



УДК 543.429.23+547+579.6

<https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.45.32>

Возможная роль представителей кишечного микробиома в биотрансформации арил-, пиридилсодержащих фосфинов и их производных (по данным спектроскопии ЯМР ^{31}P)

А. С. Пеньдюхова¹, И. С. Драница¹, В. Л. Михайленко¹, А. А. Приставка¹,
С. И. Верхотурова², Н. А. Белогорлова², С. Н. Арбузова², Г. В. Юринова¹,
В. П. Саловарова^{1*}

¹Иркутский государственный университет, г. Иркутск, Россия

²Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск, Россия

e-mail: annapend@yandex.ru

Аннотация. Исследовано *in vitro* влияние 9 пиридил-, арилсодержащих фосфинов, их оксидов и сульфидов на накопление биомассы *Bifidobacterium bifidum* и *Escherichia coli* в тиогликолевой среде на стационарной фазе роста. Состав фосфорсодержащих соединений в культуральных жидкостях определён с использованием метода спектроскопии ЯМР ^{31}P . Выявлена зависимость биомассы бактерий и состава сред культивирования от класса и природы радикала тестируемых соединений. Обсуждаются возможные молекулярные механизмы бактериальной трансформации фосфорсодержащих соединений с прямой С–Р-связью и их практическое значение.

Ключевые слова: пиридил- и арилсодержащие фосфины (-оксиды, -сульфиды), *Bifidobacterium bifidum*, *Escherichia coli*, спектроскопия ЯМР ^{31}P .

Благодарности. Авторы благодарны С. В. Зинченко за помощь в проведении спектральных исследований. Исследование выполнено в рамках программы поддержки НИР аспирантов и молодых сотрудников ИГУ (проект № 091-23-319).

Для цитирования: Возможная роль представителей кишечного микробиома в биотрансформации арил-, пиридилсодержащих фосфинов и их производных (по данным спектроскопии ЯМР ^{31}P) / А. С. Пеньдюхова, И. С. Драница, В. Л. Михайленко, А. А. Приставка, С. И. Верхотурова, Н. А. Белогорлова, С. Н. Арбузова, Г. В. Юринова, В. П. Саловарова // Известия Иркутского государственного университета. Серия Биология. Экология. 2023. Т. 45. С. 32–45. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.45.32>

Research article

Possible Role of Intestinal Microbiome Representatives in Biotransformation of Aryl- and Pyridyl-Containing Phosphines and their Derivatives According to ^{31}P NMR Spectroscopy Data

© Пеньдюхова А. С., Драница И. С., Михайленко В. Л., Приставка А. А., Верхотурова С. И., Белогорлова Н. А., Арбузова С. Н., Юринова Г. В., Саловарова В. П., 2023

*Полные сведения об авторах см. на последней странице статьи.
For complete information about the authors, see the last page of the article.

A. S. Pendyukhova¹, I. S. Dranitsa¹, V. L. Mikhailenko¹, A. A. Pristavka¹,
S. I. Verkhoturova², N. A. Belogorlova², S. N. Arbuzova², G. V. Yurina¹,
V. P. Salovarova^{1*}

¹*Irkutsk State University, Irkutsk, Russian Federation*

²*A. E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk, Russian Federation*

Abstract. Organophosphorus compounds (OPCs) are used in many areas of human activity. Unique physicochemical properties and high biological activity not only determine the applied value of OPCs but also give them the properties of xenobiotics that are harmful to human health, which largely depend on the state of the endogenous microbiota. The purpose of this work is to assess the effect of pyridyl- and aryl-containing phosphines, their oxides, and sulfides on the growth of *Bifidobacterium bifidum* and *Escherichia coli* and to identify possible patterns of biotransformation of OPCs using ³¹P NMR spectroscopy. Bacteria were cultivated in thioglycollate medium containing the tested phosphorus compounds. At the stationary growth phase was determined the cell concentration and were recorded spectra ³¹P NMR. It was shown that the most reliable ($p < 0,05$) and opposite effect on the growth dynamics of both species of bacteria was exhibited by phosphine sulfides 1 and 3: *PS1* (pyridyl) reduced the population reproduction rate by 35–40%, and *PS3* (aryl) increased it by 45–60%. At the same time, OPCs themselves were most likely not metabolized. Phosphine oxides reduced the average titer of bacteria compared to the control, and *PO3* caused complete cell elimination after 24 hours cultivation. In the medium with *PO2* was identified *PS2* appeared, which may be caused by the biologically mediated process of oxide-to-sulfide conversion. All phosphines are chemically labile and they were oxidized abiotically to oxides and sulfides. Formed sulfides could be the reason for a significant increase (to 35%) in the growth rate bacteria population both species. Five new unidentified organophosphorus compounds (UPC) were recorded on medias with *B. bifidum*, some of which may belong to the products of biotransformation of the original OPCs. Some organic phosphates, homologous to the phosphine oxides tested, have a δp value neighboring to the taken NMR spectra. This may indicate the way of their biological transformation: oxidation of the C-P bond in the phosphine oxides to an ester bond of organic phosphates. This ability of bifidobacteria to metabolize OPCs will make it possible to develop a therapeutic strategy based on the use of *B. bifidum* as a microorganism that degrades phosphorus-containing xenobiotics.

Keywords: pyridyl- and aryl-containing phosphines (-oxides, -sulfides), *Bifidobacterium bifidum*, *Escherichia coli*, ³¹P NMR spectroscopy.

