

УДК 661.718.5:577.15/17

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ****М. Г. Воронков и Э. Я. Лукевиц**

Обобщены литературные данные и исследования авторов обзора, посвященные биологически активным кремнийорганическим соединениям. Рассмотрена роль кремния в живых организмах, токсичность и биологическая активность его органических производных и терапевтическое применение соединений этого элемента.

Библиография — 358 наименований.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

1. Введение . . . . .	2173
2. Роль кремния в живых организмах . . . . .	2173
3. Терапевтическое применение соединений кремния . . . . .	2174
4. Токсичность кремнийорганических соединений . . . . .	2176
5. Биологическое действие кремнийорганических соединений . . . . .	2177

**1. Введение**

Необычайно широкое практическое применение неорганических и органических соединений кремния, приводящее к их повседневному или частому непосредственному контакту с организмом человека, все расширяющееся использование кремнийорганических полимеров в медицине, косметике и пищевой промышленности, а также постоянное соприкосновение всех живущих на земле существ с природными соединениями кремния способствовали распространению мнения о биологической инертности соединений этого элемента. Не относят кремний и к числу макро- или олигобиоогенных элементов<sup>1</sup> и обычно считают, что он не играет сколько-нибудь заметной роли в жизненных процессах высших животных и человека. Однако в действительности дело обстоит далеко не так.

Соединения кремния играют существенную роль в жизненных процессах, а многие из них (в особенности органические) обладают специфическим действием на живые организмы.

Настоящая статья, в основу которой положен пленарный доклад одного из авторов (М. Г. Воронков) на II Международном симпозиуме по химии органических соединений кремния в Бордо (июль 1968 г.), является кратким обзором исследований, посвященных выяснению роли кремния в живых организмах и изучению биологической активности кремнийорганических соединений. Она ставит своей целью привлечь внимание специалистов в области кремнийорганической химии, биохимиков, биологов, фармакологов и врачей к новому чрезвычайно интересному и важному разделу химии кремния.

**2. Роль кремния в живых организмах**

Накопленный наукой к настоящему времени материал не позволяет сомневаться, что кремний является одним из основных элементов не только в мире неживой природы. Ведь в цикл существования живой материи на нашей планете вовлечено около десяти миллиардов тонн кремния<sup>2</sup>! Этот элемент входит (часто, правда, в незначительных количествах) в состав всех растительных и животных организмов, и их существование без него невозможно<sup>2-23</sup>.

Особо важную роль соединения кремния играют для многих живых существ, стоящих на низшей ступени эволюционного развития (силикатные бактерии, простейшие водоросли, споровые растения и т. д.), в организме которых они содержатся в очень большом количестве<sup>23-54</sup>. Существенное значение имеет кремний и для многих высших растений, получивших даже название «кремневых», благодаря высокому содержанию в них кремния. Соединения кремния выполняют весьма важные функции и в организме высших животных и человека, несмотря на то, что в большинстве их органов содержание этого элемента относительно невелико. В тканях организма человека и животных соединения кремния присутствуют в трех основных формах<sup>14, 55-76</sup>.

1. Растворимые в воде и проникающие через стенки клеток неорганические соединения, способные легко выводиться из организма. К ним относятся ортокремневая кислота, ионы орто- и олигокремневых кислот.

2. Растворимые в органических растворителях кремнийорганические соединения и комплексы, содержащие группировки  $\text{Si}-\text{O}-\text{C}$ . В их число входят орто- и олигокремневые эфиры углеводов, протеинов, холестерина и других стероидов, холина, липидов и фосфолипидов. Возможно также наличие соединений, содержащих связи  $\text{Si}-\text{N}-\text{C}$ . В организме высших животных и человека кремнийорганические соединения, содержащие связи  $\text{Si}-\text{C}$ , не обнаружены, но они найдены в бактериях *Proteus Mirabilis*<sup>29, 31</sup>.

3. Нерастворимые кремнеполимеры. К ним принадлежат поликремниевые кислоты, аморфный кремнезем, нерастворимые силикаты и кварц. Поверхность этих полимеров в организме всегда покрыта хемосорбированным слоем органических соединений, содержащих гидроксильные или аминогруппы.

В настоящее время твердо установлено, что соединения кремния необходимы для эпителиальных и соединительных тканей, которым они, в частности, придают прочность, эластичность и непроницаемость. Полагают также, что соединения кремния играют существенную роль во всех метаболических процессах живого вещества и, в особенности, в метаболизме липидов. Они, вероятно, участвуют в динамике живой плазмы, причем их роль состоит в изменении поверхностного потенциала клеток. Предполагают, что соединения кремния также участвуют в процессах окисления и входят в состав диастаз в качестве кофермента.

Таким образом, присутствие соединений кремния в организмах не только нормально, но и необходимо. Более того, живые ткани проявляют определенное сродство к кремнекислоте («силикотропизм»). Метаболизм соединений кремния в клетках организма, очевидно, обусловлен деятельностью особых ферментов.

Многие патологические процессы, в том числе рак, атеросклероз, туберкулез, диабет, зоб, некоторые дерматиты, камни в мочевыводящих путях и др., связаны с нарушением обмена соединений кремния. Последние играют в организме важную защитную роль, повышая его самозащитные функции и способность к дезинтоксикации. Отчасти это обусловлено тем, что соединения кремния облегчают удаление с мочой метаболитов, чужеродных и токсичных веществ, служат барьером, задерживающим распространение дегенеративных процессов<sup>13</sup>, интенсифицируют биосинтез коллагена<sup>77</sup>.

### 3. Терапевтическое применение соединений кремния

Учитывая существенную роль кремния в нормальной деятельности организма, можно ожидать, что регулированием его обмена посредством введения в организм или выведения из него определенных соединений.

этого элемента удастся добиться значительных успехов в исцелении ряда заболеваний и в борьбе со старостью. Первые попытки в этом направлении были сделаны уже давно, хотя и не всегда были вполне успешными. Недостаточную эффективность их следует объяснить чрезвычайно узким и однообразным ассортиментом соединений кремния, которые пытались применить в терапевтических целях (кремнекислота, силикаты Na, K, Co, Mg, Fe, Cu; каолин, тальк) <sup>78-109</sup>. Все эти неорганические соединения нерастворимы или выделяют нерастворимую кремнекислоту при контакте с желудочным соком, вследствие чего с трудом усваиваются организмом.

В то же время богатые растворимыми соединениями кремния минеральные воды (содержание  $\text{SiO}_2$  20—80 мг/л) отличаются высокой физиологической активностью и издавна применяются в курортной практике <sup>110</sup>. Они обладают симпатомиметическим действием, положительно влияя на сердечную мышцу, резко усиливают сердечную деятельность и ее ритм, тормозят моторную функцию тонкого кишечника, усиливают работоспособность скелетной мышцы, значительно интенсифицируют деятельность мерцательного эпителия пищевода и т. д. Богатые кремнием минеральные воды не только увеличивают положительный баланс кремния в организме, но и существенно изменяют функциональное состояние печени, желудка и почек. Они усиливают активность окислительных ферментов печени, повышают содержание адреналина в надпочечниках, норадреналина и продуктов окисления катехоламинов в сердечной мышце, а также благоприятно влияют на вегетативную нервную систему. Кремнистые минеральные воды широко используются при лечении мочекаменного диатеза, воспалительных заболеваний мочеполовой системы и т. д.

В первой половине нашего века стали лечить туберкулез и некоторые другие болезни различными эфирами ортокремневой кислоты. К ним, в частности, принадлежал выпущенный фирмой Байер препарат «силистрен», представляющий собой тетрагликолевый эфир ортокремневой кислоты <sup>111-117</sup>. Также использовались ортокремневые эфиры оксикарбоновых кислот, их эфиров и солей <sup>118-123</sup>. Были предложены для терапевтического использования и другие органические производные ортокремневой <sup>84, 124-129</sup> и даже кремнефтористоводородной кислот <sup>130, 131</sup>. Не были забыты и неорганические соединения кремния. Еще совсем недавно было обнаружено повышение резистентности морских свинок к туберкулезной инфекции после перорального введения им силиката натрия <sup>132-134</sup>.

Используя все эти и им подобные препараты, терапевты полагали, что лечебное действие соединений кремния при туберкулезе заключается в укреплении легочной ткани и в защитном обволакивании пораженного участка <sup>78, 85, 89</sup>.

Одним из рациональных подходов к проблеме «кремнетерапии» является использование в лечебных целях «растительного кремнезема», находящегося в растениях, например в хвощах <sup>13, 94, 135-141</sup>. В их состав кремний входит в значительной степени в виде органических соединений <sup>142</sup>, уже включенных в клеточную протоплазму. Именно такого типа соединения кремния и усваивает человек вместе с пищей, тогда как усваивать его неорганические соединения, подобно автотрофным растениям, он, по мнению Монсо <sup>13</sup>, не может.

Для лечения острых и хронических заболеваний суставов, кожных стафилококковых заболеваний, гипертензии, склероза, артериитов нижних конечностей, заболеваний капилляров, атрофических явлений, нарушения клеточного митоза и ряда других заболеваний предложены ком-

плексы метилсиликоната калия с салициловой, лимонной, аскорбиновой, гепариновой, пенициллиновой или дезоксирибонуклеиновой кислотой<sup>143</sup>. Особенно успешным оказалось применение соединений кремния для лечения атеросклероза. Известно, что при этом заболевании содержание кремния в тканях артерий резко уменьшается<sup>144–150</sup>. Введение силиката натрия<sup>148</sup>, фенилполисилоксана<sup>151</sup>, комплексов метилсиликоната натрия или калия с салициловой<sup>150</sup> или лимонной кислотой<sup>143, 152</sup> не только предотвращает возникновение экспериментального атеросклероза, но и оказывает лечебное действие.

Учитывая особую легкость проникновения комплексов метилсиликоната калия с органическими кислотами в организм через кожу<sup>153</sup>, их противовоспалительное и склеротическое действие, а также стимулирующее влияние кремния на синтез соединительных и эластических тканей<sup>149</sup>, был разработан эффективный метод лечения коронарных заболеваний, основанный на использовании регулируемого ионофораза<sup>154, 155</sup>. Ионотерапия с использованием комплексов метилсиликоната калия с лимонной или гепариновой кислотами в настоящее время применяется для лечения хронической сердечной недостаточности (в том числе после одного-двух инфарктов миокарда), артериальной гипертензии и облитерирующей артериопатии нижних конечностей. Семилетний клинический опыт с 500 больными дал 80% полного излечения<sup>154, 155</sup>.

