *Escherichia coli*. *Microbial Cell Factories*. **2011**. Vol.10:97. P.1-10.
- [65] E. Rentschler, K. Schuh, M. Krewinkel, C. Baur, W. Claaßen, S. Meyer, B. Kuschel, T. Stressler, L. Fischer. Enzymatic production of lactulose and epilactose in milk. *J. Dairy Sci.* **2015**. Vol.98. No.10. P.6767-6775.
- [66] T.B. Taylor, G. Mulley, A.H. Dills, A.S. Alsohim, L.J. McGuffin, D.J. Studholme, M.W. Silby, M.A. Brockhurst, L.J. Johnson, R.W. Jackson. Evolutionary resurrection of flagellar motility via rewiring of the nitrogen regulation system. *Science*. **2015**. Vol.347. No.6225. P.1014-1017.
- [67] Миндубаев А.З., Яхваров Д.Г. Фосфор: свойства и применение. *Бутлеровские сообщения*. **2014**. Т.39. №7. С.1-24. ROI: jbc-01/14-39-7-1; [А.З. Mindubaev, D.G. Yakhvarov. Phosphorus: properties and application. *Butlerov Communications*. **2014**. Vol.39. No.7. P.1-24. ROI: jbc-02/14-39-7-1]
- [68] H.-G. Hoppe. Phosphatase activity in the sea. *Hydrobiologia*. **2003**. Vol.493. No.1-3. P.187-200.
- [69] C.T. Reinhard, N.J. Planavsky, B.C. Gill, K. Ozaki, L.J. Robbins, T.W. Lyons, W.W. Fischer, C. Wang, D.B. Cole, K.O. Konhauser. Evolution of the global phosphorus cycle. *Nature*. **2016**. doi: 10.1038/nature20772.
- [70] T.K. Tromp, P. VanCapellen, R.M. Key. A global model for early diagenesis of organic carbon and organic phosphorus in marine sediments. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. **1995**. Vol.59. No.7. P.1259-1284.
- [71] R.J. Seviour, T. Mino, M. Onuki. The microbiology of biological phosphorus removal in activated sludge systems. *FEMS Microbiology Reviews*. **2003**. Vol.27. No.1. P.99-127.
- [72] L. D'Croz, J.B. Del Rosario, J.A. Gómez. Upwelling and phytoplankton in the Bay of Panama. **1991**. *Rev. Biol. Trop.* Vol.39. No.2. P.233-241.
- [73] A.D. Cembella, N.J. Antia, P. J. Harrison. The utilization of inorganic and organic phosphorous compounds as nutrients by eukaryotic microalgae: a multidisciplinary perspective: part 1. *CRC Critical Reviews in Microbiology*. **1984**. Vol.10. No.4. P.317-391.
- [74] A.D. Cembella, N.J. Antia, P. J. Harrison. The utilization of inorganic and organic phosphorous compounds as nutrients by eukaryotic microalgae: a multidisciplinary perspective: part 2. *CRC Critical Reviews in Microbiology*. **1984**. Vol.11. No.1. P.13-81.
- [75] G. Hu, K.S. Lim, N. Horvitz, S.J. Clark, D.R. Reynolds, N. Sapir, J.W. Chapman. Mass seasonal bioflows of high-flying insect migrants. *Science*. **2016**. Vol.354. No.6319. P.1584-1587.

- [76] J.B. León, C.M. Sullivan, A.R. Sehgal. The Prevalence of Phosphorus-Containing Food Additives in Top-Selling Foods in Grocery Stores. *Journal of Renal Nutrition*. **2013**. Vol.23. No.4. P.265-270.
- [77] H. Rodríguez, R. Fraga. Phosphate solubilizing bacteria and their role in plant growth promotion. *Biotechnology Advances*. **1999**. Vol.17. No.4-5. P.319-339.
- [78] P. Gyaneshwar, G.N. Kumar, L.J. Parekh, P.S. Poole. Role of soil microorganisms in improving P nutrition of plants. *Plant and Soil*. **2002**. Vol.245. No.1. P.83-93.
- [79] R.A. Moen, J. Pastor, Y. Cohen. Antler growth and extinction of Irish elk. *Evolutionary Ecology Research*. **1999**. Vol.1. P.235-249.
- [80] J. Tissier, J.-C. Rage, M. Laurin. Exceptional soft tissues preservation in a mummified frog-eating Eocene Salamander. *Peer J*. **2017**. Vol.5. No.3861. P.1-14.
- [81] Гуськов Г.Е., Васильченко И.С. Сурьма и висмут как возможная основа жизни. *Научная мысль Кавказа*. **2012**. № 3(71). С.94-97.
- [82] Миндубаев А.З., Акосах Й.А., Алимова Ф.К., Афордояны Д.М., Болормаа Ч., Кагиров Р.М., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. О разложении белого фосфора осадком сточных вод. *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки*. **2011**. Т.153. №2. С.110-119; A.Z. Mindubaev, J.A. Akosah, F.K. Alimova, D.M.Afordoanyi, R.M. Kagirow, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, O.G. Sinyashin, D.G. Yakhvarov. On the White Phosphorus Degradation by Wastewater Mud. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*. **2011**. Vol. 153, No. 2. P. 110-119.
- [83] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахосийенагбе С.К., Болормаа Ч., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Возможность анаэробной детоксикации белого фосфора. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.33. №1. С.22-34. ROI: jbc-01/13-33-1-22; [A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, C. Bolormaa, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov. The possibility for anaerobic detoxication of white phosphorus. *Butlerov Communications*. **2013**. Vol.33. No.1. P.22-34. ROI: jbc-02/13-33-1-22]
- [84] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Яхваров Д.Г. Биологическая деградация белого фосфора: осуществимость и перспективы. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.33. №2. С.1-17. ROI: jbc-01/13-33-2-1; [A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, D.G. Yakhvarov. Biological degradation of white phosphorus: feasibility and prospects. *Butlerov Communications*. **2013**. Vol.33. No.2. P.1-17. ROI: jbc-02/13-33-2-1]
- [85] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г., Алимова Ф.К., Ахосийенагбе С.К., Болормаа Ч. Возможность анаэробной биodeградации белого фосфора. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2013**. Т.9. №2. С.4-15; A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, A.C. Bolormaa. Possibility of anaerobic biodegradation of white phosphorus. *The North Caucasus Ecological Herald*. **2013**. Vol.9. No.2. P. 4-15.
- [86] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахосийенагбе С.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Новое подтверждение биodeградации белого фосфора. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.36. №10. С.1-12. ROI: jbc-01/13-36-10-1; [A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov. New confirmation for white phosphorus biodegradation. *Butlerov Communications*. **2013**. Vol.36. No.10. P.1-12. ROI: jbc-02/13-36-10-1]
- [87] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахосийенагбе С.К., Болормаа Ч., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Микробный метаболизм белого фосфора. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.36. №12. С.34-52. ROI: jbc-01/13-36-12-34; [A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, C. Bolormaa, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov. Microbial metabolism of the white phosphorus. *Butlerov Communications*. **2013**. Vol.36. No.12. P.34-52. ROI: jbc-02/13-36-12-34]
- [88] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахосийенагбе С.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Связь между микробным метаболизмом и скоростью деструкции белого фосфора в осадке сточных вод. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2014**. Т.10. №1. С.88-96; A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov. Relationship between microbial metabolism and rate of destruction of white phosphorus in sewage sludge. *The North Caucasus Ecological Herald*. **2014**. Vol.10. No.1. P.88-96.
- [89] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахосийенагбе С.К., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Метаболиты и устойчивая микрофлора в субстратах с содержанием белого фосфора 0.1%. *Бутлеровские сообщения*. **2014**. Т.37. №3. С.67-78. jbc-01/14-37-3-67; [A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, A.D. Voloshina, E.V. Gorbachuk, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov. Metabolites and tolerant

