



Источники химической опасности. Опасные химические вещества

УДК 547.1:615.099.092

DOI: 10.25514/CHS.2023.1.24004

**Химико-токсикологическая характеристика
фосфорорганических соединений**

С. Д. Ширяев^{✉1}, А. В. Лобанов¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский педагогический государственный университет», Москва, Россия, e-mail: shiryaev_ser@mail.ru

Поступила в редакцию: 03.04.2023 г.; после доработки: 25.05.2023 г.; принята в печать: 29.05.2023 г.

Аннотация – В настоящей статье представлен обзор фосфорорганических соединений (ФОС), нашедших в различные исторические периоды совершенно разное применение: от лекарственных препаратов, антипиренов и катализаторов до пестицидов. Отдельно отмечаются механизмы их токсического воздействия на организм человека, а также описываются применяемые в медицинской практике эффективные комплексы мер по оказанию помощи гражданам, организм которых подвержен воздействию ФОС.

Ключевые слова: фосфорорганические соединения, токсикология, деструкция, интоксикация

Chemical hazard sources. Hazardous chemical substances

UDC 547.1:615.099.092

DOI: 10.25514/CHS.2023.1.24004

**Chemical-toxicological characteristics of organophosphorus
compounds**

Sergey D. Shiryayev^{✉1}, and Anton V. Lobanov¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Pedagogical University", Moscow, Russia, e-mail: shiryaev_ser@mail.ru

Received: April 3, 2023; Revised: May 25, 2023; Accepted: May 29, 2023

Abstract – This article provides an overview of organophosphorus compounds (OPs), which have found completely different uses in different historical periods: from drugs, fire retardants and catalysts to pesticides. Separately, the mechanisms of their toxic effects on the human body are noted, and effective sets of measures used in medical practice to provide assistance to citizens whose bodies are exposed to OPs are described.

Keywords: organophosphorus compounds, toxicology, destruction, intoxication

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день фосфорорганические соединения (ФОС) имеют широкий спектр применения. Их широко применяют в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, используемых для уничтожения вредных для растений организмов, а именно инсектицидов, направленных на уничтожение вредных для фитокультуры насекомых. Токсичность фосфорорганических соединений систематически исследовалась с начала прошлого столетия. Сегодня ряд химических синтезов осуществляют с использованием катализаторов на основе ФОС. Более того, разработаны ФОС-антипирены – вещества, на основе соединений фосфора, способные обеспечивать огнезащиту. Также были попытки использовать некоторые ФОС в медицинской практике.

Отдельно отметим, что существуют и нативные (природные) фосфорсодержащие соединения: нуклеотиды как эфиры ортофосфорной кислоты и нуклеозидов и состоящие из них нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК). Наличие в этих структурах фосфора было доказано еще в конце XIX века, а их окончательное строение установлено в 1953 г. [1].

При этом на основании вышесказанного, очевидно, что токсичность фосфорорганических соединений различна: они могут быть безопасны для человека (к примеру, нативные соединения) или, наоборот, сверхтоксичными (например, пестициды) [2].

В связи с этим возникает необходимость защиты организма человека от воздействия токсичных ФОС, а также разработка эффективного комплекса мер для работников здравоохранения по оказанию медицинской помощи гражданам, организм которых подвержен воздействию концентраций ФОС, детерминирующих острое патологическое состояние, в целях снижения ущерба здоровью и вероятности смерти пациента.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ФОС

Фосфорорганические соединения – это соединения, в структуре которых имеются связи углерод-фосфор. Следует отметить, что некоторые соединения, в которых атом фосфора связан с атомом углерода через атом кислорода, условно зачастую также относят к ФОС (например, нуклеотиды).

Историческим стартом изучения фосфорорганических соединений можно считать конец XIX – начало XX века, когда А. Михаэлис открыл путь синтеза органических фосфонатов $((RO)_2(R^1)P=O)$ из органических эфиров фосфористой кислоты $((RO)_3P)$, получаемых при взаимодействии PCl_3 с молекулами спирта, и алкилгалогенидов [3], а российский химик А.Е. Арбузов подробно исследовал механизм данной реакции [4, 5] (рис. 1):

