

УДК 57.044:57.014:632.51:632.954: 615.015.11

НЕСОБСТВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ (НА) ФАРМАКОНОВ: ОБЪЕМ ПРОБЛЕМЫ

©2013 В.М. Крутьков

Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений АН РБ, г. Уфа

Поступила 18.06.2013

В статье рассмотрены результаты исследований феномена несобственной активности фармаконов (на примере гербицидов) и названы возможные пути его более глубокого изучения в дальнейшем.

Ключевые слова: фармаконы, гербициды, растения, несобственная избирательная активность.

В двух недавних сообщениях [1, 2] был представлен крошечный островок реализации идеи, появившейся в результате многих экспериментов с гербицидами и впервые высказанной более 10 лет назад [3, 4]. Ее суть состоит в том, что под влиянием некоторых, тщательно подбираемых эмпирически и численно относительно немногих инертных веществ, активность действующих начал (ДВ) радикально возрастает. Это обнаруживается как на уровне целых растений, так и на внутриклеточном уровне. Последовательный эффективный подбор ряда вспомогательных ингредиентов в рецептурах препаратов позволяет повысить несобственную активность разных ДВ до 2-5 порядков величин по сравнению с неоснащенным ДВ [1, 2, 5]. По-видимому, и эти величины не являются предельными, что обостряет глубокий интерес к данному феномену. Вероятно, он может иметь место во всей обширнейшей сфере фармаконов. За последние полтора века человечество в исследованиях и разработках накопило гигантский арсенал этих веществ всевозможного назначения, который можно рассматривать и как еще более значительный ресурс результативного и, надо полагать, менее дорогостоящего многократно прогрессирующего (по уменьшению расходных норм пестицидов или доз лекарств) использования уже имеющегося массива тысяч открытий. Накопление таких данных в углубленных исследованиях способно также внести ценный вклад в основу понимания тончайшей сферы регуляции процессов жизнедеятельности.

По-видимому, первым и самым главным для широких исследований шагом является получение на разнообразном биологическом и химическом материале численных характеристик явления. По имеющимся у автора собственным данным, для разных гербицидных соединений достигнутая предельная величина НА неодинакова или, возможно, ее достижение по-разному доступно. Так, она оказалась велика в случае дипиридилов, например, параквата; более ограничена в случае хлорированных феноксисоединений, таких как 2,4-Д; и совсем мала в случае глифосата. Эти заключения сделаны на основе лишь круга собственных опытов, всего лишь, по сути, начального и поневоле ограничен-

ного количеством испытанных веществ – кандидатов в активаторы. Вероятно, существенное расширение исследований даст более впечатляющие результаты. Пока достигнутый предел, полученный в исследованиях и разработках новых препаратов не превышает 4-5 порядков величин (по соотношению показателей ED50 неоснащенных, с одной стороны, и активированных, с другой стороны, ДВ гербицидов).

В названном направлении исследований важную роль играют интригующие вопросы рецепции несобственно активированных гербицидных соединений. Это сложнейшая проблема, связанная как с горизонтами ультраструктурной биологии, в данном случае ботаники, так и с глубиной фундаментальных химических и физических представлений о веществе и его взаимодействиях, в частности, в рамках супрамолекулярной химии.

Так, филлоплан, являющийся весьма эффективным «наружным пультом» регуляции гербицидной активности [3, 6], имеет сложнейшее нерегулярное строение [7]. На пространстве в несколько сотен ангстрем в каждом измерении вперемешку теснятся вещества самой разнообразной природы и соприкасаются или пронизывают одна другую области явлений, традиционно изучаемые порознь разными научными дисциплинами (химией высокомолекулярных соединений, физикой и химией конденсированного состояния и, в частности, кристаллического и аморфного твердого тела (ТТ), физикой и химией воды, областью поверхностных явлений и др.). Так, поверхностные явления имеют место на границах: поверхность листа – воздух, поверхность листа – жидкость, поверхность листа – суммарно газ, жидкость и ТТ. Сложной по составу и структуре является также приповерхностная зона листа, где на каждом уровне глубины, считая от поверхности, по-разному, и столь же аperiодично находятся в теснейшем контакте элементы живых структур симпласта и относимые к числу косных элементы апопласта, где тем и другим присущи изменчивые соотношения ТТ, газов (O₂, CO₂ и, вероятно, N₂), жидкостей и паров жидкостей.

Другие системы растительного организма – многочисленные внутренние поверхности раздела (в проводящей системе, межтканевые, межклеточные, внутриклеточные), а также содержимое всех компарментов клетки представляют собой еще

Крутьков Владимир Михайлович, д.б.н., e-mail: gleakt@anrb.ru.

