

УДК 632.952.024.39/.391

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ФУНГІЦИДІВ ІНГІБІТОРІВ СУКЦИНАТДЕГІДРОГЕНАЗИ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН ТА ЛЮДИНИ

А.М. Антоненко¹, кандидат мед. наук, **М.М. Коршун¹**, доктор мед. наук, професор,
Д.С. Мілохов², кандидат хім. наук

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Інститут гігієни та екології;

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Кожна із основних розповсюджених хвороб рослин здатна знищити 15-30 % врожаю, а при епіфітотіях ці цифри значно зростають. Одним з перспективних класів фунгіцидів для боротьби зі збудниками таких хвороб є інгібітори сукцинатдегідрогенази. Механізм їхньої дії на збудників хвороб рослин пов'язаний з порушенням тканинного дихання, а на організм людини – з індукцією процесів метаболізму в печінці, зміною рівня тиреоїдних гормонів та зобогенним ефектом. Метою нашої роботи було експертно-аналітичне дослідження механізмів дії фунгіцидів інгібіторів сукцинатдегідрогенази задля попередження гострих, хронічних отруєнь та віддалених наслідків впливу. В роботі використано методи емпіричного та теоретичного дослідження наукової інформації, а саме аналізу, синтезу, індукції, дедукції та систематизації.

Наведені в статті аргументи дозволяють зробити висновок, що люди (в порівнянні зі щурами) набагато менш чутливі до речовин, які знижують рівень тироксину та призводять до підвищення концентрації тиреотропного гормону. Отже, і ризик виникнення новоутворень, індукованих підвищенням рівня останнього, набагато нижчий.

Ключові слова: фунгіцид, сукцинатдегідрогеназа, цитохром P450, органи-мішені, печінка, щитоподібна залоза.

Актуальність. Значення боротьби із хворобами зернових культур зростає з інтенсифікацією землеробства. Вирощування на великих площах значної біомаси спричиняє появу інтенсивних спалахів захворювань рослин. Кожна із основних розповсюджених хвороб здатна знищити 15-30 % врожаю, а при епіфітотіях ці цифри значно зростають. Якщо врахувати можливість одночасного ураження рослини кількома хворобами, то втрати можуть бути дуже значними [1, 2].

Хвороби впливають на схожість насіння. Токсини грибів можуть викликати отруєння людей і тварин. У разі виявлення деяких хвороб зерно не приймають на зберігання. Тому фунгіцидні обробки – це запорука якісного високого врожаю. [1]. Але за рахунок постійної мінливості та формування резистентності фітопатогена фунгіцидні препарати поступово втрачають свою ефективність, тому їхній асортимент повинен неухильно оновлюватись [3].

Одним з перспективних класів фунгіцидів, який постійно розширюється, є інгібітори сукцинатдегідрогенази (СДГ). Механізм їхньої дії на збудників хвороб рослин пов'язаний з порушенням тканинного дихання [4], а на організм людини – з індукцією процесів метаболізму в печінці, зміною рівня тиреоїдних гормонів та зобогенним ефектом [5, 6]. Актуальність нашого дослідження підтверджує спільна доповідь ВООЗ та ООН 19 лютого 2013 року в Женеві, присвячена аналізу результатів

вивчення негативного впливу на здоров'я людей так званих ендокринних дизрапторів [7]. Саме тому в попередній статті [8] ми розглянули особливості механізму дії на організм людини іншого класу пестицидів, що також змінюють рівень тиреоїдних гормонів, а саме гербіцидів інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4-ГФПД), та довели низький ризик реалізації цих ефектів в організмі людини.

Метою нашої роботи було експертно-аналітичне дослідження механізмів дії нового класу фунгіцидів інгібіторів сукцинатдегідрогенази (СДГ) для попередження гострих, хронічних отруєнь та віддалених наслідків впливу, що є обов'язковою передумовою впровадження в сільськогосподарську практику препаратів на їх основі.

