

# УСПЕХИ ХИМИИ

т. XXXIX

1970 г.

Вып. 11

УДК 614.449.57

## ХЕМОСТЕРИЛЯНТЫ НАСЕКОМЫХ

*M. A. Булыгинская и M. D. Вронских*

В обзоре обобщены литературные данные по применению химических стерилянтов для борьбы с вредными насекомыми. Приведена классификация хемостерилянтов, основанная на их структурных особенностях. Библиография — 174 наименования.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	2025
II. Алкилирующие вещества . . . . .	2030
III. Антиметаболиты . . . . .	2038
IV. Соединения смешанного типа . . . . .	2041

### I. ВВЕДЕНИЕ

Постоянно повышающаяся потребность в продуктах питания для быстро растущего населения Земного шара вызывает необходимость интенсивного применения химических средств защиты растений с целью увеличения урожайности сельскохозяйственных культур. Однако массовое применение ядохимикатов отчетливо показало как преимущества, так и недостатки химического метода борьбы с вредителями. Не касаясь несомненных достоинств этого метода, укажем лишь на некоторые проблемы, возникшие вследствие интенсивного применения пестицидов. В первую очередь к ним следует отнести накопление остатков ядохимикатов и их метаболитов в почве, тканях растений, животных и человека.

Прогрессирующее развитие устойчивости к ядохимикатам (в особенности к хлорорганическим) отмечается у все большего числа вредных видов насекомых и клещей. Применение стойких и с широким спектром действия препаратов вызывает нарушение равновесия биоценозов, приводит к гибели полезных насекомых и клещей и порождает вспышки массовых размножений среди различных вредителей.

Эти отрицательные последствия широкого и интенсивного применения ядохимикатов привели к тому, что во многих странах (особенно в послевоенные годы) возрос интерес к биологическому методу борьбы. Резко увеличилось количество публикаций по этому вопросу: 308—в 1955 г.<sup>1</sup>, 578—в 1958 г.<sup>2</sup>. Например, в США в 1955 г. вопросам применения инсектицидов было посвящено 66% исследований, а в 1967—только 21%; биологическим и другим специфическим методам соответственно 17 и 42%<sup>3</sup>.

Широко развернуты исследования по экологии, биологии, динамике популяций вредителей и энтомофагов и их биоценотическим взаимосвязям, генетике и цитогенетике насекомых, массовому разведению энтомофагов на искусственных средах и др.

Однако отказ от химической борьбы и переход только на эколого-биологические методы борьбы пока еще не осуществим. Наиболее перспективным представляется путь планомерного сочетания всех методов борьбы при максимальном сокращении применения высокотоксичных и стой-

ких пестицидов. Такая система получила название интегрированного метода (или интегрированной системы) защиты растений. Она включает, помимо учета структуры агробиоценозов, выведение устойчивых к вредителям и болезням сортов культурных растений, прогнозирование численности вредных видов, применение ядохимикатов селективного действия, биологических препаратов, антибиотиков, гербицидов. В эту программу должно входить применение аттрактантов, репеллентов и химических половых стерилизантов, а также выпуск насекомых — энтомофагов (или насекомых — фитофагов, когда речь идет о борьбе с сорными растениями) и стерильных насекомых. Конечной целью интегрированной защиты растений является остановка или резкое сокращение скорости процесса «биологической реконструкции», т. е. наступления сорняков, болезней и вредителей на культивируемые площади<sup>4</sup>. В отношении вредных насекомых этого результата можно добиться способами, входящими в следующие две группы: а) воздействием на насекомых и окружающую среду (истребление, нарушение поведения, уничтожение природных ресурсов); б) воздействием на наследственные свойства (половая стерилизация, введение в популяцию вредных генов)<sup>5</sup>.

Способу борьбы с вредителями путем химической половой стерилизации и посвящается настоящий обзор.

Половая стерилизация является пока еще единственным методом, разработанным вплоть до практического применения, в котором борьба с вредителями основывается на воздействии на наследственные свойства вида. Обработка популяции инсектицидом может быть эффективна только в случае, когда вызванное инсектицидом увеличение «нормы смертности» намного выше «уровня нормы рождаемости». Однако временному увеличению «темперы смертности» насекомые, согласно принципу обратной связи, противопоставляют увеличение «нормы рождаемости» и исходная плотность популяции восстанавливается<sup>6</sup>. Кроме того, эффективность пестицидов падает со снижением плотности популяции вредителя. Борьба методом стерилизации основана на другом принципе. Уровень «темперы смертности» временно остается неизменным, а «темперы рождаемости» в популяции уменьшается из-за того, что определенный процент ее членов окажутся стерильными — плотность популяции будет уменьшаться постоянно.

Повышенный интерес энтомологов к половой стерилизации насекомых объясняется еще и тем, что этот метод вносит принципиально новые возможности в практику борьбы с вредными насекомыми.

Во-первых, к ним следует отнести высокую эффективность этого метода. Ниплинг<sup>7</sup> рассчитал сравнительную эффективность химического метода борьбы и половой химической стерилизации. В варианте, где применялись инсектициды (техническая эффективность 95%), выжившие после обработки насекомые (5% от исходной численности) размножались и, обладая пятикратным биотическим потенциалом, к третьему поколению восстановили исходную плотность популяции. В варианте, где применялся хемостерилизант, все насекомые остаются живыми, но 95% из них становятся стерильными. А они, спариваясь между собой, а также с оставшимися плодовитыми особями, лишают последних возможности размножаться. Поскольку стерильные насекомые в популяции количественно преобладают (19:1), то, естественно, только 5% спариваний будет проводиться между плодовитыми насекомыми, а во всех остальных (95% случаев) один из партнеров окажется стерильным. Таким образом, размножаться будет только 0,25% особей исходной популяции. Поэтому численность последующих поколений резко падает и уже к третьему поколению практически равна нулю.

В описанных расчетах исходят из данных, получаемых при обработке популяции в природных условиях. Такие же результаты получаются и для предварительно отловленных или размноженных в лабораторных условиях насекомых, которых после обработки хемостерилянтом выпускают в природную популяцию. При этом необходимо только сохранить требуемое соотношение между стерильными и природными насекомыми.

Столь высокая эффективность позволяет рассчитывать на быстрое подавление численности популяций многих вредителей, а для некоторых видов, обитающих в изолированных очагах,— на полное искоренение.

Во-вторых, это высокая специфичность действия. При использовании способа выпуска стерильных насекомых или применении хемостерилянтов в сочетании с половыми аттрактантами, действие метода ограничивается только тем видом, на который направлена борьба. Применение половой стерилизации в сочетании со светоловушками или пищевыми аттрактантами (или стимулирующими яйцекладку) несколько снижает специфичность действия до групповой, но она все-таки еще достаточно высока и не затрагивает полезные виды биоценоза. Непосредственное применение хемостерилянтов в природных условиях потребует изыскания малотоксичных препаратов селективного действия, так как обработка природной популяции ныне существующими хемостерилянтами по избирательности действия на биоценоз приближается к химическому методу.

В-третьих, применение хемостерилянтов, позволяет решить проблему устойчивости насекомых к инсектицидам. В лабораторных опытах не обнаружено разницы в чувствительности к хемостерилянту между различными комнатной мухи, устойчивой и восприимчивой к фосфорорганическим инсектицидам<sup>8</sup>. Аналогичная картина наблюдалась у плодовых клещей<sup>9</sup>. Насекомые, устойчивые к хлорорганическим инсектицидам, проявляют высокую восприимчивость к хлорсодержащим хемостерилянтам<sup>10</sup>. Однако опыты показали возможность возникновения устойчивости и к хемостерилянтам<sup>11</sup>. Степень приобретенной устойчивости относительно невелика и превышает устойчивость популяции, чувствительной к хемостерилянту, всего в 4—5 раз, в то время как устойчивость к хлорорганическим инсектицидам возрастает чрезвычайно сильно (в сотни и тысячи раз)<sup>12</sup>. Кроме того, параллельно с развитием устойчивости у насекомых идет процесс накопления «мелких рецессивных генетических дефектов», которые приводят к повышению чувствительности к препарату через 4—5 поколений<sup>13</sup> и, таким образом, восстанавливают исходное положение. Следует отметить, что при методе выпуска стерильных насекомых проблема устойчивости к хемостерилянтам вообще не возникает.

В-четвертых, эффективность метода половой стерилизации возрастает по мере уменьшения плотности популяции вредителя, в то время как эффективность инсектицидов и большинства энтомофагов при этом условии снижается.

Кроме того, следует отметить, что применение этого метода борьбы с вредными насекомыми решает проблему недоступности особей для обработки, в особенности это важно для некоторых скрытноживущих видов. Стерильные самцы, движимые половым инстинктом, отыскивают партнеров повсюду, вплоть до укромных микрониш, недоступных обычно для обработки инсектицидами.

Необходимым условием метода половой стерилизации является сохранение нормальной половой активности и нормальных поведенческих реакций у стерилизованных насекомых, позволяющих им в природных условиях отыскивать и оплодотворять нормальных самок.

Половая стерилизация в первых опытах достигалась облучением насекомых УФ-, X-, а-, β-, γ-лучами. Успех программы искоренения важного вредителя *Cochliomyia hominivorax* Coq. в 1958—1959 гг., проведенной на обширной территории<sup>14</sup>, стимулировал исследования способов борьбы с вредными видами, основанными на методе выпуска стерильных насекомых в природные популяции. Работы, проведенные с целью изыскания более удобных и экономичных способов достижения полововой стерильности насекомых, показали, что некоторые химические соединения вызывают в организме насекомых явления, сходные по своему конечному результату с лучевой стерилизацией, т. е. половую стерильность.

Половая стерильность у самцов насекомых может быть вызвана доминантными летальными мутациями в спермиях, аспермией, или инактивацией спермы. У самок же стерильность может быть результатом угнетения овогенеза или результатом действия летальных мутаций в яйцеклетках.

Первые опыты по химической стерилизации насекомых относятся к 1946—1947 гг.<sup>15—17</sup>. Однако способность некоторых биологически активных веществ вызывать наследственные изменения (мутации) при воздействии на организмы была отмечена еще раньше в работах Сахарова, Лобашева, Смирнова в 1932—1933 гг.<sup>18</sup>

Широкие исследования хемостерилянтов начаты в 1960 г. в США, и к 1961 г. было обнаружено несколько соединений, обладающих стерильизующей активностью. За последующие 3 года было испытано более 3000 соединений, из которых только ~100 препаратов оказались эффективными в качестве половых стерилянтов<sup>19, 20</sup>. К настоящему моменту количество испытанных препаратов значительно возросло: только одна лаборатория в Гейнсвилле (Флорида, США) ежегодно испытывает 500—700 соединений с целью выяснения их стерильизующего действия, а в сводке Борковека<sup>6</sup> уже приводится список 483 эффективных препаратов, испытанных на 75 видах насекомых и 7 видах клещей.