Комплексы метилсиликоната калия с органическими кислотами применялись и для лечения ряда раковых заболеваний: рака костей (остеосаркома), легких и простаты. По данным<sup>156</sup>, во многих случаях, особенно при лечении быстро эволюционирующих опухолей, достигнуты хорошие результаты.

Комплекс метилсиликоната калия с пенициллином G оказался эффективным при лечении вирусного заболевания — миксоматоза, на которое ни метилсиликонат калия, ни пенициллин G, взятые в отдельности, не действуют<sup>157</sup>. Таким образом, применение комплекса с метилсиликонатом калия позволило расширить спектр активности пенициллина. Можно думать, что это окажется справедливым и по отношению к другим антибиотикам.

Особым путем использования кремнийорганических соединений в медицине<sup>158–188</sup> является все расширяющееся применение полиорганосилоксановых жидкостей, смол и резин в терапии заболеваний желудка, глаз и дыхательных путей, в хирургии, гематологии, дерматологии, зубо-врачебной технике и ветеринарии. Однако в этом случае их применение основывается главным образом на специфических физических свойствах кремнийорганических полимеров (гидрофобное, антиадгезивное, анти-вспенивающее действие и т. д.), их повышенной химической устойчивости и высокой физиологической инактивности.

#### 4. Токсичность кремнийорганических соединений

Бурный расцвет органической химии кремния, последовавший вслед за окончанием второй мировой войны, привел к созданию широчайшего ассортимента кремнийорганических полимеров и материалов на их основе. К сегодняшнему дню число известных индивидуальных органических соединений кремния перевалило за 15 000. Выдающееся практическое значение, которое приобрели полимерные кремнийорганические соединения, естественно, привело к необходимости изучить их физиологическую активность и, прежде всего, токсичность. Однако круг исследованных в этом отношении соединений до последнего времени продолжал оставаться очень узким, замыкаясь, в основном, на продуктах промышленного

синтеза (алкоксисиланы<sup>189–224</sup>, хлорсиланы<sup>12, 23, 192, 195–199, 202, 204, 206, 207, 212, 216, 221, 222, 225–253</sup>, полиорганилсилоксаны<sup>174–177, 200, 205, 254–286</sup>).

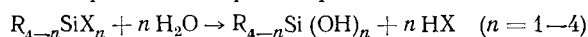
Токсичность других классов кремнийорганических соединений, в частности азотсодержащих, изучена весьма мало<sup>191, 194, 198, 203, 209, 213–215, 217, 223, 224, 287–304</sup>.

Кремнийорганических соединений, обладающих особо ярко выраженной или специфической физиологической активностью, тесно связанной с наличием в молекуле атома кремния, до начала наших систематических исследований (1962 г.) обнаружено не было. Правда, были синтезированы вещества довольно ядовитые (летальная доза  $LD_{50} = 1–50$  мг/кг), содержащие связи  $Si-OCH_2CH_2$ <sup>305</sup>,  $Si-F$ <sup>306–310</sup>,  $Si-NC$ <sup>254</sup>. Однако действие таких кремнефункциональных соединений на организм в значительной степени обусловлено токсичностью продуктов их гидролиза ( $HOCH_2CH_2F$ ,  $HF$ ,  $HCN$ ).

Тем не менее можно утверждать, что своеобразное влияние атома кремния, находящегося в молекуле более или менее легко гидролизующихся кремнефункциональных соединений ряда  $R_{4-n}SiX_n$ , все же сказывается на их токсичности.

Во-первых, токсичность таких веществ часто оказывается заметно выше, или ниже, чем продуктов их гидролиза, отдельно взятых. Это отчетливо видно, в частности, на примере тетраметоксисилана<sup>193, 194</sup>, более ядовитого и опасного, чем метиловый спирт и коллоидная кремнекислота.

Во-вторых, токсичность соединений этого типа, казалось бы, должна возрастать с увеличением числа функциональных групп у атома кремния ( $n$ ), так как при этом повышается количество токсичного агента, образующегося в организме при гидролизе:



Однако неожиданно наиболее токсичными обычно оказываются кремнефункциональные соединения с  $n = 1$ , т. е. наиболее трудно гидролизующиеся и образующие при омылении минимальное количество  $HX$  (табл. 1).

Токсичность  $(CH_3)_{4-n}SiX_n$ 

ТАБЛИЦА 1

X	Ссылки на литературу	Объект исследования	Метод введения	Характеристика токсичности	h =			
					1	2	3	4
Cl	222	Белые мыши	Ингаляция	$LC_{100}^*$	0,1	0,4	0,4	15
$OS_2H_5$	199	Крысы	Орально	$LD_{100}$	2	10	10	5
$OCH_2CH_2NH_2$	295	Белые мыши	Внутрибрюшинно	$LD_{50}$	0,32	0,57	0,40	—
$OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	295	Белые мыши	Внутрибрюшинно	$LD_{50}$	0,50	0,72	0,60	0,23

LC — абсолютная смертельная концентрация, мг/л; LD — смертельная доза, г/кг.

В связи с этим необходимо указать, что и в ряду оловоорганических соединений  $R_{4-n}SnX_n$  наиболее токсичными являются монофункциональные ( $n = 1$ )<sup>311</sup>.

## 5. Биологическое действие кремнийорганических соединений

Целью первых попыток получения физиологически активных органических соединений кремния явились кремниевые аналоги или кремнийорганические производные органических веществ, заведомо обладающих

ярко выраженным определенным действием на организм. В ходе исследований такого рода была изучена биологическая активность довольно широкого круга кремнийорганических соединений, нашедших отражение в табл. 2.

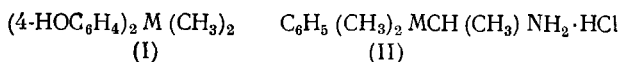
Из синтезированных в нашей лаборатории<sup>352</sup> и фармакологически изученных<sup>299</sup> кремнийорганических производных физиологически активных органических соединений следует назвать ранее неизвестные С- и О-триалкилсилилпроизводные холина  $[R_3SiCH_2NR'R''CH_2CH_2X]Y$  и соответственно  $[(CH_3)_3NCH_2CH_2OSiR_3]Y$  (табл. 3).

Все соединения этого типа проявляют Н-холинолитическую активность. Наиболее активные в этом отношении соединения оказывают также ганглиоблокирующее действие на парасимпатические ганглии сердца. Гипотензивное действие кремнийорганических производных холина особенно ярко выражено у С-силилзамещенных с  $R=R'=R''=CH_3$ ,  $Y=I$  и заместителем X, являющимся группой  $OCOCH_3$  (70—90 мм рт. ст. при дозе 1 мг/кг) или атомом иода (50—60 мм рт. ст.). Наряду с депрессорной реакцией исследованные соединения вызывают у кошек усиление дыхания.

Триметилсилиловый эфир холина практически лишен ганглиоблокирующей активности. При введении его кошкам в дозах 2—10 мг/кг депрессорная фаза сменяется выраженным повышением уровня кровяного давления. Сохранение прессорного эффекта в опытах на спинальных кошках после перерезки блуждающих нервов и выключения из кровообращения надпочечников и предотвращения этого эффекта гексаметонием указывают на стимулирующее действие триметилсилилового эфира холина на вегетативные ганглии, особенно симпатические.

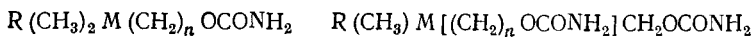
Физиологическая активность кремнийорганических производных или аналогов известных органических лекарственных препаратов и других веществ с ярко выраженным биологическим действием сама по себе не представляется сколько-нибудь удивительной. Хотя из всех изученных соединений этого типа ни одно пока не нашло широкого практического применения, исследования в этом направлении, тем не менее, представляются весьма интересными и перспективными. Основанием для подобного заявления могут служить исследования «биоизостерных» кремнийорганических соединений, проведенные за последние годы в США Фессенденом<sup>23, 300—304, 353</sup>. Лежащую в их основе идею можно назвать фармакохимическим развитием весьма популярной в свое время «гипотезы аналогии» Вёлера, Ладенбурга и Фриделя, согласно которой замена в каком-либо органическом соединении одного или нескольких атомов углерода на кремний (т. е. переход к «сила-производному») не ведет к заметному изменению физических и химических свойств. Хотя эта гипотеза в настоящее время и отвергнута, она все же остается в известной степени справедливой в приложении к кремнийорганическим соединениям, не содержащим связанных с атомом кремния функциональных групп, во всяком случае легко гидролизующихся.

В качестве примера справедливости гипотезы аналогии соединений углерода и кремния в ее фармакологическом аспекте приведем следующие несколько пар изоструктурных веществ:



(I)

(II)



(III)

(IV)

где  $M=C(a)$ ;  $Si(b)$ .

ТАБЛИЦА 2

## Сводка исследований в области биологически активных кремнийорганических соединений

Характер действия	Исследованные соединения
1	2
Влияние на двигательную активность	N-Триметилсилилпирролидон <sup>312</sup> , триэтилоксианатосилан <sup>313</sup> , силатраны <sup>22,287—293</sup> , 2-аминоэтоксисиланы <sup>293,295</sup> , 3-аминопропилсиланы <sup>293,294,298</sup> , кремнийорганические аралкиламины <sup>301,314</sup> , барбитураты <sup>302,315</sup> , карбаматы <sup>23,300,303,304</sup> , амиды ароматических кислот <sup>316</sup>
Анаболическое, андрогенное и эстрогенное действие	Кремнийорганические производные стероидов <sup>317—319</sup>
Аллергические реакции	Бис-(оксифенил)диалкилсиланы <sup>320</sup>
Ингибирование дигидроникотинамиддинуклеотид. (НАД—H <sub>2</sub> )-оксидазы;	Кремнийорганические карбаматы <sup>23</sup>
Холинэргическое и антихолинэргическое действие	Ацетат 2-(триметилсилил) этанола <sup>321</sup> , 2-(диалкиламино) этиловые эфиры триалкилсилилфенилоксипропионовых кислот <sup>322</sup> , кремнийорганические карбаматы <sup>323</sup> , кремнийорганические производные холина <sup>299</sup>
Инсектицидное действие	Организотиоцианатосиланы <sup>324</sup> , полиорганилсилтианы <sup>325</sup> , кремнийорганические производные и аналоги пирролидона <sup>312</sup> , сульфамидов <sup>326</sup> , карбаматов <sup>327</sup> , солей дитиокарбаминовых кислот <sup>328</sup> , непредельных диолов <sup>329</sup> , ДДТ <sup>330</sup> , эфиры (триалкилсилилалкил) фосфоновых кислот <sup>331</sup> , кремнийорганические производные ацетилена <sup>332</sup> , триалкил(триалкилсилокси)станнаны <sup>333</sup>
Инсекторепеллентное действие	Метил (N,N-диалкиламинометил) диалкоксисиланы <sup>334,335</sup> , N-(триалкилсилилметил)этиламиды карбоновых кислот <sup>336</sup>
Фунгистатическая активность	Кремнийорганические амины <sup>293,314,337</sup> , организотиоцианатосиланы <sup>324</sup> , полиорганилсилтианы <sup>325</sup> , кремнийорганические производные ртути <sup>338,339</sup> , медных солей дитиокарбаминовых кислот <sup>328</sup> , сульфамидов <sup>326</sup> , изотиоцианатов <sup>340</sup>
Бактериостатическая активность	3-Аминопропилсиланы и другие кремнийорганические амины <sup>293,314,337,341</sup> , бис-(оксифенил)диалкилсиланы <sup>342</sup> , триметилсилилкарбинол <sup>343</sup> , ртутьсодержащие полиорганилсилоксаны <sup>338</sup> , кремнийорганические производные пенициллина <sup>344,345</sup> , алкиловых эфиров азиридинилкарбоновых кислот <sup>346</sup> и 2-(диалкиламино)этиловых эфиров ароматических кислот <sup>347</sup> , органилэтинилсиланы <sup>348</sup>
Регулирование роста растений	Хлоралкилсиланы <sup>349,350</sup> , этинилсиланы <sup>351</sup>