- microflora in substrates with white phosphorus 0.1%. *Butlerov Communications*. **2014**. Vol.37. No.3. P.67-78. ROI: jbc-02/14-37-3-67]
- [90] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахоссийенагбе С.К., Горбачук Е.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Метаболический путь белого фосфора. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2014**. Т.10. №3. С.36-46; A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, E.V. Gorbachuk, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov. Metabolic pathway of white phosphorus. *The North Caucasus Ecological Herald*. **2014**. Vol.10. No.3. P.36-46.
- [91] Болормаа Ч., Сапармырадов К.А., Алимова Ф.К., Миндубаев А.З. Сравнение показателей фитотоксичности, фунгицидной и бактерицидной активности стрептомицетов из различных местообитаний. *Бутлеровские сообщения*. **2014**. Т.38. №6. С.147-152. ROI: jbc-01/14-38-6-147; [C. Bolormaa, K.A. Saparmyradov, F.K. Alimova, A.Z. Mindubaev. Comparison of phytotoxicity indices, fungicidal and bactericidal activity of *Streptomyces* from different habitats. *Butlerov Communications*. **2014**. Vol.38. No.6. P.147-152. ROI: jbc-02/14-38-6-147]
- [92] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахоссийенагбе С.К., Болормаа Ч., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Панкова А.В., Яхваров Д.Г. Обезвреживание промышленных стоков, содержащих белый фосфор, при помощи микрофлоры ОСВ. *Журнал экологии и промышленной безопасности*. **2014**. №1-2. С.68-72; A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, C. Bolormaa, A.D. Voloshina, E.V. Gorbachuk, N.V. Kulik, L.G. Mironova, A.V. Pankova, D.G. Yakhvarov. Decontamination of industrial waste water containing white phosphorus, using SALT microflora. *Ecology and Safety Journal*. **2014**. No.1-2. P.68-72.
- [93] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Ахоссийенагбе С.К., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Устойчивая микрофлора в субстратах с содержанием белого фосфора 0.1% по массе, и ее культивирование на искусственных средах. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2014**. Т.10. №4. С.66-74; A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, S.C. Ahossiyenagbe, E.V. Gorbachuk, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov. Resistant microflora in substrata with phosphorus content 0.1% by mass, and its cultivation in artificial media. *The North Caucasus Ecological Herald*. **2014**. Vol.10. No.4. P.66-74.
- [94] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Ахоссийенагбе С.К., Алимова Ф.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Панкова А.В., Болормаа Ч., Сапармырадов К.А., Яхваров Д.Г. Белый фосфор как новый объект биологической деструкции. *Бутлеровские сообщения*. **2014**. Т.40. №12. С.1-26. ROI: jbc-01/14-40-12-1; [A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, E.V. Gorbachuk, N.V. Kulik, S.C. Ahossiyenagbe, F.K. Alimova, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, A.V. Pankova, C. Bolormaa, K.A. Saparmyradov, D.G. Yakhvarov. White phosphorus as a new object of biological destruction. *Butlerov Communications*. **2014**. Vol.40. No.12. P.1-26. ROI: jbc-02/14-40-12-1]
- [95] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Яхваров Д.Г., Болормаа Ч., Сапармырадов К.А. Сравнение фитотоксичности, фунгицидных и бактерицидных свойств *Streptomyces* из разных биотопов. Определение видовой принадлежности штамма А8. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2015**. Т.11. №1. С.51-58; A.Z. Mindubaev, F.K. Alimova, D.G. Yakhvarov, C. Bolormaa, K.A. Saparmyradov. Comparison of phytotoxicity, fungicidal and bactericidal activity of *Streptomyces* from different biotopes. Determination of species rank for strain A8. *The North Caucasus Ecological Herald*. **2015**. Vol.11. No.1. P.51-58.
- [96] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Алимова Ф.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Сапармырадов К.А., Хаяров Х.Р., Яхваров Д.Г. Включение белого фосфора в природный круговорот веществ. Культивирование устойчивой микрофлоры. *Бутлеровские сообщения*. **2015**. Т.41. №3. С.54-81. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-54; [A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, E.V. Gorbachuk, N.V. Kulik, F.K. Alimova, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, K.A. Saparmyradov, K.R. Khayarov, D.G. Yakhvarov. The inclusion white phosphorus in the natural cycle of matter. Cultivation of resistant microorganisms. *Butlerov Communications*. **2015**. Vol.41. No.3. P.54-81. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-54]
- [97] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Алимова Ф.К., Сапармырадов К.А., Яхваров Д.Г. Рост устойчивости к белому фосфору у микроорганизмов в результате направленной селекции. Биохимический анализ штамма *Streptomyces* sp. А8. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2015**. Т.11. №3. С.10-18.
- [98] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Алимова Ф.К., Сапармырадов К.А., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Экоотоксикант белый фосфор как фосфорная подкормка для микроорганизмов. *Журнал экологии и промышленной безопасности*. **2015**. №1-2. С.46-51.

- [99] Миндубаев А.З., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Белостоцкий Д.Е., Алимова Ф.К., Яхваров Д.Г. Влияние фитомассы амаранта на скорость биodeградации белого фосфора. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2015**. Т.11. №4. С.73-79.
- [100] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Валидов Ш.З., Кулик Н.В., Алимова Ф.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Белостоцкий Д.Е., Сапармырадов К.А., Тухбатова Р.И., Яхваров Д.Г. Адаптация микроорганизмов к белому фосфору, как результат направленной селекции. Генетическая идентификация устойчивого аспергилла и метаболическое профилирование стрептомицета А8. *Бутлеровские сообщения*. **2015**. Т.44. №12. С.1-28. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-44-12-1; [A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, E.V. Gorbachuk, S.Z. Validov, N.V. Kulik, F.K. Alimova, S.T. Minzanova, L.G.Mironova, D.E. Belostotskiy, K.A. Saparmyradov, R.I. Tukhbatova, D.G. Yakhvarov. Adaptation of microorganisms to white phosphorus as a result of directed selection. Genetic identification of sustainable *Aspergillus* and metabolic profiling of *Streptomyces* A8. *Butlerov Communications*. **2015**. Vol.44. No.12. P.1-28. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-44-12-1]
- [101] Миндубаев А.З., Валидов Ш.З., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Горбачук Е.В., Тухбатова Р.И., Алимова Ф.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Идентификация устойчивого к белому фосфору аспергилла. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2016**. Т.12. №1. С.70-75.
- [102] Миндубаев А.З. Биodeградация белого фосфора: как яд стал удобрением. *Биомолекула*. **2016**. <http://biomolecula.ru/content/1932>
- [103] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Алимова Ф.К., Яхваров Д.Г. Возможность обезвреживания промышленных стоков, содержащих белый фосфор, при помощи микрофлоры. *Российский журнал прикладной экологии*. **2015**. №3. С.42-47.
- [104] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Валидов Ш.З., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г., Аккизов А.Ю. Рост культуры *Aspergillusniger* AM1 в среде с двумя источниками фосфора. Обоснованность определения «биodeградация» в отношении белого фосфора. *Бутлеровские сообщения*. **2016**. Т.46. №5. С.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-46-5-1; [A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, S. Z. Validov, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G.Mironova, D.G. Yakhvarov, A.Y. Akkizov. *Aspergillusniger* AM1 culture growth in medium with two phosphorus sources. The validity of the definition "biodegradation" with respect to white phosphorus. *Butlerov Communications*. **2016**. Vol.46. No.5. P.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-46-5-1]
- [105] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Минзанова С.Т. Рост бактериальной культуры в среде с фосфитом калия в качестве единственного источника фосфора. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2016**. Т.12. №3. С.81-84.
- [106] Миндубаев А.З., Сапармырадов К.А., Горбачук Е.В., Панкова А.В. Селекция микроорганизмов на устойчивость к белому фосфору. *Российский журнал прикладной экологии*. **2016**. №2. С.42-46.
- [107] Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Тухбатова Р.И., Яхваров Д.Г. Способ детоксикации белого фосфора с применением штамма микроорганизмов *Trichoderma asperellum* ВКПМ F-1087. Патент на изобретение № 2603259 от 1.11.2016. Бюл. 33. Дата приоритета 28. 07. 2015 г. Регистрационный номер 2015131380 (048333). Решение о выдаче патента от 29. 08.2016.
- [108] Миндубаев А.З., Бабынин Э.В., Волошина А.Д., Валидов Ш.З., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Аккизов А.Ю., Яхваров Д.Г. Оценка генотоксичности белого фосфора. Развитие бактериальной культуры в среде с фосфитом калия в качестве единственного источника фосфора. *Бутлеровские сообщения*. **2016**. Т.47. №7. С.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-47-7-1; [A.Z. Mindubaev, E.V. Babynin, A.D. Voloshina, S.Z. Validov, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G.Mironova, A.Y. Akkizov, D.G. Yakhvarov. Evaluation of white phosphorus genotoxicity. Growth of bacterial culture in a medium with potassium phosphite as a sole source of phosphorus. *Butlerov Communications*. **2016**. Vol.47. No.7. P.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-47-7-1]
- [109] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Валидов Ш.З., Бабынин Э.В., Сапармырадов К.А., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Селекция культур микроорганизмов на резистентность к белому фосфору, и их идентификация. *Журнал экологии и промышленной безопасности*. **2016**. №2. С.22-27.
- [110] Миндубаев А.З., Сапармырадов К.А., Алимова Ф.К. Сравнение антагонистических свойств стрептомицетов из различных биотопов. *Российский журнал прикладной экологии*. **2016**. №3. С.28-32.
- [111] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Минзанова С.Т. Возможность обезвреживания загрязнений белым фосфором. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2016**. Т.12. №4. С.63-70.