Количество публикаций только по химической стерилизации ежегодно увеличивается в геометрической прогрессии, и к 1967 г. составило более 400 работ<sup>21</sup>. К настоящему времени библиография работ по этой теме включает более 600 названий. Опубликовано несколько обзоров литературы по вопросам химической стерилизации: Рукавишниковым<sup>12, 22—25</sup>, Борковеком<sup>6, 19, 26</sup>, Смитом<sup>27, 28</sup>, Бертрамом<sup>29</sup>, Кайлгоре<sup>30</sup>, группой авторов под редакцией Лебрека и Смита<sup>21</sup>, Провербсом<sup>21</sup>.

Сущность метода половенной химической стерилизации заключается в обработке определенными химическими мутагенами (химическими стерилянтами) специально размноженных или предварительно отловленных насекомых с последующим их выпуском в природную популяцию; или в обработке насекомых природной популяции в местах их скоплений.

Однако позднее было сделано разграничение между химическими мутагенами и хемостерилянтами<sup>32</sup>. Многие химические мутагены являются половыми стерилянтами, однако не все хемостерилянты могут вызвать наследственно передаваемые мутационные или цитогенетические изменения.

Хемостерилянты можно определить как соединения, уменьшающие или полностью устраниющие способность животных к размножению. Существует несколько групп веществ, способных воздействовать на воспроизводительные функции вида.

Наиболее изученными являются вещества, угнетающие процессы овогенеза и сперматогенеза, убивающие зрелые яйцеклетки и спермии<sup>33, 34</sup>, или вызывающие образование доминантных летальных мутаций в хро-

мосомном аппарате половых клеток. При этом яйцеклетки остаются живыми, а спермии подвижными, но образовавшаяся зигота погибает на разных стадиях развития. Эти вещества можно определить как хемостерилянты в узком смысле слова.

Кроме этого, существует группа веществ, препятствующих спариванию путем отпугивания самцов от самок или несколько иначе действующих на процесс копуляции<sup>12</sup>.

Некоторые соединения способны либо устранять, либо маскировать запахи половых аттрактантов, служащих у насекомых ориентиром при отыскании партнера для спаривания<sup>12</sup>.

Можно ожидать, что часть веществ будет воздействовать на организм насекомого по крайней мере двумя путями. Появились данные о том, что самки яблонной плодожорки, обработанные хемостерилянтами, относящимися к первой группе веществ, или подвергнутые облучению, были менее привлекательны для самцов, чем необработанные<sup>35, 36</sup>. Возможно, что кроме ожидаемого действия (половой стерилизации), хемостерилянты и облучение угнетали деятельность желез, выделяющих половой аттрактант. Исследования, проведенные в этом направлении, были бы весьма актуальны, поскольку могли бы дать основания для разработки еще одного метода биологической борьбы с вредными насекомыми.

Обнаружено угнетение размножения насекомых при действии некоторых ядохимикатов<sup>37</sup>, а также нарушение метаморфоза и явление стерильности у особей, обработанных аналогами некоторых гормонов<sup>38, 39</sup>.

Однако соединения, относящиеся к вышеуказанным группам (за исключением первой), могут быть отнесены к хемостерилянтам весьма условно и в настоящем обзоре подробно рассматриваться не будут.

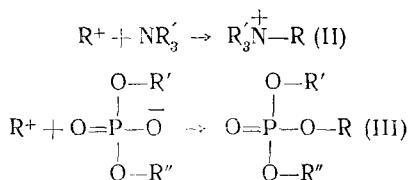
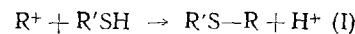
Неоднократно предпринимаемые попытки классификации хемостерилянтов обычно встречались с трудностями объединения большого разнообразия соединений в системы, основанные на сходстве или различиях структуры, реакционной способности или биохимических воздействий. В первых опытах по химической стерилизации были использованы соединения, применяемые при лечении раковых заболеваний<sup>19, 41–44</sup>.

Эмпирическая связь между митотическими агентами, влияющими на процесс деления клеток (митоз) и соединениями с антибластической (противоопухолевой) активностью была установлена в период между 1950 и 1960 гг.<sup>40</sup> Одновременно была обнаружена связь между цитостатической активностью и эффективностью этих веществ в качестве хемостерилянтов. Несмотря на то, что прямая корреляция не всегда очевидна, тем не менее соединения с высокой антибластической активностью (ТЭМ, ТЭФ, ТиоТЭФ, афолат, третамин и др.) оказались перспективными половыми стерилянтами для насекомых, что послужило отправной точкой для отбора возможных хемостерилянтов.

До 1964 г. фактически все соединения, эффективные как стерилянты насекомых, были либо противораковыми агентами или химически близкими к ним веществами<sup>19</sup>. Поэтому для классификации хемостерилянтов нами была принята (с небольшими изменениями) система, применяемая в исследованиях противораковых агентов. Первоначально рассматривалось 5 категорий: алкилирующие вещества, антиметаболиты, радиомиметические соединения, митотические яды и смешанные агенты<sup>45</sup>. Такая классификация была отчасти химической и частично биологической. Кроме того, отмечалось некоторое перекрывание категорий. Позднее<sup>6</sup> система была значительно упрощена и включала в себя только 3 категории: алкилирующие агенты, антиметаболиты и соединения смешанного типа. Соединения, относящиеся к радиомиметическим и митотическим ядам, включаются в одну из трех категорий.

## II. АЛКИЛИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Алкилирование, чаще всего имеющее место при взаимодействии хемостерилянтов с элементами клетки *in vivo*, может быть определено как замещение атома водорода в молекуле на алкилирующую группу (см. реакцию I) <sup>46, 47</sup>, как прямое присоединение этой группы к третичному атому азота с образованием четвертичного аммониевого иона (II), и, наконец, как присоединение ее к аниону, что приводит к образованию сложных эфиров (III) <sup>18, 46</sup>.



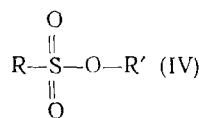
Алкилирующая группа (*R*) может быть углеводородным радикалом, например, этильным —CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, содержать функциональную группу, например —CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (аминоалкил) или —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

Реакциями аминоэтилирования нуклеопротеидных структур, ответственные за наследственные свойства клетки (организма), и определяется мутагенная активность алкилирующих агентов <sup>18</sup>.

В литературе описаны опыты по испытанию соединений, относящихся к следующим основным группам алкилирующих веществ (классификация по Россу <sup>46</sup>): эфиры сульфокислот; дихлорэтиламины (азотистые аналоги ипритов); этиленимины (азиридины); галоидалкильные эфиры серной кислоты; эфиры фосфорной кислоты; хлорметиловые эфиры; производные сульфония и аммония; 2-хлорэтилсульфиды, эпоксиды, β-лактоны, диазоалканы, а также активированные производные этилена, галогенометильные производные кетонов и эфиров, олефина и спирты. Последние две группы веществ (олефина и спирты) алкилируют только при высоких температурах или в присутствии специфических катализаторов и в живых клетках организма не функционируют <sup>6</sup>.

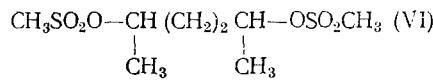
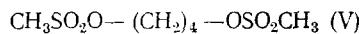
Эфиры сульфокислот, дихлорэтиламины и этиленимины оказались наиболее перспективными среди других групп алкилирующих хемостерилянтов (к этим группам относится более 50% всех эффективных препаратов) и эти группы будут рассмотрены детально. Представители остальных групп были испытаны в качестве стерилянтов на мухе *Cochliomyia hominivorax* Соq. и показали преимущественно отрицательные результаты и поэтому в дальнейшем нами рассматриваться не будут.

**Эфиры сульфокислот.** Алкилирующая активность эфиров алкансульфокислоты зависит от прочности связи O—R'. Алкил- и замещенный алкилметилсульфат (IV)



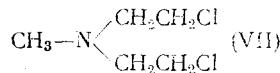
где R' = CH<sub>3</sub>, являются сильнодействующими противораковыми средствами.

вами<sup>6</sup>. Данных об этих соединениях как хемостерилянтах пока еще немного, однако некоторые из них, как, например, бисульфан (V) и его диметильное производное (VI):



оказались высокоэффективными и малотоксичными половыми стерилянтами для некоторых видов насекомых, в частности для жуков<sup>6</sup>. Некоторые эфиры сульфокислот являются эффективными хемостерилянтами мухи-каллитроги. Диэфиры были активнее моноэфиров в качестве стерилянтов, но вместе с тем оказались и токсичнее<sup>48</sup>.

**Дихлорэтиламины.** В исследованиях, связанных с лечением раковых заболеваний, эти соединения занимают особое место. В обзоре алкилирующих агентов<sup>49</sup>, испытанных в качестве противораковых хемотерапевтических препаратов, приводится список, содержащий более 20000 соединений. Хлорэтиламины представляют собой соединения, структурно близкие иприту, в котором атом серы заменен азотом (VII)

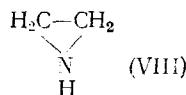


Соединения, содержащие одну 2-хлорэтиламиногруппу ( $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\cdot\text{Cl}$ ), относятся к одноцепным ипритам; соединения, содержащие бис-(2-хлорэтил)-аминогруппу ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2-$ ) — к двуцепным. Полифункциональность биологических алкилирующих агентов рассматривается как важное свойство, способствующее перекрестному соединению хромосом или других физиологически важных клеточных образований<sup>46, 50</sup>. Однако, хотя перекрестное соединение может объяснить иногда непропорционально большую активность полифункциональных соединений, механизм действия хлорэтиламинов гораздо сложнее. Отмечено нарушение обмена (в частности, фосфора<sup>51</sup>) и угнетение ферментов, участвующих в обмене нуклеиновых кислот, а также гликолитических ферментов. Это приводит к угнетению деления клеток и вызывает морфологические изменения делящихся хромосом: фрагментацию, слипание, образование мостиков между хромосомами в анафазе и др.<sup>52</sup>

Производные иприта исторически были одними из первых открытых химических мутагенов<sup>15, 16</sup>. В качестве хемостерилянтов испытано уже большое количество соединений этого ряда, однако лишь часть из них показала высокую эффективность.

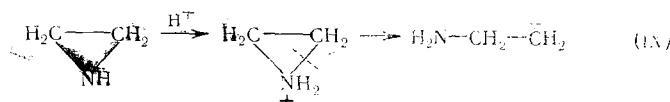
Азотистый иприт и его производные оказались активными половыми стерилянтами для самцов мышей<sup>53</sup>, комнатной мухи<sup>48</sup>, мексиканской плодовой мухи<sup>54, 55</sup>, мухи-каллитроги<sup>56</sup>.