For citation: Pendyukhova A.S., Dranitsa I.S., Mikhailenko V.L., Pristavka A.A., Verkhoturova S.I., Belogorlova N.A., Arbuzova S.N., Yurina G.V., Salovarova V.P. Possible Role of Intestinal Microbiome Representatives in Biotransformation of Aryl- and Pyridyl-Containing Phosphines and their Derivatives According to 31P NMR Spectroscopy Data. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Biology. Ecology*, 2023, vol. 45, pp. 32-45. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.45.32> (in Russian)

Введение

Фосфорорганические соединения (ФОС) представляют большой практический интерес в различных секторах экономики, поскольку характеризуются уникальными физико-химическими свойствами (температура кипения/плавления, растворимость, устойчивость к гидролизу) [Sosthène, Li, 2023], а также обладают выраженной биологической активностью. Множество широко применяемых в сельском хозяйстве и биомедицине коммерческих пестицидных и антибиотических препаратов создано на базе основных классов ФОС: фосфоновых [Gut microbiota ... , 2019; Rodríguez-Gascón, Canut-Blasco, 2019; Over 40 Years ... , 2022; Antiviral and antimicrobial ... , 2021] и фосфиновых [Brincidofovir: understanding its ... , 2020] кислот, фосфатов [Impact of pesticide ... , 2020; Mitkovska, Chassovnikarova, 2020; Reddy, Bontha, Yoon, 2020; Toxicity of organophosphate ... , 2021; Microbial

detoxification ... , 2023]. Механизмы и степень биоактивности зависят от структуры ФОС, однако общие принципы их взаимодействия с биологическими мишенями пока не выявлены.

ФОС можно разделить на две большие группы. В первую входят не имеющие прямых связей *углерод – фосфор* органические фосфаты и их производные: биогенные фосфорсодержащие органические соединения – фосфолипиды, нуклеотидфосфаты, коферменты, макроэргические соединения и проч. Представители второй имеют хотя бы одну прямую ковалентную связь *углерод – фосфор*: фосфоновые, фосфиновые, фосфинистые кислоты, фосфины и их производные и прочие. Долгое время присутствие соединений с С–Р-связью в организмах считалось «биологической диковиной», однако ныне с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P они идентифицированы у многих организмов, включая человека. Тем не менее эти исследования не объясняют, синтезируются ли эти компоненты *de novo* или же являются экзогенными [Kafarski, 2020].

Особый интерес представляет подкласс фосфинов и их производных (оксидов, сульфидов), поскольку для них разработаны технологичные и экологически приемлемые методы синтеза [Malysheva, Kuimov, Arbuzova, 2023; Gusarova, Trofimov, 2020]. Кроме этого, наличие С–Р-связи обуславливает более высокую стабильность молекул к биологическим и физико-химическим факторам. Следствием этого является увеличение сроков эксплуатации синтетических материалов, а в фармакологии – повышение эффективности лекарственных средств за счёт модификации их фармакокинетики [Development and clinical ... , 2020].

Таким образом, особенности фосфинов, которые определяют их прикладную ценность, одновременно придают им свойства ксенобиотиков. Разнообразные проявления этих свойств изучаются по отношению к тест-объектам, которые выбираются либо на основе целевого назначения ФОС (фармакология [De Clercq, 2013, Synthesis of Unnatural ... , 2014], агрохимия [Биодеградация фосфорорганических загрязнителей ... , 2020]), либо в соответствии с рекомендациями по проведению биодиагностики экосистем [Биологический мониторинг ... , 2011]. Отдельное направление исследований посвящено влиянию синтетических фосфорсодержащих соединений на микробиом ЖКТ. Актуальность этой темы определяется несколькими важными обстоятельствами [Bioremediation of organophosphorus ... , 2021, Microbiota and organophosphates ... , 2019]:

– поступление этих соединений в кишечный биотоп имеет разные пути и формы: лекарственные средства и БАД, продукты питания, вода, бытовая химия и т. д.;

– изменение микробиома кишечника под влиянием ФОС неизбежно сказывается на физиологическом состоянии макроорганизма – от энергетического обмена до психического здоровья;

– некоторые облигатные симбионты (лактобактерии, *E. coli*) способны к ферментативной детоксикации ФОС, что даёт возможность разработать терапевтическую стратегию, обеспечивающую защитный эффект от этих ксенобиотиков.

Однако эти исследования охватывают не весь спектр симбиотических видов, с одной стороны, и классов ФОС – с другой. В частности, недостаточно данных о взаимном влиянии бифидобактерий и соединений с прямой С–Р-связью.

Цель настоящей работы – оценить влияние пиридил-, арилсодержащих фосфинов, их оксидов и сульфидов на рост *Bifidobacterium bifidum* и *Escherichia coli* и выявить возможные паттерны биотрансформации ФОС с использованием метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Материалы и методы

В качестве объекта исследований использовали два вида бактерий: типовой штамм *Bifidobacterium bifidum* ВКМП АС – 1784 (кишечник здорового человека) из Национального биоресурсного центра – Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (НБЦ ВКПМ); *Escherichia coli* ATCC 35218 (штамм предоставлен В. А. Чхенкели, НИИ биологии ИГУ). Культивирование проводили в 3%-ной тиогликолевой среде («Хеликон», Россия) при температуре 37 °С. Посевной материал вносили в виде суспензии клеток ($3 \cdot 10^7$ кл/мл) для обеих культур в соотношении 1/20 (V/V). Алгоритм исследования и последовательность его этапов представлены на рис. 1.