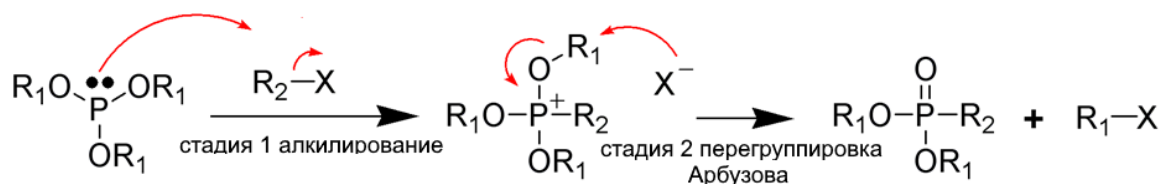


Рис. 1. Механизм перегруппировки Арбузова

Fig. 1. Arbuzov rearrangement mechanism

Новые соединения активно изучались. Их пробовали использовать в полимерной промышленности, но главное применение они нашли в борьбе с сельскохозяйственными вредителями, так как практически сразу было выявлено их негативное нервно-паралитическое воздействие на различные живые организмы. ФОС в качестве пестицидов пришли на смену еще более токсичным и низкоэкологичным хлорорганическим соединениям, таким как ДДТ (1,1,1-трихлор-2,2-бис(4-хлорфенил)этан), гексахлоран (1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексан) и т.д.

В разных лабораториях шла работа по получению новых веществ, заключающаяся в исследовании их отравляющего воздействия. Такие работы привели к синтезу соединений, опасных не только для беспозвоночных вредителей, но и поражающих организм человека. В 1936 г. немецкий химик Герхард Шрадер синтезировал одно из очень токсичных фосфорсодержащих веществ – табун (рис. 2), значение LD_{50} (средняя доза вещества, вызывающая гибель половины состава испытываемой группы) которого при попадании на кожу 50 – 70 мг/кг.

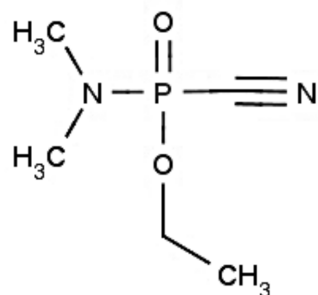


Рис. 2. Структурная формула амидоцианфосфата (табун)

Fig. 2. Chemical structure of Tabun

В последующие годы синтез ФОС различного строения продолжался и в скором времени были получены и охарактеризованы новые и еще более токсичные, чем табун, соединения: зарин (LD_{50} = 24 мг/кг при попадании на кожу), зоман (LD_{50} = 2 мг/кг при попадании на кожу), циклозарин (LD_{50} = 0,4 мг/кг при попадании на кожу) (рис. 3) [6]:

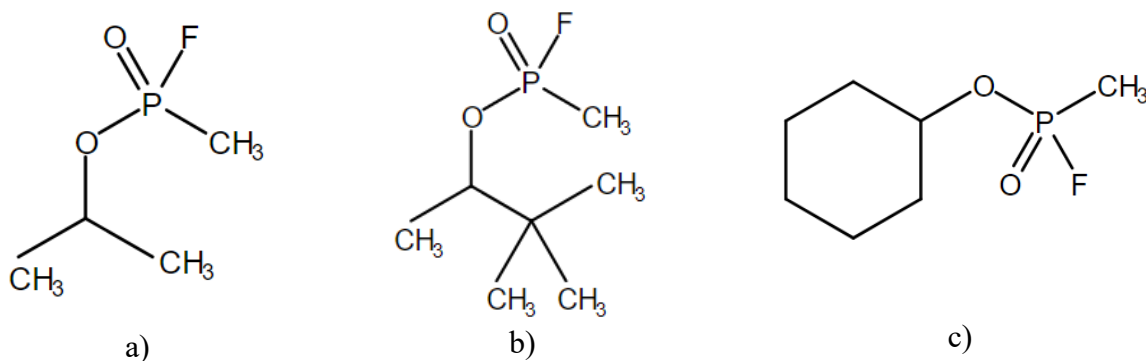


Рис. 3. Структурные формулы фторфосфонатов а) – зарина, б) – зомана и в) – циклозарина

Fig. 3. Structural formulas of Sarin, Soman, and Cyclosarin fluorophosphonates

Далее синтетическая химия фосфорорганических соединений активно развивалась в СССР, США, Великобритании и Швеции. В 1954 г. британская компания Imperial Chemical Industries (ICI) выпустила новый препарат, отлично зарекомендовавший себя в качестве инсектицида и акарицида (вещества, уничтожающего вредоносных клещей), который получил название «Амитон» (рис. 4). Практически сразу после поступления в продажу вещество было отозвано, так как быстро стало понятным его токсическое воздействие на хордовых животных и человека.