**Производные этиленимина** — наиболее «перспективная» группа алкилирующих соединений. Более  $1/3$  эффективных хемостерилянтов, приведенных в сводке Борковека<sup>6</sup>, относятся к производным этиленимина (азиридина) (VIII)

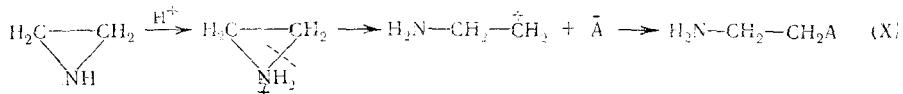


Этилениминное кольцо является носителем реакционной способности азиридинов по отношению к нуклеофильным реагентам. Кольцу этиле-

нимина свойственна легкость присоединения протона к атому азота, высокая реакционная способность атома углерода, а также легкость размыкания кольца в цепь (IX):



Схематически суммарный механизм алкилирования этиленимином нуклеофильного центра А происходит следующим образом (X):



Наиболее часто подвергаются алкилированию в биологических системах атомы  $\text{S} > \text{N} > \text{O}$ , входящие обычно в состав генетического комплекса (см. реакции I, II, III). Кроме того, нуклеофильность зависит и от относительной поляризуемости атома. Атомы S и N, обладающие большим молекулярным весом, поляризуются легче, и соединения, включающие в молекулы эти элементы, представляют собой сильные нуклеофильные реагенты.

Высокая реакционная способность алкилирующих соединений дает основание предполагать, что они могут реагировать с большинством веществ, имеющихся в каждой клетке и содержащих нуклеофильные группы. Такими группами могут быть карбоксильные, фосфорильные, сульфогидрильные, а также аминогруппы<sup>57</sup>.

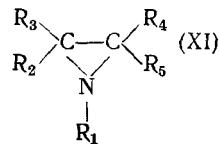
К биологическим центрам, способным подвергаться алкилированию в мягких физиологических условиях (по мере проникновения этиленимина в клетку), следует отнести гидроксильные и карбоксильные группы белкового комплекса и аминокислот<sup>58</sup>, а также реакционноспособную аминогруппу и сульфогидрильные радикалы (см. реакцию I).

Углеводы, как правило, не подвергаются реакции алкилирования, так как их полярные гидроксильные радикалы (при физиологическом pH) находятся в недиссоциированной форме.

Свободные жирные кислоты, в противоположность эфирам глицерина, при алкилировании могут этерифицироваться. Ряд витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, биотин, фолиевая и парааминобензойная кислоты) содержат по несколько центров, подверженных алкилированию. Такими центрами являются атомы азота в циклах, амино- или карбоксильная группы. Этим объясняется то обстоятельство, что в ферментах чувствительным к алкилированию центром может оказаться не только белковый комплекс, но и простетическая группа<sup>18</sup>.

Изучение ряда реакций алкилирующих соединений на высокоочищенной нативной ДНК и ее компонентах<sup>59–61</sup>, а также на трансформирующем факторе в мягких физиологических условиях<sup>59, 60</sup> показало наличие в ДНК нескольких высокореакционных нуклеофильных центров.

Молекула производного этиленимина состоит из активной части (одно или несколько этилениминовых колец) и «носителя» — остальной части молекулы и схематически может быть изображена следующей формулой (XI):



Среди изученных производных этиленимина имеются соединения, содержащие 1, 2, 3, 4, 6, 8 алкилирующих циклов. Увеличение стерилизующей активности производных этиленимина, как правило, прямо пропорционально количеству азиридиновых колец. В исследованиях большое внимание уделяется вопросу о том, требуется ли одна или несколько азиридиновых групп, чтобы быть эффективным хемостерилянтом<sup>15, 45, 62, 63</sup>. Экспериментальные данные показывают, что монофункциональные производные были мало эффективны в качестве хемостерилянтов. Тем не менее, число азиридиновых групп не может быть прямо связано с активностью соединения. Например ТЭФ (имеющий 3 группы этиленимина) при инъекции самцам комнатной мухи был эффективнее афолата, содержащего 6 этилениминных групп<sup>64</sup>. Кроме того, различие между активностью дифункциональных производных по сравнению с трифункциональными азиридинами может быть значительно меньше различия между монофункциональными и дифункциональными соединениями<sup>6</sup>. А некоторые диазиридины оказались более активными, чем триазиридины подобной структуры<sup>63, 65, 66</sup>.

Большая эффективность полифункциональных производных по сравнению с монофункциональными служила основанием для выдвижения гипотезы о том, что полиэтиленимины могут соединять попарно молекулы ДНК и тем самым связывать пары хромосом в метафазе<sup>67, 68</sup>.

При наблюдении под микроскопом половых клеток животных, стерилизованных полифункциональными соединениями, действительно были обнаружены перемычки между хромосомами. Это обусловливает неправильное разделение хромосом между дочерними клетками, следствием чего являются генетические уродства и нежизнеспособность дочерних клеток.

Однако эта гипотеза не объясняет механизма мутагенного действия монофункциональных азиридинов на млекопитающих<sup>50</sup>, хотя большая активность полифункциональных соединений не вызывает сомнения.

Стерилизующая активность производных этиленимина зависит не только от числа функциональных групп, но и от замещения у атомов углерода и азота этилениминного кольца. Замещение одного атома водорода у углерода азиридинового кольца сильно снижало стерилизующую активность, а замещение двух атомов водорода приводило к полной ее утрате. Многочисленные сообщения приводят к заключению, что всякое замещение водорода у атомов углерода в цикле азиридиновых соединений приводит к уменьшению их стерилизующей активности для насекомых<sup>19, 26, 45, 56, 63, 65, 69, 70</sup>. Вместе с тем метилирование сопровождается обычно и резким снижением токсичности препарата. Замещение одного атома водорода приводит к снижению токсичности гомологов азиридина для крыс в 12 раз, а замещение двух атомов — более чем в 20 раз по сравнению с незамещенным азиридином<sup>57</sup>. Это свойство производных этиленимина открывает возможность изыскания соединений, малотоксичных для насекомых и теплокровных животных, но еще достаточно эффективных для целей стерилизации.

К аналогичным явлениям приводит замещение атома водорода у азота этилениминного кольца. Замещение водорода у атома азота алифатическими радикалами снижает токсичность соединений — гомологов этиленимина для крыс в 10—20, ароматическими радикалами в 40, а жирноарomaticкими — в 20—100 раз, по сравнению с незамещенным азиридином<sup>57</sup>. К сожалению, в доступной литературе недостаточно еще опытных данных для анализа стерилизующей активности таких производных этиленимина. Наоборот, ацилирование этиленимина (т. е. при соединение кислотной группы к атому азота в кольце) увеличивает

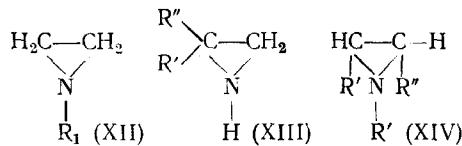
стерилизующую активность соединения, но вместе с тем и его токсичность<sup>28</sup>.

Кроме того, стерилизующая активность зависит не только от активной части, но и от природы «несущей части» молекулы. Например, уменьшение электроотрицательности центрального атома, к которому присоединены группы этиленимина, заменой кислорода серой также понижает стерилизующую активность соединений. Следует подчеркнуть, что замещение водорода у атома азота «несущей части» молекулы, в первую очередь, снижает токсичность, но значительно слабее влияет на стерилизующую активность. Больше того, некоторые авторы считают, что токсичность хемостерилянтов вообще является функцией «несущей части» и не связана тесно с числом азиридиновых групп в молекуле<sup>48</sup>.

Наиболее эффективными хемостерилянтами, по-видимому, будут те соединения, у которых к «активной части» молекулы (азиридиновым кольцам) присоединены аминокислоты, пептиды, азотистые основания и др., так как природные группировки, по-видимому, легче подводят алкилирующие группы к жизненно-важным системам клетки и обеспечивают их блокирование. Такой подход применялся уже по отношению к соединениям, использовавшимся в химиотерапии злокачественных новообразований<sup>71</sup>.

Все уже изученные производные этиленимина можно разделить (по химическому строению) на несколько групп.

C- и N-замещенные производные типа:



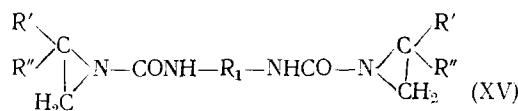
Простейшим соединением рассматриваемого ряда является этиленимин (азиридин, диметиленимин, азациклогексан). Опыты по антибластическому действию этиленимина показали его высокую токсичность ( $LD_{100}$ —5 мг/кг для крыс при внутривенном введении). Установлено, что торможение роста опухоли достигается лишь при введении токсических (4 мг/кг) или максимально переносимых (2,5 мг/кг) доз.

Этиленимин и его гомологи, а также алифатические производные в дозах, несколько меньших максимально переносимых, стимулировали рост опухолей. Ароматические и жирноароматические соединения в этих дозах такой способностью не обладали, а часть из них вызывала слабое торможение роста опухолей. Жирно-ароматические кетоны оказались совершенно неактивными в отношении саркомы<sup>57</sup>.

Наибольшей мутагенной активностью обладал незамещенный этиленимин. Резкое снижение мутагенной активности наблюдается во всех случаях C- и N-замещений<sup>72</sup>. Однако мутагенная активность не может полностью отождествляться со стерилизующей активностью соединения, являющейся более сложным процессом. Хотя существуют хемостерилянты, не обладающие мутагенным действием, все-таки большинство соединений, стерилизующих самцов насекомых, как правило, являются мутагенами.

Незамещенный этиленимин применяли для стерилизации мухи-каллитогори<sup>56</sup>. В качестве хемостерилянтов соединения этого ряда, по-видимому, малоперспективны, отчасти в силу достаточно высокой токсичности, отчасти из-за монофункциональности.

*Этилениминные производные мочевины (XV):*



Отмечено, что токсичность соединений такого типа, а также их антибластическая (вероятно, и стерилизующая) активность падала с увеличением числа метильных групп у углерода этилениминного цикла, что является еще одним доказательством в пользу общего правила (см. стр. 2033).

Кроме того, у ряда соединений, где  $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_n$ , токсичность падает с уменьшением числа групп метилена. Среди производных этого ряда отмечены следующие хемостерилянты для комнатной мухи:

$\text{N}, \text{N}^1$ -октаметилен-бис(1-азиридинкарбоксамид)<sup>6</sup>,

$\text{N}, \text{N}^1$ -октаметилен-бис(1-азиридинацетамид)<sup>73</sup>,

$\text{N}, \text{N}^1$ -гентаметилен-бис(1-азиридинкарбоксамид)<sup>74</sup>,

$\text{N}, \text{N}^1$ -пентаметилен-бис(1-азиридинкарбоксамид)<sup>74</sup>,

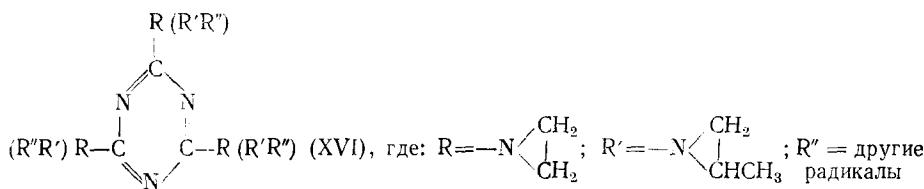
$\text{N}, \text{N}^1$ -фенилен-бис(1-азиридинкарбоксамид)<sup>74</sup>,

а также для муhi-каллитрого:

$\text{N}, \text{N}^1$ -бис(1-азиридинкарбоксамид)<sup>75</sup>,

$\text{N}, \text{N}^1$ -тетраметилен-бис(1-азиридинкарбоксамид) и гомологичные ему соединения с 4—8 и 10 метиленовыми группами<sup>76</sup>. Однако широкого распространения хемостерилянты — этилениминные производные мочевины не получили.