Так, соединения (Ia) и (Iб) обладают одинаковым аллергическим действием<sup>320</sup>. Кремнийорганический аналог (IIб) известного адренэргического лекарственного препарата (IIa) сходен с ним как по своей общей биологической активности, так и по токсичности<sup>301</sup>. Органические (IIIa, IVa) и аналогично построенные кремнийорганические (IIIб, IVб) карбаматы имеют токсичность одного порядка<sup>303</sup>.

ТАБЛИЦА 3

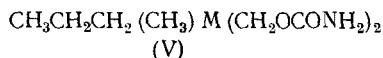
## Биологическая активность кремнийорганических производных холина

Соединение	Холинолитическая активность (прямая мышца живота лягушки) $EC_{50}$ *	Ганглио-блокирующее действие (на кошках) $ED_{50}$ , мг/кг	Гипотензивное действие (на кошках) $ED_{50}$ , мг/кг	Средняя смертельная доза (для белых мышей при внутрибрюшинном введении) $LD_{50}$ , мг/кг
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OH]I$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	0,56	2,5	266
$[(C_2H_5)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OH]I$	$4,9 \cdot 10^{-6}$	0,85	3,6	53
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2Cl]I$	$9,1 \cdot 10^{-5}$	0,50	0,86	124
$[CH_3(C_2H_5)_2SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2Cl]I$	$3,2 \cdot 10^{-6}$	0,35	1,69	71
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2I]I$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	0,69	0,25	40
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OCOC_2H_5]I$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	0,62	0,7	328
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OCOC_6H_5]I$	$2,3 \cdot 10^{-5}$	1,26	3,1	465
$[(CH_3)_3SiOCH_2CH_2N(CH_3)_3]I$	$4,5 \cdot 10^{-4}$	—	—	238
$[(CH_3)_3SiCH_2NH(CH_3)CH_2CH_2Cl]Cl$	$1,3 \cdot 10^{-5}$	—	—	137

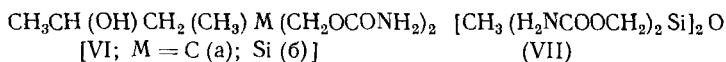
\* Концентрация выражена в долях.

Сходство биологического действия изоструктурных органических и кремнийорганических соединений представляет несомненный интерес для создания новых лекарственных препаратов, пестицидов и иных типов биологически активных веществ уже хотя бы потому, что соответствующие соединения кремния в ряде случаев оказываются синтетически гораздо более легко доступными и более дешевыми. Тем не менее иногда сила-аналоги физиологически активных органических веществ могут более или менее отличаться от последних по своему действию на организм. Это различие, в свою очередь, может быть с успехом использовано при конструировании новых лекарственных препаратов и пестицидов.

Так, например, известный транквилизатор — мепробамат (Va) и его сила-производное (Vб) <sup>303</sup>:



где  $M = C(a)$ ,  $Si(b)$ , сходным образом влияют на двигательную активность животных и ингибируют НАД-Н<sub>2</sub>-оксидазу. Однако в остальном их физиологическая активность не одинакова. Действие Va, по сравнению с Vб, оказывается в 4 раза более продолжительным. При оральном введении Vб, в отличие от Va, не активен, несмотря на то, что всасывается и затем вместе с мочой выводится из организма. Последнее говорит о том, что метаболическая судьба обоих аналогов V в организме различна. И действительно, если Va окисляется в организме и выводится из него в виде оксипроизводного (VIa), то Vб, наряду с аналогичным процессом окисления в VIб, превращается с отщеплением *n*-пропильной группы в дисилоксан (VII) <sup>23, 353</sup>:



Продуктом метаболизма  $CH_3CH_2CH_2(CH_3)_2SiCH_2OCONH_2$  является только соответствующий продукт деалкилирования  $[H_2NCOOCH_2(CH_3)_2 \cdot Si]_2O$  <sup>353</sup> \*. Таким образом, иная метаболическая судьба сила-аналогов

\* До исследований Фессендена <sup>353</sup> метаболизм кремнийорганических соединений в организме был вообще почти не изучен. Знали лишь, что  $(CH_3)_3Si(CH_2)_{15}CH_3$  и  $(CH_3)_3Si(CH_2)_{11}COOCH_3$  всасываются через гастроинтестинальный тракт <sup>354</sup> и что <sup>14</sup>C — полидиметилсилоксан в виде <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> из организма не выделяется <sup>355</sup>.



физиологически активных веществ может существенно влиять на характер и продолжительность их действия.

Особенно заметно отличаются друг от друга по своему общему биологическому действию углеродный и кремниевый структурные аналоги типа (VIII), что, по-видимому, можно приписать влиянию  $\beta$ -эффекта атома кремния



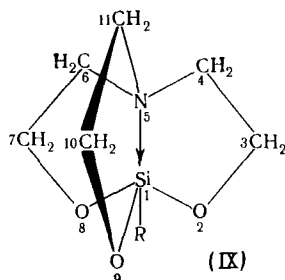
где  $\text{M}=\text{C}$  (а),  $\text{Si}$  (б).

Соединение (VIIIa) в 10 раз токсичней своего сила-аналога (VIIIб). Последний является быстродействующим мускульным релаксантом, не дающим побочных явлений. Напротив, VIIIa такой активностью не обладает, но зато вызывает судороги<sup>303</sup>. В то же время оба соединения (VIII) обладают длительной холинэргической реакцией при введении в придаточную часть гипоталамуса мозга<sup>356</sup>.

Последние несколько примеров наглядно показывают, что и в области физиологической активности «гипотеза аналогии», даже при исключении из поля ее зрения кремнефункциональных соединений, не всегда оправдывает себя. Это и неудивительно, ибо значительно меньшая электроотрицательность, в полтора раза больший ковалентный радиус атома и наличие вакантных  $3d$ -орбит значительно отличают кремний от углерода. Это-то различие и позволяет в ряде случаев ожидать от сила-аналогов физиологически активных органических соединений совершенно особого, специфического действия на живые организмы. Это же делает дальнейшие исследования в этом направлении безусловно перспективными.

Но еще более перспективным и интересным, по нашему мнению, является изучение физиологической активности кремнийорганических соединений, вообще не имеющих органических аналогов или обладающих действием, тесно связанным с наличием в их молекуле атома (или атомов) кремния.

Соединения такого типа, изученные к настоящему времени, также представлены в табл. 2. К ним, прежде всего, принадлежат силатраны (IX), широкое изучение которых проводится в нашей лаборатории начиная с 1962 г. Некоторые из представителей силатранов, а именно 1-арилсилатраны обладают, как нами было показано, высокой и специфической физиологической активностью<sup>22, 287–293, 357</sup>.



Так, например, 1-фенилсилатран (IX,  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ), а в еще большей мере 1-*p*-толилсилатран ( $\text{R}=\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ) необычайно ядовиты для теплокровных животных. Их смертельная доза ( $\text{LD}_{50}$ ) для белых мышей составляет соответственно всего 0,33 и 0,20 мг/кг. Оба соединения в несколько раз токсичнее, чем такие общеизвестные яды, как синильная кислота или стрихнин.

В то же время для холоднокровных животных (лягушки и т. д.), растений и микроорганизмов 1-арилсилатраны оказываются практически безвредными.

В дозах ниже смертельной (0,2—0,25 мг/кг) 1-фенилсилатран является мощным аналептиком, т. е. вызывает двигательное возбуждение и интенсифицирует дыхание животных. Весьма интересно, что для наркотизированных животных 1-фенилсилатран оказывается значительно менее

токсичным. Его доза, в 10 раз превышающая смертельную, вызывает лишь возбуждение дыхания и судорожное подергивание скелетных мышц. У животных с разрушенной центральной нервной системой 1-фенилсилатран мышечных подергиваний не вызывает даже в дозах 1,5 мг/кг (внутривенно).

Многочисленные и разнообразные опыты показали, что 1-арилсилатраны не действуют на периферический нервно-мышечный аппарат. Физиологическая активность 1-арилсилатранов обусловлена их влиянием на некоторую, пока неизвестную ферментную систему, весьма важную для функций центрального нервного аппарата теплокровных и отсутствующую или не имеющую

ТАБЛИЦА 4  
↓  
Токсичность силатранов  $\text{RSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  для белых мышей при внутрибрюшинном введении \*

R	LD <sub>50</sub> , мг/кг	R	LD <sub>50</sub> , мг/кг
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,20	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	1270
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,33	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	1115
<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,4	CH <sub>3</sub> O	2100
H	100	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	>5000
CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH	150	CH <sub>3</sub>	>5000
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	200	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>5000
<i>p</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	700	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	>5000
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	1050	CH <sub>2</sub> =CH	>5000

\* Для 3,5-диметил-1-фенилсилатрана и 1-фенил-2-карбасилатрана LD<sub>50</sub>=14,7 и 8,1 мг/кг соответственно.

существенного значения для деятельности центральной нервной системы холоднокровных животных. По этой причине 1-арилсилатраны не оказывают токсического действия на все живые организмы, стоящие на низшей ступени эволюционного развития.