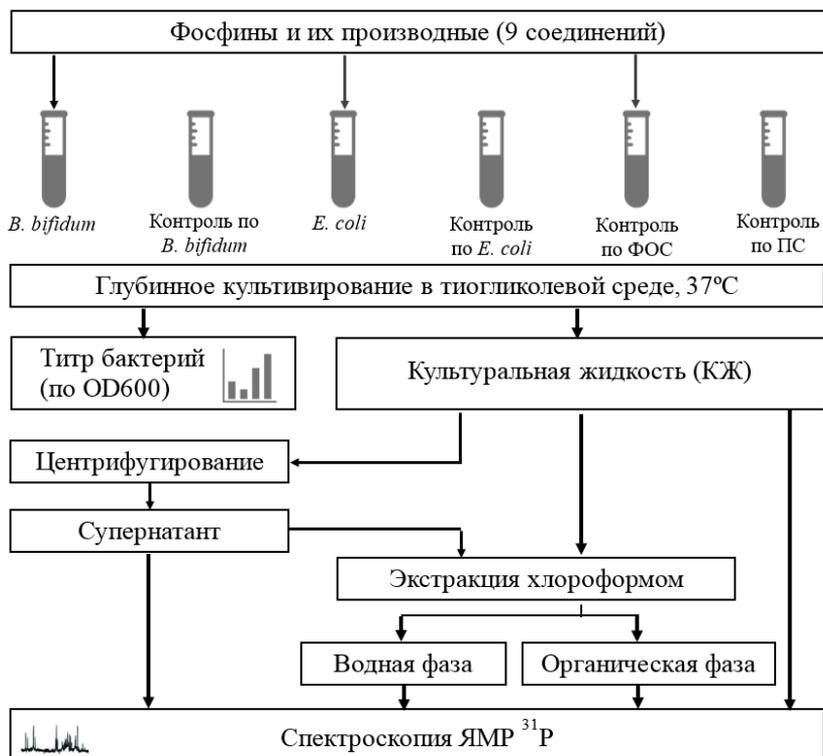


Рис. 1. Блок-схема исследования влияния фосфинов и их производных на рост *Bifidobacterium bifidum* и *Escherichia coli*

В опытные образцы вносили ФОС, синтезированные по оригинальным методикам в лаборатории непердельных гетероатомных соединений Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского (ИрИХ СО РАН). Всего исследованы девять соединений из трёх классов: фосфины, фосфиноксиды и фосфинсульфиды (табл. 1).

Таблица 1

Сведения о фосфорорганических соединениях, использованных в исследовании

№ п/п	Название ФОС	Ссылка на описание ФОС	Условное обозначение
1	Трис(2-пиридил)фосфин	[Expedient one-pot ... , 2012]	<i>P1</i>
2	Трис(2-пиридил)фосфиноксид	[Phosphine chalcogenides ... , 2023]	<i>PO1</i>
3	Трис(2-пиридил)фосфинсульфид		<i>PS1</i>
4	Трис[2-(4-пиридил)этил]фосфин		<i>P2</i>
5	Трис[2-(4-пиридил)этил]фосфиноксид		<i>PO2</i>
6	Трис[2-(4-пиридил)этил]фосфинсульфид		<i>PS2</i>
7	Трис(4-метилфенил)фосфин		[Superbase-assisted selective ... , 2019]
8	Трис(4-метилфенил)фосфиноксид	[Molecular and crystal ... , 2019]	<i>PO3</i>
9	Трис(4-метилфенил)фосфинсульфид		<i>PS3</i>

Внесение ФОС в стерильную питательную среду осуществляли в виде спиртовых растворов/суспензий непосредственно перед её инокулированием с итоговой концентрацией веществ 0,02 ммоль и этанола 1 %. В среды для отрицательного контроля по ФОС вносили аналогичное количество спирта. Каждая комбинация опытных и контрольных образцов была представлена не менее чем в трёх повторностях.

Динамику роста культур регистрировали по OD600 [Myers, Curtis, Curtis, 2013] на спектрофотометре NanoPhotometer (Implen, Германия).

Через 48 ч культивирования (стационарная фаза) все образцы после предобработки в разных вариантах (см. рис. 1) были исследованы методом спектроскопии ЯМР ^{31}P (161.98 МГц,) на ЯМР-спектрометрах Avance 400 NMR (DPX 400) и Avance III HD 400 (AV-400) (оба – Bruker BioSpin, Германия). В качестве внешнего стандарта использовалась 85%-ная H_3PO_4 .

Различия в динамике роста микроорганизмов оценивались с использованием непараметрического двухфакторного метода PERMANOVA и *U*-критерия Манна – Уитни при $p < 0,05$ в пакете Past v.4.11.

Результаты и обсуждение

На первом этапе оценивалось влияние ФОС на рост культур микроорганизмов. На *B. bifidum* тестировались все девять соединений, а для серии с *E. coli* были отобраны отдельные соединения из каждого класса. По экспериментальным данным были построены динамические модели, характеризующие скорость накопления биомассы бактерий в разных контрольных и опытных средах. Сравнительному анализу этих зависимостей будет посвящено отдельное сообщение; в данной работе представлены значения концентраций клеток только на стационарной фазе роста (рис. 2).

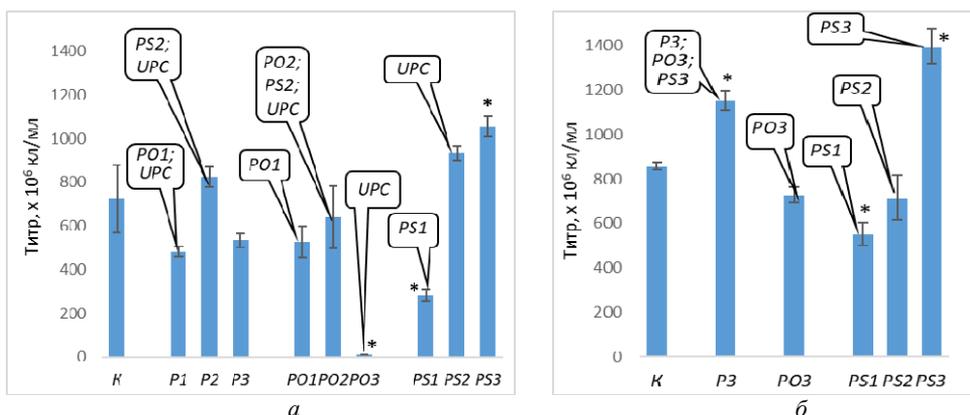


Рис. 2. Концентрация клеток *B. bifidum* (а) и *E. coli* (б) на стационарной фазе роста (48 ч). К – контрольная среда без ФОС; * – отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$. В выносах указаны ФОС, идентифицированные в соответствующих культуральных жидкостях методом спектроскопии ЯМР ^{31}P (см. табл. 4); UPC – неидентифицированные ФОС

Далее в средах культивирования регистрировались химические сдвиги фосфорсодержащих соединений для выявления возможных продуктов биохимической трансформации исследуемых фосфинов. Сводные данные по характеристическим сигналам ^{31}P приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Химические сдвиги ФОС (δ_p, м. д.) в исследуемых растворах