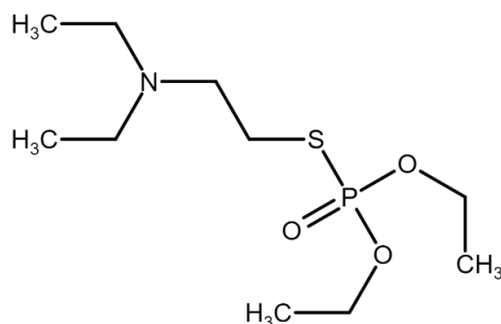


Рис. 4. Структурная формула «Амитона».

Fig. 4. Structural formula of “Amiton”.

ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ФОС

В связи с вступлением в силу Конвенции о запрещении химического оружия (КЗХО) в 1997 г. странам-участницам (в число которых входит Российская Федерация) было предписано уничтожить имеющиеся запасы отравляющих веществ, в том числе на основе нервно-паралитического действия, к которым были отнесены и ФОС.

Эффективным способом химической деструкции молекулы фосфорорганического соединения является ее щелочной гидролиз. При этом разрушаются связи P–S и P–O (рис. 5):

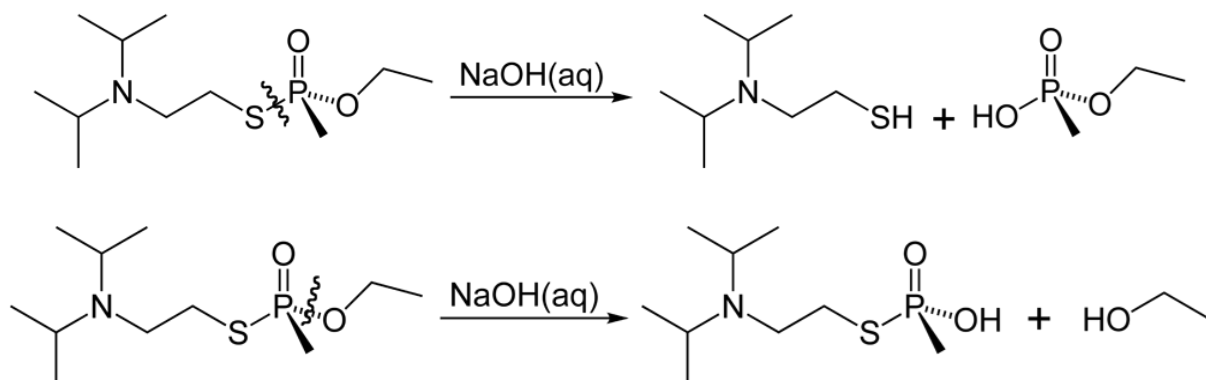


Рис. 5. Деструкция P–S- и P–O-связей при щелочном гидролизе ФОС

Fig. 5. Destruction of P–S and P–O bonds during sodium hydroxide of OPC

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ФОС

На сегодняшний день известно семь групп фосфорорганических соединений (включающих соединения, в которых атом фосфора связан с атомом углерода через атом кислорода).

Фосфины – простейшие представители фосфорорганических соединений. Они являются производными неорганического фосфина и имеют общую формулу R_3P . Наиболее распространенным представителем данной группы является трифенилфосфин (Ph_3P) (рис. 6):

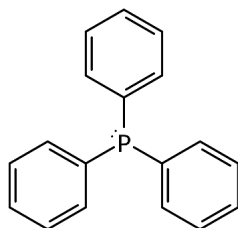


Рис. 6. Структурная формула трифенилфосфина

Fig. 6. Structural formula of triphenylphosphine

Фосфонистые кислоты – таутомеры $R(H)(OH)P=O \leftrightarrow R-P(OH)_2$. Активно применяются в качестве пестицидов.

Фосфоновые кислоты – соединения с общей формулой $R(OH)_2P=O$, являются производными фосфористой кислоты ($H_2(HPO_3)$). Широко применяются в промышленности: от производства вин, ингибиторов коррозии металлов и нефтепереработки до ядохимикатов.