Матеріали та методи. До фунгіцидів інгібіторів СДГ (іСДГ) належать 18 сполук, 8 з яких – з відносно молодого класу піразолкарбоксамідів. Більшість представників цього хімічного класу є речовинами другого покоління. До піразолкарбоксамідних іСДГ відносяться: флуксапіроксад, пентіопірад, ізопіразам, седаксан, пенфлуфен, фураметпір, біксафен, бензовіндифлупір [9]. Перші три речовини зареєстровані та широко використовуються в Україні для захисту посівів зернових [10]; седаксан проходить передреєстраційні державні випробування. Інформацію про досліджувані речовини наведено в табл. 1.

Загальна інформація про діючі речовини та їх основні токсикометричні параметри [11-18]

Назва торгова / ІЮПАК	Хімічна формула	LD ₅₀ per os, мг/кг	LD ₅₀ per cut, мг/кг	LK ₅₀ inhal, мг/дм ³	ADI/ Rfd, мг/кг
Флуксапіроксад 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифторбіфеніл-2-іл)піразол-4-карбоксамід	C ₁₈ H ₁₂ F ₅ N ₃ O	> 2000	> 2000	5,31	0,02
Пентіопірад (RS)-N-[2-(1,3-диметилбутил)-3-тієніл]-1-метил-3-(трифторметил)піразол-4-карбоксамід	C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N ₃ OS	> 2000	> 2000	5,59	0,1
Ізопіразам суміш 2 син-ізомерів 3-(дифторметил)-1-метил-N-[(1RS,4SR,9RS)-1,2,3,4-тетрагідро-9-ізопропіл-1,4-метанонафта-лен-5-іл]піразол-4-карбоксамід та 2 анти-ізомерів 3-(дифторметил)-1-метил-N-[(1RS,4SR,9SR)-1,2,3,4-тетрагідро-9-ізопропіл-1,4-метанонафта-лен-5-іл]піразол-4-карбоксамід	C ₁₈ H ₁₂ F ₅ N ₃ O	> 2000	> 5000	5,28	0,035
Седаксан суміш 2 цис-ізомерів 2'-[(1RS,2RS)-1,1'-біциклопроп-2-іл]-3-(дифторметил)-1-метилпіразол-4-карбоксамід та 2 транс-ізомерів 2'-[(1RS,2SR)-1,1'-біциклопроп-2-іл]-3-(дифторметил)-1-метилпіразол-4-карбоксамід	C ₂₀ H ₂₃ F ₂ N ₃ O	> 2000	> 5000	5,25	0,11
Пенфлуфен 2'-[(RS)-1,3-диметилбутил]-5-фтор-1,3-диметилпіразол-4-карбоксамід	C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O	> 5000	> 2000	2,02	0,04
Фураметпір (RS)-5-хлор-N-(1,3-дигідро-1,1,3-триметилізобензофуран-4-іл)-1,3-диметилпіразол-4-карбоксамід	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ O ₂	> 590	> 2000	5,44	—
Біксафен N-(3',4'-dichloro-5-fluoro-biphenyl-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O	> 5000	> 2000	5,38	0,02
Бензовіндифлупір N-((1RS,4SR)-9-(dichloromethylene)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalen-5-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ F ₂ N ₃ O	55	> 2000	0,56-1,03	0,05

У роботі використано методи емпіричного та теоретичного дослідження наукової інформації, а саме аналізу, синтезу, індукції, дедукції та систематизації. Джерелами інформації були дані Агенції з охорони навколишнього середовища США (EPA US), Європейської агенції з безпеки продуктів харчування (EFSA), Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародного союзу теоретичної та прикладної хімії (IUPAC), інтернет-сайти, наукові статті за темою роботи.