Обозначение ФОС	Характеристичные сигналы ^{31}P в спектрах ЯМР			
	Стандартные значения (CDCl_3)	Экспериментальные данные ($\text{H}_2\text{O} / \text{CHCl}_3$)		
		<i>B. bifidum</i>	<i>E. coli</i>	К2
К1	–	0,79*	н	
P1	–1,86 [Expedient one-pot ... , 2012]	0,98* 15,13 21,7 –12,61 117,3	–	–2,28 15,22 21,06 117,36
PO1	15,2 [Phosphine chalcogenides and ... , 2023]	0,66* 21,39	–	21,61
PS1	35,2 [Phosphine chalcogenides and ... , 2023]	0,74* 36,21	35,2	36,86
P2	–26,5**	0,97* 53,01 56,81	–	57,94
PO2	52,8 [Phosphine chalcogenides and ... , 2023]	0,97* 1,06* 45,69 49,34 53,01 56,81 57,37	–	57,99

Окончание табл. 2

Обозначение ФОС	Характеристичные сигналы ^{31}P в спектрах ЯМР			
	Стандартные значения (CDCl_3)	Экспериментальные данные ($\text{H}_2\text{O} / \text{CHCl}_3$)		
		<i>B. bifidum</i>	<i>E. coli</i>	<i>K2</i>
<i>PS2</i>	49,9 [Phosphine chalcogenides and ... , 2023]	-0,24 1,77*	49,28	0,71* 2,05* 53,26
<i>P3</i>	-7,1**	0,96* 0,76*	0,7* -7,15 30,67 42,42	н
<i>PO3</i>	27,49**	1,15* -12,49 -19,12 117	30,57	0,72* 2,0*
<i>PS3</i>	42,3**	0,95*	0,7* 43,13	н

Примечания: *K1* – отрицательный контроль по ФОС; *K2* – отрицательный контроль по микроорганизмам (питательная среда с ФОС без инокулята); н – сигналы фосфора не обнаружены; * – химический сдвиг, соответствующий фосфат-аниону; ** – собственные данные (ИрИХ СО РАН). Синий цвет маркирует значения химического сдвига в органической фазе. Полужирным шрифтом выделены значения δ_p неидентифицированных ФОС.

Таблица 3

Сопоставление значений химических сдвигов с фосфорсодержащими веществами

Компонент	Органическая фаза	Водная фаза
Фосфат-анион	н	0,66–0,76 0,95–1,15 1,77–2,05
<i>P1</i>	-1,86	-2,28
<i>PO1</i>	15,2	21,06–21,61
<i>PS1</i>	35,2	36,21–36,86
<i>P2</i>	-26,5	н
<i>PO2</i>	52,8	57,37–57,99
<i>PS2</i>	49,28–49,9	53,01–53,26
<i>P3</i>	-7,1 ... -7,15	н
<i>PO3</i>	27,49...30,67	н
<i>PS3</i>	42,3...43,13	н
<i>UPC₁</i>	-12,49...-12,61	н
<i>UPC₂</i>	117...117,3	н
<i>UPC₃</i>	45,69	56,81
<i>UPC₄</i>	н	-0,24
<i>UPC₅</i>	-19,12	н

Примечания: н – сигналы фосфора не обнаружены; синий цвет маркирует значения химического сдвига в органической фазе.

Сравнительный анализ представленных выше результатов выявил следующие закономерности:

1. В водной фазе всех культуральных жидкостей зарегистрированы сигналы, соответствующие фосфат-анионам минимум трёх типов (судя по диапазонам δ_p). Источниками сигналов могут быть компоненты питательной

среды и/или продукты трансформации ФОС как органической, так и неорганической природы.

2. Фосфинсульфиды 1 и 3 (см. табл. 2) проявляют наиболее выраженное ($p < 0,05$) и при этом разнонаправленное действие на динамику роста обоих микроорганизмов: *PS1* снижает скорость размножения популяций на 35–40 %, а *PS3* увеличивает её на 45–60 %. При этом сами ФОС, вероятнее всего, не метаболизируются, так как сигналы фосфорсодержащих интермедиатов не были обнаружены.

3. В присутствии фосфиноксидов средний титр бактерий снижался по сравнению с контролем, но эффект не достигал принятого уровня значимости ($p > 0,1$). Единственным исключением является *PO3*: в его присутствии наблюдалась отрицательная динамика размножения *B. bifidum*, уже через 24 ч происходило полное элиминирование клеток, но в среде регистрировались новые значения химических сдвигов δ_r . В среде с *PO2* возникал сигнал соответствующего сульфида (*PS2*). Вероятно, это указывает на биологически опосредованный процесс превращения оксида в сульфид, так как самопроизвольное протекание этой реакции без биологических посредников маловероятно.

4. Все фосфины химически лабильны и окисляются до соответствующих фосфиноксидов, по-видимому, абиотическим путём: в дополнительном эксперименте отслеживалась динамика окисления *P1* до *PO1*. Полное окисление фосфина до фосфиноксида зафиксировано как в культуральной жидкости *B. bifidum*, так и в контрольной среде уже через промежуток времени, соответствующий лаг-фазе роста бактерий. Вероятно, с быстрым накоплением *PO1* также связано замедление скорости роста бифидобактерий на среде с *P1*.

При культивировании *E. coli* на среде с *P3* фосфин окисляется до соответствующего оксида и сульфида. Накопление *PS3* в процессе культивирования может быть причиной достоверного увеличения (на 35 %) скорости роста популяции кишечной палочки.

5. На средах с *B. bifidum* появляются пять новых ЯМР-сигналов, некоторые из которых (например, *UPC5*), вероятно, принадлежат продуктам биотрансформации исходных соединений. В пользу этого предположения свидетельствуют следующие факты. Во-первых, эти сигналы не выявляются в контрольных средах (за исключением *UPC2*). Во-вторых, качественно и количественно неидентифицированные ФОС связаны с присутствием в средах фосфиноксидов, для которых дальнейшее самопроизвольное окисление (особенно С–Р-связи) в анаэробных условиях затруднено. В-третьих, некоторые органические фосфаты, гомологичные исследуемым фосфиноксидам, имеют значения δ_r , близкие к полученным в работе результатам. Например, δ_r для трифенилфосфата соответствует –17,3 м. д. [Kühl, 2008], что может указывать на способ деградации *PO3*: окисление С–Р-связей в фосфиноксиде до сложноэфирных связей с образованием продукта – фосфата *UPC5* (–19,12 м. д.).