На отличие 1-арилсилатранов от многих известных ядов указывает и то, что такие ферменты, как холинэстераза и ацетилхолинэстераза, ими не угнетаются.

Физиологическая активность и, в частности, токсичность силатранов изменяются в чрезвычайно широких пределах, определяясь в основном природой заместителя R, связанного с атомом кремния (см. табл. 4). О широком диапазоне изменения этой активности говорит, например, практически полная безвредность алкил- и алкоксисилатранов (R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O и т. п.).

Введение в силатрановую систему 1-фенилсилатрана метильных радикалов или замещение одного из трех кислородных атомов группой CH<sub>2</sub> (1-фенил-2-карбасилатран) сильно снижает токсичность соединения.

Отделение ароматического ядра в 1-арилсилатранах от силатрановой системы метиленовой группой (1-бензилсилатран) практически лишает соединение его токсичности, а внедрение по связи Si—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> атома кислорода (1-ароксисилатраны) снижает ее на несколько порядков. Интересно, что некоторой токсичностью, хотя и невысокой, обладают гидрированный аналог 1-фенилсилатрана — 1-циклогексилсилатран, а также и сам силатран (1-гидросилатран).

Чтобы установить, является ли структура 1-арилсилатранов специфической для проявления высокой физиологической активности, мы изучали токсичность открытоцепных аналогов силатранов — разнообразных

2-аминоэтоксисиланов, содержащих группировку  $\text{Si—O—C—C—N}$  (производные три-, ди- и моноэтаноламина), а также исходных аминоспиртов (см. табл. 5)<sup>295</sup>. При этом оказалось, что все кремнийоргани-

ТАБЛИЦА 5

Острая токсичность ( $\text{LD}_{50}$ ) 2-аминоэтоксисиланов и 2-аминоэтанолов и доза, нарушающая координацию движения ( $\text{ED}_{50}$ ) при внутривенном введении белым мышам

Соединение	$\text{LD}_{50}$ , мг/кг	$\text{ED}_{50}$ , мг/кг
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	1050	350
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	320	175
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	165	60
$(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	570	280
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	125	63
$\text{CH}_3\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$	400	500
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$	500	410
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$	500	210
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	210	530
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	620	265
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	670	390
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	500	250
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	630	50
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	400	210
$(\text{CH}_3)_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2$	720	64
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2$	600	445
$\text{CH}_3\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_3$	600	385
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_3$	490	125
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_3$	560	—
$\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_4$	230	380
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	52	8
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	640	600
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	1650	2300
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2]_2$	2400	520
$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	1600	740
$[(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_2\text{NH}$	1250	380
$[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_2\text{NH}$	1850	—
$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	1450	110
$[(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$	3500	1400
$[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$	4000	—
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$	400	—
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$	280	180
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_4\text{H}_9$	360	240
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_3$	4500	—

ческие эфиры моноэтаноламина ряда  $\text{R}_{4-n}\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_n$  с  $n=1-3$  в 2—9 раз токсичнее самого  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ . В то же время аналогичные производные  $\text{N,N}$ -диалкиламиноэтаноламов обычно оказываются менее токсичными, чем соответствующий аминоспирт  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$  (особенно при  $\text{R}=\text{CH}_3$  или  $\text{C}_4\text{H}_9$ ) или имеют токсичность того же порядка (при  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ).

Триалкилсилилпроизводные триэтаноламина менее ядовиты, чем сам  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$ , а аналогичные производные диэтаноламина обладают несколько более высоким токсическим действием, чем  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ . Токсичность соединений ряда  $\text{H}_{3-n}\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiR}_3)_n$ , где  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ , а  $n=1-3$ , значительно падает с увеличением  $n$ . Изменение природы углеводородного заместителя у атома кремния во всех типах изучен-

ТАБЛИЦА 6

Острая токсичность ( $LD_{50}$ ) 3-аминопропилсиланов и доза, нарушающая координацию движений ( $ED_{50}$ ), для белых мышей при внутривенном введении

Соединение	Формула	$LD_{50}$ , мг/кг	$ED_{50}$ , мг/кг
XI	$CH_3(C_2H_5O)_2Si(CH_2)_3N(CH_2)_4CH_2$	6,6	8
XII	$CH_3(C_2H_5O)_2Si(CH_2)_3NH_2$	40	42
XIII	$CH_3(C_2H_5)_2Si(CH_2)_3NH_2$	47	—
XIV	$(C_2H_5)_3Si(CH_2)_3N(CH_2)_4CH_2$	47	47
XIVa	$[(C_2H_5)_3Si(CH_2)_3NH(CH_2)_4CH_2]Cl$	120	—
XV	$(C_2H_5)_3Si(CH_2)_3NH_2$	75	70
XVI	$CH_3(C_2H_5O)_2Si(CH_2)_3N(CH_2)_2OCH_2CH_2$	86	40
XVII	$(C_2H_5)_3Si(CH_2)_3NH_2$	90	64
XVIII	$(CH_3)_3Si(CH_2)_3NH_2$	155	76
XIX	$C_2H_5(C_2H_5)_2Si(CH_2)_3NH_2$	120	100
XX	$(C_2H_5)_2C_6H_5Si(CH_2)_3NH_2$	140	62,5
XXI	$(C_2H_5)_3Si(CH_2)_3NHCH_2C_4H_9O$	185	280
XXII	$C_2H_5(C_2H_5O)_2Si(CH_2)_3NH_2$	215	130
XXIII	$(C_2H_5O)_3Si(CH_2)_3NH_2$	260	140
XXIV	$CH_3(C_2H_5O)_2Si(CH_2)_3N(CH_2)_2N(CH_3)CH_2CH_2$	400	105
XXV	$CH_3(C_2H_5O)_2Si(CH_2)_3N(CH_2)_2SiCH_2CH_2$	470	360
XXVI	$[(C_2H_5)_3SiCH=CHCH_2NH(CH_2)_4CH_2]Cl$	110	31
XXVII	$[(C_2H_5)_3SiC\equiv CCH_2NH(CH_2)_4CH_2]Cl$	195	80
XXVIII	$C_6H_5[Si(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2NH_2]_{2-1,4}$	74	10
XXIX	$O[Si(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2NH_2]_2$	80	60

ных соединений мало изменяет токсичность. В целом токсичность кремнийорганических эфиров алканоламинов невелика и колеблется в пределах от 120 мг/кг для  $(C_2H_5)_2Si(OCH_2CH_2NH_2)_2$  до 4000 мг/кг у  $N[CH_2CH_2OSi(C_2H_5)_3]_3$ .

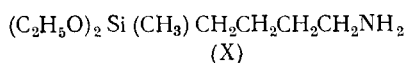
При изучении влияния всех указанных выше аминоалкоксиланов на координацию движений найдено, что соединения типа  $(CH_3)_{4-n}Si[OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2]_n$  с  $n=1$  и 2 обладают активностью при дозе в 11—13 раз меньшей средней смертельной.

Полученные данные убедительно показывают, что токсичность 2-аминотоксиланов обусловлена отнюдь не токсическим действием продуктов их гидролиза (один из них — гексаметилдисилоксан, например, имеет  $LD_{50}=4,5$  г/кг), а обусловлена структурой молекулы в целом. Они также показывают, что приписать высокую токсичность и физиологическую активность 1-арилсилатранов только одновременному присутствию в их молекуле связей Si—арил и Si—O—C—C—N нельзя. Невозможно объяснить активность 1-арилсилатранов и наличием в их молекуле силатран-

новой группировки  $Si(OCH_2CH_2)_3N$ , так как 1-алкил- и 1-алкоксилатраны практически не ядовиты. Можно было бы думать, что характер физиологического действия 1-арилсилатранов связан с влиянием на ароматическое кольцо трансаннулярной координационной связи Si←N, при-

водящей к повышению его  $\pi$ -электронной плотности и, следовательно, электронодонорных свойств. Однако в 100 раз меньшая, чем у 1-фенилсилатрана, токсичность 1-фенилгерматрана, сходного с ним по строению и величине дипольного момента<sup>358</sup>, говорит, что вопрос о столь высокой физиологической активности 1-арилсилатранов пока остается открытым, хотя можно полагать, что значительно более низкая токсичность 1-фенилгерматрана обусловлена его меньшей химической устойчивостью.

Высокая физиологическая активность 1-арилсилатранов навела нас на мысль, что и другие кремнийорганические соединения, содержащие атом азота, находящийся в  $\gamma$ - или в  $\delta$ -положении по отношению к атому кремния, могут представлять в этом отношении определенный интерес. На это же указывало и появившееся в литературе краткое сообщение о довольно высокой токсичности соединения (X):



(0,045 мг/кг при впитывании через кожу кролика)<sup>198, 254</sup>.

С целью подтверждения этого предположения нами была изучена токсичность и влияние на координацию движений  $\gamma$ -аминопропилзамещенных силанов и их ненасыщенных аналогов. Полученные данные (табл. 6) свидетельствуют, что среди соединений этого типа имеются довольно токсичные (XI с  $LD_{50}=6$  мг/кг), а также довольно эффективно понижающее двигательную активность и нарушающие координацию движений (XXVI, XXVIII)<sup>294, 298</sup>.

Среди производных  $\gamma$ -аминопропилсилана особый интерес представляют производные бис(3-аминопропилсилил)бензола. Одно из них (XXVIII), например, нарушает координацию движений уже в дозе 10 мг/кг, а в дозе всего 4,8 мг/кг понижает температуру тела на 3°.


Надо сказать, что при переходе от  $\gamma$ -аминопропилсиланов к их гидроклоридам токсичность соединений падает (XIV и XIVa). В ряду гидроклоридов  $[(C_2H_5)_3Si(CH_2)_nNH(CH_2)_4CH_2]Cl$  токсичность уменьшается с увеличением числа  $n$ .

Так, при  $n=1, 2$  и  $3$   $LD_{50}$  соответственно равна 60, 88 и 120 мг/кг.

Нами была изучена фунгистатическая и бактериостатическая активность нескольких десятков разнообразных азотсодержащих кремнийорганических соединений<sup>293, 337</sup>. Среди них были обнаружены вещества, обладающие сравнительно высокой активностью (табл. 7).