Фосфонаты – сложные эфиры фосфоновых кислот со структурой, представленной на рисунке 7, где $R^1, R^2 = Alk, Ar, H$; $R^3 = Alk, Ar$:

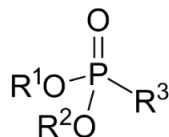


Рис. 7. Общая структурная формула фосфонатов

Fig. 7. General structural formula of phosphonates

Фосфиновые кислоты – соединения с общей формулой $R_2(OH)P=O$, являются производными фосфорноватистой кислоты $H(H_2PO_2)$. Чаще всего применяются в органическом синтезе.

Нуклеотиды – сложные эфиры ортофосфорной кислоты и нуклеозидов.

Нуклеиновые кислоты – полинуклеотиды (большое число связанных между собой нуклеотидов).

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОС

В подавляющем большинстве случаев полученные промышленным путем фосфорорганические соединения являются нервно-паралитическими отравляющими веществами (ядами). Общая структурная формула нервно-паралитических ядов представлена на рисунке 8, где $R = Alk, OAlk$; $R_1 = Alk$,

OAlk, SH, NR₂; X = F, CN, ацилоксизаместитель; Alk(Alk₁)N-CH₂-CH₂-S; O₂N-Ph-O:

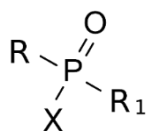


Рис. 8. Общая структурная формула нервно-паралитических ядов.

Fig. 8. General structural formula of nerve poisons.

МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Отравление ФОС осуществляется при попадании данных веществ на кожу, ингаляционно, перорально, инъекционно. Основным фактором патогенеза отравления ФОС является блокирование фермента ацетилхолинэстеразы, детерминирующего разрушение ацетилхолина (АЦХ) – медиатора нервно-мышечных синапсов. Гидролиз АЦХ в здоровом организме необходим для прекращения совершения мышечным волокном механического движения, возвращения в состояние покоя и осуществляется постоянно. При отравлении ацетильная группа фермента фосфорилируется. Ацетилхолин перестает разрушаться, в связи с чем длительное избыточное возбуждение органов и тканей приводит их параличу [7].

Доказаны и другие (нехолинэстеразные) пути воздействия ФОС на организм человека. Подобно ацетилхолинэстеразе ФОС могут фосфорилировать другие белки, обуславливая нейротоксическое и аллергенное воздействие [8]. Отметим, что при достаточных концентрациях ФОС способны ингибировать действие кислой (фосфомоноэстеразы) и щелочной (ЩФ) фосфатаз, что препятствует обезвреживанию токсинов в организме (детоксикации).

Болевой эффект, вызванный отравлением ФОС, обуславливается чрезмерным увеличением концентрации серотонина в тканях головного мозга [9].

Чаще всего нехолинэстеразный путь воздействия осуществляется, когда ФОС обладает невысокой токсичностью, что характерно, например, для дихлофоса (рис. 9):

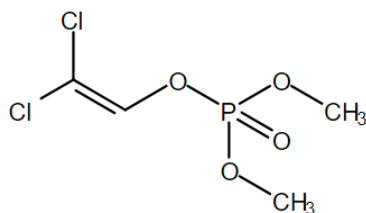


Рис. 9. Структурная формула дихлофоса.

Fig. 9. Structural formula of dichlorvos.

Еще один эффект воздействия ФОС является хроническим и называется фосфорорганической отсроченной полинейропатией, которая характеризуется атаксией и параличом, признаки которых появляются через 2 – 3 недели после воздействия ФОС [10].

Помимо ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы, ФОС способны ингибировать ферменты серингидролазы, такие как, например, молекулы тромбина, что будет непосредственно влиять на функциональность иммунной системы [11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОТРАВЛЕНИЯ ФОС

В связи с тем, что при отравлении ФОС в организме накапливается ацетилхолин (АЦХ), важнейшим клиническим признаком воздействия на организм человека нервно-паралитических веществ является повышенная, нецелесообразная возбудимость различных органов: мышечной ткани, нервных клеток, повышенной секреции желез (желез желудка, слюнных, слезных и потовых желез) [7].

Оценить степень тяжести отравления человека ФОС можно по активности ацетилхолинэстеразы. По данному критерию выделяют три степени тяжести отравления ФОС: легкую, среднюю и тяжелую [7].

При легкой степени поражения организма ФОС (ацетилхолинэстераза снижает активность на 30 – 50% от первоначальных значений) понижается острота зрения и глазное давление, сужаются зрачки, повышается слезотечение. Часто возникает одышка, тошнота, спазм кишечника, может возникать непродолжительный лейкоцитоз [8].