- [112] Миндубаев А.З., Бабынин Э.В., Волошина А.Д., Сахапов И.Ф., Кулик Н.В., Валидов Ш.З., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Аккизов А.Ю., Яхваров Д.Г. Генотоксичность белого фосфора. *Бутлеровские сообщения*. **2017**. Т.49. №1. С.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-49-1-1; [A.Z. Mindubaev, E.V. Babynin, A.D. Voloshina, I.F. Sakhapov, N.V. Kulik, S.Z. Validov, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, A.Y. Akkizov, D.G. Yakhvarov. Genotoxicity of white phosphorus. *Butlerov Communications*. **2017**. Vol.49. No.1. P.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-49-1-1]
- [113] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Валидов Ш.З. Развитие культуры *Aspergillusniger* AM1 в среде с двумя источниками фосфора. Эффективность стерилизации белого фосфора ацетоном. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2017**. Т.13. №1. С.47-54.
- [114] A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, S.Z. Validov, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.G. Yakhvarov, A.Y. Akkizov. *Aspergillusniger* AM1 culture growth in medium with two phosphorus sources. The validity of the definition "biodegradation" with respect to white phosphorus. *Butlerov Communications*. **2016**. Vol.46. No.5. P.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-46-5-1
- [115] Миндубаев А.З. Биодegradация белого фосфора: как яд стал удобрением. *ИОФХ им. А.Е. Арбузова 2016. Ежегодник. Казань, КФТИ КазНЦ РАН*. **2017**. С.93-105.
- [116] Миндубаев А.З., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Влияние зеленой массы амаранта на скорость деградации белого фосфора. *Российский журнал прикладной экологии*. **2017**. №1. С.50-54.
- [117] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Валидов Ш.З., Яхваров Д.Г. Биодegradация белого фосфора. *Природа*. **2017**. №5. С.29-43.
- [118] Миндубаев А.З., Валидов Ш.З., Бабынин Э.Д. Исследование генотоксичности белого фосфора. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2017**. Т.13. №2. С.38-44.
- [119] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Сапармырадов К.А., Хаяров Х.Р., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Анаэробная детоксикация белого фосфора микроорганизмами в осадках сточных вод. *Химическая безопасность*. **2017**. Т.1. №1. С.177-192.
- [120] A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, E.V. Gorbachuk, S.Z. Validov, N.V. Kulik, F.K. Alimova, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, D.E. Belostotsky, K.A. Saparmyradov, R.I. Tukhbatova, D.G. Yakhvarov. Adaptation of microorganism to white phosphorus as a result of directed selection. Genetic identification of sustainable *Aspergillus* and metabolic profiling of *Streptomyces* A8. *Butlerov Communications*. **2015**. Vol.44. No.12. P.1-28. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-44-12-1
- [121] A.Z. Mindubaev, E.V. Babynin, S.Z. Validov, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, A.Y. Akkizov, D.G. Yakhvarov. Evaluation of white phosphorus genotoxicity. Growth of bacterial culture in a medium with potassium phosphite as a sole source of phosphorus. *Butlerov Communications*. **2016**. Vol.47. No.7. P.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/16-47-7-1
- [122] A.Z. Mindubaev, E.V. Babynin, A.D. Voloshina, I.F. Sakhapov, N.V. Kulik, S.Z. Validov, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, A.Y. Akkizov, D.G. Yakhvarov. Genotoxicity of white phosphorus. *Butlerov Communications*. **2017**. Vol.49. No.1. P.1-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-49-1-1
- [123] A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, D.G. Yakhvarov. Biological degradation of white phosphorus: feasibility and prospects. *Butlerov Communications*. **2013**. Vol.33. No.2. P.1-17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-02/13-33-2-1
- [124] Миндубаев А.З., Э.В. Бабынин, А.Д. Волошина, И.Ф. Сахапов, Яхваров Д.Г. Изучение генотоксичности белого фосфора. *Российский журнал прикладной экологии*. **2017**. №2. С.42-46.
- [125] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Хаяров Х.Р., Сахапов И.Ф., Бадеева Е.К., Стробыкина А.С., Валидов Ш.З., Бабаев В.М., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Акосахьян Абайе, Яхваров Д.Г. Динамика превращений белого фосфора культурой черного аспергилла. *Бутлеровские сообщения*. **2017**. Т.51. №8. С.1-26. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-51-8-1; [A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, Kh.R. Khayarov, I.F. Sakhapov, E.K. Badeeva, A.S. Strobykina, Sh.Z. Validov, V.M. Babaev, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, A.Y. Abaye, D.G. Yakhvarov. Dynamics of white phosphorus transformation by a culture of black aspergill. *Butlerov Communications*. **2017**. Vol.51. No.8. P.1-26. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-51-8-1]
- [126] Миндубаев А.З., Бабынин Э.В., Волошина А.Д. Оценка мутагенных и антимутагенных свойств белого фосфора с помощью SOS-lux теста. *Экологический вестник Северного Кавказа*. **2017**. Т.13. №4. С.40-45.
- [127] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Бабынин Э.В., Бадеева Е.К., Хаяров Х.Р., Минзанова С.Т., Яхваров Д.Г. Микробиологическая деградация белого фосфора. *Экология и промышленность России*. **2018**. Т.22. №1. С.33-37.
- [128] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Сапармырадов К.А., Хаяров Х.Р., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. Включение белого фосфора в природный круговорот биогенных элементов. *Химическая безопасность*. **2017**. Т.1. №2. С.205-220.

- [129] Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Бабынин Э.В., Валидов Ш.З., Сапармырадов К.А., Хаяров Х.Р., Бадеева Е.К., Барсукова Т.А., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Акосах Й.А., Яхваров Д.Г. Обезвреживание белого фосфора посредством микробиологического разложения. *Бутлеровские сообщения*. **2017**. Т.52. №12. С.87-118. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-52-12-87; [A.Z. Mindubaev, A.D. Voloshina, E.V. Babynin, Sh.Z. Validov, K.A. Saparmyradov, Kh.R. Khayarov, E.K. Badeeva, S.T. Minzanova, L.G. Mironova, Y.A. Akosah, D.G. Yakhvarov. Neutralization of white phosphorus by means of microbiological decomposition. *Butlerov Communications*. **2017**. Vol.52. No.12. P.87-118. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-52-12-87]
- [130] S.H. Han, Y.H. Zhuang, H.X. Zhang, Z.J. Wang, J.Z. Yang. Phosphine and methane generation by the addition of organic compounds containing carbon-phosphorus bonds into incubated Soil. *Chemosphere*. **2002**. Vol.49. No.6. P.651-657.
- [131] R.O. Jenkins, A. Morris, P.J. Craig, A.W. Ritchie, N. Ostah. Phosphine generation by mixed – and monoseptic – cultures of anaerobic bacteria. *The Science of the Total Environment*. **2000**. Vol.250. No.1-3. P.73-81.
- [132] J. Geng, X. Jin, Q. Wang, X. Niu, X. Wang, M. Edwards, D. Glindemann. Matrix bound phosphine formation and depletion in eutrophic lake sediment fermentation-simulation of different environmental factors. *Anaerobe*. **2005**. Vol.11. Iss.8. P.273-279.
- [133] C. Haifeng, L. Ji'ang, Z. Yahui, D. Glindemann. Emission sources of atmospheric phosphine and simulation of phosphine formation. *Science in China (Series B)*. **2000**. Vol.43. No.2. P.162-168.
- [134] D. Glindemann, M. Edwards, O. Schrems. Phosphine and methylphosphine production by simulated lightning – a study for the volatile phosphorus cycle and cloud formation in the earth atmosphere. *Atmospheric Environment*. **2004**. Vol.38. No.39. P.6867-6874.
- [135] L. Zhipei, J. Shengfen, W. Baojun, Z. Tao, L. Shuangjiang. Preliminary investigation on the role of microorganisms in the production of phosphine. *Journal of Environmental Sciences*. **2008**. Vol.20. No.7. P.885-890.
- [136] G. Gassmann, D. Glindemann. Phosphine (PH₃) in the biosphere. *Angewandte Chemie, International Edition English*. **1993**. Vol.32. No.5. P.761-763.
- [137] D. Glindemann, U. Stottmeister, A. Bergmann. Free phosphine from the anaerobic biosphere. *Environmental Science and Pollution Research*. **1996**. Vol.3. No.1. P.17-19.
- [138] J.H. Weber. Volatile hydride and methyl compounds of selected elements formed in the marine environment. *Marine Chemistry*. **1999**. Vol.65. No.1-2. P.67-75.
- [139] M.A. Pasek, J.M. Sampson, Z. Atlas. Redox chemistry in the phosphorus biogeochemical cycle. *PNAS*. **2014**. Vol.111. No.43. P.15468-1547.
- [140] U. Deppenmeier, V. Müller. Life close to the thermodynamic limit: how methanogenic archaea conserve energy. *Results Probl. Cell Differ.* **2008**. Vol.45. P.123-152.
- [141] Ленгелер Й., Древе Г., Шлегель Г. Современная микробиология. Прокариоты. Т. 2. Москва: «Мир». **2005**. 493с.
- [142] P.A. Moore, K.R. Reddy. Role of Eh and pH on Phosphorus Geochemistry in Sediments of Lake Okeechobee, Florida. *Journal of Environmental Quality*. **1994**. Vol.23. No.5. P.955-964.
- [143] O.F.X. Donard, J.H. Weber. Volatilization of tin as stannane in anoxic environments. *Nature*. **1988**. Vol.332. No.6162. P.339-341.
- [144] D.E. Bryant, D. Greenfield, R.D. Walshaw, B.R.G. Johnson, B. Herschy, C. Smith, M.A. Pasek, R. Telford, I. Scowen, T. Munshi, H.G.M. Edwards, C.R. Cousins, I.A. Crawford, T.P. Kee. Hydrothermal modification of the Sikhote-Alin iron meteorite under low pH geothermal environments. A plausibly prebiotic route to activated phosphorus on the early Earth. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. **2013**. Vol.109. P.90-112.
- [145] R.M. Kagirov, A.V. Voloshin, M.K. Kadirov, I.R. Nizameev, O.G. Sinyashin, D.G. Yakhvarov. Selective synthesis of nanosized palladium phosphides from white phosphorus. *Mendeleev Commun.* **2011**. Vol.21. No.4. P.1-4.
- [146] S. Carencio, M. Demange, J. Shi, C. Boissière, C. Sanchez, P. Le Flochz, N. Mézailles. White phosphorus and metal nanoparticles: a versatile route to metal phosphide nanoparticles. *Chem. Commun.* **2010**. Vol.46. No.30. P.5578-5580.
- [147] K. Adolfsson, M. Schneider, G. Hammarin, U. Häcker, C.N. Prinz. Ingestion of gallium phosphide nanowires has no adverse effect on *Drosophila* tissue function. *Nanotechnology*. **2013**. Vol.24. No.28. P.1-7.
- [148] Рипан Р., Четяну И. Неорганическая химия. Химия металлов. М.: Мир. **1971**. Т.1. 561с.
- [149] G.L. Long, C.B. Boss. Removal of phosphine from acetylene. *Anal. Chem.* **1981**. Vol.53. No.14. P.2363-2365.