*Этилениминные производные триазина (XVI):*



Различные производные могут содержать разные комбинации радикалов ( $\text{R}$ ,  $\text{R}'$  и  $\text{R}''$ ), однако обязательным условием для них является наличие хотя бы одной группы этиленимина.

Соединения, имеющие только одну азиридинную группу, были, как правило, менее токсичны ( $LD_{100}$  для крыс увеличивалась в 20—100 раз по сравнению с азиридином и его гомологами). Наличие двух групп азиридина приводило к увеличению токсичности препарата по сравнению с монофункциональными соединениями ( $LD_{100}$  увеличивалась только в 1,5—6 раз по сравнению с азиридином). Производные с тремя циклами азиридина были самыми токсичными ( $LD_{100} = 0,7 \text{ мг/кг}$ )<sup>57</sup>. Наличие различных заместителей вместо одной или двух азиридиновых групп (алкил-, аллокси-, галоид- и др.), а также заместителей у углерода азиридинового кольца также оказывается на токсичности соединения, хотя влияние этих заместителей значительно слабее, чем замещение всей группы этиленимина.

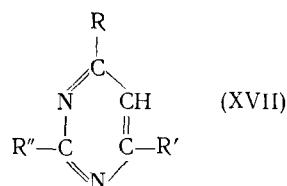
Цитостатическая активность производных этиленимина так же, как и токсичность, в значительной мере зависит от количества этилениминных циклов. Наиболее высокой она была у триэтиленазиридинов, ТЭТ (третамина) и метилтретамина (Ме ТЭТ) и прогрессивно падала по мере уменьшения количества азиридиновых групп в молекуле. Однако

прямая корреляция между токсичностью и цитостатической активностью не всегда. Например, 2,4-диэтилениминно-6-бензилокси-S-триазин, обладая токсичностью в 20—40 раз меньшей чем ТЭТ, не уступает последнему по цитостатической активности<sup>57</sup>.

В ряду диэтилениминопроизводных с остатками аминокислот наиболее токсичными были производные с остатком валина и лизина, а и наименее токсичными — с остатками глицина и аланина, причем из них наименее токсичным были соединения с остатком этилового эфира  $\alpha$ -аланина. Введение ароматического заместителя в молекулу этилового эфира  $\alpha$ -аланина приводит к уменьшению токсичности еще в 2 раза. Цитостатическая активность этих соединений менее выражена, чем у ТЭТ и диэтилениминов триазина с алькильными, аллокси- и арильными радикалами<sup>57</sup>.

В качестве хемостерилянтов наиболее широко испытаны третамин (ТЭТ) и метилтретамин<sup>56, 77—84</sup>.

#### Этилениминные производные пиримидина (XVII):



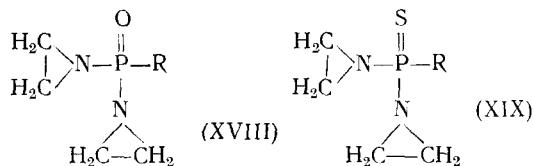
где R' R'' — этилениминные группы; R — другие радикалы.

Природа радикала R сильно сказывалась на токсичности соединений. Например, замена хлора на метоксигруппу уменьшала токсичность препарата более чем в 6 раз<sup>57</sup>.

Диэтилениминопроизводные пиримидина оказались высокоактивными соединениями. Введение минимальной токсической дозы привело к полному исчезновению опухолевой ткани у самцов мыши<sup>57</sup>.

Для целей стерилизации эти соединения представляют значительный интерес. В качестве хемостерилянтов испытано несколько препаратов: а) 2,4-бис(1-азиридинил)-6-метил-5-нитро-пиримидин на *Diptera*<sup>85, 86</sup>; б) 4,8-бис(1-азиридинил)-пиримидо-5,4-д-пиримидин<sup>70, 74</sup>; в) 1-метил-4-метиламино-1-пиразоло-3,4-д-пиримидин<sup>56</sup>; г) фосфазин (диэтиленимид)-пиримидил-2-амидофосфорной кислоты<sup>76, 80, 87</sup>; д) морфимид и пиримид, которые представляют собой диэтиленимид-6-пиперидино-пиримидил-4-аминофосфорной и диэтиленимид-6-морфолино-пиримидил-4-аминотиофосфорной кислоты, показали высокую активность при испытании на одних видах насекомых и только умеренную — на других<sup>88—91</sup>.

#### Этиленимиды фосфорной (XVIII) и тиофосфорной (XIX) кислот:



Рассматриваемая группа веществ привлекает наибольшее внимание как медиков, так и энтомологов. Триэтиленимиды фосфорной и тиофосфорной кислот (ТЭФ и ТиоТЭФ) оказались ценными лекарственными средствами и успешно применяются в лечении злокачественных опухолей и ряда гемобластозов<sup>92</sup>.

Производные группы диэтиленимидов фосфорной кислоты с арильными радикалами у фосфора, как правило, менее токсичны, чем триэтиленимид (ТЭФ). Однако это не может быть объяснено только заменой азиридинового кольца, так как не менее токсичными, чем ТЭФ, были соединения с 3 и 4 группами азиридина. В первом случае этилениминный цикл присоединялся к фенильному кольцу через кетогруппу, а во втором — в виде остатка диэтиленимida фосфорной кислоты. Это еще одно доказательство влияния природы «несущей части» молекулы на свойства производных этиленимина.

По цитостатическому действию соединения этой группы обнаруживают большое разнообразие. Наиболее активные соединения по своему действию на злокачественные опухоли приближаются к действию ТЭФ, часть их значительно уступает ему и часть не обнаружила активности совсем<sup>57</sup>.

Диэтиленимиды фосфорной кислоты с остатками эфиров аминокислот характеризуются невысокой токсичностью. Закономерности, отмеченные для аналогичных производных триазинового ряда, сохранились и для этой группы препаратов. Наименее токсичным было соединение с остатком эфира глутаминовой кислоты ( $LD_{100}$  для мышей более чем в 10 раз выше, чем  $LD_{100}$  у ТЭФ). Соединения этого ряда оказались слабо активными в качестве противоопухолевых средств. Данные о стериллизующей активности препаратов этой группы в доступной литературе нами не обнаружены.

Диэтиленимиды фосфорной и тиофосфорной кислот с гетероциклическими радикалами у фосфора, как правило, также менее токсичны, чем ТЭФ (примерно в 3—10 раз), но характеризуются высокой антибластической активностью. Например, в практике химиотерапии рака широкую известность завоевал дипин. Некоторые соединения этой группы известны как высокоэффективные хемостерилянты, например фосфазин и соединения с пиримидиновым кольцом (рассматривались выше, см. этиленимин-производные липидина); дипин (тетраэтиленимид 1,4-пиперазин-дифосфорной кислоты)<sup>81, 87</sup>; производные с фурановыми циклами и циклами толуола были испытаны без особого успеха<sup>70, 93, 94</sup>.

**Триэтиленимиды фосфорной и тиофосфорной кислот.** Как уже указывалось, ТЭФ и ТиоТЭФ наиболее широко используются в химиотерапии рака. Токсичность их достаточно высока, хотя и в 6—8 раз меньше, чем токсичность незамещенного этиленимина. В энтомологии эти соединения известны как высокоактивные хемостерилянты для ряда видов насекомых и клещей.

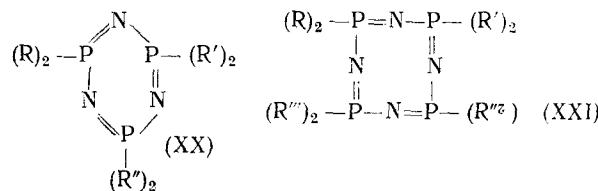
ТЭФ (афоксид, триэтиленимид фосфорной кислоты) оказался высокоэффективным хемостерилянтом для более чем 25 видов насекомых<sup>10, 56, 69, 83, 86, 95—114</sup>. Метильный аналог ТЭФа (метафоксид, метефа) — препарат с несколько сниженной эффективностью, по сравнению с ТЭФ, но со значительно сниженной токсичностью; испытан на более чем 15 видах насекомых<sup>56, 69, 94, 98, 101, 103, 106, 109, 111—123</sup>. Триэтиленимид тиофосфорной кислоты (ТиоТЭФ) является препаратом менее токсичным, чем ТЭФ, не уступая последнему по стериллизующей активности. Он оказался эффективным хемостерилянтом также для большого числа видов насекомых<sup>56, 77—84, 87—89, 94, 106, 124—130</sup>. Метильный аналог тиоТЭФ, а (МетиоТЭФ) при сниженной токсичности, по сравнению с исходным соединением, показал и более низкую активность<sup>56, 85, 97, 106, 131</sup>.

Характерно, что введение в молекулу МетЭФ и МетиоТЭФ еще по одному метильному радикалу вместо водорода у атомов углерода азиридинового кольца приводит к полной потере стериллизующей активности<sup>19, 45, 132</sup>.

Близкими к этой группе соединений являются диэтиленимиды ами-

нофосфорной, аминотиофосфорной и метилтиофосфорной кислот. Эти соединения характеризуются невысокой токсичностью, однако достаточно активно стерилизуют насекомых даже в невысоких концентрациях. Диэтиленимид амидоfosфорной кислоты оказался высокоеффективным препаратом для яблонной плодожорки<sup>133</sup>. Диэтиленимид амидотиофосфорной кислоты обладал сниженной активностью для яблонной плодожорки<sup>133</sup>. Диэтиленимид метилтиофосфорной кислоты был высокоактивным хемостерилянтом для комнатной мухи<sup>134</sup>.

Этилениминные производные тримера (XX) и тетрамера (XXI) фосфонитрилхлорида:



Исходные соединения для этого ряда производных — тример и тетрамер фосфонитрилхлорида — обладают невысокой токсичностью. Замещение 4, 6 и 8 атомов хлора на этиленимины группы приводит к повышению токсичности, но она остается примерно одного порядка с токсичностью ТЭФ и ТиоТЭФ и в 10—20 раз ниже, чем у ТЭТ. Введение в молекулу вместо атомов хлора остатков пиперидина, морфолина или глицина приводит к заметному снижению токсичности препаратов<sup>57</sup>. Высокой цитостатической активностью обладают соединения, имеющие не менее четырех этилениминых групп. Снижение их числа до двух или полное замещение этилениминых групп полностью снимает антибластическую активность.