Возможно, что фосфиноксиды *P1* и *P2* метаболизируются бифидобактериями аналогичным образом, но трипиридилфосфаты являются нестабильными соединениями и в водных растворах самопроизвольно распадаются последовательно до ди-, монопиридилфосфата и неорганического фосфата [The spontaneous hydrolysis..., 2013, Cu(II)-catalyzed hydrolysis..., 2018].

Однако сопоставить значения δ_p UPC с этими интермедиатами затруднительно, так как их химические сдвиги ^{31}P в базах данных и публикациях найти не удалось. Поэтому вопрос биотрансформации пиридилсодержащих фосфиноксидов остаётся дискуссионным и требует дополнительных исследований.

В общем виде возможные пути трансформации ФОС в присутствии *B. bifidum* представлены на рис. 3.

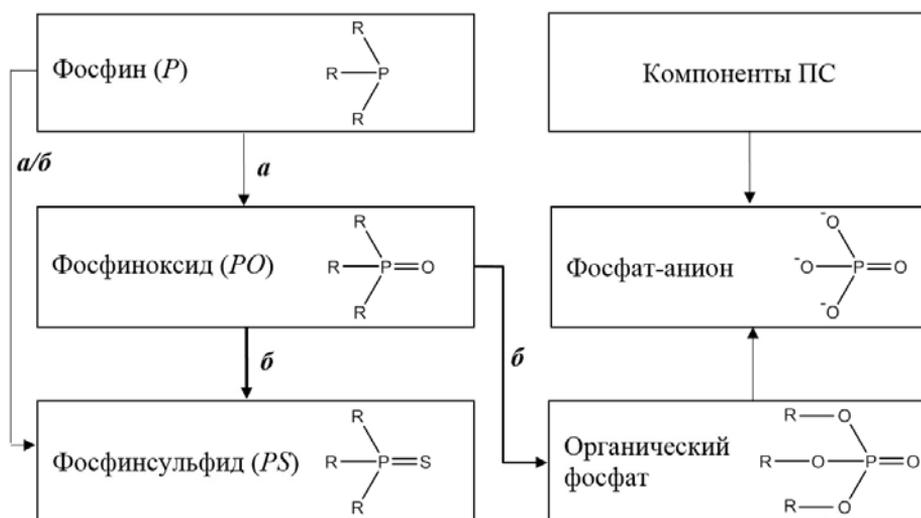


Рис. 3. Основные направления деградации ФОС при участии самопроизвольных (а) и биологически опосредованных (б) процессов

Активность *E. coli* по отношению к ФОС не выявлена, что может быть обусловлено видовыми особенностями бактерии либо меньшим числом экспериментальных серий.

Заключение

Таким образом, биологическая активность исследуемых соединений по отношению к двум представителям кишечной нормобиоты зависит как от класса соединений, так и от природы органического радикала. Фосфины достоверно не различались по степени влияния на бифидобактерии, среди фосфиноксидов биологической активностью обладал только арилсодержащий ФОС, а сульфиды в зависимости от природы радикала оказывали как стимулирующее, так и подавляющее действие на рост популяции.

В то же время, судя по результатам спектроскопии ЯМР ^{31}P , микроорганизмы (во всяком случае, бифидобактерии) способны модифицировать некоторые из изученных соединений. Теоретически трансформация органилфосфинов может идти либо путём воздействия на радикалы, либо быть опосредована влиянием на C–P-связь, либо возможна комбинация этих механизмов. Учитывая биологическую инертность этой связи, можно было ожидать преобладания процессов первого типа. Однако в процессе культивирования бы-

ли зарегистрированы сигналы, соответствующие органилфосфатам, т. е. симбиотические микроорганизмы действительно оказались способны осуществлять окисление фосфинов до фосфатов, которые, в свою очередь, могут разлагаться до более простых метаболитов при участии неспецифических фосфатаз. Недостатком такого механизма является то, что для его запуска необходимо предварительное окисление фосфинов до фосфиноксидов, которые являются наиболее токсичными производными. К тому же в анаэробных условиях, характерных для ЖКТ, самопроизвольное протекание этого процесса будет неэффективным, что может сопровождаться накоплением ксенобиотиков и усилением токсической нагрузки.

Разумеется, для получения более однозначных оценок существования и действия предложенных механизмов необходимы более детальные исследования с привлечением расширенного набора микроорганизмов, условий культивирования и стандартных образцов фосфорсодержащих соединений.

Список литературы

Биодеградация фосфорорганических загрязнителей почвенными бактериями: биохимические аспекты и нерешенные проблемы / А. В. Свиридов, Т. В. Шушкова, Д. О. Эпиктетов, С. В. Тарлачков, И. Т. Ермакова, А. А. Леонтьевский // Биотехнология. 2020. Т. 36, № 4. С. 126–135.

Биологический мониторинг природно-техногенных систем / Т. Я. Ашихмина, Н. М. Алалыкина, Л. И. Домрачева, И. Г. Широких, С. Ю. Огородникова. Сыктывкар : Коми НЦ УрО РАН, 2011. 387 с.