- [150] Никандров И.С., Смирнов С.И. Кинетика окисления фосфора водой. *Журнал прикладной химии*. **1983**. Т.56. №4. С.883-885.
- [151] Воротынцев В.М., Мочалов Г.М., Балабанов С.С. Синтез фосфина катодным восстановлением расплава белого фосфора. *Неорганические материалы*. **2005**. Т.41. №12. С.1463-1467.
- [152] Лидин Р.А., Молочко В.А., Андреева Л.Л. Химические свойства неорганических веществ: Учеб. пособие для вузов. М.: Химия. **1996**. 480с.
- [153] S. Rajendran, H. Parveen, K. Begum, R. Chethana. Influence of phosphine on hatching of *Cryptolestes ferrugineus* (Coleoptera: Cucujidae), *Lasioderma serricorne* (Coleoptera: Anobiidae) and *Oryzaephilus surinamensis* (Coleoptera: Silvanidae). *Pest Manag Sci*. **2004**. Vol.60. No.11. P.1114-1118.
- [154] N.S. Nath, I. Bhattacharya, A.G. Tuck, D.I. Schluppius, P.R. Ebert. Mechanisms of Phosphine Toxicity. *Journal of Toxicology*. **2011**. Vol.2011. P.1-9.
- [155] S. Zuryn, J. Kuang, P. Ebert. Mitochondrial Modulation of Phosphine Toxicity and Resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Toxicological Sciences*. **2008**. Vol.102. No.1. P.179-186.
- [156] M.A.G. Pimentel, L.R.D'A. Faroni, R.N.C. Guedes, A.P. Neto, F.M. Garcia. Phosphine resistance, respiration rate and fitness consequences in *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae). *9th International Working Conference on Stored Product Protection. Passo Fundo, RS, Brazil*. **2006**. P.344-351.
- [157] Y.S. Mau, P.J. Collins, G.J. Daglish, M.K. Nayak, H. Pavic, P.R. Ebert. The rph1 Gene Is a Common Contributor to the Evolution of Phosphine Resistance in Independent Field Isolates of *Rhyzopertha dominica*. *PLoS ONE*. **2012**. Vol.7. No.2. P.1-13.
- [158] D. Yakhvarov, M. Caporali, L. Gonsalvi, S. Latypov, V. Mirabello, I. Rizvanov, O. Sinyashin, P. Stoppioni, M. Peruzzini. Experimental Evidence of Phosphine Oxide Generation in Solution and Trapping by Ruthenium Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**. Vol.50. No.23. P.5370-5373.
- [159] D.G. Yakhvarov, E.V. Gorbachuk, O.G. Sinyashin. Electrode Reactions of Elemental (White) Phosphorus and Phosphane PH₃. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2013**. No.27. P.4709-4726.
- [160] J.R. Andreesen. Glycine metabolism in anaerobes. *Antonie van Leeuwenhoek*. **1994**. Vol.66. No.1-3. P.223-237.
- [161] M. Wagner, D. Sonntag, R. Grimm, A. Pich, C. Eckerskorn, B. Söhling, J.R. Andreesen. Substrate-specific selenoprotein B of glycine reductase from *Eubacterium acidaminophilum*. Biochemical and molecular analysis. *Eur. J. Biochem*. **1999**. Vol.260. No.1. P.38-49.
- [162] Ленгелер Й., Древе Г., Шлегель Г. Современная микробиология. Прокариоты. Т. 1. Москва: «Мир». **2005**. 654с.
- [163] R.J. Reynolds. The toxicity of phosphine. *Science INTL Report*. **1999**. 28p.
- [164] K. Hemminki. DNA adducts, mutations and cancer. *Carcinogenesis*. **1993**. Vol.14. No.10. P.2007-2012.
- [165] Кочетков Н.К., Будовский Э.И., Свердлов Е.Д., Симукова Н.А., Турчинский М.Ф., Шибаев В.Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М.: Химия. **1970**. 720с.
- [166] J.A. Swenberg, K. Lu, B.C. Moeller, L. Gao, P.B. Upton, J. Nakamura, T.B. Starr. Endogenous versus Exogenous DNA Adducts: Their Role in Carcinogenesis, Epidemiology, and Risk Assessment. *Toxicological sciences*. **2011**. Vol.120. No.1. P.130-145.
- [167] A. Pähler, J. Parker, W. Dekant. Dose-dependent protein adduct formation in kidney, liver, and blood of rats and human blood after perchloroethene inhalation. *Toxicological Sciences*. **1999**. Vol.48. No.1. P.5-13.
- [168] R.C. Gupta, A. Garg, K. Earley, S.C. Agarwal, G.R. Lambert, S. Nesnow. DNA Adducts of the Antitumor Agent Diaziquone. *Cancer Research*. **1991**. Vol.51. No.19. P.5198-5204.
- [169] J.P. Uittenbogaard, B. Zomer, P. Hoogerhout, B. Metz. Reactions of β -Propiolactone with Nucleobase Analogues, Nucleosides, and Peptides. Implications for the inactivation of viruses. *The journal of biological chemistry*. **2011**. Vol.286. No.42. P.36198-36214.
- [170] L.A. Wessjohann, W. Brandt. Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds. *Chem. Rev*. **2003**. Vol.103. No.4. P.1625-1647.
- [171] D.M. Potter, M.S. Baird. Carcinogenic effects of ptaquiloside in bracken fern and related compounds. *British Journal of Cancer*. **2000**. Vol.83. No.7. P.914-920.
- [172] P.J. Brooks, S. Zakhari. Acetaldehyde and the Genome: Beyond Nuclear DNA Adducts and Carcinogenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. **2014**. Vol.55. No.2. P.77-91.
- [173] R. Kasiviswanathan, I.G. Minko, R.S. Lloyd, W.C. Copeland. Translesion Synthesis Past Acrolein-derived DNA Adducts by Human Mitochondrial DNA Polymerase γ^* . *Journal of biological chemistry*. **2013**. Vol.288. No.20. P.14247-14255.
- [174] I.G. Minko, I.D. Kozekov, T.M. Harris, C.J. Rizzo, R.S. Lloyd, M.P. Stone. Chemistry and Biology of DNA Containing 1,N²-Deoxyguanosine Adducts of the α,β -Unsaturated Aldehydes Acrolein, Crotonaldehyde, and 4-Hydroxynonenal. *Chem. Res. Toxicol*. **2009**. Vol.22. No.5. P.759-778.

- [175] M. Kawaguchi-Niida, N. Shibata, S. Morikawa, K. Uchida, T. Yamamoto, T. Sawada, M. Kobayashi. Crotonaldehyde accumulates in glial cells of Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol.* **2006**. Vol.111. P.422-429.
- [176] H. Kasai, N. Iwamoto-Tanaka, S. Fukada. DNA modifications by the mutagen glyoxal: adduction to G and C, deamination of C and GC and GA cross-linking. *Carcinogenesis*. **1998**. Vol.19. No.8. P.1459-1465.
- [177] L.J. Marnett. Lipid peroxidation – DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*. **1999**. Vol.424. No.1-2. P.83-95.
- [178] R. Olsen, J. Backman, P. Molander, K.D. Klika, L. Kronberg. Identification of Adducts Formed in the Reactions of 2'-Deoxyguanosine and Calf Thymus DNA with Glutaraldehyde. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**. Vol.24. P.4011-4018.
- [179] L.S. Von Tungeln, P. Yi, T.J. Bucci, V.M. Samokyszyn, M.W. Chou, F.F. Kadlubar, P.P. Fu. Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the B6C3F₁ neonatal mouse. *Cancer Letters*. **2002**. Vol.185. No.1. P.13-19.
- [180] R.M. LoPachin, A.P. DeCaprio. Protein Adduct Formation as a Molecular Mechanism in Neurotoxicity. *Toxicological Sciences*. **2005**. Vol.86. No.2. P.214-225.
- [181] R.G. Harvey, Q. Dai, C. Ran, K. Lim, I. Blair, T.M. Penning. Syntheses of adducts of active metabolites of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons with 2-deoxyribonucleosides. *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2005**. Vol.25. No.5. P.371-391.
- [182] D.J. McCarthy, W.R. Waud, R.F. Struck, D.L. Hill. Disposition and Metabolism of Aniline in Fischer 344 Rats and C57BL/6 x C3H F₁ Mice. *Cancer research*. **1985**. Vol.45. No.1. P.174-180.
- [183] M. Murata, S. Kawanishi. Mechanisms of oxidative DNA damage induced by carcinogenic arylamines. *Front Biosci.* **2011**. Vol.16. P.1132-1143.
- [184] V.M. Arlt, M. Stiborova, H.H. Schmeiser. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis*. **2002**. Vol.17. No.4. P.265-277.
- [185] D. Venugopal, M. Zahid, P.C. Mailander, J.L. Meza, E.G. Rogan, E.L. Cavalieri, D. Chakravarti. Reduction of estrogen-induced transformation of mouse mammary epithelial cells by N-acetylcysteine. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. **2008**. Vol.109. No.1-2. P.22-30.
- [186] H. Glatt, U. Pabel, W. Meinel, H. Frederiksen, H. Frandsen, E. Muckel. Bioactivation of the heterocyclic aromatic amine 2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole (MeAaC) in recombinant test systems expressing human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*. **2004**. Vol.25. No.5. P.801-807.
- [187] M.S. Solomon, P.-M. L. Morgenthaler, R.J. Turesky, J.M. Essigmann. Mutational and DNA Binding Specificity of the Carcinogen 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline. *The journal of biological chemistry*. **1996**. Vol.271. No.31. P.18368-18374.
- [188] G. Nauwelaers, E.E. Bessette, D. Gu, Y. Tang, J. Rageul, V. Fessard, J.-M. Yuan, M.C. Yu, S. Langouët, R.J. Turesky. DNA Adduct Formation of 4-Aminobiphenyl and Heterocyclic Aromatic Amines in Human Hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**. Vol.24. No.6. P.913-925.
- [189] M.C. Byrns, C.C. Vu, J.W. Neidigh, J.-L. Abad, R.A. Jones, L.A. Peterson. Detection of DNA adducts derived from the reactive metabolite of furan, *cis*-2-butene-1,4-dial. *Chem Res Toxicol.* **2006**. Vol.19. No.3. P.414-420.
- [190] J.J. Solomon, A. Segal. DNA Adducts of Propylene Oxide and Acrylonitrile Epoxide: Hydrolytic Deamination of 3-Alkyl-dCyd to 3-Alkyl-dUrd. *Environmental Health Perspectives*. **1989**. Vol.81. P.19-22.
- [191] T.J. Monks, M. Butterworth, S.S. Lau. The fate of benzene-oxide. *Chemico-Biological Interactions*. **2010**. Vol.184. No.1-2. P.201-206.
- [192] M.T. Velasquez, A. Ramezani, D.S. Raj. Urea and protein carbamylation in ESRD: surrogate markers or partners in crime? *Kidney International*. **2015**. Vol.87. No.6. P.1092-1094.
- [193] A. Beyerbach, P.B. Farmer, G. Sabbioni. Biomarkers for Isocyanate Exposure: Synthesis of Isocyanate DNA Adducts. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**. Vol.19. No.12. P.1611-1618.
- [194] F.-L. Chung, H.-J.C. Chen, R.G. Nath. Lipid peroxidation as a potential endogenous source for the formation of exocyclic DNA adducts. *Carcinogenesis*. **1996**. Vol.17. No.10. P.2105-2111.
- [195] C. Mesaros, I.A. Blair. Targeted Chiral Analysis of Bioactive Arachidonic Acid Metabolites Using Liquid-Chromatography-Mass Spectrometry. *Metabolites*. **2012**. Vol.2. No.2. P.337-365.
- [196] H. Bartsch, J. Nair. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg*. **2006**. Vol.391. No.5. P.499-510.