Результати та обговорення. На підставі аналізу даних, що наведені в інформаційних джерелах [11–18] та представлені у табл. 1, встановлено, що згідно з «Гігієнічною класифікацією пестицидів» [19] 7 з 8 досліджуваних речовин за параметрами гострої пероральної токсичності відносяться до 4 класу (мало небезпечні), бензовіндифлупір – до 3 класу (помірно небезпечний); за перкутанною токсичністю усі 8 речовин належать до 4 класу (мало небезпечні); за гострою інгаляційною токсичністю пенфлуфен та бензовіндифлупір – до 2 класу (небезпечні), решта – до 3 класу. За подразнюючою дією на шкіру флуксапіроксад та бензовіндифлупір належать до 3 класу (слабкі подразники), решта речовин – до 4 класу (не подразнюють); бензовіндифлупір помірно подразнює слизові оболонки (2 клас), біксафен не подразнює (4 клас), решта речовин володіють слабкою подразнюючою дією на слизові оболонки (3 клас); 6 з 8 речовин не алергени (4 клас), ізопіразам проявляє алергенні властивості в тесті локального лімфатичного вузла на мишах, фураметпір – слабкий алерген.

Усі досліджувані речовини є інгібіторами сукцинатдегідрогенази (СДГ, комплекс II) – ферменту, який каталізує окиснення сукцината до фумарату в поєднанні з відновленням убихінону до убихінолу. СДГ складається із 4 окремих субодиниць: 2 гідрофільних протеїни (СДГ1 та СДГ2), які розташовані в мітохондріальній матриці, та 2 більш гідрофобних інтегральні мембранні протеїни (СДГ3 та СДГ4), що прикріплюють комплекс до мембрани. Субодиниця СДГ1 є флювопротеїном, який ковалентно зв'язаний з флавінаденіндинуклеотидом (ФАД) та містить активний центр зв'язування сукцината. Субодиниця СДГ2 сформована трьома Fe–S-вмісними протеїнами, які з'єднують СДГ1 з субодиницями СДГ3 та СДГ4, в яких розташований активний центр зв'язування убихінону. Під час окиснення сукцината до фумарату в активному центрі СДГ1 відбувається передача електронів через ФАД та СДГ2 до активного центру в СДГ3 та СДГ4, в якому відновлюється убихінон до убихінолу. Власне блокування зазначених вище

активних центрів пов'язане з активністю двох типів іСДГ. Піразолкарбоксаміди належать до класу фунгіцидів, що інгібують СДГ шляхом блокування активного центру зв'язування убихінону [4, 20–22].

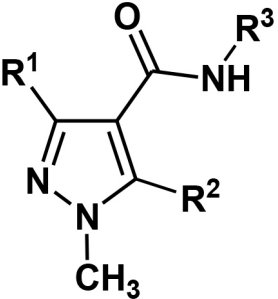
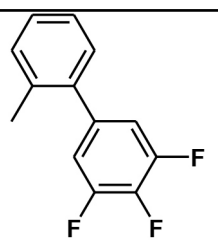
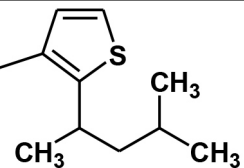
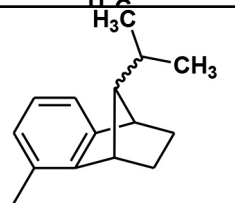
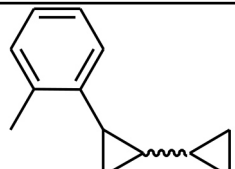
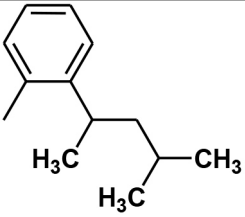
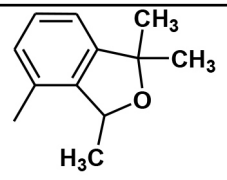
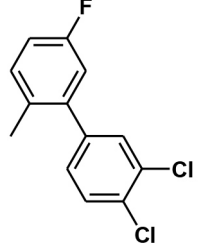
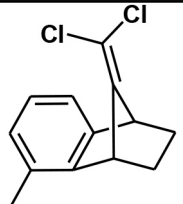
Спільною структурною ознакою для іСДГ класу піразолкарбоксамідів є фрагмент 1-метил-1H-піразол-4-карбоксаміду, що містить в третьому положенні піразольного гетероциклу одну з ізостерних груп: метил, дифторметил або трифторметил (табл. 2). Активність піразолкарбоксамідних іСДГ зумовлена наявністю у структурі молекули саме цього фрагмента, який може бути акцептором водневих зв'язків амінокислотних залишків в активному центрі. Також гідрофобні замісники піразолкарбоксамідів є додатковим фактором зв'язування за їхньої взаємодії з гідрофобними протеїнами СДГ.