Antiviral and Antimicrobial Nucleoside Derivatives: Structural Features and Mechanisms of Action / A. A. Zenchenko, M. S. Drenichev, I. A. Il'icheva, S. N. Mikhailov // Mol. Biol. 2021. Vol. 55. P. 786–812. <https://doi.org/10.31857/S0026898421050104>

Bioremediation of organophosphorus pesticides in contaminated foodstuffs using probiotics / Z. Sarlak, K. Khosravi-Darani, M. Rouhi, F. Garavand, R. Mohammadi, M. Reza Sobhiyeh // Food Control. 2021. Vol. 126. 108006. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108006>

Brincidofovir: understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections / J. J. Alvarez-Cardona, L. K. Whited, R. F. Chemaly // Future Microbiol. 2020. Vol. 15, N 6. P. 389–400. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0288>

Cu(II)-catalyzed hydrolysis of tris-2-pyridyl phosphate assisted by sodium dodecyl sulfate micelles / E. H. Wanderlind, C. R. Bittencourt, A. M. Manfredi, A. P. Gerola, B. S. Souza, H. D. Fiedler, F. Nome // J. Phys. Org. Chem. 2018. Vol. 32, N 1. e3837. <https://doi.org/10.1002/poc.3837>

De Clercq E. Antiviral: past, present and future. Biochem. Pharmacol. 2013. Vol. 85. P. 727–744. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.011>

Development and clinical application of phosphorus-containing drugs / H. Yu, H. Yang, E. Shi, W. Tang // Med. Drug Discov. 2020. Vol. 8. P. 100063. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100063>

Expedient one-pot organometallics-free synthesis of tris(2-pyridyl)phosphine from 2-bromopyridine and elemental phosphorus / B. A. Trofimov, A. V. Artem'ev, S. F. Malysheva, N. K. Gusarova, N. A. Belogorlova, A. O. Korocheva, Y. V. Gatilov, V. I. Mamatyuk // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53, N 19. P. 2424–2427. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.03.004>

Gusarova N. K., Trofimov B. A. Organophosphorus chemistry based on elemental phosphorus: advances and horizons. Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89, N 2. P. 225–249. <https://doi.org/10.1070/rcr4903>

Gut microbiota and neurological effects of glyphosate / L. Rueda-Ruzafa, F. Cruz, P. Roman, D. Cardona // NeuroToxicol. 2019. Vol. 75. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.006>

Impact of pesticide monocrotophos on microbial populations and histology of intestine in the Indian earthworm *Lampito mauritii* (Kinberg) / V. Kavitha, R. Anandhan, N. S. Alharbi, S. Kadai-

kunnan, J. M. Khaled, T. N. Almanaa, M. Govindarajan // *Microbial Pathogenesis*. 2020. Vol. 139. P. 103893. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103893>

Kafarski P. Phosphonates: Their Natural Occurrence and Physiological Role // *Contemporary Topics about Phosphorus in Biology and Materials*. IntechOpen, 2020. P. 1–19. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80727>

Kühl O. Phosphorus-31 NMR Spectroscopy: A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist. Springer, 2008. 132 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-79118-8>

Malysheva S. F., Kuimov V. A., Arbuzova S. N. Elemental Phosphorus in the Synthesis of Organophosphorus Compounds: The Recent Advances (A Review). *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. Vol. 93, N 1, P. S238–S255. <https://doi.org/10.1134/S1070363223140293>

Microbial Detoxification of Residual Pesticides in Fermented Foods: Current Status and Prospects / N. Armenova, L. Tsigoriyna, A. Arsov, K. Petrov, P. Petrova // *Foods*. 2023. Vol. 12, N 6. P. 1163. <https://doi.org/10.3390/foods12061163>

Microbiota and organophosphates / P. Roman, D. Cardona, L. Sempere, F. Carvajal // *Neuro-Toxicol.* 2019. Vol. 75. P. 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.09.013>

Mitkovska V., Chassovnikarova T. Chlorpyrifos levels within permitted limits induce nuclear abnormalities and DNA damage in the erythrocytes of the common carp. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2020. Vol. 27. P. 7166–7176. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07408-9>

Molecular and crystal structures of tris(3-methylphenyl)phosphine and its chalcogenides / I. V. Sterkhova, V. I. Smirnov, S. F. Malysheva, V. A. Kuimov, N. A. Belogorlova // *J. Mol. Struct.* 2019. Vol. 1197. P. 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.094>

Myers J. A., Curtis B. S., Curtis W. R. Improving accuracy of cell and chromophore concentration measurements using optical density // *BMC Biophys.* 2013. Vol. 6, N 4. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/2046-1682-6-4>

Over 40 Years of Fosmidomycin Drug Research: A Comprehensive Review and Future Opportunities / T. Knak, M. A. Abdullaziz, S. Höfmann, L. A. Alves Avelar, S. Klein, M. Martin, M. Fischer, N. Tanaka, T. Kurz // *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15. P. 1553. <https://doi.org/10.3390/ph15121553>

Phosphine chalcogenides and their derivatives from red phosphorus and functionalized pyridines, imidazoles, pyrazoles and their antimicrobial and cytostatic activity / S. Malysheva, V. Kuimov, L. Belovezhets, N. Belogorlova, M. Borovskaya, G. Borovskii // *Bioorg. Chem.* 2023. Vol. 132. P. 106363. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106363>

Reddy G. V. S., Bontha R. R., Yoon J.-Y. Interaction of 2-Hydroxyquinoxaline (2-HQ) on Soil Enzymes and Its Degradation: A Review // *J. People Plants Environ.* 2020. Vol. 23, N. 4. P. 399–410. <https://doi.org/10.11628/ksppe.2020.23.4.399>

Rodríguez-Gascón A., Canut-Blasco A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of Fosfomycin. *Rev. Esp. Quimioter.* 2019. Vol. 32, N 1. P. 19–24.

