Доклады Академии наук СССР
1955. Том 102, № 1

ФИЗИОЛОГИЯ

К. А. ГАР, Н. А. САЗОНОВА и Ю. Н. ФАДЕЕВ

РАЗЛОЖЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗ ОРГАНИЗМА КРОЛИКА ДИЭТИЛ-4-НИТРОФЕНИЛТИОФОСФАТА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

(Представлено академиком Е. Н. Павловским 29 XII 1954)

В нашей лаборатории было установлено, что при даче кроликам через рот диэтил-4-нитрофенилтиофосфата (тиофос) в крови их в первые же минуты обнаруживались довольно большие количества этого соединения, причем значительная часть его находилась в неразложившемся состоянии. Поступление препарата в кровь через желудочно-кишечный тракт протекало постепенно — максимальные количества обнаруживались через 1—2 часа после введения, а практически полное разложение и выведение диэтил-4-нитрофенилтиофосфата растягивалось на еще более продолжительное время. Растянутое поступление препарата в кровь несколько искажало действительную картину разрушения и выведения его организмом животного.

С целью выявления скорости разрушения и выведения организмом теплокровных животных токсичных фосфорорганических соединений были поставлены опыты с однократным введением тиофоса непосредственно в кровь кролика.

Работа проводилась с препаратом, меченным по P^{32} *. В ушную вену кроликов вводились различные дозы препарата в виде водных эмульсий, приготовленных на эмульгаторе ОП-7 (алкилфениловый эфир гептаэтиленгликоля). Кролики №№ 300 и 302 получили, соответственно, 10 и 6 мг препарата на 1 кг живого веса. Кролик № 304 получил 2 дозы по 5 мг/кг с промежутком между ними в 30 мин. Через 1, 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 и 240 мин. после введения тиофоса из ушной вены брали по 0,5 мл крови, в которой определялось общее количество фосфора и содержание его в водной и дихлорэтановой фракциях при экстракции. Поскольку диэтил-4-нитрофенилтиофосфат нерастворим в воде, наличие в водной фракции радиоактивности служило показателем того, что препарат частично разложился и в воде присутствуют продукты его гидролиза. Содержание фосфора в дихлорэтановой фракции в процентах к общему количеству фосфора обеих фракций служило показателем содержания препарата.

Результаты работы представлены на графике. Из рассмотрения кривых рис. 1 следует, что диэтил-4-нитрофенилтиофосфат при непосредственном введении в кровь чрезвычайно быстро разрушается и выводится из организма. Максимальное количество общей радиоактивности в крови кроликов, получивших однократную дозу препарата, наблюдается через 20 мин. после введения, а затем начинается быстрое снижение радиоактивности (кривые №№ 300 *а* и 302 *а*).

---

* Синтез препарата осуществлен в органической лаборатории НИУИФ Я. А. Мандельбаумом и И. Л. Владимировой под руководством Н. Н. Мельникова. В экспериментальной работе с препаратом принимала участие З. З. Голубева.

Количество P^{32} в дихлорэтановой фракции уже через 1—2 мин. после введения препарата не превышает 30—40%, а через 30—60 мин. весь фосфор из состава диэтил-4-нитрофенилтиофосфата переходит в водную фракцию, т. е. за этот период препарат полностью разрушается (кривые №№ 300 *б* и 302 *б*). Интересно отметить, что несмотря на то, что животные получили различные дозы и, следовательно, концентрация препарата в крови была различной, кривые разрушения препарата весьма близки не только по своему характеру, но и по абсолютным значениям величин.