При средней степени поражения организма ФОС (ацетилхолинэстераза снижает активность на 50 – 70 % от первоначальных значений) наблюдаются приступы удушья, повышается артериальное давление, наступает рвота, диарея, резко сужаются зрачки, наблюдается сильный лейкоцитоз, могут возникать подергивания мышц [8].

При тяжелой степени поражения организма ФОС (ацетилхолинэстераза снижает активность на 70 – 80 % от первоначальных значений) выявляется сильное нарушение дыхания, вызывающее асфиксию. Наступает кома, после чего смерть, вызванная асфиксией или остановкой сердца вследствие угнетения сосудодвигательной активности [8].

ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС

В первую очередь требуется остановить поступление ФОС в организм. Если яд попадает ингаляционно через дыхательные пути, то на пострадавшего надевают противогаз. При трансдермальном воздействии пораженные участки кожи промываются щелочными растворами.

Проводится промывание желудка (10 – 15 л холодной воды) и кишечника пациента [7]. В случае необходимости также очищается кровь пациента от продуктов распада токсических веществ с помощью гемодиализа или гемосорбции.

Разработана также антидотная терапия в отношении ФОС. Воздействие комплекса препаратов направлено, во-первых, на блокирование холинергических синапсов и ингибирование АЦХ (использование холинолитиков). Распространенным холинолитиком является атропин (рис. 10) [7]:

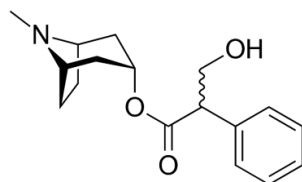


Рис. 10. Структурная формула атропина

Fig. 10. Structural formula of atropine

Во-вторых, действие препаратов может быть нацелено на нормализацию ферментативных функций ацетилхолинэстеразы (так называемые реактиваторы ацетилхолинэстеразы). В качестве таких препаратов активно применяются производные оксимов (изонитрозосоединений), содержащие функциональные группы $=N-OH$, например, бромид тримедоксима (рис. 11). Эти соединения за счет высокой нуклеофильности атома азота в оксимной группировке способны дефосфорилировать ацетилхолинэстеразу, образуя ковалентную связь с атомом фосфора ФОС [7].

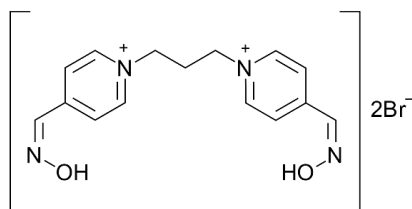


Рис. 11. Структурная формула бромид тримедоксима

Fig. 11. Structural formula of trimedoxime bromide

Проведенные исследования также показывают, что детоксикация ФОС может происходить в условиях *in vivo* [12]. После всасывания в организме ФОС претерпевает множество реакций биотрансформации. Метаболическая детоксикация ФОС в основном осуществляется путем расщепления одной из связей фосфора, который обычно образует отрицательно заряженную молекулу. Этот отрицательный заряд фосфора не позволяет ФОС быть активным в качестве антихолинэстеразного агента. Метаболиты, образующиеся в реакциях детоксикации, являются гораздо менее сильными антихолинэстеразными агентами. Они также водорастворимы, что позволяет быстро вывести их с мочой. Ацильный радикал или уходящая группа обычно содержат гидроксильную, амино- или тиоловую группу, которые легко подвергаются реакциям конъюгации и быстрому выведению [12].

В молекуле ФОС могут расщепляться два типа связей: ангидридные ($P=O$, $P=S$ или $P-F$) и алкилэфирные связи. В этих процессах очень важную роль играют гидролитические ферменты, а также механизмы переноса определенных функциональных групп из молекулы ФОС на эндогенные субстраты (например, глутатион), что приводит к детоксикации этих соединений. Кроме того, для некоторых ФОС может иметь большое значение биотрансформация функциональных групп, не связанных напрямую с фосфором, таких как карбоксиэфирные, карбоксиламидные и нитрогруппы, [12].