Sosthène P.-M., Ch.-J. Li. From rocks to bioactive compounds: a journey through the global P(V) organophosphorus industry and its sustainability. *Royal Soc. Chem.* 2023. Vol. 1. P. 11–37. <https://doi.org/10.1039/D2SU00015F>

Superbase-Assisted Selective Synthesis of Triarylphosphines from Aryl Halides and Red Phosphorus: Three Consecutive Different SNAr Reactions in One Pot / S. F. Malysheva, V. A. Kuimov, N. A. Belogorlova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *J. Org. Chem.* 2019. N. 36. P. 6240–6245. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901005>

Synthesis of Unnatural Phosphonosugar Analogues / B. Dayde, C. Pierra, G. Gosselin, D. Surleraux, A. T. Ilagouma, C. Laborde, J.-L. Pirat // *Eur. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 2014, N 6. P. 1333–1337. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301543>

The spontaneous hydrolysis of 2-pyridyl phosphate is a good model for the special mechanism for the hydrolysis of phosphate monoester monoanions / M. Medeiros, A. M. Manfredi, A. J. Kirby, F. Nome // *J. Phys. Organ. Chem.* 2013. Vol. 26, N 12. P. 1044–1047. <https://doi.org/10.1002/poc.3165>

Toxicity of organophosphate pesticide on soil microorganism: risk assessments strategies / D. K. Jaiswal, R. Krishna, S. Singh, T. Belwal, J. P. Verma, J. Yadav // *Emerging trends in plant pathology*. Murphy & Moore Publ., 2021. P. 257–295. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-6275-4>

References

- Sviridov A.V., Shushkova T.V., Epiktetov D.O., Tarlachkov S.V., Ermakova I.T., Leont'evskii A.A. Biodegradatsiya fosfororganicheskikh zagryaznitelei pochvennyimi bakteriyami: biokhimicheskie aspekty i nereshennye problemy [Biodegradation of organophosphorus pollutants by soil bacteria: biochemical aspects and unresolved problems]. *Biotehnologiya*, 2020, vol. 36, no. 4, pp. 126-135. (in Russian)
- Ashikhmina T.Ya., Alalykina N.M., Domracheva L.I. Shirokikh I.G., Ogorodnikova S.Yu. *Biologicheskii monitoring prirodno-tekhnogennykh sistem* [Biological monitoring of natural and man-made systems]. Syktyvkar, Komi SC UrB RAS, 2011, 387 pp. (in Russian)
- Zenchenko A.A., Drenichev M.S., Il'icheva I.A., Mikhailov S.N. Antiviral and Antimicrobial Nucleoside Derivatives: Structural Features and Mechanisms of Action. *Mol. Biol.*, 2021, vol. 55, pp. 786-812. <https://doi.org/10.31857/S0026898421050104>
- Sarlak Z., Khosravi-Darani K., Rouhi M., Garavand F., Mohammadi R., Reza Sobhiyeh M. Bioremediation of organophosphorus pesticides in contaminated foodstuffs using probiotics. *Food Control*, 2021, vol. 126, 108006. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108006>
- Alvarez-Cardona J.J., Whited L.K., Chemaly R.F. Brincidofovir: understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections. *Future Microbiol.*, 2020, vol. 15, no. 6, pp. 389-400. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0288>
- Wanderlind E.H., Bittencourt C.R., Manfredi A.M., Gerola A.P., Souza B.S., Fiedler H.D., Nome F. Cu(II)-catalyzed hydrolysis of tris-2-pyridyl phosphate assisted by sodium dodecyl sulfate micelles. *J. Phys. Org. Chem.*, 2018, vol. 32, no.1, e3837. <https://doi.org/10.1002/poc.3837>
- De Clercq E. Antiviral: past, present and future. *Biochem. Pharmacol.*, 2013, vol. 85, pp. 727-744. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.011>
- Yu H., Yang H., Shi E., Tang W. Development and clinical application of phosphorus-containing drugs. *Med. Drug Discov.*, 2020, vol. 8, p. 100063. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100063>
- Trofimov B.A., Artem'ev A.V., Malysheva S.F., Gusarova N.K., Belogorlova N.A., Korocheva A.O., Gatilov Y.V., Mamatyuk V.I. Expedient one-pot organometallics-free synthesis of tris(2-pyridyl)phosphine from 2-bromopyridine and elemental phosphorus. *Tetrahedron Lett.*, 2012, vol. 53, no. 19, pp. 2424-2427. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.03.004>
- Gusarova N.K., Trofimov B.A. Organophosphorus chemistry based on elemental phosphorus: advances and horizons. *Russ. Chem. Rev.*, 2020, vol. 89, no. 2, pp. 225-249. <https://doi.org/10.1070/rcr4903>
- Rueda-Ruzafa L., Cruz F., Roman P., Cardona D. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate. *NeuroToxicol.*, 2019, vol. 75, pp. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.006>
- Kavitha V., Anandhan R., Alharbi N.S., Kadaikunnan S., Khaled J.M., Almana T.N., Govindarajan M. Impact of pesticide monocrotophos on microbial populations and histology of intestine in the Indian earthworm *Lampito mauritii* (Kinberg). *Microbial Pathogenesis*, 2020, vol. 139, p. 103893. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103893>
- Kafarski P. Phosphonates: Their Natural Occurrence and Physiological Role. *Contemporary Topics about Phosphorus in Biology and Materials*. IntechOpen, 2020, pp. 1-19. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80727>
- Kühl O. *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy: A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*. Springer, 2008, 132 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-79118-8>
- Malysheva S.F., Kuimov V.A., Arbuzova S.N. Elemental Phosphorus in the Synthesis of Organophosphorus Compounds: The Recent Advances (A Review). *Russ. J. Gen. Chem.*, 2023, vol. 93, no. 1, pp. S238-S255. <https://doi.org/10.1134/S1070363223140293>
- Armenova N., Tsigoriyna L., Arsov A., Petrov K., Petrova P. Microbial Detoxification of Residual Pesticides in Fermented Foods: Current Status and Prospects. *Foods*, 2023, vol. 12, no. 6, p. 1163. <https://doi.org/10.3390/foods12061163>
- Roman P., Cardona D., Sempere L., Carvajal F. Microbiota and organophosphates. *NeuroToxicol.*, 2019, vol. 75, pp. 200-208. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.09.013>
- Mitkovska V., Chassovnikarova T. Chlorpyrifos levels within permitted limits induce nuclear abnormalities and DNA damage in the erythrocytes of the common carp. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2020, vol. 27, pp. 7166-7176. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07408-9>
- Sterkhova I.V., Smirnov V.I., Malysheva S.F., Kuimov V.A., Belogorlova N.A. Molecular and crystal structures of tris(3-methylphenyl)phosphine and its chalcogenides. *J. Mol. Struct.*, 2019, vol. 1197, pp. 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.094>