Структурна відмінність іСДГ класу піразолкарбоксамідів полягає у варіації N-(гет)арильного замісника (-NH-R³) карбоксамідного фрагмента. Суттєвої модифікації зазнають гідрофобні замісники аліфатичної або ароматичної природи в другому та третьому положеннях N-арильного циклу (табл. 2). Водночас зазначені структурні варіації є прикладом біоізостерних замінів, які дозволяють модифікувати фізико-хімічні параметри інгібітору СДГ, не змінюючи його загальний профіль біологічної дії [23].

Описаний механізм дії реалізується переважно в організмі збудників хвороб рослин і призводить до їхньої загибелі. В організмі людини він також реалізується [4], але більшою мірою при впливі іСДГ першого покоління, таких як карбоксин, які майже не застосовуються в сучасній сільськогосподарській практиці. За дії сучасних іСДГ зміни в дихальному ланцюгу незначні, добре компенсовані та клінічно не проявляються. На перше ж місце виходять прояви індукції процесів метаболізму в печінці, а саме підвищення активності ферментів першої (загальний цитохром P450 та окремі його ізоферменти) та другої (глюкуронілтрансфераза) фаз метаболізму хімічних речовин (рис. 1).

Основним органом-мішенню дії піразолкарбоксамідних іСДГ, зокрема флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму, седоксану, пенфлуфену, бензовіндифлупіру, на організм лабораторних тварин у короткострокових та хронічних експериментах була печінка, що підтверджувалось чисельними відхиленнями біохімічних параметрів крові (в першу чергу активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гама-глутаматтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ)), збільшенням абсолютної та відносної маси печінки, гепатоцелюлярною гіпертрофією [14–18].

Хімічна структура

Структурна формула	Речовина	R ¹	R ²	R ³
	флуксапіроксад	CHF ₂	H	
	пентіопірад	CF ₃	H	
	ізопіразам	CHF ₂	H	
	седаксан	CHF ₂	H	
	пенфлуфен	CH ₃	F	
	фураметпір	CH ₃	Cl	
	біксафен	CHF ₂	H	
	бензовіндифлупір	CHF ₂	H	