Детоксикация или деградация является наиболее важной реакцией метаболизма ФОС в организме. Одно из важнейших доказательств значимости реакций детоксикации ФОС в организме было дано Фоннумом и Стерри [13], которые сообщили, что только 5% ЛД₅₀ зомана у крыс или около 5 мкг/кг вступает в реакцию с АХЭ, вызывая острые токсические эффекты, а остальные 95% подвергаются различным реакциям биотрансформации. Однако биотрансформация ФОС может привести и к образованию крайне токсичных метаболитов. Даже если количество метаболитов, образующихся в этих реакциях, невелико, оно может быть очень значительным с токсикологической точки зрения.

ФОС В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Отдельно стоит отметить, что некоторые фосфорорганические соединения представляют потенциальный интерес и перспективу для применения в медицине.

К примеру, синтезируемый из изопропилового спирта (схема синтеза представлена на рис. 12) и чрезвычайно токсичный диизопропилфторфосфат (ДФФ) пробовали использовать при лечении глаукомы в качестве миотика, вызывающего сокращение сфинктера зрачка.

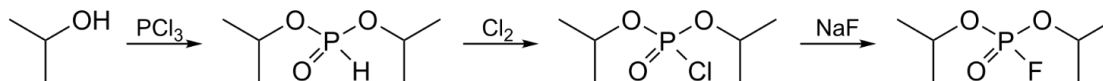


Рис. 12. Схема синтеза ДФФ

Fig. 12. Scheme of DFP synthesis

Отметим, что в настоящее время применение данного соединения в медицинской практике в Российской Федерации запрещено.

Хлорофос (рис. 13) рассматривался в качестве лекарственного препарата при лечении шистосомоза – тропического заболевания, вызванного паразитами *Schistosoma haematobium* [9], а в настоящее время используется как препарат для борьбы с кожным оводом крупного рогатого скота.

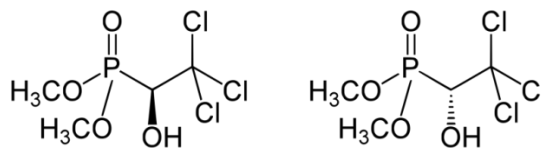


Рис. 13. Структурная формула хлорофоса (двух оптических изомеров)

Fig. 13. Structural formula of chlorophos (two optical isomers)

Фосфорорганические соединения, содержащие пиперазиновый цикл, показали активность против грибковых инфекций, вызванных *Colletotrichum falcatum*, *Fusarium oxysporum* и *Curvularia pallescens* [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день патогенез отравления фосфорорганическими соединениями на организм человека изучен в достаточной степени.

Разработаны меры по защите организма человека от воздействия ФОС, а также найден эффективный комплекс мер по оказанию медицинской помощи гражданам, организм которых подвержен воздействию ФОС, детерминирующих острое патологическое состояние, в целях снижения ущерба здоровью и вероятности смерти пациента.

Также были сделаны попытки использования ФОС в медицинской практике, но из-за высокой токсичности этих веществ их применение в данной отрасли в большинстве случаев исключено.

Работа выполнена в рамках проекта «Исследование проблем утилизации отходов природного происхождения в целях практического использования полученных продуктов» (122122600056-9).

ACKNOWLEDGEMENT

The work was carried out within the framework of the project «Research on the problems of recycling waste of natural origin for the practical use of the products obtained» (122122600056-9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
2. Михайлович В.А. (1990). Руководство для врачей скорой помощи. 2-е изд., перераб. и доп. Л.: Медицина, С. 114–116. ISBN 5-225-01503-4.
3. Michaelis, A., & Kaehne, R. (1898). Ueber das Verhalten Der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorigsäureester Oder O-phosphine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 31(1), 1048–1055. <https://doi.org/10.1002/cber.189803101190>
4. Arbuzov, A. E. (1906). On the structure of phosphonic acid and its derivatives: Isometization and transition of bonds from trivalent to pentavalent phosphorus. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 38, 687.
5. Arbuzov, A. E. (1906). Formation of monoalkylphosphonic esters from alkyl halides and trialkyl phosphites, via the intermediate phosphonium salt. *Chem. Zentr. II*. 1639.
6. Забродский П.Ф. (2016). *Иммунотоксикология фосфорорганических соединений*. Саратов: Саратовский источник. 289 с. ISBN 978-5-91879-561-3
7. Лошадкин Н.А., Курляндский Б.А., Беженарь Г.В., Дарьина Л.В. (2006). *Военная токсикология*. М: Медицина, ISBN 5-225-04827-7.
8. Петренко Э.П., Фукс А.С. (2007). *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита*. Учебное пособие. Саратов: Фолиант.
9. Ross, A.G., Bartley, P.B., Sleight, A.C., Olds, G.R., Li, Y., Williams, G.M., McManus, D.P. (2002). Schistosomiasis. *The New England Journal of Medicine*. 346(16), 1212–1220. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012396>
10. Diaz-Resendiz, K. J. G.; Toledo-Ibarra, G. A.; Giron-Perez, M. I. (2015) Modulation of immune response by organophosphorus pesticides: fishes as a potential model in immunotoxicology *Journal of Immunology Research*, 1–11 <https://doi.org/10.1155/2015/213836>