ТАБЛИЦА 7

Минимальная концентрация (C) азотсодержащих кремнийорганических соединений, подавляющая рост микроорганизмов

Соединение	Формула	Тест-микроб	C, мкг/мл
XII	$CH_3(C_2H_5O)_2SiCH_2CH_2CH_2NH_2$	<i>Escherichia coli</i> 675	10,4
XV	$(n-C_3H_7)_3SiCH_2CH_2CH_2NH_2$	<i>Candida albicans</i> 67/846	41,7
		<i>Epidermophyton</i>	13,8
		<i>Kaufmann Wolf</i> 41	
		<i>Trichophyton gypseum</i> 4/3	13,8
		<i>Bac. mycoides</i> 675	14,0
XXI	$(C_2H_5)_3SiCH_2CH_2CH_2NH-$ 	<i>Staphylococcus aureus haemolyticus</i> 209	10,4
XXX	$(CH_3)_2Si(CH_2Cl)CH_2CH(CH_3)CONH_2$	<i>Bac. mycoides</i> 675	10,4
		<i>Epidermophyton Kaufmann Wolf</i> 41	6,9
		<i>Trichophyton gypseum</i> 4/3	13,8

Несмотря на то, что были исследованы азотсодержащие кремнийорганические соединения самого различного строения, активными оказались лишь представители веществ, содержащих атом азота, находящийся в  $\gamma$ -положении к атому кремния. Два (XV и XXX) из соединений, приведенных в табл. 7, по своему фунгистатическому действию на *Trichophyton gypseum* лишь незначительно (в 1,8 раза) уступают широко применяемому в клинической практике противогрибковому препарату

нистатину. Два других соединения эффективно подавляют грамположительные (XXI) и, соответственно, грамотрицательные (XII) бактерии.

Не приходится сомневаться, что продолжение исследований в этой области приведет к нахождению еще более активных кремнийорганических фунгистатических и бактериостатических веществ, могущих найти практическое применение, в частности для создания стойких фунгицидных и антибактериальных покрытий.

Таким образом, нами показано, что разнообразные классы азотсодержащих кремнийорганических

соединений, содержащих атомы азота и кремния, отделенные друг от друга тремя другими атомами, обладают эффективным и разносторонним воздействием на живой организм и являются наиболее перспективными для поисков кремнийсодержащих лекарственных препаратов и пестицидов.

Тем не менее вещества, обладающие высокой физиологической активностью, обнаружены нами и среди других классов азотсодержащих кремнийорганических соединений. Так, например, нами найдено (совместно с В. П. Дремовой), что соединения ряда  $R_2NCH_2(CH_3)Si(OR')_2$  являются инсектрепелентными<sup>335</sup>. Некоторые данные об активности соединений этого типа представлены в табл. 8.

Мы надеемся, что дальнейшее изучение кремнийорганических инсектрепелентов позволит создать устойчивые покрытия, обладающие способностью отпугивать насекомых.

\* \* \*

Все сказанное выше ставит на повестку дня необходимость развития новой отрасли химии кремния — химии, биохимии и фармакологии биологически активных кремнийорганических соединений, т. е. «биокремнийорганической химии». В ее задачи должно войти детальное изучение роли кремния в живых организмах и в протекающих в них физиологических процессах, патологических и геронтологических изменениях, изыскание соединений этого элемента, обладающих высокой и специфической биологической активностью, и возможностей их практического использования в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и других областях человеческой практики.

В связи с этим нельзя не процитировать несколько пророческих строк из написанного еще в 1878 г. письма гениального француза Луи Пастера: «Терапевтическому действию кремнезема принадлежит грандиозное будущее».

Надо надеяться, что близко то время, когда благодаря совместным усилиям химиков, биохимиков, фармакологов, врачей, биологов и агрономов начнется промышленное производство множества новых синтетических и природных физиологически активных органических соединений кремния, которые окажутся столь же полезными для человечества, как и силикаты и силиконы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. J. Kostiz, *Allgemeine Biochemie*, VEB G. Fischer, Jena, 1963, стр. 28, 37.
2. В. И. Вернадский, *Очерки геохимии*, ОНТИ, М.-Л., 1934, стр. 89, 90, 128—131.
3. H. Schulz, *Arch. Ges., Physiol.*, **84**, 67 (1901).
4. F. Hoppe-Seyler, H. Tierfelder, *Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse*, B. V, Springer V., Wien, 1953.
5. M. Nagata, *Sc. Repts. Osaka Univ.*, **3**, 53 (1954); *C. A.*, **49**, 14110 (1955).
6. К. Айлер, *Коллоидная химия кремнезема и силикатов*, Госстройиздат, М., 1959, 261.
7. Е. И. Парфенова, Е. А. Ярилова, *Почвоведение*, **1956**, № 4, 38.
8. M. Kirchgessner, *Ztschr. Tierernähr. Futtermittelk.*, **12**, 156 (1957).
9. F. Sauer, D. H. Laughland, W. M. Davidson, *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **37**, 1173 (1959).
10. S. Fregert, *Acta Dermato-Venereologica*, **39**, Suppl., **1959**, № 42.
11. А. И. Войнар, *Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. «Высшая школа»*, М., 1960, стр. 389.
12. В. Бажант, В. Хваловский, И. Ратоуски, *Силиконы*, ГХИ, М., 1960, стр. 401.
13. R. H. Monceaux, *Prod. pharm.*, **15**, 99 (1960).
14. И. Ф. Пономарев, *Химия и практ. прим. кремнеорг. соед.*, **6**, 227 (1961).
15. E. Knickmann, *Landwirtsch. Forsch.*, **15**, 130 (1962).
16. A. Duchaigne, *C. r. Congr. Soc. Savantes Paris Deot., Sect. Soc.*, **87**, 1043 (1962).
17. H. Sticher, R. Bach, *Schweiz. Landwirt. Forsch.*, **4**, 352 (1965).
18. W. Pajor, *Wszechswiat*, **4**, 103 (1965).
19. W. Sedlak, *Kosmos*, **A12**, 497 (1963).
20. W. Sedlak, *Там же*, **A14**, 23 (1965).
21. W. Sedlak, *Rola krzemu w ewolucji biochemicznej życia*, PWN, Warszawa, 1967.
22. М. Г. Воронков, *Химия и жизнь*, **2**, 69 (1966); *Problemy (Polska)*, **1967**, № 11, 667.
23. R. J. Fessenden, J. S. Fessenden, *Adv. Drug Research*, vol. 4, Academic Press, London, 1967, стр. 95.
24. W. Heinen, *Arch. Microbiol.*, **37**, 199 (1960).
25. W. Heinen, *Там же*, **41**, 229 (1962).
26. W. Heinen, *Там же*, **45**, 145 (1963).
27. W. Heinen, *Там же*, **45**, 162 (1963).
28. W. Heinen, *Там же*, **45**, 172 (1963).
29. W. Heinen, *Там же*, **52**, 49 (1965).
30. W. Heinen, *Там же*, **52**, 69 (1965).
31. W. Heinen, *Arch. Biochem. Biophys.*, **110**, 137 (1965).
32. W. Heinen, *Там же*, **120**, 86 (1965).
33. W. Heinen, *Там же*, **120**, 93 (1967).
34. W. Heinen, *Там же*, **120**, 101 (1967).
35. L. Holzapfel, W. Engel, *Naturwiss.*, **41**, 191 (1954).
36. L. Holzapfel, E. Richardson, *Ztschr. Naturforsch.*, **10b**, 419 (1955).
37. M. A. Rouf, *J. Bacteriol.*, **88**, 1545 (1964).
38. Z. P. Tešić, M. S. Todorović, *Zemljište i Biljka*, **7**, 233 (1959); *C. A.*, **54**, 8980 (1960).
39. J. Coombs, W. M. Darley, O. Holm-Hansen, B. E. Volcani, *Plant Physiol.*, **42**, 1601 (1967).
40. J. Coombs, P. J. Halicki, O. H. Hansen, B. E. Volcani, *Exp. Cell Res.*, **47**, 302 (1967).
41. J. Coombs, P. J. Halicki, O. H. Hansen, B. E. Volcani, *Там же*, **47**, 315 (1967).
42. E. V. Grill, F. A. Richards, *J. Marine Res.*, **22**, 51 (1964).
43. R. C. Harriss, *Nature*, **212**, 275 (1966).
44. F. P. Healey, J. Coombs, B. E. Volcani, *Arch. Microbiol.*, **59**, 131 (1967).