- [197] S.A. Marques, A.P.M. Loureiro, O.F. Gomes, C.C.M. Garcia, P. Di Mascio, M.H.G. Medeiros. Induction of 1,N²-etheno-2'-deoxyguanosine in DNA exposed to L-carotene oxidation products. *FEBS Letters*. **2004**. Vol.560. No.1-3. P.125-130.
- [198] S.H. Lee, I.A. Blair. Oxidative DNA Damage and Cardiovascular Disease. *Trends Cardiovasc Med*. **2001**. Vol.9. No.3,4. P.148-155.
- [199] M. Goggins, J.A. Swenberg, V.E. Walker, N. Tretyakova. Molecular Dosimetry of 1,2,3,4-Diepoxybutane-Induced DNA-DNA Cross-Links in B6C3F1 Mice and F344 Rats Exposed to 1,3-Butadiene by Inhalation. *Cancer Res*. **2009**. Vol.69. No.6. P.2479-2486.
- [200] H.E. Hurst. Toxicology of 1,3-Butadiene, Chloroprene, and Isoprene. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. **2007**. Vol.189. P.131-179.
- [201] I. Linhart, P. Mikeš, E. Frantík, J. Mráz. DNA Adducts Formed from p-Benzoquinone, an Electrophilic Metabolite of Benzene, Are Extensively Metabolized in Vivo. *Chem. Res. Toxicol*. **2011**. Vol.24. No.3. P.383-391.
- [202] B. Hang. Formation and Repair of Tobacco Carcinogen-Derived Bulky DNA Adducts. *Journal of Nucleic Acids*. **2010**. Vol.2010. No.709521. 29p.
- [203] M. Murata, R. Thanan, N. Ma, S. Kawanishi. Role of Nitritative and Oxidative DNA Damage in Inflammation-Related Carcinogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. **2012**. Vol.2012. P.1-11.
- [204] E. Gottschalg, G.B.Scott, P.A.Burns, D.E.G.Shuker. Potassium diazoacetate-induced p53 mutations in vitro in relation to formation of O6-carboxymethyl- and O6-methyl-20-deoxyguanosine DNA adducts: relevance for gastrointestinal cancer. *Carcinogenesis*. **2007**. Vol.28. No.2. P.356-362.
- [205] O.S. Sohn, E.S. Fiala, S.P. Requeijo, J.H. Weisburger, F.J. Gonzalez. Differential Effects of CYP2E1 Status on the Metabolic Activation of the Colon Carcinogens Azoxymethane and Methylazoxymethanol. *Cancer Res*. **2001**. Vol.61. No.23. P.8435-8440.
- [206] A. Trostchansky, H. Rubbo. Lipid nitration and formation of lipid-protein adducts: biological insights. *Amino Acids*. **2007**. Vol.32. No.4. P.517-522.
- [207] K. Naiman, M. Dračinský, P. Hodek, M. Martínková, H.H. Schmeiser, Eva Frei, M. Stiborová. Formation, Persistence, and Identification of DNA Adducts Formed by the Carcinogenic Environmental Pollutant o-Anisidine in Rats. *Toxicological Sciences*. **2012**. Vol.127. No.2. P.348-359.
- [208] D. Melton, C.D. Lewis, N.E. Price, K.S. Gates. Covalent Adduct Formation between the Antihypertensive Drug Hydralazine and Abasic Sites in Double- and Single-Stranded DNA. *Chem. Res. Toxicol*. **2014**. Vol.27. No.12. P.2113-2118.
- [209] M.F. Sadiq, W.M. Owais. Mutagenicity of sodium azide and its metabolite azidoalanine in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research*. **2000**. Vol.469. No.2. P.253-257.
- [210] W.M. Owais. The lack of L-azidoalanine interaction with DNA. *In vitro studies*. *Mutat Res*. **1993**. Vol.302. No.3. P.147-151.
- [211] A.A. Wani, J.K. Sullivan, J. Lebowitz. Inununassays for carbodiimide modified DNA-detection of unpairing transitions in supercoiled ColEI DNA. *Nucleic Acids Research*. **1989**. Vol.17. No.23. P.9957-9977.
- [212] L.J. Marnett. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*. **2000**. Vol.21. No.3. P.361-370.
- [213] S.B. Nimse, D. Pal. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*. **2015**. Vol.5. P.27986-28006.
- [214] A. Cajigas, M. Gayer, C. Beam, J. J. Steinberg. Ozonation of DNA Forms Adducts: A 32P-DNA Labeling and Thin-layer Chromatography Technique to Measure DNA Environmental Biomarkers. *Archives of Environmental Health*. **1994**. Vol.49. No.1. P.25-36.
- [215] Y.-C. Yang, J. Yan, D.R. Doerge, P.-C. Chan, P.P. Fu, M.W. Chou. Metabolic Activation of the Tumorigenic Pyrrolizidine Alkaloid, Riddelliine, Leading to DNA Adduct Formation in Vivo. *Chem. Res. Toxicol*. **2001**. Vol.14. No.1. P.101-109.
- [216] B. Prokopczyk, P. Bertinato, D. Hoffmann. Cyanoethylation of DNA *in Vivo* by 3-(Methylnitrosamino)propionitrile, an *Areca*-derived Carcinogen. *Cancer Research*. **1988**. Vol.48. No.23. P.6780-6784.
- [217] W. Tuntiwechapikul, W.M. David, D. Kumar, M. Salazar, S.M. Kerwin. DNA Modification by 4-Aza-3-ene-1,6-diynes: DNA Cleavage, pH-Dependent Cytosine-Specific Interactions, and Cancer Cell Cytotoxicity. *Biochemistry*. **2002**. Vol.41. No.16. P.5283-5290.
- [218] C.L. Sherman, S.E. Pierce, J.S. Brodbelt, B. Tuesuwan, S.M. Kerwin. Identification of the Adduct Between a 4-Aza-3-ene-1,6-diyne and DNA Using Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom*. **2006**. Vol.17. No.10. P.1342-1352.
- [219] Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство. М.: Мур. **2001**. 573с.