В качестве хемостерилянтов насекомых испытано несколько соединений этого ряда: ЛС-152 (мономорфолино-тетраэтиленимино-хлор-трифосфонитрил)<sup>89</sup>, метилафолат<sup>56</sup>; афолат. Последний оказался высокоеффективным и наиболее широко используемым соединением 9, 10, 48, 56, 69, 77, 78, 81, 82, 84, 85, 87, 91, 94, 96, 98, 100, 102–105, 107, 109, 111–114, 119, 121, 123, 126, 135–143. Он показал высокую стерилизующую активность почти на 40 видах насекомых и клещей<sup>21</sup>.

### III. АКТИМЕТАБОЛИТЫ

Под антиметаболитами подразумевают химические соединения, которые являются структурными аналогами метаболитов, т. е. веществ, необходимых для существования и жизнедеятельности организмов вследствие их решающей роли в реакциях обмена веществ (например, витамины, гормоны, аминокислоты и т. п.). Однако структурная аналогия природным метаболитам не является единственной особенностью антиметаболитов.

Вторым важным требованием, которому должны отвечать антиметаболиты, является метаболический антагонизм<sup>6</sup>. Антиметаболиты интересны также в том отношении, что они могут вызывать у организмов (или в отдельных биологических системах) явления недостаточности того метаболита, к которому они близки структурно; и что наблюдаемый при этом биологический эффект почти во всех случаях может быть снят или уменьшен простым повышением концентрации (дозы) метаболита.

В силу пространственной аналогии антиметаболит вступает в конкурентные отношения с метаболитом и, участвуя вместе с ним в биохимических превращениях, вытесняет последний в реакциях обмена. Клет-

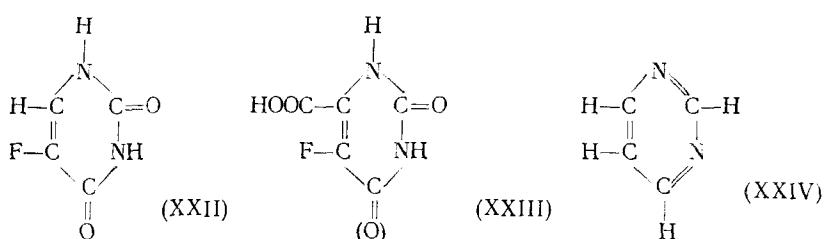
ка, используя антиметаболиты, не может осуществить биосинтез нормальных соединений (белков, нуклеиновых кислот и др.).

Еще одной особенностью антиметаболитов является их способность воздействовать только на самок, особенно при применении на взрослых насекомых. Синтез нуклеиновых кислот у взрослых самок является обычно продолжительным процессом: после выхода из куколки яичники, как правило, развиты лишь частично, но даже после полового созревания и спаривания производство яиц продолжается на протяжении всей жизни самки. Благодаря тому, что гонады являются главным местом митотической активности у взрослых насекомых, облегчается специфическое взаимодействие с антиметаболитом. Только что вылетеавшие самцы, как правило, имеют полный комплект зрелых спермииев, образование нуклеиновых кислот в которых уже закончено, и поэтому они более устойчивы к действию антиметаболитов. Однако точно не определено, могут ли антиметаболиты вызвать задержку сперматогенеза у самцов тех видов, у которых этот процесс также является продолжительным<sup>19, 144</sup>. Минимальная стерилизующая доза антиметаболитов невысока и обычно в 100 раз меньше, чем для производных этиленимина. Токсичность этих соединений, как правило, очень низка, а антиblastическая активность достаточно высока.

Кроме того, следует отметить, что подавляющее большинство антиметаболитов обладают только кишечным действием и лишь в виде исключения некоторые препараты обнаруживают контактную активность.

*Аналоги пурина и пиримидина.* Соединения этого ряда могут воздействовать на нормальный клеточный обмен веществ тремя путями: они могут конкурировать с нормальными нуклеотидами за энзимы, и таким образом, предотвращать регулярное объединение нуклеотида с нуклеиновыми кислотами; могут контролировать посредством обратной связи синтез новых нуклеотидов, и, следовательно, нуклеиновых кислот; и, наконец, могут включаться непосредственно во вновь формирующиеся нуклеиновые кислоты, а последние, теряя свою функциональную цельность, могут производить глубокие метаболические расстройства<sup>19</sup>.

Несмотря на то, что испытано уже много соединений — аналогов пурина и пириимида (XXIV) подробно исследовано всего лишь несколько из них: 5-фторурацил (XXII) и 5-фтороротовая кислота (XXIII), в основном на мухах и комарах:

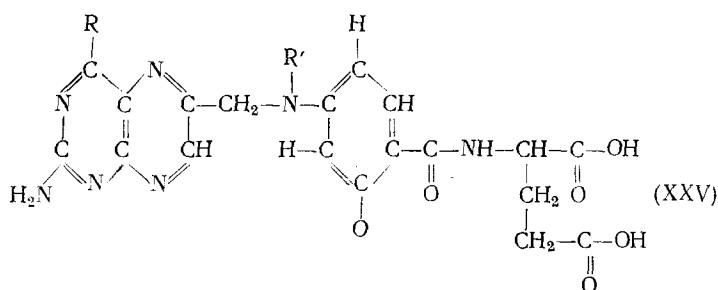


Эти соединения стерилизуют только самок насекомых<sup>145</sup>. 5-Фторурацил замещает почти 50% урацила в РНК бактерий<sup>136</sup> и 28—48% в РНК ВТМ<sup>146</sup> и прекращает их размножение. Аналогично ведет себя и 6-метилурацил. Обнаружена прямая корреляция между содержанием 5-фторурацила в РНК яиц комнатной мухи и утратой ими жизнеспособности<sup>136</sup>. Следует отметить, что во всех случаях бесплодие было временным и после 3—5 дней постепенно восстанавливалось<sup>116</sup>. 5-Фторурацил известен как стерилянт более 10 видов насекомых.

Эффективным оказалось кишечное действие 5-фтороротовой кислоты<sup>56, 147</sup>, при этом бесплодие было более стойким — обработанные самки яиц не откладывали. Кроме того, 5-фтороротовая кислота стерилизует и самцов<sup>14</sup>.

Антагонист пурина—4-амино-1-*H*-пиразоло[3, 4a]-пиrimидинсульфат эффективен только в высокой концентрации<sup>43</sup>.

*Аналоги фолиевой кислоты.* Соединения этого ряда весьма разнообразны по структуре и свойствам. Более 50 производных *p*-аминобензосульфонамида и других сульфонамидов было испытано в качестве хемостерилянтов без большого успеха<sup>19</sup>, однако вышеупомянутые соединения имеют лишь весьма отдаленное отношение к структуре фолиевой кислоты<sup>6</sup> (XXV, R=OH, R'=H):



С другой стороны, такие антагонисты фолиевой кислоты как аминоптерин (XXV, R=NH<sub>2</sub>, R'=H) и метотрексат (XXV, R=NH<sub>2</sub>, R'=CH<sub>3</sub>), являются высокоактивными стерилянтами для самок многих видов насекомых<sup>6, 19, 38, 67, 131, 148</sup>. Следует отметить, что бесплодие, вызываемое метотрексатом было стойким — яичники оставались недоразвитыми и самки в течение всей жизни яиц не откладывали<sup>19</sup>. Сходно, но несколько слабее действовал аминоптерин и его натриевая соль<sup>10, 42, 148</sup>. Характерно, что стерилизующая активность этих соединений может быть подавлена введением избытка фолиевой кислоты<sup>140, 148</sup>.

Было экспериментально показано, что аминоптерин принадлежит к радиомиметическим ядам; он уменьшает количество митозов. Антагонисты фолиевой кислоты сильно ингибируют ферменты, участвующие в образовании фолиевой кислоты, воздействуют на синтез нуклеиновых кислот посредством торможения превращения фолиевой кислоты в фолиевую и нарушением усвоения последней в процессе синтеза<sup>26</sup>, нарушают деление и повреждают хромосомы<sup>149</sup>.

*Другие антиметаболиты.* Испытание многочисленных аналогов аминокислот, углеводов, стероидов, а также жирных кислот и производных гидрохинона показало, что большая часть из них малоперспективна. Заслуживают упоминания производные гидрохинона<sup>150</sup>, характеризующиеся низкой токсичностью для насекомых и теплокровных животных. Среди диметилгидрохинонов 2,6-диметилгидрохинон — наименее токсичный изомер. При испытании он оказался высокоактивным хемостерилянтом для самок и самцов комнатной мухи<sup>93</sup>.

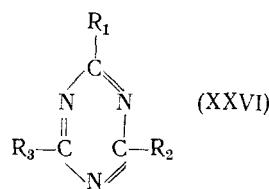
Добавление циклопропеновых жирных кислот, а также стеркуловой и мальвовой в корм вызывало резкое снижение яйценоскости кур и плодовитости самок комнатной мухи. Ценной особенностью этих кислот является чрезвычайно низкая токсичность, что позволило исследователям<sup>151</sup> предложить их в качестве добавок к некоторым токсичным хемостерилянтам.

#### IV. СОЕДИНЕНИЯ СМЕШАННОГО ТИПА

В последнее время появляется все возрастающее число хемостерилянтов, которые не являются ни алкилирующими агентами, ни аналогами антиметаболитов. Такие соединения иногда имеют структурную аналогию с некоторыми ранее описанными хемостерилянтами, однако только это обстоятельство не может служить основанием для включения их в соответствующие группы препаратов. Хотя механизм действия соединений этого типа еще мало изучен, имеющиеся данные говорят о существовании принципиальных различий, специфичных для каждой отдельной группы.

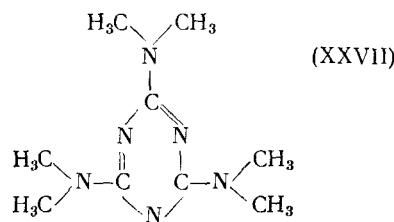
В данном разделе рассматриваются лишь некоторые группы хемостерилянтов.

*симм.-Триазины.* Производные *симм.-триазина*, не являются алкилирующими агентами (XXVI, R<sub>1</sub>, 2, 3=H):



Замещение какого-либо из трех радикалов *симм.-триазина* алкильной группой ведет к получению алкилпроизводных триазина, некоторые из которых являются хорошо известными хемостерилянтами (см. этилениминпроизводные триазина), мутагенными и антибластическими агентами.

Исторически первым неалкилирующим *симм.-триазиновым* хемостерилянтом был гемел (XXVII), гексаметилмеламин (ГММ), *трист-(2,4,6-диметиламино)-симм.-триазин* (XXVII, R<sub>1</sub>, 2, 3=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>66</sup>, являющийся структурным аналогом третамина (ТЭТ):



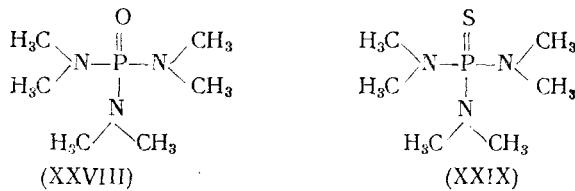
Отсутствие этилениминных колец лишает это соединение алкилирующих свойств, однако оно сохраняет способность стерилизовать насекомых<sup>66</sup>. Существует мнение, что гемел в организме животных превращается в эффективные хемостерилянты (возможно, в алкилирующие вещества). Например, деметилирование гемела приводит к образованию формальдегида<sup>66</sup>. Гемел из организма насекомых выводится в виде метаболитов достаточно быстро: через 5 часов ~50%, а через 18 часов более 98%<sup>152</sup>.