45. E. G. Jørgensen, *Physiol. Plantarum*, **8**, 840 (1955).
46. E. G. Jørgensen, Там же, **8**, 846 (1955).
47. J. C. Levin, *Congr. intern. botan. Paris, Rap. et commun.*, **8**, sect. 11/12, 111 (1954); *C. A.*, **48**, 10851 (1954).
48. J. C. Lewin, *J. Gen. Physiol.*, **37**, 589 (1954).
49. J. C. Lewin, *Plant Physiol.*, **30**, 129 (1955).
50. J. C. Lewin, *J. Gen. Physiol.*, **39**, 1 (1955).
51. J. C. Lewin, *Canad. J. Microbiol.*, **3**, 427 (1957).
52. J. C. Lewin, B. F. Reimann, W. F. Bushby, B. E. Volcani, *Cell Synchrony*, **1966**, 169.
53. B. E. F. Reimann, J. C. Lewin, B. E. Volcani, *J. Cell Biol.*, **24**, 39 (1965).
54. L. Walter-Lévy, R. Strauss, *C. r.*, **239**, 897 (1954).
55. E. Drechsel, H. Winogradow, *Zbl. Physiol.*, **11**, 361 (1897).
56. C. Cerny, *Ztschr. physiol. Chem.*, **62**, 296 (1909).
57. M. L. Issacs, *Bull. Soc. chim. biol.*, **6**, 157 (1924).
58. J. T. Fallon, *Canad. Med. Assoc. J.*, **36**, 223 (1937).
59. P. Ohlmeyer, V. Olpp, *Ztschr. physiol. Chem.*, **281**, 203 (1944).
60. L. Holzappel, *Naturwiss.*, **30**, 185 (1942).
61. L. Holzappel, *Koll. Ztschr.*, **100**, 380 (1942).
62. L. Holzappel, *Arbeitsmedizin*, **21**, 79 (1942).
63. L. Holzappel, *Ztschr. ver deutsch. Ing.*, **87**, 605 (1963).
64. L. Holzappel, *Staub-Heft*, **21**, 141 (1944).
65. L. Holzappel, *Naturwiss.*, **34**, 189 (1947).
66. L. Holzappel, *Koll. Ztschr.*, **115**, 137 (1949).
67. L. Holzappel, *Angew. Chem.*, **63**, 286 (1951).
68. L. Holzappel, *Ztschr. Elektrochem.*, **55**, 577 (1951).
69. L. Holzappel, I. Kerner-Esser, *Naturwiss.*, **31**, 386 (1943).
70. L. Holzappel, P. Fahrnländer, Там же, **35**, 314 (1948).
71. L. Holzappel, W. Engel, Там же, **36**, 375 (1949).
72. E. J. King, U. Gilchrist, S. Rae, *J. Pant. Bacteriol.*, **59**, 324 (1947).
73. A. Policard, *Presse Med.*, **19**, 213 (1947).
74. P. F. Holt, D. M. Yates, *Biochem. J.*, **45**, 32 (1949).
75. P. F. Holt, D. M. Yates, Там же, **54**, 300 (1953).
76. А. О. Войнар, В. Н. Галахова, *Сб. научн. тр. Сталингр. Мед. инст.*, **12**, 7 (1958).
77. M. Chvapil, E. Heleckova, B. Smuchalova, V. Koblir, J. Hurych, *Exp. Cell. Res.*, **26**, 1 (1962).
78. H. Kahle, Rossle, *München. med. Wschr.*, **61**, 752 (1914).
79. R. Kobert, *Ueber Kieselsaurehaltige Heilmittel*, Rostock, 1918.
80. J. Boudard, *La Silice, son role biologique, ses applications therapeutiques*, Thèse, Toulouse, 1919.
81. Anonyme, *Chem. Ztg.*, **45**, 249 (1921).
82. E. Kadisch, *Beitr. Klin. Tuberk.*, **53**, 111 (1922).
83. Chevalier, *Soc. Therapeut.*, **1927**, № 4, 129.
84. Б. Н. Долгов, *Химия кремнеорганических соединений, ОНТИ, Л.*, 1933, стр. 183—186.
85. G. Lavalley, *J. Sci. Liege*, 1935.
86. H. Braun, *Süddeutsch. Apoth.-Ztg.*, **79**, 786 (1939).
87. R. Schwarz, *Fortschr. Therap.*, **16**, 182 (1940).
88. F. Mattaus, *München. med. Wschr.*, **1940**, 1037.
89. K. Stejskal, *Wien. med. Wschr.*, **93**, 402 (1943).
90. A. Bauer, *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, **86**, 67 (1950).
91. L. Vaumier, *Homeopathie franc.*, **26**, 502 (1950).
92. G. Glimm, *Zbl. Chir.*, **77**, 1187 (1952).
93. B. Kober, *München. med. Wschr.*, **97**, 767 (1955).
94. R. Moncaux, *L'Hopital*, 690 (1959).
95. W. N. Mann, *Guy's Hosp. Repts*, **87**, 151 (1937).
96. C. J. Tidmarsh, R. G. Baxter, *Canad. Med. Assoc. J.*, **39**, 358 (1938).
97. M. Kraemer, A. Aaron, *Am. J. Digestive Diseases*, **7**, 57 (1940).
98. D. Wyllie, *Edinburgh Med. J.*, **47**, 336 (1940).
99. R. R. Heffner, R. O. Page, A. Frey, *Am. J. Digestive Diseases*, **8**, 219 (1941).
100. R. C. Page, R. R. Heffner, A. Frey, Там же, **8**, 13 (1941).
101. J. Armstrong, A. S. Beidas, D. J. Craik, W. H. Stephenson, *J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 862 (1955).
102. B. Keeler, S. A. Lovelace, *J. Exptl. Med.*, **109**, 601 (1959).
103. J. Krantz, C. J. Carr, *The Pharmacologic Principals of Medical Practice*, Williams a. Wilkins Co., Baltimore, 1961, стр. 386.
104. H. J. Dauer, *Medizinische*, **1955**, 689.



105. В. Фох, Hippokrates, **33**, 947 (1962).
106. G. Grundmann, Zbl. Chir., **75**, 158 (1950).
107. H. F. Kamp, J. O. Watts, S. Afr. Med. J., **41**, 651 (1967).
108. H. E. Reed, J. Amer. Inst. Homeop., **59**, 142 (1966).
109. T. N. Robinson, W. W. Robinson, Milit. Med., **130**, 1082 (1965).
110. Ф. Е. Куркудым, Сб. Лечебные минеральные воды и грязи УССР, «Здоровье», К., 1965, стр. 18—23.
111. Anonime, Pharm. Ztg., **66**, 1012 (1921).
112. H. Zeller, Therapie d. Gegenwart, 1922; C., **1922**, I, 892.
113. E. Klimesch, Wiener Klin. Wschr., **36**, 799 (1923).
114. A. Flaskämper, Ztschr. Tuberk., **39**, 257 (1924).
115. A. Freund, Therapie d. Gegenwart, 1924; C. **1925**, I, 551.
116. G. I. Pfalz, Mediz. Klinik, **1926**, № 28; C., **1926**, II, 2200.
117. G. Worth, Klin. Wschr., **30**, 82 (1952).
118. H. Kaufman, Герм. пат. 528988 (1928); C. A., **25**, 5177 (1931); франц. пат. 684814 (1930); C., **1930**, II, 2957; австр. пат. 121, 578 (1931); C., **1931**, I, 2933.
119. H. Kaufman, Klin. Wschr., **14**, 1420 (1935).
120. H. Kaufman, Ber., **69**, 2685 (1936).
121. H. Kaufman, Герм. пат. 641075 (1936); C., **1937**, I, 2817.
122. E. Hesse, Klin. Wochschr., **18**, 502 (1939).
123. E. Hesse, G. Meissner, Deutsch. med. Wschr., **66**, 407 (1940).
124. G. Klein, H. Nienburg, Герм. пат. 637532 (1936); C., **1937**, I, 1014.
125. Anonime, Pharm. Ztg., **49**, 137 (1904).
126. H. Weyland, Герм. пат. 272338 (1914); C., **1914**, I, 1385.
127. Menzel, Pharm. Zbl., **63**, 579 (1922).
128. Lecinwerk Dr. E. Laves, Герм. пат. 323596 (1920); C., **1920**, IV, 491; Герм. пат. 337796 (1922), 348411 (1923), 349384 (1923); 351732 (1923), 351734 (1923).
129. F. A. Wülfig, Герм. пат. 439043 (1927); C., **1927**, I, 1750.
130. Gesellschaft f. Chemische Industrie in Basel, Швейц. пат. 1107202 (1924); C., **1925**, I, 1130.
131. M. Swietlikowski, Wiad. Parazyt., **7**, (2), 337 (1961).
132. И. В. Скардс, сб. Ревматизм, «Звайгзне», Рига, 1966, стр. 1135.
133. И. В. Скардс, Там же, стр. 145.
134. И. В. Скардс, Там же, стр. 151.
135. M. Gonnermann, Ztschr. physiol. Chem., **99**, 255 (1917).
136. M. Gonnermann, J. Chem. Soc., **112**, 494 (1917).
137. A. Kühn, Süddeutsch. Apoth. Ztg., **78**, 142 (1938).
138. M. Roberg, Pharm. Z.-halle, **84**, 196 (1943).
139. A. Charnot, Maroc. med., **32**, 589, 597 (1953).
140. R. H. Монсеау, Sem. Therap., **35**, 148 (1959).
141. А. Д. Калвелис, М. А. Зиле, см.<sup>132</sup>, стр. 167.
142. A. Viehoever, S. C. Prusky, Am. J. Pharm., **110**, 99 (1938).
143. C. H. J. Gueyne, M. I. Duffaut, Франц. пат. 1069 M (1960).
144. J. Loeper, C. Paule, C. r. Soc. Biol., **151**, 263 (1957).
145. J. Loeper, J. Loeper, Там же, **152**, 563 (1958).
146. J. Loeper, J. Loeper, Там же, **155**, 468 (1961).
147. J. Loeper, J. Loeper, A. Lemaire, Clin. Med., **47**, 595 (1966).
148. J. Loeper, J. Loeper, A. Lemaire, Presse Med., **74**, 865 (1966).
149. J. Loeper, J. Loeper, C. r. Soc. Biol., **161**, 589 (1967).
150. P. Gendre, Там же, **161**, 2177 (1967).
151. J. M. Merrill, F. Golland, Circulation, **18**, 488 (1958).
152. C. H. J. Gueyne, M. I. Duffaut, Франц. пат. 1234213 (1959); C. A., **57**, 4698 (1962).
153. J. Gueyne, N. Duffaut, R. Quilichini, Therapie, **17**, 549 (1962).
154. C. R. Rager, Urgence médicale et chirurgicale, **2**, 443 (1962).
155. C. R. Rager, Agressologie, **8**, 69 (1967).
156. J. Janet, Soc. Sc. Phys. Nat. Bordeaux, P.—V., **1967**, 143.
157. J. Janet, Там же, **1964**, 163.
158. S. A. Braley, Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs, **10**, 240 (1964).
159. S. A. Braley, Am. Chem. Soc., Div. Org. Coatings, Plastics Chem., Preprints, **24**, 189 (1964).
160. S. A. Braley, Trans. Penn. Acad. Ophthal., **18**, 73 (1965).
161. A. Danek, Polski tygodnik lek., **11**, 1887 (1956).
162. W. Eichler, Ztschr. Ges. Hyg., **13**, 746 (1967).
163. H. Goodman, Am. Prof. Pharmacist, **21**, 129 (1955).
164. Goodman, Там же, **21**, 172 (1955).
165. S. Hohnjec, B. Zlof, Farm. Glasnik, **18**, 107 (1962).
166. J. P. W. Hughes, J. Industr. Nurses, **1957**, № 3.