- [220] F.P. Guengerich. Cytochrome P450s and Other Enzymes in Drug Metabolism and Toxicity. *The AAPS Journal*. **2006**. Vol.8. No.1. P.101-111.
- [221] J. Bargonetti, E. Champeil, M. Tomasz. Differential Toxicity of DNA Adducts of Mitomycin C. *Journal of Nucleic Acids*. **2010**. Vol.2010. No.8. P.1-6.
- [222] Elwood A. Mullins, Rongxin Shi & Brandt F. Eichman. Toxicity and repair of DNA adducts produced by the natural product yatakemycin. *Nature Chemical Biology*. **2017**. DOI: 10.1038/nchembio.2439. P.1-9.
- [223] L. Hajovsky, G. Hu, Y. Koen, D. Sarma, W. Cui, D.S. Moore, J.L. Staudinger, R.P. Hanzlik. Metabolism and Toxicity of Thioacetamide and Thioacetamide S-Oxide in Rat Hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**. Vol.25. No.9. P.1955-1963.
- [224] B.H. Mathison, M.L. Taylor, M.S. Bogdanffy. Dimethyl sulfate uptake and methylation of DNA in rat respiratory tissues following acute inhalation. *Fundam. appl. Toxicol.* **1995**. Vol.28. No.2. P.255-263.
- [225] R.L. Lundblad. Chemical Modification of Biological Polymers. *CRC Press*. **2011**. 426p.
- [226] G.A. Sega. A review of the genetic effects of ethyl methanesulfonate. *Mutation Research*. **1984**. Vol.134. No.2-3. P.113-142.
- [227] H.M. Bolt, B. Gansewendt. Mechanisms of carcinogenicity of methyl halides. *Crit Rev Toxicol.* **1993**. Vol.23. No.3. P.237-253.
- [228] C. Thomas, Y. Will, S.L. Schoenberg, D. Sanderlin, D.J. Reed. Conjugative metabolism of 1,2-dibromoethane in mitochondria: disruption of oxidative phosphorylation and alkylation of mitochondrial DNA. *Biochemical Pharmacology*. **2001**. Vol.61. No.5. P.595-603.
- [229] G. Samin, D.B. Janssen. Transformation and biodegradation of 1,2,3-trichloropropane (TCP). *Environ Sci Pollut Res*. **2012**. Vol.19. No.8. P.3067-3078.
- [230] W. Dekant. Chemical-induced nephrotoxicity mediated by glutathione S-conjugate formation. *Toxicology Letters*. **2001**. Vol.124. No.1-3. P.21-36.
- [231] H.H. Landin, D. Segerbäck, C. Damberg, S. Osterman-Golkar. Adducts with haemoglobin and with DNA in epichlorohydrin-exposed rats. *Chem Biol Interact.* **1999**. Vol.117. No.1. P.49-64.
- [232] P. Sund, L. Kronberg. Reaction of epichlorohydrin with adenosine, 2'-deoxyadenosine and calf thymus DNA: Identification of adducts. *Bioorganic Chemistry*. **2006**. Vol.34. No.3. P.115-130.
- [233] Зимаков П.В., Дымент О.Н., Богословский Н.А., Вайсберг Ф.И., Степанов Ю.М., Колчина Н.А., Казарновская Р.Ш., Соколова В.А., Козлова Ю.А., Вол Ю.Ц., Шишаков Н.А. Окисьэтилена. М.: Химия. **1967**. 320с.
- [234] W. Kanhai, M. Koob, W. Dekant, & D. Henschler. Metabolism of ¹⁴C-dichloroethyne in rats. *Xenobiotica*. **1991**. Vol.21. No.7. P.905-916.
- [235] S.E. Sparks, G.B. Quistad, J.E. Casida. Chloropicrin: reactions with biological thiols and metabolism in mice. *Chem Res Toxicol.* **1997**. Vol.10. No.9. P.1001-1007.
- [236] A.M. Bracete, M. Sono, J.H. Dawson. Effects of cyanogen bromide modification of the distal histidine on the spectroscopic and ligand binding properties of myoglobin: magnetic circular dichroism spectroscopy as a probe of distal water ligation in ferric high-spin histidine-bound heme proteins. *Biochim Biophys Acta*. **1991**. Vol.1080. No.3. P.264-270.
- [237] B.H. Monien, K. Herrmann, S. Florian, H. Glatt. Metabolic activation of furfuryl alcohol: formation of 2-methylfuryl DNA adducts in *Salmonella typhimurium* strains expressing human sulfotransferase 1A1 and in FVB/N mice. *Carcinogenesis*. **2011**. Vol.32. No.10. P.1533-1539.
- [238] A. Unnikrishnan, P.R. Gafken, T. Tsukiyama. Dynamic changes in histone acetylation regulate origins of DNA replication. *Nature Structural & Molecular Biology*. **2010**. Vol.17. P.430-439.
- [239] L. Fabrizi, G.W. Taylor, R.J. Edwards, A.R. Boobis. Adducts of the Chloroform Metabolite Phosgene. *Adv Exp Med Biol*. **2001**. Vol.500. P.129-132.
- [240] J.P. Henderson, J. Byun, J.W. Heinecke. Chlorination of nucleobases, RNA and DNA by myeloperoxidase: a pathway for cytotoxicity and mutagenesis by activated phagocytes. *Redox Rep.* **1999**. Vol.4. No.6. P.319-320.
- [241] E.R. Jamieson, S.J. Lippard. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chem. Rev.* **1999**. Vol.99. No.9. P.2467-2498.
- [242] S. Matsuda, S. Matsui, Y. Shimizu, T. Matsuda. Genotoxicity of colloidal fullerene C₆₀. *Environ Sci Technol.* **2011**. Vol.45. No.9. P.4133-4138.
- [243] G.S. Khan, A. Shah, Z.-ur-Rehman, D. Barker. Chemistry of DNA minor groove binding agents. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. **2012**. Vol.115. P.105-118.
- [244] V.A. Efimov, S.V. Fedyunin. Cross-Linked Nucleic Acids: Isolation, Structure, and Biological Role. *Biochemistry (Moscow)*. **2010**. Vol.75. No.13. P.1606-1627. Original Russian Text V. A. Efimov, S. V. Fedyunin. published in *Uspekhi Biologicheskoi Khimii*. **2010**. Vol.50. P.259-302.

- [245] L.A. Johnson, B. Malayappan, N. Tretyakova, C. Campbell, M.L. MacMillan, J.E. Wagner, P.A. Jacobson. Formation of Cyclophosphamide Specific DNA Adducts in Hematological Diseases. *Pediatr Blood Cancer*. **2012**. Vol.58. No.5. P.708-714.
- [246] Z.S. Al Hakkak. Mutagenicity of phosphine gas in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Biological Science Research*. **1988**. Vol.19. P.739-745.
- [247] A. Barbosa, A.M. Bonin. Evaluation of phosphine genotoxicity at occupational levels of exposure in New South Wales, Australia. *Occupational and Environmental Medicine*. **1994**. Vol.51. No.10. P.700-705.
- [248] V.F. Garry, J. Griffith, T.J. Danzl, R.L. Nelson, E.B. Whorton, L.A. Krueger, J. Cervenka. Human Genotoxicity: Pesticide Applicators and Phosphine. *Science*. **1989**. Vol.246. No.4927. P.251-255.
- [249] B.B. Pal, S.P. Bhunya. Mutagenicity testing of a rodenticide, zinctox (zinc phosphide) in a mouse in vivo system. *In Vivo*. **1995**. Vol.9. No.1. P.81-83.
- [250] K.A. Muid, R.M. Shahjahan, R. Begum and R.A. Begum. Zinc Phosphide Induced DNA Damage in the Blood Cells of *Gallus* sp. using Comet DNA Assay. *Am. J. Agri. & Biol. Sci*. **2012**. Vol.7. No.1. P.82-87.
- [251] S.A. Buckler, M. Epstein. Reactions of phosphine with ketones: A route to primary phosphine oxides. *Tetrahedron*. **1962**. Vol.18. No.11. P.1211-1219.
- [252] B. Dayde, C. Pierra, G. Gosselin, D. Surleraux, A.T. Ilagouma, C. Laborde, J.-N. Volle, D. Virieux, J.-L. Pirat. Synthesis of Unnatural Phosphonosugar Analogues. *Eur. J. Org. Chem*. **2014**. Vol.2014. No.6. P.1333-1337.
- [253] S.A. Beaton, M.P. Huestis, A. Sadeghi-Khomami, N.R. Thomas, D.L. Jakeman. Enzyme-catalyzed synthesis of isosteric phosphono-analogues of sugar Nucleotides. *Chem. Commun*. **2009**. No.2. P.238-240.
- [254] H.J. Banks. The toxicity of phosphine to insects. In: *Proc. 1st Int. Working Conf. on Stored Product Entomology, Savannah, Georgia, USA*. **1975**. P.283-296.
- [255] P.A. Hamilton, T. Murrell. Kinetics and Mechanism of the Reactions of PH_3 with $\text{O}(^3\text{P})$ and $\text{N}(^4\text{S})$ Atoms. *J. Chem. Soc., Faraday Trans 2*. **1985**. Vol.81. P.1531-1541.
- [256] J.R. Robinson, E.J. Bond. The toxic action of phosphine: Studies with $^{32}\text{PH}_3$; Terminal residues in biological materials. *Journal of Stored Products Research*. **1970**. Vol.6. No.2. P.133-146.
- [257] World Health Organization. Phosphine and selected metal phosphides. *Environmental Health Criteria*. Geneva. **1988**. 100p.
- [258] H.L. Holland, M. Carey, S. Kumaresan. Fungal biotransformation of organophosphines. *Xenobiotica*. **1993**. Vol.23. No.5. P.519-524.
- [259] R. Sidhu. Influence of the reducing agent triphenylphosphine on cyclooxygenase-1 metabolism of arachidonic acid. *Thesis in partial fulfillment of requirements for the degree of Master of Science in Chemistry*. **2010**. 49p.
- [260] V. Domkin, A. Chabes. Phosphines are ribonucleotide reductase reductants that act via C-terminal cysteines similar to thioredoxins and glutaredoxins. *Scientific Reports*. **2014**. Vol.7. No.4. P.1-7.
- [261] R.A. Wiley, L.A. Sternson, H.A. Sasame, J.R. Gillette. Enzymatic oxidation of diphenylmethylphosphine and 3-dimethylaminopropyldiphenylphosphine by rat liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*. **1972**. Vol.21. No.24. P.3235-3247.
- [262] D.I. Schlupalius, N. Valmas, A.G. Tuck, R. Jagadeesan, L. Ma, R. Kaur, A. Goldinger, C. Anderson, J. Kuang, S. Zuryn, Y.S. Mau, Q. Cheng, P.J. Collins, M.K. Nayak, H.J. Schirra, M.A. Hilliard, P.R. Ebert. A Core Metabolic Enzyme Mediates Resistance to Phosphine Gas. *Science*. **2012**. Vol.338. No.6108. P.807-810.
- [263] B.A. Seibel, P.J. Walsh. Trimethylamine oxide accumulation in marine animals: relationship to acylglycerol storage. *The journal of experimental biology*. **2002**. Vol.205. No.3. P.297-306.
- [264] M. Ansaldi, L. Théraulaz, C. Baraquet, G. Panis, V. Méjean. Aerobic TMAO respiration in *Escherichia coli*. *Molecular microbiology*. **2007**. Vol.66. No.2. P.484-494.
- [265] K. Hofmann, E. Hammer, M. Köhler, V. Brüser. Oxidation of triphenylarsine to triphenylarsineoxide by *Trichoderma harzianum* and other fungi. *Chemosphere*. **2001**. Vol.44. No.4. P.697-700.
- [266] T.R. Miller, R. Belas. Dimethylsulfoniopropionate Metabolism by *Pfiesteria*-Associated *Roseobacter* spp. *Applied and environmental microbiology*. **2004**. Vol.70. No.6. P.338-3391.
- [267] K. Kino, T. Murakami-Nitta, M. Oishi, S. Ishiguro, K. Kirimura. Isolation of Dimethyl Sulfone-Degrading Microorganisms and Application to Odorless Degradation of Dimethyl Sulfoxide. *Journal of bioscience and bioengineering*. **2004**. Vol.97. No.1. P.82-84.
- [268] D.R. Boyd, N.D. Sharma, A.W.T. King, S.D. Shepherd, C.C.R. Allen, R.A. Holt, H.R. Luckarift, H. Dalton. Stereoselective reductase-catalysed deoxygenation of sulfoxides in aerobic and anaerobic bacteria. *Org. Biomol. Chem*. **2004**. Vol.2. No.4. P.554-561.
- [269] T. Kotani, H. Yurimoto, N. Kato, Y. Sakai. Novel Acetone Metabolism in a Propane-Utilizing Bacterium, *Gordonia* sp. Strain TY-5. *Journal of bacteriology*. **2007**. Vol.189. No.3. P.886-893.