Myers J.A., Curtis B.S., Curtis W.R. Improving accuracy of cell and chromophore concentration measurements using optical density. *BMC Biophys.*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 1-15. <https://doi.org/10.1186/2046-1682-6-4>

Knak T., Abdullaziz M.A., Höfmann S., Alves Avelar L.A., Klein S., Martin M., Fischer M., Tanaka N., Kurz T. Over 40 Years of Fosmidomycin Drug Research: A Comprehensive Review and Future Opportunities. *Pharmaceuticals*, 2022, vol. 15, pp. 1553. <https://doi.org/10.3390/ph15121553>

Malysheva S., Kuimov V., Belovezhets L., Belogorlova N., Borovskaya M., Borovskii G. Phosphine chalcogenides and their derivatives from red phosphorus and functionalized pyridines, imidazoles, pyrazoles and their antimicrobial and cytostatic activity. *Bioorg. Chem.*, 2023, vol. 132, p. 106363. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106363>

Reddy G. V. S., Bontha R. R., Yoon J.-Y. Interaction of 2-Hydroxyquinoxaline (2-HQ) on Soil Enzymes and Its Degradation: A Review. *J. People Plants Environ.*, 2020, vol. 23, no. 4, pp. 399-410. <https://doi.org/10.11628/ksppe.2020.23.4.399>

Rodríguez-Gascón A., Canut-Blasco A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of Fosfomycin. *Rev. Esp. Quimioter.*, 2019, vol. 32, no. 1, pp. 19-24.

Sosthène P.-M., Ch.-J. Li. From rocks to bioactive compounds: a journey through the global P(V) organophosphorus industry and its sustainability. *Royal Soc. Chem.*, 2023, vol. 1, pp. 11-37. <https://doi.org/10.1039/D2SU00015F>

Malysheva S.F., Kuimov V.A., Belogorlova N.A., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. Superbase-Assisted Selective Synthesis of Triarylphosphines from Aryl Halides and Red Phosphorus: Three Consecutive Different SNAr Reactions in One Pot. *J. Org. Chem.*, 2019, no. 36, pp. 6240-6245. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901005>

Dayde B., Pierra C., Gosselin G., Surleraux D., Ilagouma A.T., Laborde C., Pirat J.-L. Synthesis of Unnatural Phosphonosugar Analogues. *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, vol. 2014, no. 6, pp. 1333-1337. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301543>

Medeiros M., Manfredi A.M., Kirby A.J., Nome F. The spontaneous hydrolysis of 2-pyridyl phosphate is a good model for the special mechanism for the hydrolysis of phosphate monoester monoanions. *J. Phys. Organ. Chem.*, 2013, vol. 26, no. 12, pp. 1044-1047. <https://doi.org/10.1002/poc.3165>

Jaiswal D.K., Krishna R., Singh S., Belwal T., Verma J.P., Yadav J. Toxicity of organophosphate pesticide on soil microorganism: risk assessments strategies. *Emerging trends in plant pathology*. Murphy & Moore Publ., 2021, pp. 257-295. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-6275-4>

Сведения об авторах

Пеньдюхова Анна Сергеевна

магистрант

Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: annapend@yandex.ru

Драница Ирина Сергеевна

магистрант

Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: dranita.irina@mail.com

Михайленко Валентина Львовна

кандидат химических наук, доцент

Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: mival63@gmail.com

Information about the authors

Pendyukhova Anna Sergeevna

Undegraduate

Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
e-mail: annapend@yandex.ru

Dranitsa Irina Sergeevna

Undegraduate

Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
e-mail: dranita.irina@mail.com

Mikhailenko Valentina Lvovna

Candidate of Sciences (Chemistry),

Associate Professor
Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
e-mail: mival63@gmail.com

Приставка Алексей Александрович
кандидат биологических наук, доцент
Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: pristavk@gmail.com

Верхотурова Светлана Ильясовна
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН
Россия, 664033, г. Иркутск,
ул. Фаворского, 1
e-mail: verkhoturova@iriioch.irk.ru

Белогоролова Наталья Алексеевна
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН
Россия, 664033, г. Иркутск,
ул. Фаворского, 1
e-mail: belogorlova@iriioch.irk.ru

Арбузова Светлана Николаевна
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского
Россия, 664033, г. Иркутск,
ул. Фаворского 1,
e-mail: arbuzova@iriioch.irk.ru

Юринова Галина Валерьевна
кандидат биологических наук, доцент
Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: yurinova@yandex.ru

Саловарова Валентина Петровна
доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой
Иркутский государственный университет
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: vsalovarova@gmail.com

Pristavka Aleksey Alexandrovich
Candidate of Sciences (Biology),
Associate Professor
Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
e-mail: pristavk@gmail.com

Verkhoturova Svetlana Ilyasovna
Candidate of Sciences (Chemistry),
Senior Research Scientist
A. E. Favorsky Irkutsk Institute
of Chemistry SB RAS
1, Favorsky st., Irkutsk, 664033,
Russian Federation
e-mail: verkhoturova@iriioch.irk.ru

Belogorlova Natalia Alekseevna
Candidate of Sciences (Chemistry),
Senior Research Scientist
A. E. Favorsky Irkutsk Institute
of Chemistry SB RAS
1, Favorsky st., Irkutsk, 664033,
Russian Federation
e-mail: belogorlova@iriioch.irk.ru

Arbuzova Svetlana Nikolaevna
Candidate of Sciences (Chemistry),
Senior Research Scientist
A. E. Favorsky Irkutsk Institute
of Chemistry SB RAS
1, Favorsky st., Irkutsk, 664033,
Russian Federation
e-mail: arbuzova@iriioch.irk.ru

Yurinova Galina Valerievna
Candidate of Sciences (Biology),
Associate Professor
Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
e-mail: yurinova@yandex.ru

Salovarova Valentina Petrovna
Doctor of Sciences (Biology), Professor,
Head of Department
Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
e-mail: vsalovarova@gmail.com