одно поле действия, где могут иметь место процессы активации.

Тот факт, что даже на первоначальном этапе исследований мы сталкиваемся со свойством биологической системы демонстрировать весьма значительные регуляторные способности, наводит на мысль о химико-физиологической значимости процесса несобственной активации не только в условиях существенного насилия над организмом при действии фармаконов, но, предположительно, и в норме. Далеко не исключено, что гипертрофированный ответ, полезный для практики, отражает фундаментальное свойство каждого звена метаболизма в биологической системе «резинообразно» изменять в норме свою активность за счет событий в самом ближайшем молекулярном окружении. Вполне допустимо предположить, что сформированная эволюцией биологическая система такова, что общее молекулярное окружение каждого индивидуального участка в цепи метаболизма *in situ* заведомо является фактором ее несобственной, в значительных пределах, активности. Последняя может проявляться именно в меру способности этого окружения обеспечить силу отклика, оптимальную для потребностей организма в данном месте и в данное время. Если предположить, что этот механизм гомеостатической регуляции является универсальным, то легко объяснить практически мгновенную скорость реагирования систем организма в норме на изменения внешних и внутренних факторов, происходящие постоянно. Весьма вероятно, например, что и топографически сложная укладка цепей макромолекул отвечает выполнению именно этой регуляторной функции в стерически запрограммированной системе.

Высказанные предположения, нуждающиеся в проверке, существенно увеличивают ценность и обоснованность глубокого изучения явления НА в силу его постулируемой фундаментальной значимости.

В разное время предложены также следующие предположительного характера объяснения природы НА гербицидов.

Известно, что различие в резистентности чувствительных и толерантных видов к гербицидам 2,4-Д, дикамбе и хлорсульфурону достигает без малого 200000 раз (по соотношению показателей ED_{50}) [3]. Оно всецело обусловлено внепротоплазматическими, или апопластными, структурами, состоящими в основном из целлюлозы, вещества твердофазного в нативном состоянии. Ее местами строго кристаллическое, местами более аморфное строение дает основание рассматривать функционирование данного вещества в организме с позиций химии ТТ [3, 8]. Хорошо известно также, что реакционная способность ТТ определяется числом и характером дефектов структуры (точечных, линейных, объемных и др.), отличающих данное ТТ от идеального кристалла [9, 10]. В силу многократно доказанного различными исследователями неравномерного рас-

пределения гербицидов по органам и тканям растения, его системное токсическое действие предположительно [11] обусловлено неравномерным избыточным накоплением в них «внеплановых» дефектов структуры, так что даже ничтожная вначале разница отклонения от нормы в разных частях растения затем амплифицируется в каждом цикле обменных процессов. Роль дополнительного амплификатора может, вероятно, играть вода. С течением времени (для гербицидов в физиологических дозах 2-4 недели) структурно-функциональные различия, должно быть, вырастают настолько драматически, что, предположительно, приводит к физиологической несовместимости разных тканей в одном организме, непосредственно являясь причиной наблюдаемого постепенного угасания и гибели. Гербициды, усиленные свитой несобственных активаторов, во много раз ускоряют этот процесс при использовании соизмеримых с неоснащенным ДВ доз или обеспечивают столь же относительно вялое течение процесса, как в случае неоснащенного ДВ, но под влиянием доз, намного меньших [11].

Предположительно, большую роль в процессе несобственной активации гербицида может играть взаимодействие всего сложного состава эмпирически удачно подобранной рецептуры с имеющимися в теле растений разнообразными наноструктурами конденсированных систем. Их многочисленность в живых организмах считается доказанной [10]. Вероятно, что в случае неоснащенного ДВ его реакция с ними относительно проста, а ее следствие относительно малоэффективно. Участие же ДВ в составе несобственного активатора предположительно приводит к образованию наногетероструктур. Рукотворное, атом за атомом, создание их в физике, произвело, как известно, революцию в микроэлектронике (Ж.И. Алферов). В отличие от метода, используемого в физике, предельная сложность биологических объектов пока исключает возможность прямого создания нужных гетероструктур. Поэтому единственным способом их формирования является эмпирический подбор рецептуры несобственного активатора, комплементарного, вкупе с ДВ, соответствующим наноструктурам. Естественно, что удовлетворительный результат может быть достигнут путем многочисленных и многоэтапных испытаний различных вариантов конструкции несобственного активатора на целевых биологических объектах [2].