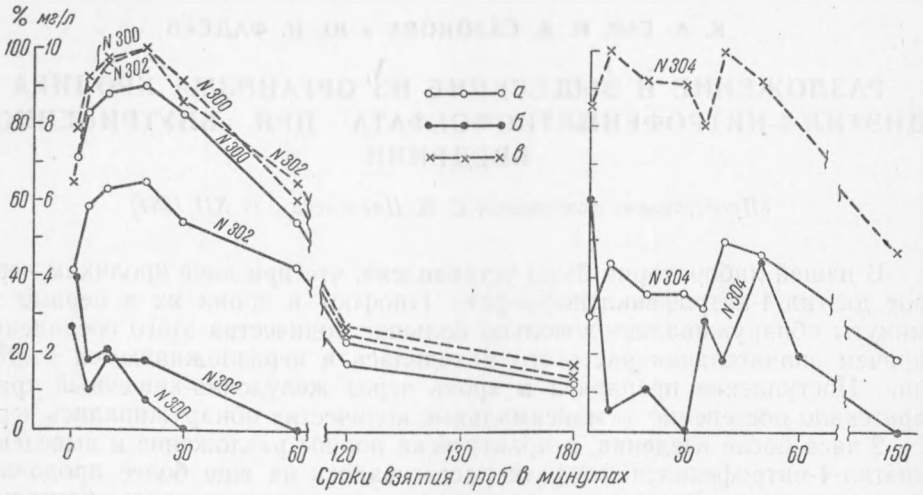


Рис. 1. Общая радиоактивность в крови в мг/л (*а*) и в процентах к максимуму (*в*) и растворимость P^{32} в дихлорэтане в процентах (*б*)

Из литературы известно, что в печени происходят процессы окисления ряда фосфорорганических соединений до весьма лабильных соединений ([1–4]), окончательное разрушение которых, возможно, происходит и в плазме крови. Имеются указания ([5]), что в плазме крови кроликов содержится фермент али-эстераза, способный разрушать диэтил-4-нитрофенилтиофосфат и диметил-4-нитрофенилтиофосфат. Чрезвычайно большая скорость разложения диэтил-4-нитрофенилтиофосфата в организме животных указывает на ферментативный характер этого процесса.

Обращает на себя внимание факт, что начало быстрого спада общей радиоактивности, выраженный в мг/литр диэтил-4-нитрофенилтиофосфата (кривые №№ 300 *а* и 302 *а*), совпадает с моментом почти полного разрушения препарата, так как этот спад начинается через 20—30 мин. после инъекции.

Кривые №№ 300 *в* и 302 *в* характеризуют динамику общей радиоактивности в крови, выраженную в процентах от максимального количества радиоактивности, наблюдавшейся через 20 мин. после введения препарата. Характерно, что обе кривые также совершенно сходны между собой, несмотря на то, что абсолютные величины радиоактивностей резко различны.

Как видно из рис. 1, скорость разложения первой дозы диэтил-4-нитрофенилтиофосфата в крови кролика № 304, получившего две дозы яда, примерно та же, что и в крови двух предыдущих животных, которым вводилась одна доза препарата. Однако скорость разрушения препарата после второй инъекции существенно замедляется. Содержание P^{32} в дихлорэтановой фракции через 20 мин. после второй инъекции препарата составляет 45%, что значительно выше, чем в тот же срок после первой инъекции (11%), особенно если учесть, что в крови еще присутствовали водорастворимые продукты гидролиза первой дозы яда. Если учесть, что и

через 30 мин. после второй инъекции в дихлорэтан переходило 20% P^{32} и что полное разрушение наступило лишь через 120 мин. (в то время как первая доза полностью разрушалась в течение 30—60 мин.), станет ясно, что снижение скорости разрушения препарата явилось результатом последействия первой дозы. Данное обстоятельство также указывает на ферментативный характер разложения диэтил-4-нитрофенилтиофосфата в крови. Вероятно, в результате первой инъекции произошла частичная инактивация ферментов, что и сказалось на скорости разложения второй дозы.

Научный институт по удобрениям
и инсектофунгисидам
им. Я. В. Самойлова

Поступило
20 XI 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] K. P. Du Bais, J. Doull, J. M. Coon, J. Pharmacol., **99**, 376 (1950). [2] J. E. Casida, T. C. Allen, M. H. Stahman, J. Am. Chem. Soc., **74**, 554 (1952). [3] J. E. Casida, T. C. Allen, M. A. Stahman, Nature, **172**, 243 (1952). [4] W. M. Diggle, J. C. Gage, Nature, **168**, 999 (1951). [5] W. N. Aldridge, Biochem. J., **53**, 117 (1953).