167. G. Kaiser, Dtsch. Gesundheitswesen, **12**, 830 (1957).
168. V. Kyral, K. Swehla, Z. Faix, Cas. Lek. Cesk., **105**, 310 (1966).
169. H. Lehmann, Schweiz. Aphth.-Ztg., **93**, 459 (1955).
170. F. Leiss, K. H. Peter, Arzneimittel-Forsch., **4**, 571, 614, 664 (1954).
171. M. A. Lesser, Drug. a. Cosmetic Ind., **72**, 616, 688 (1953).
172. H. L. Levin, Milit. Med., **121**, 397 (1957).
173. R. Levin, Manufact. Chemist, **26**, 157 (1955).
174. R. Levin, Pharmacy of Silicones and their Uses in Medicine, London, 1958.
175. R. R. McGregor, Silicones in Medicine and Surgery, Michigan, 1957.
176. Midland Silicones Ltd., Hopkin a. Williams, Ltd., Silicones for Use in Medicine, London, 1962.
177. R. Müller, Pharmazie, **9**, 949 (1954).
178. A. Murgia, Minerva chir. (Torino), **9**, 1132 (1954).
179. H. Reuther, Pharm. Zentralhalle, **100**, 265 (1961).
180. O. Saiko, Österr. Apoth.-Ztg., **9**, 361 (1955).
181. D. M. E. Thomas, The Alchemist, **1954**, 21.
182. R. Blocksma, S. Braley, Plast. Reconstr. Surg., **35**, 366 (1965).
183. Dow Corning Center for Aid to Medical Research, Rubber World, **143**, 67 (1961).
184. Dow Corning Center for Aid to Medical Research, Rubber and Plastics Age, **42**, 292 (1961).
185. S. Fomon, J. W. Bell, Arch. Otolaryng., **84**, 514 (1966).
186. H. A. Zarem, Surg. Clin. N. Amer., **48**, 129 (1968).
187. C. Ramel, Praxis, **55**, 1302 (1966).
188. М. Т. Алюшин, Гигиена труда и проф. забол., **1967**, № 9, 54.
189. C. P. McCord, W. G. Frederick, S. Stolz, J. Lab. clin. Med., **23**, 278, (1937).
190. J. A. Kasper, C. P. McCord, W. G. Frederick, Bur. Ind. Hyg. a. Bur. Labs., Dept. Health, Detroit, 1937, 14 pp.; Ind. Med. **6**, 660 (1937).
191. H. F. Smyth, J. J. Seaton, J. Ind. Hyg. Toxicol., **22**, 288 (1940).
192. Anonime, J. Am. Med. Assoc., Queries and Minor Notes, **118**, 857 (1942).
193. Anonime, Chem. Eng. News, **24**, 1690 (1946).
194. A. Badinand, M. Barlier, Arch. malad. profes., **9**, 558 (1948).
195. C. P. Carpenter, H. F. Smyth., U. C. Pozzani, J. Ind. Hyg., Toxicol., **31**, 343 (1949).
196. H. F. Smyth, C. P. Carpenter, C. S. Weil, Там же, **31**, 60 (1949).
197. H. F. Smyth, C. P. Carpenter, C. S. Weil, U. C. Pozzani, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **10**, 61 (1954).
198. Union Carbide Corporation, Silicones Division, Bulletins X 1901, X 1902.
199. V. K. Rowe, H. C. Spencer, S. L. Bass, J. Ind. Hyg. Toxicol., **30**, 332 (1948).
200. H. Taylor, Brit. Med. Bull., **7**, 15 (1950).
201. U. C. Pozzani, C. P. Carpenter, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **4**, 465 (1951).
202. J. Vrba, Pracovní Lékařství, **8**, 210 (1956).
203. J. V. Klauder, Arch. Environmental Health, **1**, 407 (1960).
204. А. А. Канаревская, Токсикол. новых пром. хим. вещ., **3**, 5 (1961).
205. С. Н. Кремнева, Там же, **3**, 118 (1961).
206. Н. К. Кулагина, А. И. Корбакова, Е. А. Корлякова, Там же, **3**, 10 (1961).
207. Н. К. Кулагина, А. И. Корбакова, Т. А. Кочеткова, Там же, **3**, 81 (1961).
208. D. W. Fasset, Industrial Hygiene and Toxicology, Intersc. Publ., N.-Y. Vol. 2, 1962, стр. 1933.
209. H. F. Smyth, C. P. Carpenter, C. S. Weil, U. C. Rozzani, J. A. Streigel, Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **23**, 95 (1962).
210. И. Ф. Запалкевич, С. И. Муравьева, Гигиена труда и проф. забол., **7**, № 11, 35 (1963).
211. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, Токсикол. новых пром. хим. вещ., **5**, 192 (1963).
212. А. И. Корбакова, Вестн. АМН СССР, **19**, № 7, 17 (1964).
213. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, Токсикол. и гигиена высокомолекулярных соединений и хим. сырья, использ. для их синт., Материалы II конф., М., 1964, стр. 61.
214. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, Токсикол. новых пром. хим. вещ., **6**, 95 (1964).
215. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, Там же, **6**, 109 (1964).
216. Н. В. Лазарев, Вредные вещества в промышленности, ч. II, «Химия», М.—Л., 1965, стр. 325—331.
217. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, В. Б. Лосев, Охр. труда и техн. безоп., очистка сточных вод и отход. газов и хим. пром., **2**, 15 (1966).
218. E. G. Rochow, Introduction to the Chemistry of the Silicones, N.-Y., 1949, стр. 60.

219. R. F. Keeler, S. A. Lovelace, *J. Exp. Med.*, **109**, 601 (1959).
220. H. D. Cogan, C. A. Sotterstram, *Chem. Eng. News*, **1946**, 2499.
221. Е. Н. Померанцева, Инструкции по оказанию первой помощи при острых интоксикациях алкил(арил)-хлорсиланами и три- и тетраэтоксисиланами, М., 1961.
222. А. Л. Клящицкая, Е. С. Елховская, Токсикологическая характеристика мономерных кремнийорганических соединений и эпоксидных смол, НИИТЭИ, М., 1966.
223. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, В. Б. Лосев, Гигиена труда и проф. забол., **12**, № 5, 42 (1968).
224. Н. К. Кулагина, В. Б. Лосев, *Пласт. массы*, **1968**, № 10, 51.
225. International Labour Office, *Occup. and Health*, **2**, 841 (1934).
226. P. Zeglio, *Med. Lavoro*, **33**, 184 (1942).
227. N. I. Sax, *Handbook of Dangerous Materials*, N-Y., 1951.
228. A. Badinand, *Bull. soc. pharm.*, Bordeaux, **90**, 289 (1952).
229. М. Л. Рылова, *Фармак. и токсикол.*, **15**, № 5, 46 (1952).
230. О. Н. Сыровадко, Тезисы докл. конф. молод. научн. раб., Изд. ин-та гигиены труда и проф. забол. АМН СССР, Л., 1957, стр. 3.
231. С. Ф. Белова, Е. А. Корлякова, *Гигиена и санит.*, **23**, № 9, 72 (1958).
232. Н. К. Кулагина, А. И. Корбакова, *Промышл. токсикол.*, **1960**, 106.
233. Н. К. Кулагина, *Токсикол. нов. пром. хим. вещ.*, **3**, 73 (1961).
234. Е. А. Корлякова, Там же, **3**, 23 (1961).
235. Н. К. Кулагина, А. И. Корбакова, Там же, **3**, 33 (1961).
236. Н. К. Кулагина, А. И. Корбакова, Там же, **3**, 48 (1961).
237. Н. К. Кулагина, А. И. Корбакова, Там же, **3**, 61 (1961).
238. И. В. Саноцкий, Там же, **2**, 75 (1961).
239. А. А. Голубев, Е. Н. Люблина, Материалы научн. сессии, посв. итогам работы Ин-та за 1959—1960 гг., Изд. Ленингр. ин-та гигиены труда и профзабол., Л., 1961, стр. 107.
240. А. А. Голубев, *Пром. токсикол. и клиника проф. забол.*, **1962**, 76.
241. Е. А. Перегуд, Б. С. Бойкина, *Гигиена и санит.*, **1962**, № 6, 49.
242. О. Н. Сыровадко, *Гигиена труда и проф. забол.*, **6**, № 4, 22 (1962).
243. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, *Токсикол. нов. пром. хим. вещ.*, **5**, 149 (1963).
244. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, Там же, **5**, 165 (1963).
245. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, Там же, **5**, 173 (1963).
246. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, Там же, **5**, 182 (1963).
247. E. Holstein, 14<sup>th</sup> Intern. Congr. Occup. Health, Madrid, 1963; *C. A.*, **64**, 20510 (1966).
248. А. А. Голубев, *Гигиена труда и проф. забол.*, **9**, № 9, 27 (1965).
249. J. M. Barnes, L. Magos, *Organomet. Chem. Rev.*, **3A**, 137 (1967).
250. Y. Henderson, H. W. Haggard, *Noxious Gases*, Reinhold Publ. Corp., 1943, стр. 99.
251. W. Jaross, *Dtsch. Gesundh.*, **21**, 1141 (1966).
252. A. J. Lanza, J. A. Goldberg, *Industrial Hygiene*, N-Y., 1939, стр. 508.
253. B. Malis, *Kozarstvi*, **14**, 289 (1964).
254. C. Eaborn, *Organosilicon Compounds*, London, 1960, стр. 473.
255. W. Noll, *Chemie und Technologie der Silicone*, Verlag Chemie, Weinheim, 1968, стр. 448.
256. А. Л. Клящицкая, Г. Н. Красовский, С. А. Фридлянд, IV Конф. по хим. и примен. кремнийорг. соедин., Тбилиси, Тезисы докладов, НИИТЭИ, М., 1968, стр. 105.
257. Н. К. Кулагина, Т. А. Кочеткова, *Токсикол. нов. пром. хим. вещ.*, **5**, 214 (1963).
258. Е. А. Перегуд, Б. С. Бойкина, *Гигиена и санит.*, **23**, 66 (1958).
259. В. Д. Тополянский, *Фармакол. и токсикол.*, **1968**, 309.
260. T. Adamczak, I. Kasprzycka, S. Maciejczyk, J. Sadowski, J. Zareba, *Pol. Tyg. Lek.*, **15**, 659 (1960).
261. J. M. Andrews, *Plast. Reconstr. Surg.*, **38**, 581 (1966).
262. K. Anborger, *Farm. Rev.*, **53**, 50 (1954).
263. R. R. Barondes, W. D. Judge, C. G. Towne, M. L. Baxter, *Milit. Surgeon*, **106**, 379 (1950).
264. N. Ben-Hur, Z. Neuman, *Israel Med. J.*, **22**, 15 (1963).
265. I. A. Boyd, C. L. Pathak, *Scot. Med. J.*, **9**, 345 (1964).
266. S. Byczkowski, R. Piekoś, A. Radecki, T. Mincer, K. Wrześniowa, *Pozn. Tow. Przyj. Nauk Wydz. Lekar. Prace Kom. Farm.*, **4**, 141 (1966).
267. S. Carson, M. S. Weinberg, B. L. Oser, *Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc.*, **45**, 8 (1966).