Все вышесказанное свидетельствует, что эффективное исследование природы НА фармаконов важно не только для начатой разработки высокоэффективных пестицидов с минимальными нормами расхода, но и в широчайшей области фармакологии и лекарственной терапии [1-3]. Оно имеет смысл лишь при использовании целевых, весьма сложно устроенных природных объектов. Рассматриваемая проблематика – часть весьма широкой области науки, где практика (например, создания лекарств или пестицидов) намного опережает тео-

рию. Поэтому глубокое исследование феномена НА – процесс весьма долговременный, однако его начальная стадия в общих чертах может быть спланирована уже сейчас.

Получение численных характеристик явления в разработках фирменных препаратов (где составы рецептур являются коммерческой тайной) необходимо дополнить исследованиями в специально созданных для академических целей гомологических рядах препаратов [12, 13] с тем, чтобы состав каждого препарата-гомолога был точно назван.

Последующее изучение каждого такого состава как физико-химического целого всеми доступными в настоящее время методами уже может дать существенные результаты для характеристики связи их свойств с силой действия каждого гомолога. Дальнейшие исследования природы взаимодействия активированных составов с немногими избранными растительными объектами, список которых должен быть тщательно продуман во избежание излишней малоинформативной работы, потребуют большей изобретательности исследователей в части как варьирования объектов (целостных растений разных видов и их фрагментов), так и истолкования получаемых результатов.

Использование ботанического материала в работе, имеющей бесспорное общебиологическое значение, обусловлено не только тем, что явление первоначально обнаружено в опытах с растениями, но, главным образом, доступностью и гораздо большей простотой содержательной работы с ними. Так, стоимость одного целостного проростка или молодого растения овса и гороха несоизмеримо ниже стоимости кролика или мыши, а возможности фрагментированных растительных тканей длительное время сохранять свойства, близкие к таковым в интактных растениях, дает им еще большие преимущества в качестве объектов различных исследований.

В целом, работа в названном направлении представляется весьма нужной, увлекательной и способной дать существенные научные результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крутьков В.М., Джемилев У.М., Колбин А.М. Опыт разработки неджерениковых фармаконов из традиционного сырья // IX Всеросс. конф. «Химия и медицина»: Тез. докл. Уфа, 2013. С. 199-200.
2. Крутьков В.М. Загадочная природа несобственной активности фармаконов // Там же. С. 201-202.
3. Крутьков В.М. Клеточные и тканевые факторы избирательного действия гербицидов. Уф: Гилем, 2002. 331 с.
4. Крутьков В.М. Несобственная активность компонентов химических систем // XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Реф. докл. и сообщ. № 4. М., 2003. С. 255.
5. Крутьков В.М. Несобственная биологическая активность фосфорорганических пестицидов // 13 междунар. конф. по химии соединений фосфора: Сб. научн. трудов. СПб., 2002. С. 242.
6. Крутьков В.М. Химические компоненты «наружного пульса» растений как главного регулятора активности фитофармаконов // XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Реф. докл. и сообщ. Т. 4. М., 1998. С. 88-89.
7. Джунипер Б.Э., Джеффри К.Э. Морфология поверхности растений. М.: Агропромиздат, 1986. 160 с.
8. Крутьков В.М. Химия целлюлозосодержащего твердого тела клеточной стенки – предполагаемый генеральный регулятор развития и физиологического состояния растений // Современные проблемы естествознания на стыках наук: Сб. докл. Т. 2. Уфа, 1998. С. 125-128.
9. Третьяков В.Д. Химические сверхпроводники – достижения и нерешенные проблемы // XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Реф. докл. и сообщ. № 1. М., 1998. С. 304.
10. Суздалев И.П. Нанотехнология. Физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов. М.: Книжн. дом «Либриком», 2012. 592 с.
11. Крутьков В.М. Вероятный механизм действия сверхмалых доз биологически активных веществ // IV междунар. симп. «Механизмы действия сверхмалых доз»: Тез. докл. М., 2008. С. 60-61.
12. Крутьков В.М., Джемилев У.М., Селимов Ф.А., Толстиков Г.А. Базисные гербициды и наукоемкие препараты – гомологи в новой стратегии разработки современных рецептур // Новые средства и методы защиты растений. Уфа, 1992. С. 62-66.
13. Крутьков В.М. Гомологические ряды препаратов в экономической стратегии разработки фармаконов // XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Реф. докл. и сообщ. № 4. М., 1998. С. 90.

NON-OWN ACTIVITY OF PHARMACONES: RANGE OF PROBLEM

©2013 V.M. Krutkov

Research Studies and Technological Institute of herbicides and plant growth regulators,
Academy Sciences of RB, Ufa

The results of researches in phenomenon of non-own activity of pharmacones (in terms of herbicides) are considered and qualified possible means of its deep-rooted study in further.

Key words: *pharmacones, herbicides, plants, non-own selective activity.*