- [270] D.J. Arp. Butane metabolism by butane-grown '*Pseudomonas butanovora*'. *Microbiology*. **1999**. Vol.145. No.5. P.1173-1180.
- [271] J.H. Enemark, C.G. Young. Bioinorganic Chemistry of Pterin-Containing Molybdenum and Tungsten Enzymes. *Advances in Inorganic Chemistry*. **1993**. Vol.40. P.1-88.
- [272] F. Lundquist, N. Tygstrup, K. Winkler, K. Mellemegaard, S. Munck-Petersen. Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. *Journal of Clinical Investigation*. **1962**. Vol.41. No.5. P.955- 961.
- [273] Toxicological profile for toluene. *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry*. **2000**. 357p.
- [274] J.K. Ritter. Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions. *Chemico-Biological Interactions*. **2000**. Vol.129. No.1-2. P.171-193.
- [275] Казанцева Т.И. Синтез фосфинов и фосфиноксидов на основе белого фосфора в сверхосновных системах. *Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 Химия элементоорганических соединений*. **2004**. 158с.
- [276] Q. Cheng, N. Valmas, P.E.B. Reilly, P.J. Collins, R. Kopittke, P.R. Ebert. *Caenorhabditis elegans* Mutants Resistant to Phosphine Toxicity Show Increased Longevity and Cross-Resistance to the Synergistic Action of Oxygen. *Toxicological sciences*. **2003**. Vol.73. No.1. P.60-65.
- [277] C.-H. Hsu, B.-C. Han, M.-Y. Liu, C.-Y. Yeh, J.E. Casida. Phosphine-induced oxydative damage in rats: attenuation by melatonin. *Free radical biology and medicine*. **2000**. Vol.28. No.4. P.636-642.
- [278] P.R. Ortiz de Montellano, J.M. Mathews. Autocatalytic alkylation of the cytochrome P-450 prosthetic haem group by 1-aminobenzotriazole. Isolation of an NN-bridged benzyne-protoporphyrin IX adduct. *Biochem. J.* **1981**. Vol.195. No.3. P.761-764.
- [279] M. Volpato, J. Seargent, P.M. Loadman, R.M. Phillips. Formation of DNA interstrand cross-links as a marker of mitomycin C bioreductive activation and chemosensitivity. *Eur J Cancer*. **2005**. Vol.41. No.9. P.1331-1338.
- [280] G.S. Kumar, R. Lipman, J. Cummings, M. Tomasz. Mitomycin C-DNA adducts generated by DT-diaphorase. Revised mechanism of the enzymatic reductive activation of mitomycin C. *Biochemistry*. **1997**. Vol.36. No.46. P.14128-14136.
- [281] S.S. Pan, P.A. Andrews, C.J. Glover, N.R. Bachur. Reductive activation of mitomycin C and mitomycin C metabolites catalysed by NADPH-cytochrome P-450 reductase and xanthine oxidase. *J Biol Chem*. **1984**. Vol.259. No.2. P.959-966.
- [282] G.-One Ahn, B.J. Martin. Combinations of Hypoxia-Targeting Compounds and Radiation Activated Prodrugs with Ionizing Radiation. P.67-91. Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. L.W. Brady, H.-P. Heilmann, M. Molls. *Springer, Heidelberg*. **2006**. 352p.
- [283] Курдюков А.И., Хайрутдинов В.Ф., Гумеров Ф.М., Габитова А.Р., Урядов В.Г., Мингалиев А.Ф., Офицеров Е.Н. Триpletные кислород-водные ассоциаты, как основные агенты автокаталитических редокс-процессов. Квантово-химическое описание первичных элементарных актов горения. *Бутлеровские сообщения*. **2017**. Т.52. №10. С.17-27. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-52-10-17; [A.I. Kourdioukov, V.F. Khayrutdinov, F.M. Gumerov, A.R. Gabitova, V.G. Uryadov, A.F. Mingaliev, E.N. Ofitserov. Triplet oxygen-water associates as the main agents of acidifying autocatalytic redox-processes. Quantum-chemical description of primary elementary acts of combustion. *Butlerov Communications*. **2017**. Vol.52. No.10. P.17-27. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/17-52-10-17]
- [284] C. Brunel, A. Bondon, G. Simonneaux. Trimethylphosphine binding to horse-heart and sperm-whale myoglobins. Kinetics, proton magnetic resonance assignment and nuclear Overhauser effect investigation of the heme pocket. *Eur J Biochem*. **1993**. Vol.214. No.2. P.405-414.
- [285] K. Kirk, P.W. Kuchel. Characterization of transmembrane chemical shift differences in the ³¹P NMR spectra of various phosphoryl compounds added to erythrocyte suspensions. *Biochemistry*. **1988**. Vol.27. No.24. P.8795-8802.
- [286] A. Bondon, G. Simonneaux. ³¹P-NMR investigation of trimethylphosphine binding to [alpha Fe(II), beta Mn(II)] hybrid hemoglobin. A model for partially liganded species. *Biophys Chem*. **1990**. Vol.37. No.1-3. P.407-411.
- [287] Бертини И., Грей Г., Стифель Э., Валентине Дж. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность. *БИНОМ. Пер. санглийского*. **2013**. Т.2. 623с.
- [288] M. Johnson, J. Thuman, R.G. Letterman, C.J. Stromberg, C.E. Webster, E.J. Heilweil. Time-Resolved Infrared Studies of a Trimethylphosphine Model Derivative of [FeFe]-Hydrogenase. *J. Phys. Chem. B*. **2013**. Vol.117. No.39. P.15792-15803.