268. C. P. Child, H. D. Paquin, W. B. Deichmann, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **3**, 479 (1951).
269. W. C. Cutting, Stanford Med. Bull., **10**, 21 (1952).
270. L. T. Fairhall, Ann. Rev. Med., **3**, 265 (1952).
271. A. Gancberg, Ind. Chim. Belge, **24**, 1486 (1959).
272. General Electric Co., Silicone Polymer Toxicological Data Sheet, AD—28B (1953).
273. C. Gloxhuber, G. Hecht, Arzneimittel-Forsch., **5**, 10 (1955).
274. H. J. Horn, D. J. Kilian, R. A. Smith, Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health, **15**, 63 (1957).
275. W. C. Hueper, J. Nat. Cancer Inst., **33**, 1005 (1964).
276. S. F. Kern, R. C. Anderson, P. N. Harris, J. Am. Pharm. Soc., **38**, 575 (1949).
277. W. E. McDonald, G. E. Lanier, W. B. Deichman, Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health, **21**, 514 (1960).
278. J. D. B. MacDougall, Nature, **172**, 124 (1953).
279. R. Magimel, P. Freour, M. Serise, J. Plantie, J. Méd. Bordeaux, **133**, 1196 (1956).
280. M. Meijst, Pharm. Weekblad, **90**, 869 (1955).
281. G. Polemann, Klin. Wochenschrift, **33**, 1011 (1955).
282. G. Polemann, G. Froitzheim, Arzneimittel-Forsch., **3**, 457 (1953).
283. W. A. Reed, C. F. Kittle, Amer. Med. Assoc. Arch. Surg., **78**, 220 (1959).
284. T. D. Rees, J. Platt, D. L. Ballantyne, Plast. Reconstr. Surg., **35**, 131 (1965).
285. V. K. Rowe, H. C. Spencer, S. L. Bass, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **1**, 539 (1950).
286. R. W. Thomassen, J. P. Howbert, D. F. Winn, S. W. Thompson, J. Thor. Cardio. Surg., **41**, 611 (1961).
287. Я. Я. Балткайс, М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Изв. АН Латв. ССР, сер. хим., **1964**, № 2, 102.
288. М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, IX Мендел. съезд по общ. и прикл. хим.; секция хим. и технол. лекарст. веществ., реф. докладов и сообщ., «Наука», М., 1965, стр. 10.
289. Anonime, Chem. Eng. Naws., **43**, № 51, 31 (1965).
290. M. G. Voronkov, Pure Appl. Chem., **13**, 35 (1966).
291. M. G. Woronkow, G. I. Seltshan, A. Lapsina, W. A. Pestunovitsch, Ztschr. Chem. **8**, 214 (1968).
292. Г. И. Зелчан, Силатраны, Кандид. диссерт., Ин-т органич. синтеза АН Латв. ССР, Рига, 1967.
293. З. Атаре, М. Г. Воронков, С. Гутберга, Г. Зелчан, А. Зиле, А. Кименис, Л. Крузметра, Э. Лукевиц, Кремнийорг. соед. Тр. совещ., М., **4**, 25 (1966).
294. Э. Лукевиц, М. Г. Воронков, А. Е. Пестунович, А. А. Кименис, С. З. Гутберга, З. А. Атаре, Изв. АН Латв. ССР, **1968**, № 4, 93.
295. Э. Лукевиц, С. З. Гутберга, Л. И. Либерт, А. А. Кименис, М. Г. Воронков, Там же, **1969**, № 8, 60.
296. Э. Лукевиц, Л. И. Либерт, М. Г. Воронков, ЖОХ, **39**, 1784 (1969).
297. E. Lukevics, L. I. Libert, M. G. Voronkov, II Symposium internat. sur la Chimie des composés organiques de Silicium, Bordeaux, 1968, 123.
298. Э. Лукевиц, А. Е. Пестунович, Э. А. Решетилова, М. Г. Воронков, IV Конф. по химии и практ. примен. кремнийорг. соед., Тбилиси, Тезисы докладов, НИИТЭИ, М., 1968, стр. 48.
299. А. Кименис, Р. Витолинь, Э. Лукевиц, Л. И. Либерт, М. Г. Воронков, Изв. АН Латв. ССР, (в печати).
300. Anonime, Chem. Eng. News, **42**, № 37, 60 (1964).
301. R. Fessenden, M. D. Coon, J. Med. Chem., **7**, 561 (1964).
302. R. J. Fessenden, J. G. Larsen, M. D. Coon, J. S. Fessenden, Там же, **7**, 695 (1964).
303. R. J. Fessenden, M. D. Coon, Там же, **8**, 604 (1965).
304. R. J. Fessenden, M. D. Coon, Там же, **9**, 262 (1966).
305. М. Г. Воронков, Б. Н. Долгов, Изв. АН СССР, ОХН, **1957**, 1128.
306. М. Г. Воронков, Там же, **1957**, 517.
307. H. S. Booth, C. F. Swinehart, J. Am. Chem. Soc., **54**, 4750 (1932).
308. Anonime, J. Am. Med. Assoc., **124**, 268 (1944).
309. Anonime, J. Ind. Hyg. Tox., **26**, 118 (1944).
310. H. S. Booth, A. A. Schwartz, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2662 (1946).
311. R. K. Ingham, S. A. Rosenberg, H. Gilman, Chem. Rev., **60**, 459 (1960).
312. P. L. De Benneville, M. J. Hurwitz, Ам. пат. 2876209 (1959); С. А., **53**, 12321 (1959).

313. M. G. Voronkov, Composés du silicium biologiquement actifs, II Symposium international sur la chimie des composés organiques du Silicium, Bordeaux, 1968; Pure Appl. Chem., **19** (1969).
314. M. Frankel, M. Broze, D. Gertner, A. Rotman, A. Shenhar, A. Zilkha, J. Med. Chem., **11**, 857 (1968).
315. I. Belsky, D. Gertner, A. Zilkha, Там же, **11**, 92 (1968).
316. I. Belsky, D. Gertner, A. Zilkha, Там же, **11**, 451 (1968).
317. E. A. Brown, I. Laos, Бельг. пат. 668903 (1966); С. А., **65**, 7238 (1966).
318. E. A. Brown, R. A. Mikulec, Ам. пат. 3300523 (1967); С. А., **66**, 115877w (1967).
319. E. Chang, V. K. Jain, J. Med. Chem., **9**, 433 (1966).
320. S. Fregert, H. Rorsman, Nature, **192**, 989 (1963).
321. P. T. Henderson, E. J. Ariens, B. W. J. Ellenbroek, A. Simonis, J. Pharm. Pharmacol., **20**, 26 (1968).
322. I. Belsky, D. Gertner, A. Zilkha, J. Med. Chem., **11**, 448 (1968).
323. R. J. Fessenden, R. Rittenhouse, Там же, **11**, 1070 (1968).
324. М. Я. Марова, М. Г. Воронков, Б. Н. Долгов, ЖПХ, **30**, 650 (1957).
325. L. S. Moody, Ам. пат. 2567742 (1951); С. А., **47**, 145 (1953).
326. D. L. Bailey, R. M. Pike, Ам. пат. 2957781 (1961); С. А., **55**, 5426 (1961).
327. R. L. Metcali, T. R. Fukuto, J. Econom. Entomol., **58**, 1151 (1965).
328. E. L. Morehouse, Ам. пат. 2938046 (1961); С. А., **55**, 1066 (1961).
329. G. B. Sterling, C. E. Pawloski, Ам. пат. 3256308 (1966); С. А., **65**, 7217 (1965).
330. C. H. Richardson, F. R. Du Chanois, J. Econom. Entomol., **44**, 997 (1951).
331. A. R. Gilbert, Ам. пат. 2768193 (1956); С. А., **51**, 5816 (1957).
332. Н. Hartmann, Пат. ФРГ 1061322 (1959); С. А., **55**, 6500 (1961).
333. Д. А. Кочкин, И. Н. Азербай, Олово- и свинецорганические мономеры и полимеры, «Наука», Алма-Ата, 1968, стр. 175.
334. З. И. Шабарова, М. Г. Воронков, Изв. АН Латв. ССР, Сер. хим., **1967**, 321.
335. В. П. Дремова, Э. Лукевиц, М. Г. Воронков, Там же, **1969**, № 12.
336. Л. К. Маслий, В. Т. Осипян, Б. В. Александров, В. Б. Каждан, Т. П. Разбегаева, Авт. свид. СССР 180015 (1963); Бюлл. изобр., **1966**, № 6, 107.
337. М. Г. Воронков, Л. Н. Алексеева, Б. Бризга, А. Зиле, Л. Крузметра, В. П. Козюков, Э. Лукевиц, И. Н. Ляшенко, В. Ф. Миронов, Н. С. Федотов, Хим. фарм. ж., **1967**, № 5, 26.
338. E. A. Mason, Англ. пат. 964182 (1964); С. А., **61**, 9366 (1964).
339. A. Kaller, Пат. ГДР 45885 (1966); С. А., **65**, 9661 (1966).
340. Midland Silicones Ltd., англ. пат. 778272 (1957); С. А., **52**, 429 (1958).
341. T. H. Porter, W. S. Shive, J. Med. Chem., **11**, 402 (1968).
342. J. L. Speier, Ам. пат. 2611776 (1952); С. А., **47**, 11244 (1953).
343. Dow Corning Corp., Англ. пат. 630952 (1949); С. А., **44**, 4491 (1949).
344. Q. F. Soper, C. W. Whitehead, O. K. Behrens, J. J. Corse, R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2849 (1948).
345. Т. М. Воронкина, И. Т. Струков, М. Ф. Шостаковский, ЖОХ, **34**, 1464 (1964).
346. G. E. Nat, Ам. пат. 3243429 (1966); С. А., **65**, 3908 (1966).
347. L. F. Cason, J. R. Rhone, Ам. пат. 2789122 (1957); РЖХим., **1959**, 58141П.
348. R. L. Merker, Франц. пат. 1403705 (1965); С. А., **63**, 13973 (1965).
349. J. K. Leasure, D. R. Mussell, Ам. пат. 3183076 (1965); С. А., **63**, 3558 (1965).
350. J. K. Leasure, J. L. Speier, J. Med. Chem., **9**, 949 (1966).
351. G. E. Bennet, W. W. Lee, Ам. пат. 2887371 (1959); С. А., **53**, 19883 (1959).
352. Э. Лукевиц, М. Г. Воронков, ЖОХ, **38**, 2325 (1968).
353. R. J. Fessenden, C. Ahlfors, J. Med. Chem., **10**, 810 (1967).
354. J. Paul, W. F. R. Pover, Arch. Biochem. Biophys., **87**, 312 (1960).
355. R. R. McGregor, Dow Corning Center for Aid to Medical Research, The Bulletin, **2**, № 4, 15 (1961).
356. E. D. Green, Thesis, San Jose State Coll. California, 1965.
357. М. Г. Воронков, Вестн. АН СССР, **1968**, № 10, 48.
358. М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, В. Ф. Миронов, Я. Я. Блейделис, А. А. Кемме, ХГС, **1968**, 227.

Лаборатория химии элементоорганических соединений  
Института органического синтеза АН Латв. ССР, Рига