За последние несколько лет испытано более 800 производных *симм.-триазина*. Наиболее активными в качестве хемостерилянтов оказались метилзамещенные меламины (XXVI, R<sub>1</sub>, 2, 3=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). В этом плане гемел (XXVII) можно рассматривать как гексазамещенный меламин.

Активность соединений возрастает по мере увеличения числа метильных групп<sup>131</sup>. При этом, замещение одного или двух атомов водорода в метильной группе даже пента- и гекса-, метил- и N-замещенных меламинов на пропиоловые и бутиловые группы приводит к потере стерильизующей активности, в то время как их замещение этиловой или изопропиловой группами сохраняет высокую активность соединений. То, что это правило не ограничено только алкильными заместителями, доказывает высокая активностьmonoацетилмеламина (XXVI, R<sub>1,2</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=NHCOC(=O)CH<sub>3</sub>), в то время как производные 2-оксиэтила (XXVI, R<sub>1,2</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) и 2-аминоэтила (XXVI, R<sub>1,2</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) были неактивны. У моно-, ди- и тризамещенных производных стерильизующая активность была обратно пропорциональна величине замещающей группы. Однако это правило не применимо к циклическим заместителям<sup>6, 153</sup>. Ди(амино)-сими-триазины с галогеновым, гидроксильным, алкоксильным, сульфидроксильным и арильными радикалами обладают только слабой стерильизующей активностью или вообще не имеют ее.

Специфичностью производных *сими*-триазина является специфичность их действия: некоторые соединения, в частности гемел, более эффективны для самцов, чем для самок<sup>62, 63, 66, 70</sup>, но большинство других являются стериллянтами только для самок. Кроме того, часть соединений обладает видовой специфичностью: например 2,4-диамино-6-(2-фурил)-*сими*-триазин (XXVI, R<sub>1, 2</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>CO) — высокоактивный хемостерилянт комнатной мухи, но не оказывает существенного влияния на комаров, мексиканскую плодовую муху, муху-каллитрого и многих других насекомых<sup>6</sup>. Возможно, что это соединение окажется первым в ряду специфических половых стерилянтов, синтезированных в будущем и для других видов насекомых.

*Производные фосфорамида.* Среди этих соединений в первую очередь должен быть отмечен гексаметилфосфортриамид (ГМФА, ГМПА, гемпа, *трис*-диметиламинофосфиноксид (XXVIII), который можно рассматривать как структурный аналог ТЭФа:



Гемпа был первым высокоеффективным хемостерилянтом среди многих испытанных аналогичных соединений<sup>13, 40, 63, 66, 88, 89, 154, 155</sup>. Большинство его производных неактивно, и только некоторые показали умеренную стериллизующую активность.

Гексаметилтиофортриамид (XXIX), тиогемфа, тиогемпа, *трис*-диметиламинофосфинсульфид, можно рассматривать как структурный аналог ТиоТЭФ. По стерилизующей активности для некоторых видов насекомых он приближается к гемпа<sup>6, 155, 156</sup>.

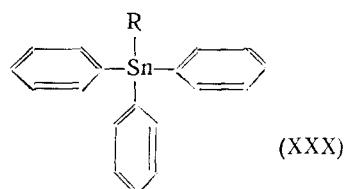
Введение высших алкильных или арильных групп или гетероциклических заместителей водорода у атома углерода приводит к снижению или потере стерилизующей активности соединений этой группы.

Активность гемпа для некоторых видов насекомых значительно варьирует. Первоначальный успех иногда не повторялся в последующих опытах (или в экспериментах одних исследователей гемпа был неактивен для видов насекомых, на которых в других опытах этот препарат был описан как высокоактивный). Причина противоречивости опытных данных еще не ясна.

Несмотря на то, что гемпа и тиогемпа не имеют алкилирующих свойств, их конечные физиологические и цитотоксические свойства вызывают в клетках изменения, напоминающие явления, происходящие под влиянием алкилирующих агентов<sup>157</sup>. С этим хорошо согласуется утверждение, что гемпа, также как и гемел, в организме насекомых (в частности, комнатной мухи) деметилируется с образованием эффективного соединения с алкилирующими свойствами — формальдегида<sup>66</sup>. Однако последующие исследования<sup>158</sup> не подтвердили этих данных.

Структурная близость этих соединений к производным этиленимина и относительная простота молекул делает их чрезвычайно ценными для выяснения механизма, при котором вызывается половая стерильность.

*Производные трифенилолова.* Предварительные испытания нескольких производных триалкил- и трифенилолова (ранее проявлявших fungицидные и инсектицидные свойства) в 1960—1962 гг. показали либо высокую токсичность, либо умеренную стерилизующую активность. После 1964 г. появилась целая группа соединений этого ряда<sup>74, 113, 159, 160</sup>, обладавших стерилизующей активностью в очень низких дозах. Высокая активность соединений ограничивается производными трифенилолова (XXX, R=галоидная, гидроксильная, алкильная, эфирная или другая группа), но и некоторые другие производные могут обладать ограниченной активностью:



Свойства производных трифенилолова свидетельствуют об активности антиметаболитного типа. Они активны исключительно для самок насекомых, а вызываемая ими бесплодность, как правило, носит временный характер. Кроме того, эффективно только кишечное действие этих соединений. Необходимо также указать на высокую токсичность производных трифенилолова, которая может являться препятствием для стерилизации многих видов насекомых.

*Другие агенты смешанного типа.* Интенсивное расширение круга веществ, испытываемых в качестве хемостерилянтов насекомых, привело к открытию стерилизующей активности у большого числа соединений. Некоторые из них заслуживают хотя бы краткого упоминания.

За последние несколько лет испытано более 100 соединений — производных мочевины и тиомочевины. Мочевина и тиомочевина показывают неустойчивые результаты<sup>84, 141, 142, 148</sup>, которые могут быть объяснены высокой токсичностью для насекомых. Наиболее активны циклические производные мочевины и тиомочевины<sup>139</sup>, однако и они действуют только на самок некоторых видов. Производные мочевины, содержащие алкилирующие группы и известные как цитостатические агенты для химиотерапии рака, а также как эффективные хемостерилянты, рассматривались нами выше (см. этилениминопроизводные мочевины).

Другую категорию соединений составляют так называемые «естественные продукты»<sup>6</sup>. В первую очередь здесь следует упомянуть алкалоиды пирролизидина<sup>161, 162</sup>. Однако их эффективность весьма ограничена: среди испытанных видов только самцы комнатной мухи оказались восприимчивыми к монокроталину. Продукты гидролитического распада монокроталина не обладали стерилизующей активностью.

Производные гидрохинона рассматривались выше как антагонисты прогестерона и здесь обсуждаться не будут. Заслуживают только упоминания и некоторые антибиотики (стрептомицин, биотин и др.)<sup>163, 164</sup>.

Колхицин был описан как один из первых хемостерилянтов самок дрозофилы еще в 1947 г.<sup>165</sup>. К сожалению, его токсичность для многих видов и специфическое действие только на самок значительно ограничивают возможность его применения<sup>85, 94, 166</sup>.

Значительный интерес представляют соединения, способные селективно воздействовать на гормональную регуляцию репродуктивных функций. В последнем случае нежелательные влияния на другие функции организма будут сильно ограничены. В этом направлении сделаны еще только первые шаги<sup>38, 39, 167–170</sup>, открывающие большие перспективы такого способа воздействия на популяции вредных видов.

Многие органические и неорганические инсектициды<sup>37, 38, 41, 43, 171–173</sup> в сублетальных дозах показали большее или меньшее угнетение размножения насекомых. Как стерилизующие агенты такие соединения, по-видимому, не представляют большого интереса, поскольку стерильность в таких случаях может быть следствием общего ослабляющего действия сублетальных доз. С другой стороны, хорошо известны случаи повышения плодовитости насекомых под влиянием инсектицидов. Однако любые действия инсектицидов, угнетающие или стимулирующие размножение, могут быть важны в оценке долговременных последствий применения инсектицидов.

Исследования последнего времени привели к открытию стерилизующей активности у некоторых групп соединений, не являющихся ни мутагенами, ни антиметаболитами, ни инсектицидами. Например, различные органические и неорганические соединения бора оказались хемостерилянтами для *Cochliomyria hominivorax* Coq. При этом стерилизующая активность была прямо пропорциональна количеству борной кислоты, выделяющейся при гидролизе испытуемого соединения<sup>174</sup>.

\* \* \*

В заключение необходимо коснуться некоторых требований, предъявляемых к соединениям, испытываемым в качестве хемостерилянтов.

Высокая стерилизующая активность в значительной мере зависит от химической природы соединения, от пространственного расположения его атомов, а также физических свойств (растворимость, способность к перемещению и др.). Слабая растворимость препарата создает не только трудность в технике применения его, но и в значительной мере определяет его способность к перемещению внутри организма.

Токсичность соединения для насекомых, теплокровных животных и человека также является весьма важным критерием для определения перспективности его как хемостерилянта. Препараты, высокотоксичные для насекомых, при стерилизации могут вызвать значительное снижение жизнеспособности (продолжительности жизни обработанных особей, снижение конкурентной способности самцов или конкурентной способности спермы и т. д.). Это может сильно снизить эффективность метода половой стерилизации. Необходимо отметить, что все соединения, обла-

дающие стерилизующей активностью в большей или меньшей степени токсичны для насекомых. Критерием для определения эффективности препарата может служить отношение  $LD_{50}/ED_{50}$  или  $LD_{100}/ED_{100}$ , получившее название «фактора безопасности», где  $LD_{50}$  и  $LD_{100}$  — дозы, летальные для 50 и 100% особей; а  $ED_{50}$  и  $ED_{100}$  — дозы, вызывающие стерильность на 50 и 100%; чем больше будет это соотношение, тем эффективнее может считаться хемостерилянт. Величина «фактора безопасности» ( $SF_1$ ), равная 5 и больше, считается удовлетворительной для большинства хемостерилянтов<sup>26</sup>. Однако она не является постоянной для всех значений  $LD$  и  $ED$ , поэтому для полной характеристики стерилянта необходимо определение еще двух факторов безопасности  $SF_2$  и  $SF_3$ <sup>66, 65, 140</sup>. «Фактор безопасности» ( $SF_2$ ) может быть определен формулой:

$$SF_2 = \frac{LD_{0,01} - ED_{99,99}}{ED_{99,99}}$$

Третий «фактор безопасности»  $SF_3$  близок по природе к  $SF_2$ :

$$SF_3 = \frac{LD_{0,01}}{ED_{99,99}},$$

где:  $LD_{0,01}$  — максимальная толерантная доза (или доза, убивающая 0,01% особей);  $ED_{99,99}$  — минимальная доза, стерилизующая 99,99% особей.