11. Li, Q. (2007). New mechanism of organophosphorus pesticide induced immunotoxicity,” *Journal of Nippon Medical School*, 74(2), 92–105. <https://doi.org/10.1272/jnms.74.92>
12. Jokanovic' M. (2001). Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology*, 166 139–160. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00463-2](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00463-2).
13. Fonnum, F., Sterri, S. H. (1981). Factors modifying the toxicity of organophosphorus compounds including soman and sarin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1, 143–147. [https://doi.org/10.1016/S0272-0590\(81\)80050-4](https://doi.org/10.1016/S0272-0590(81)80050-4).
14. Chandra, R., Pandey, O. P., Sengupta, S. K. (2005). Organophosphorus Derivatives Containing Piperazine Dithiosemicarbazones as Chemotherapeutants against Fungal Pathogens of Sugarcane. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53(6), 2181-2184. <https://doi.org/10.1021/jf040134m>

References:

1. Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
2. Mikhailovich V.A. (1990). A guide for emergency physicians. 2nd ed., revised. and additional. L: Meditsina. ISBN 5-225-01503-4.
3. Michaelis, A., & Kaehne, R. (1898). Ueber das Verhalten Der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorigsäureester Oder O-phosphine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 31(1), 1048–1055. <https://doi.org/10.1002/cber.189803101190>
4. Arbuzov, A.E. (1906). On the structure of phosphonic acid and its derivatives: Isometization and transition of bonds from trivalent to pentavalent phosphorus. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 38, 687.
5. Arbuzov, A.E. (1906). Formation of monoalkylphosphonic esters from alkyl halides and trialkyl phosphites, via the intermediate phosphonium salt. *Chem. Zentr. II.* 1639.
6. Zabrodsky P.F. (2016.) Immunotoxicology of organophosphorus compounds. Saratov: Publishing house “Saratov source”. 289 p. ISBN 978-5-91879-561-3
7. Loshadkin N.A., Kurlyandskiy B.A., Bezhenar' G.V., & Darina L.V. (2006). Military toxicology. M: Meditsina, ISBN 5-225-04827-7.
8. Petrenko E.P., & Fuks A.S. (2007). Military toxicology, radiobiology and medical protection. Tutorial. Saratov: Foliant.
9. Ross, A.G., Bartley, P.B., Sleight, A.C., Olds, G.R., Li, Y., Williams, G.M., & McManus, D.P. (2002). Schistosomiasis. *The New England Journal of Medicine*. 346(16), 1212–1220. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012396>
10. Diaz-Resendiz, K.J.G.; Toledo-Ibarra, G.A.; & Giron-Perez, M.I. (2015) Modulation of immune response by organophosphorus pesticides: fishes as a potential model in immunotoxicology *Journal of Immunology Research*, 1–11 <https://doi.org/10.1155/2015/213836>
11. Li, Q. (2007). New mechanism of organophosphorus pesticide induced immunotoxicity,” *Journal of Nippon Medical School*, 74(2), 92–105. <https://doi.org/10.1272/jnms.74.92>
12. Jokanovic' M. (2001). Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology*, 166 139–160. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00463-2](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00463-2).
13. Fonnum, F., & Sterri, S.H. (1981). Factors modifying the toxicity of organophosphorus compounds including soman and sarin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1, 143–147. [https://doi.org/10.1016/S0272-0590\(81\)80050-4](https://doi.org/10.1016/S0272-0590(81)80050-4).
14. Chandra, R., Pandey, O. P., Sengupta, S. K. (2005). Organophosphorus Derivatives Containing Piperazine Dithiosemicarbazones as Chemotherapeutants against Fungal Pathogens of Sugarcane. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53(6), 2181-2184. <https://doi.org/10.1021/jf040134m>.