- [289] L. Vaska, J.W. DiLuzio. Carbonyl and hydrido-carbonyl complexes of iridium by reaction with alcohols. Hydrido complexes by reaction with acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**. Vol.83. No.12. P.2784-2785.
- [290] M.P. Rigobello, G. Scutari, R. Boscolo, A. Bindoli. Induction of mitochondrial permeability transition by auranofin, a Gold(I)-phosphine derivative. *British Journal of Pharmacology*. **2002**. Vol.136. No.8. P.1162-1168.
- [291] Бертини И., Грей Г., Стифель Э., Валентине Дж. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность. *БИНОМ. Пер. с английского*. **2013**. Т.1. 456с.
- [292] Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. *М.: Мир*. **1983**. 414с.
- [293] R.J. Clark, M.A. Busch. Stereochemical studies of metal carbonyl-phosphorus trifluoride complexes. *Acc. Chem. Res.* **1973**. Vol.6. No.7. P.246-252.
- [294] X. Zhu, N.A. Larsen, A. Basran, N.C. Bruce, I.A. Wilson. Observation of an Arsenic Adduct in an Acetyl Esterase Crystal Structure. *The Journal Of Biological Chemistry*. **2003**. Vol.278. No.3. P.2008-2014.
- [295] Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. *М.: Медицина*. **1977**. 296с.
- [296] Лос К. Синтетические яды. *М.: Издательство иностранной литературы*. **1963**. 258с.
- [297] Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. *Л.: Наука. Ленинградское отделение*. **1982**. 191с.
- [298] Галактионов С.Г. Биологически активные. *М.: Молодая гвардия*. **1988**. 272с.
- [299] Франке З., Франц П., Варнке В. Химия отравляющих веществ. *Перевод с нем. М.: Химия*. **1973**. Т.1. 440с.
- [300] Франке З., Франц П., Варнке В. Химия отравляющих веществ. *Пер. с нем., под ред. акад. И.Л. Кнунянца и д-ра хим. наук. Р. Н. Стерлинг. М.: Химия*. **1973**. Т.2. 404с.
- [301] L.P. Kuznetsova, L.I. Kugusheva, E.B. Nikol'skaia. [Catalytic properties of cholinesterases immobilized in a gelatin membrane]. *Ukr Biokhim Zh.* **1990**. Vol.62. No.6. P.42-48.
- [302] S.A. Kardos, L.G. Sultatos. Interactions of the Organophosphates Paraoxon and Methyl Paraoxon with Mouse Brain Acetylcholinesterase. *Toxicological Sciences*. **2000**. Vol.58. No.1. P.118-126.
- [303] J. Blasiak, P. Jalszynski, A. Trzeciak, K. Szyfter. In vitro studies on the genotoxicity of the organophosphorus insecticide malathion and its two analogues. *Mutat Res.* **1999**. Vol.445. No.2. P.275-283.
- [304] M. Quitschau, T. Schuhmann, J. Piel, P. von Zezschwitz, S. Grond. The New Metabolite (S)-Cinnamoylphosphoramidate from *Streptomyces* sp. and Its Total Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**. Vol.2008. No.30. P.5117-5124.
- [305] G. Petroianu. Natural phosphor ester cholinesterase inhibitors. *Mil. Med. Sci. Lett. (Voj. Zdrav. Listy)*. **2012**. Vol.81. No.2. P.82-83.
- [306] R.K. Malla, S. Bandyopadhyay, C.D. Spilling, S. Dutta, C.M. Dupureur. The First Total Synthesis of (±)-Cyclophostin and (±)-Cyclipostin P: Inhibitors of the Serine Hydrolases Acetyl Cholinesterase and Hormone Sensitive Lipase. *Org. Lett.* **2011**. Vol.13. No.12. P.3094-3097.
- [307] K.L. Roland, J.W. Little. Reaction of LexA Repressor with Diisopropyl Fluorophosphate. A test of the serine protease model. *The journal of biological chemistry*. **1990**. Vol.265. No.22. P.12828-12835.
- [308] Акименко В.К. Полигидроксикалканоаты микроорганизмов: поиск природных и конструирование рекомбинантных штаммов-продуцентов, биосинтез, использование. *Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН. М.: ТуРы*. **2015**. 284с.
- [309] R. Jagadeesan, A. Fotheringham P.R Ebert, D.I. Schlup. Rapid genome wide mapping of phosphine resistance loci by a simple regional averaging analysis in the red flour beetle, *Tribolium castaneum*. *BMC Genomics*. **2013**. Vol.14. No.650. P.1-12.
- [310] M. Fu, X. Song, Z. Yu, Y. Liu. Responses of Phosphate Transporter Gene and Alkaline Phosphatase in *Thalassiosira pseudonana* to Phosphine. *PLoS ONE*. **2013**. Vol.8. No.3. P.1-9.
- [311] R.D. Woodyer, Z. Shao, P.M. Thomas, N.L. Kelleher, J.A.V. Blodgett, W.W. Metcalf, W.A. van der Donk, H. Zhao. Heterologous Production of Fosfomycin and Identification of the Minimal Biosynthetic Gene Cluster. *Chemistry & Biology*. **2006**. Vol.13. No.11. P.1171-1182.
- [312] H. Seto, T. Kuzuyama. Bioactive natural products with carbon-phosphorus bonds and their biosynthesis. *Nat. Prod. Rep.* **1999**. Vol.16. No.5. P.589-596.
- [313] H.W. van Veen. Phosphate transport in prokaryotes: molecules, mediators and mechanisms. *Antonie van Leeuwenhoek*. **1997**. Vol.72. No.4. P.299-315.
- [314] C. Reichmuth. Uptake of phosphine by stored-product pest insects during fumigation. *Proc. 6th Int. Working Conf. on Stored-Product Protection. Canberra, Australia*. **1994**. P.157-162.
- [315] C. Waterford. Distribution of radio-labelled phosphorus in susceptible and resistant *Tribolium castaneum* after fumigation. *Proc. Int. Conf. Controlled Atmosphere and Fumigation in Stored Products, Fresno, CA*. **2000**. P.71-77.
- [316] R.I. Krieger. Handbook of Pesticide Toxicology. *Academic Press*. **2001**. P.1908. T.W. Clarkson. Chapter 61 – Inorganic and Organometal Pesticides. P.1357-1428.

- [317] Голиков С.Н. Неотложная помощь при острых отравлениях. *Изд. Медицина*. **1978**. 312с.
- [318] Toxicological profile for white phosphorus. *U.S. Department of health and human services. USA*. **1997**. P.248.
- [319] Алексеенко В.А., Бузмаков С.А., Панин М.С. Геохимия окружающей среды. *Издательство Пермского государственного национального исследовательского университета*. **2013**. 359с.
- [320] Вербовой А.Ф. Состояние костной ткани и кальций-фосфорного обмена у рабочих фосфорного производства. *Казанский медицинский журнал*. **2002**. Т.83. №5. С.147-150.
- [321] Вербовой А.Ф. Показатели фосфорно-кальциевого обмена и плотность костной ткани у работающих на производстве фосфора. *Остеопороз и остеопатии*. **1999**. Вып.4. С.11-13.
- [322] Медведев Ю., Басин Е. Фосфорные некрозы челюстей. *Врач*. **2012**. №1. С.21-25.
- [323] J. P. Whalen, N. O'donohue, L. Krook, E. A. Nunez. Pathogenesis of abnormal remodeling of bones: effects of yellow phosphorus in the growing rat. *anat. Rec*. **1973**. Vol.177. No.1. P.15-22.
- [324] D.W. Sparling, D. Day, P. Klein. Acute Toxicity and Sublethal Effects of White Phosphorus in Mute Swans, *Cygnus olor*. *Environmental Contamination and Toxicology*. **1999**. Vol.36. P.316- 322.
- [325] O.U. Fernandez, L.L. Canizares. Acute hepatotoxicity from ingestion of yellow phosphorus-containing fireworks. *JClinGastroenterol*. **1995**. Vol.21. No.2. P.139-42.
- [326] A. Cheng, A. Mavrokokki, G. Carter, B. Stein, N.L. Fazzalari, D.F. Wilson, A.N. Goss. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal Medications Supplement*. **2005**. Vol.50. No.2. P. 4-13.
- [327] J.J. Carey, L. Palomo. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Innocent association or significant risk? *Cleveland clinic journal of medicine*. **2008**. Vol.75. No.12. P.871-879.
- [328] G. Ficarra, F. Beninati. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws: the point of view of the oral pathologist. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. **2007**. Vol.4. No.1. P.53-57.
- [329] R.A. Zingaro, R.E. McGlothlin. Some Phosphines, Phosphine Sulfides, and Phosphine Selenides. *J. Chem. Eng. Data*. **1963**. Vol.8. No.2. P.226-229.
- [330] X. Ye, N. Hayashi, S. Tsuboi. A Novel Synthesis of Symmetric Trienes. *J. Fac. Environ Sci. and Tech., Okayama Univ*. **2000**. Vol.5. No.1. P.153-158.
- [331] García-Álvarez, S.E. García-Garrido, V. Cadierno. Iminophosphorane-phosphines: Versatile ligands or homogeneous catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2014**. Vol.751. P.792-808.
- [332] Авдеева Л.В., Алейникова Т.Л., Андрианова Л.Е., Белушкина Н.Н., Волкова Н.П., Воробьева С.А., Голенченко В.А., Губарева А.Е., Корлякова О.В., Лихачева Н.В., Павлова Н.А., Рубцова Г.В., Силаева С.А., Силуянова С.Н., Титова Т.А. Биохимия: учебник. Под редакцией Е.С. Северина. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. **2013**. 76с.

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-01/18-53-3-1

The Digital Object Identifier – <https://doi.org/10.37952/ROI-jbc-01/18-53-3-1>

Phosphine oxide as a prospective intermediate of biological processes

©Anton Z. Mindubaev,^{1*} Akosah Yaw Abaye,² and Dmitry G. Yakhvarov¹

¹*Institute of Organic and Physical Chemistry named after A.E. Arbuzov. Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Arbuzov St., 8. Kazan, 420088. Republic of Tatarstan. Russia.*

E-mail: mindubaev@iopc.ru; mindubaev-az@yandex.ru

²*Kazan (Volga Region) Federal University. University St., 18. Kazan, 420008. Republic of Tatarstan. Russia.*

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: phosphin oxide, phosphine, reduced phosphorus compounds, toxicity, metabolism, lethal metabolites, white phosphorus, biodegradation.

Abstract

In previous works, we demonstrated for the first time the biological conversion of a very hazardous environmental pollutant, an extremely toxic and reactive substance of first class danger – white phosphorus. Although the diversified symptomatology of both acute and chronic poisoning with this substance has been described in detail, the metabolic pathway of white phosphorus has virtually not been studied. In our studies, we sought to fill this gap by establishing the nature of white phosphorus metabolites by NMR and chromatomass spectrometry. Some literary sources have reported on the formation of phosphine in a body, which has been poisoned with elemental phosphorus. There is an assumption that phosphine also exhibits toxic properties not in itself, but through its reactive metabolite, phosphine oxide. In this review, we have made efforts in gathering information on the toxicology of phosphine (and, to a lesser extent, elemental phosphorus) in order to find direct evidence for the formation of phosphine oxide in living cells. Observation on phosphine oxide in a living organism has not been done so far, but there is possibility of its formation as a result of the oxidation of its precursor, phosphine. It is possible that the genotoxicity of white phosphorus, which was discovered in our studies is also due to the formation of phosphine oxide.