Соединения, у которых  $SF_2$  равен или превышает 0, а  $SF_3$  равен или превышает 1, могут стерилизовать всех насекомых, не убивая их. Препараторы с отрицательными  $SF_2$  и  $SF_3$  меньше 1 могут быть использованы для стерилизации насекомых, но при этом часть обработанных особей погибнет. Степень опасности для человека и теплокровных животных различна у разных групп хемостерилянтов. Наиболее опасны и токсичны производные хлорэтиламина и этиленимина, что является препятствием для их широкого практического применения.

Фитотоксичность половых стерилянтов менее всего исследована. Исключение в этом плане составляет только афолат. Растения переносят опрыскивание 1—2,5% растворами препарата без вреда и только шестикратное опрыскивание умеренно задерживает рост растений, вызывает отмирание листьев и т. п.<sup>22</sup>. Естественно, что даже умеренная фитотоксичность может служить ограничением для применения хемостерилянта методом обработки популяции в природных условиях.

Большое значение имеет также и стойкость соединений. Производные этиленимина легко полимеризуются, очень нестойки в кислой среде и обычно стойки в основной. Нестабильность препаратов затрудняет их применение. Летучесть соединений также нежелательна, так как она увеличивает опасность препарата и создает дополнительные технические трудности. С другой стороны, это устраниет проблему стойких остатков хемостерилянтов. Большая скорость метаболизма хемостерилянтов в организме теплокровных животных и человека, которая, однако, зависит и от реакционной способности соединения, несколько снижает потенциальную опасность этих препаратов.

Универсальность действия хемостерилянтов сильно сказывается на их эффективности. Наиболее эффективные препараты обладают и кишечной и контактной активностью. Отсутствие одного из видов активности по способу действия препарата создает в первую очередь технические трудности в его применении и лишь косвенно влияет на его эффек-

тивность. Однако часть хемостерилянтов обладает способностью стерилизовать только один пол. Это свойство соединений непосредственно отражается на их эффективности. При равной 95%-ной активности препарат, стерилизующий и самцов и самок, в 20 раз эффективнее препарата, обладающего способностью стерилизовать только особей одного пола<sup>12</sup>. Кроме того, разделение выпускаемых насекомых по полу технически не всегда возможно.

К хемостерилянтам предъявляется также требование специфичности действия. Большинство существующих стерилянтов, активно не только для многих видов насекомых, но и других беспозвоночных и теплокровных животных. При применении способов стерилизации, основанных на обработке популяции вредителя в природных условиях, специфичность метода в конечном счете будет определяться специфичностью действия применяемого хемостерилянта. Естественно, что для этих целей необходимы вещества, обладающие не только групповой (т. е. действующие на представителей одного отряда, семейства, рода), но даже видовой специфичностью действия. Однако в этом случае появятся затруднения при определении стерилизующей активности препарата, поскольку испытания ведутся на ограниченном числе *тест-объектов* (комнатная муха, мясные мухи и др.). При использовании половой стерилизации способом выпуска стерильных насекомых проблема специфичности действия препаратов не стоит столь остро, однако этот способ применения является более трудоемким и дорогостоящим, поскольку связан с необходимостью предварительного массового разведения громадного количества насекомых.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. J. M. Franz, *Entomophaga*, **1**, 107 (1956).
2. J. M. Franz, Там же, **4**, 315 (1959).
3. E. F. Knippling, Letter to Roy Hansberry, Nov. 6, pp. 5 (1967).
4. G. Vdziszsy, *Acta phytopatol. Acad. scient hung.*, **2**, 61 (1967).
5. P. Geier, *Austral. J. Sci.*, **28**, 228 (1965).
6. A. B. Borkovec, *Insect chemosterilants*, New York — London — Sydney, Interscience, 1966.
7. E. F. Knippling, *J. Econ. Entomol.*, **55**, 782 (1962).
8. P. W. Plapp, W. S. Rigley, G. A. Chapman, G. W. Eddy, Там же, **55**, 607 (1962).
9. E. F. Smith, A. L. Boswell, T. J. Henningsby, Там же, **58**, 98 (1965).
10. G. C. Вгескуе, Там же, **54**, 684 (1961).
11. E. L. Hazard, C. S. Lofgen, D. B. Woodard, H. R. Ford, B. M. Glancey, *Science*, **145**, 500 (1964).
12. Б. И. Рукавишников. Лучевая и химическая стерилизация вредных насекомых, Итоги науки, Зоология, М., 1966, стр. 6—129.
13. J. A. George, A. W. A. Brown, *J. Econ. Entomol.*, **60**, 974 (1967).
14. G. C. La Вгескуе, Y. C. Keller, *Internat. Atomic Energy Ag. Techn. Rep.*, 1965, No. 44, 79 стр.
15. И. А. Рапопорт, *ДАН*, **59**, 1183 (1948).
16. С. Аегбах, *Nature*, **147**, 302 (1946).
17. С. Аегбах, J. M. Robson, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, **B62**, 271 (1947).
18. Ю. Э. Бартошевич. — В кн. *Супермутагены*, «Наука», М., 1966, стр. 211—260.
19. A. B. Borkovec, *Residue Reviews*, **6**, 87 (1964).
20. R. L. Fye, G. C. La Вгескуе, A. B. Borkovec, J. J. Morgan, *J. Econ. Entomol.*, **62**, 522 (1969).
21. G. C. La Вгескуе, C. N. Smith, *Principles of Insect Chemosterilization*, Appleton — Century — crofts, N. Y., 1968.
22. Б. И. Рукавишников. С/х за рубежом, *Растениеводство*, **4**, 53 (1963).
23. Б. И. Рукавишников. Химия в с/х, *1964*, № 1, 37.
24. Б. И. Рукавишников. Природа, *1968*, № 7, 13.
25. Б. И. Рукавишников. Генетика, *4*, 128 (1968).
26. A. B. Borkovec, C. W. Woods, *Adv. Chem.*, **1968**, ser. 41, 47.

27. C. N. Smith, Bull. WHO, **29**, 99 (1963).
28. C. N. Smith, G. C. La Brecque, A. B. Borkovec, Ann. Rev. Entomol., **9**, 269 (1964).
29. D. S. Bertram, Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg., **58**, 296 (1964).
30. W. W. Kilgore, Pest. control. New York — London, Acad. Press., 1967, стр. 197—239.
31. M. D. Proverbs, Ann. Rev. Entomol., **14**, 81 (1968).
32. G. E. La Chance, D. T. North, W. Klassen, в кн. Principles of Insects Chemosterilization, N. Y., 1968, стр. 99—159.
33. H. Jackson, Pharm. Rev., **11**, 135 (1959).
34. C. E. Purdon, Biochem. Pharmacol., **5**, 206 (1960).
35. M. D. Proverbs, J. K. Newton, Canad. J. Zool., **40**, 401 (1962).
36. М. А. Булыгинская, Д. В. Соколова. Чтения памяти Холодковского, Изд. «Наука» (в печати).
37. К. Я. Егина, Я. П. Циновский. В сб. Морфологические и химические изменения в природе развития клетки. Рига, 1967, стр. 255—264.
38. P. Masner, K. Slama, V. Landau, Nature, **219**, 395 (1968).
39. G. Zdanek, K. Slama, J. Insect Physiol., **14**, 563 (1968).
40. J. J. Bieseile, Mitotic poisons and the cancer problem, Elsevier, N—Y, 1968.
41. B. Wallace, Genetics, **36**, 364 (1951).
42. N. Mitlin, M. S. Kopelsky, P. G. Picquett, J. Econ. Entomol., **47**, 932 (1954).
43. M. S. Kopelsky, N. Mitlin, Там же, **48**, 219 (1955).
44. E. D. Goldsmith, M. N. Hargrave, Science, **143**, 649 (1964).
45. А. В. Борковец, Там же, **137**, 1034 (1962).
46. R. B. Turner, в кн. Principles of Insect Chemosterilization, chap. 5, 159—274, N.—Y., 1968, гл. 5, стр. 159—274.
47. M. M. Crystal, J. Econ. Entomol., **61**, 446 (1968).
48. Cancer Chemotherapy National Service Center, Cancer chemotherapy Rept., **26**, 1 (1963).
49. I. A. Montgomery, Cancer Res., **19**, 447 (1959).
50. D. Kagnofsky, Ann. N. Y. Acad. Sci., **68**, 76, (1958).
51. Г. С. Янковская-Сизенко. Новые пути в лечении злокачественных новообразований, «Наукова думка», Киев, 1964.
52. R. W. Claser, J. Parasitol., **32**, 483 (1946).
53. I. G. Shaw, S. M. Rivello, Ciencia (Mexico), **22**, 17—20 (1962).
54. I. G. Shaw, S. M. Rivello, Science, **137**, 754 (1962).
55. M. M. Crystal, J. Econ. Entomol., **56**, 468 (1963).
56. В. А. Чернов. Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований. «Медицина», М., 1964.
57. И. А. Рапорт, Бюлл. Моск. о-ва испыт. природы, **67**, 109 (1962).
58. P. Brookes, P. D. Lawley, J. Chem. Soc., **1960**, 539.
59. P. Brookes, P. D. Lawley, Там же, 1961, 3923.
60. Б. П. Уланов, К. Е. Круглякова. Биофизика, **12**, № 4, 43 (1967).
61. А. В. Борковец, Р. Н. Теггу, Ам. пат. 3189/521 (1965).
62. А. В. Борковец, A. B. De Milo, J. Med. Chem., **9**, 122 (1966).
63. L. D. Cristenson, в кн. Rep't Panel on Insect Population Control by Sterile-Male Technique, IAEA, Vienna, 16—19 Oktober 1962 (1963).
64. S. C. Chang, A. B. Borkovec, J. Econ. Entomol., **57**, 488 (1964).
65. S. C. Chang, P. H. Terry, A. B. Borkovec, Science, **144**, 57 (1964).
66. E. D. Goldsmith, J. Frank, Am. J. Physiol., **171**, 726 (1952).
67. P. Alexander, Sci. American, **202**, 99 (1960).
68. C. W. Collier, J. E. Downey, J. Econ. Entomol., **58**, 649 (1965).
69. R. L. Fye, H. K. Gouck, G. C. La Brecque, Там же, **58**, 446 (1965).
70. Л. Ф. Ларионов. Химиотерапия злокачественных опухолей, Медгиз, М., 1962.
71. Л. М. Филиппова. В сб. Специфичность химического мутагенеза, «Наука», М., 1968, стр. 48—63.
72. W. A. Skinner, Am. Chem. Soc., Atlantic City, N. Y., **1965**, Sept., 12—17.
73. R. L. Rye, G. C. Labrecque, H. K. Gouck, J. Econ. Entomol., **59**, 455 (1966).
74. K. R. Ascher, Internat. Pest. Control, **3**, 7—8 (1965).
75. M. M. Crystal, J. Econ. Entomol., **60**, 1005 (1967).
76. G. C. LaBrecque, P. H. Adcock, C. N. Smith, Там же, **53**, 802 (1960).
77. M. M. Crystal, L. E. La Chance, J. Cell. Compar. Physiol., **125** [2], 270 (1963).
78. М. А. Булыгинская. Этолог. обозрение, **44**, 738 (1965).
79. Т. В. Иванова. Рефераты докладов и сообщение на IX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии. «Наука», М., **2**, 1965, стр. 222—223.
80. J. Keiser, L. F. Steiner, H. Kamasaki, J. Econ. Entomol., **58**, 682 (1965).
81. E. M. Shumakov, M. A. Булыгинская, А. А. Кропачева. Химия в с/х, **4**, № 5, 22 (1966).

83. М. А. Булыгинская, Т. В. Иванова, Г. Д. Чугунова. Энтомол. обозрение **46**, 569, (1967).
84. В. И. Гульчинская. Материалы V конф. молодых ученых ВИЗР (рефераты докладов), Л., 1969, стр. 206—209.
85. Н. К. Gouck, G. C. La Brecque, J. Econ. Entom., **57**, 663 (1964).
86. M. W. Mc Fadden, R. E. Rubio, U. S. Dept of Agr., A. R. S., **108**, 1—5 (1965).
87. М. А. Булагинская, Т. В. Иванова. Биологический метод борьбы с вредителями, Рига, 1968, стр. 309—313.
88. М. Д. Вронских. См.<sup>84</sup>, стр. 195—198.
89. М. Д. Вронских. Труды кафедры защиты растений Кишиневского СХИ (в печати).
90. М. Н. Степанова, М. Н. Сухова, А. А. Кропачева, Н. В. Сазонов. Авт. свид. СССР, кл. 451, 23/03 (А 01 п) № 223528. Заявл. 26.01. 1967, опубл. 31.10.1968.
91. Т. В. Иванова. См. 84, стр. 199—201.
92. Н. Н. Блохин. Вопросы онкологии, **5**, 229 (1959).
93. K. R. S. Ascher, World Rev. Pest Control, **3**, 7 (1964).
94. G. C. La Brecque, D. W. Meister, H. K. Gouck, Flo. Entom., **46** (1), 7 (1963).
95. S. H. Koach, J. A. Buxton, J. Econ. Entomol., **58**, 802—803 (1955).
96. R. L. Harrig, J. Econ. Entomol., **54** (1), 122 (1962).
97. G. S. Burden, B. J. Smith, Flo. Entom., **46** (3), 229 (1963).
98. A. W. Cressman, J. Econ. Entomol., **56**, 111 (1963).
99. P. S. Orphanidis, Ext. Ann. Inst. Phytopath. Benaki. N. S., **5**, 260 (1963).
100. P. S. Orphanidis, P. G. Patsacos, Ext. Ann. Inst. Phytopath. Benaki, N. S., **5**, 305 (1963).
101. H. K. Gouck, J. Econ. Entomol., **57**, 239 (1964).
102. M. S. Mulla, Mosq. News, **24**, 212 (1964).
103. H. A. Hair, T. R. Adkins, J. Econ. Entomol., **57**, 586 (1964).
104. T. R. Adkins, Argic. Res. So. Car. Agric. Sta., **11** (2), № 5, 17 (1965).
105. Dame, Reports of the Panel, Vienna, Austria, 20—24, July, Technical Report Series, **44**, стр. 1—79 (1965).
106. E. E. Keagga, J. Econ. Entomol., **58**, 4 (1965).
107. J. G. Shaw, M. S. Riveillo, Там же, **58**, 26 (1965).
108. P. H. Schwartz, J. Invertebrate Path., **7**, 148 (1965).
109. A. F. Howland, P. Vail, T. J. Henneberry, J. Econ. Entom., **58**, 635 (1965).
110. O. P. Balla, A. G. Robinson, Там же, **59**, 378 (1966).
111. C. S. Creighton, E. R. Cuthbert, W. J. Reid, Там же, **59**, 163 (1966).
112. H. G. Davis, G. W. Eddy, Там же, **59**, 993 (1966).
113. T. L. Ladd, Там же, **59**, 422 (1966).
114. T. J. Henneberry, A. N. Kishaba, Там же, **59**, 156 (1966).
115. P. S. Orphanidis, Ext. Ann. Inst. Phytopath. Benaki N. S., **5**, 323 (1963).
116. H. Shinohara, S. Nagasawa, J. entom. Exp. Appl., **6**, 263 (1963).
117. P. R. Chadwick, Nature, **204**, 209 (1964).
118. W. F. Chamberlain, C. C. Berrett, J. Econ. Entom., **57**, 267 (1964).
119. D. A. Dame, C. H. Schmidt, Там же, **57**, 77 (1964).
120. P. B. Morgan, G. C. La Brecque, Flo. Entomol., **47**, 31 (1964).
121. S. Nagasawa, H. Shinohara, Japan J. Appl. Entom. Zool., **8**, 272 (1964).
122. R. H. Ratcliffe, S. S. Ristch, J. Econ. Entomol., **58**, 1079 (1965).
123. T. L. Ladd, Там же, **61**, 577 (1968).
124. D. S. Bertram, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., **57**, 322 (1963).
125. J. T. Chang, T. P. Tsao, Y. C. Chang, Acta Entomol. Scirnica, **12**, 394 (1963).
126. R. R. Painter, W. W. Kilgore, J. Econ. Entomol., **57**, 154 (1964).
127. D. S. Bertram, S. C. Srivastava, A. S. Msangi, J. Trop. Med. Hyg., **67**, 51 (1964).
128. G. B. White, Nature, **210**, 1372 (1966).
129. С. С. Искварина, З. А. Никитина. См. 84, стр. 190.
130. Г. Д. Чугунова. См. 84, стр. 202.
131. G. C. La Brecque, R. L. Fye, A. B. De Milo, A. B. Borkovee, J. Econ. Entom., **61**, 1621 (1968).
132. M. Block, H. Gackson, Brit. J. Pharm., **12**, (1959).
133. М. А. Булагинская, С. С. Искварина, Энтомологическое обозрение (В печати).
134. В. И. Вацков, Э. В. Нифантьев, М. В. Сидорова, А. Н. Завалишина, Ю. П. Волков, Авт. свид. СССР, кл. 451, 23/00 (А 01 п), № 217138, заявл. 2.12.1966, опубл. 12.07.1968.
135. W. F. Chamberlain, J. Econ. Entom., **55**, 240 (1962).
136. W. W. Kilgore, R. R. Painter, Там же, **55**, 710 (1962).
137. G. E. Cantwell, T. J. Henneberry, J. Insect. Pathol., **5**, 251 (1963).

138. G. L. Carillo, A. Ortega, J. Rodriguez, Agr. Tech. en Mexico, **11**, (4) 1 (1963).
139. H. K. Gouch, M. M. Crystal, A. B. Borkovec, D. W. Meifert, J. Econ. Entom., **56**, 506 (1963).
140. M. M. Crystal, Science, **144**, 308 (1964).
141. W. S. Murray, W. E. Bickley, Univ Md. Agr. Res. Sta. Bull., **1964**, A—137, 1—37.
142. E. S. Millar, New Zeal. J. Agr. Res., **8**, 295 (1965).
143. J. R. Young, H. C. Cox, J. Econ. Entomol., **58**, 883 (1965).
144. A. B. Borkovec, C. W. Woods, R. T. Brown, J. Med. Chem., **9**, 52—56. (1966).
145. J. McLeod, J. Donnelly, Entomol. exptl et appl., **4**, 101 (1964).
146. M. P. Gordon, M. Stacheln, Biochem. biophys. acta, **26**, 351 (1959).
147. D. W. Meifert, R. L. Fue, G. C. La Brecque, Flo. Entomol., **46**, 161 (1963).
148. E. D. Goldsmith, M. H. Harnly, E. B. Tobias, Ann. N. Y. Acad. Sci., **52**, 1342 (1950).
149. L. Delmonte, T. A. Guakes, Pharmacol. Rev., **14**, 91 (1962).
150. W. Joechle, Angew. Chem. Intern. Ed., **1**, 537 (1962).
151. M. Beroza, G. C. La Brecque, J. Econ. Entomol., **60**, 196 (1967).
152. S. C. Chang, A. B. De Milo, C. B. Woods, A. B. Borkovec, Там же, **61**, 1357 (1968).
153. W. S. Bowers, Science, **161**, 895 (1968).
154. J. J. Bieseile, Cancer Res., **22**, 779 (1964).
155. S. Nagasawa, J. Nakajama, Japan. J. Appl. Entom. and Zool., **12**, 4, 194 (1968).
156. N. Mitlin, A. M. Baroody, Cancer Res., **18**, (1958).
157. R. B. Morgan, Am. Chem. Soc., Atlantic City, N. G., Sept. 12—17. 1965.
158. A. Shoshana, J. E. Oliver, A. B. Borkovec, Life Sci., **7**, 1207 (1968).
159. E. E. Gilbertt, Insektenchemosterilanz, FRG, Auslage aus den Patentanmeldungen, 45 e 9/100, A 01 n, No. 3, ppII (1966).
160. S. S. Hays, J. Econ. Entomol., **62**, 115 (1969).
161. A. M. Clark, Nature, **184**, 731 (1959).
162. A. M. Clark, Ztschr. Vererbungslehre, **91**, 74 (1960).
163. E. Fytizas, M. E. Tzanakakis, Meded. Rijksfac. landbouwwetensch. Gent., **31**, 782 (1966).
164. C. A. Benschoter, J. Econ. Entomol., **60**, 1326 (1967).
165. G. Fabian, Arch. Biol. Hung., Ser. 2, **17**, 157 (1947).
166. G. C. La Brecque, D. W. Meifert, C. N. Smith, Science, **136**, 388 (1962). (1962).
167. A. Krischikumaran, M. A. Schneiderman, J. Insect Physiol., **11**, 1517 (1965).
168. K. V. Connin, O. L. Jantz, W. S. Bowers, J. Econ. Entom., **60**, 1752 (1967).
169. D. F. White, K. P. Lamb, J. Insect Physiol., **14**, 395 (1968).
170. G. Zdarek, K. Slama, Там же, **14**, 563 (1968).
171. A. D. Pickett, N. A. Patterson, Science, **140**, 493 (1963).
172. К. Я. Егина, Изв. АН ЛатвССР, сер. биология, **1966**, 228.
173. Ф. М. Эмирханов, Тр. Азерб. н. и. Ветерин. ин-та, **2**, 176 (1968).
174. J. A. Settepani, M. M. Crystal, A. B. Borkovec, J. Econ. Entomol., **62**, 375 (1969).

Всесоюзный научно-исследовательский институт  
защиты растений,  
Ленинград