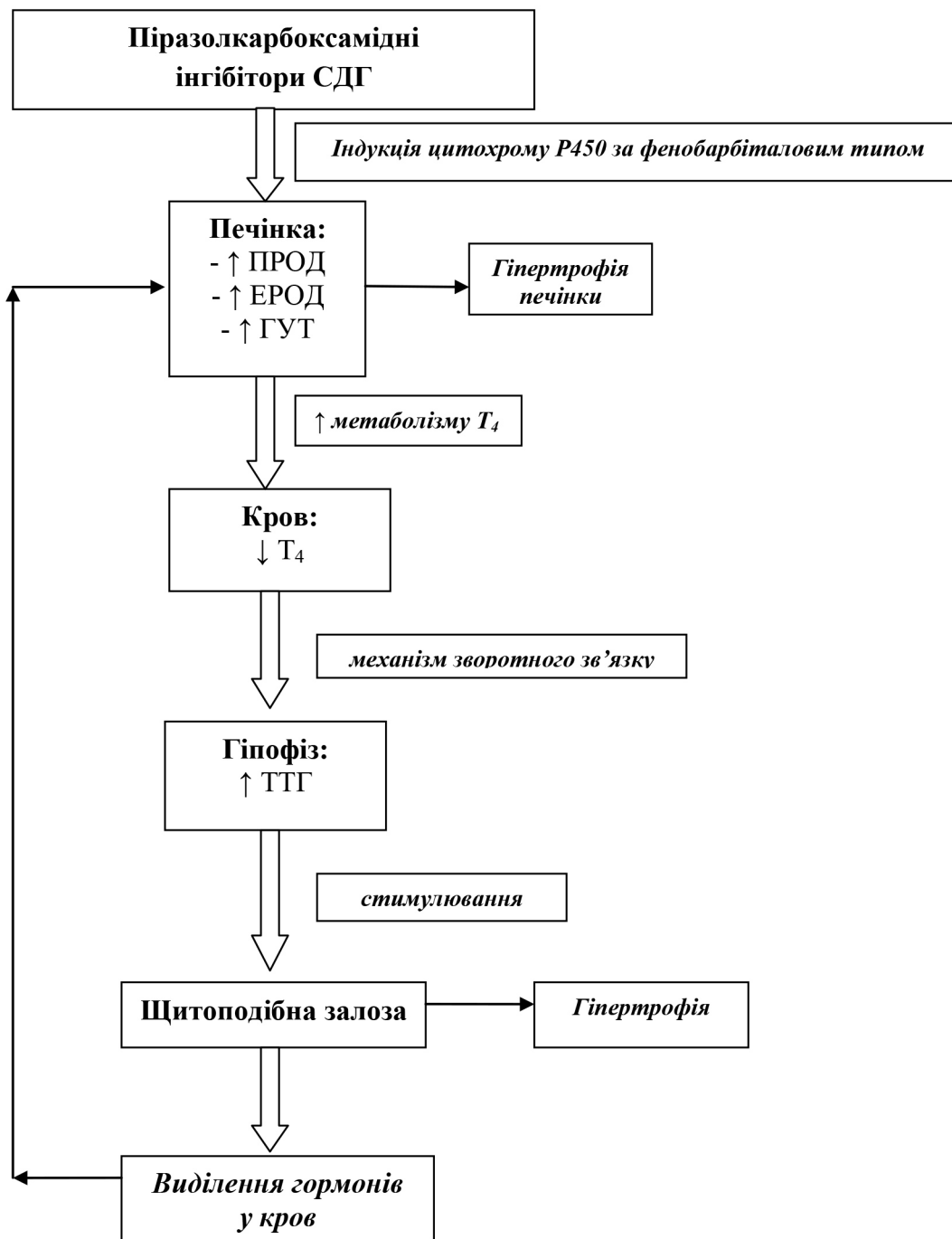


Рис. 1. Механізм дії досліджуваних піразолкарбоксамідних інгібіторів СДГ на органи-мішені (ЕРОД – етоксирезурфін *O*-деалкілаза; ПРОД – пентоксирезорурфін *O*-деалкілаза; ГУТ – глюкуронілтрансфераза; T_4 – тироксин; ТТГ – тиреотропний гормон)

Слід відзначити, що зміни рівня активності печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ, ГГТ) розглядають як непрямий показник індукції мікросомальних ферментів печінки. Одночасно отримано безпосередні докази індукції монооксигеназ за дії піразолкарбоксамідних іСДГ. Так, за даними [5, 6, 24] при вивченні в дослідних на щурах і мишах було виявлено достовірне підвищення загального цитохрому Р450 та активності його ізоферментів, а саме етоксирезорурфін *O*-деалкілази (ЕРОД), пентоксирезорурфін *O*-деалкілази (ПРОД), СУР4А1, а також

глюкуронілтрансферази (ГУТ) як при введенні фенобарбіталу, так і піразолкарбоксамідів.

Встановлено, що седаксан, цис- та транс-ізомери седаксану, а також їхня суміш у співвідношенні 1:1 підвищують ПРОД та меншою мірою ЕРОД, активність є потенційними індукторами СУР2В та СУР3А ізоформ цитохрому Р450 та слабкими індукторами СУР1А ізоформ, відповідальних за метаболізм ксенобіотиків та стероїдів, зокрема тестостерону [18].

Доведено, що пентіопірад поводить як індуктор мікросомальних ферментів печінки

фенобарбіталового типу; призводить до збільшення клітинної проліферації на ранніх етапах затруєння. Пентіопірад підвищує вміст ізоферментів цитохрому P450, активність ПРОД та ЕРОД, СУР4A1, а також пероксидази та ГУТ, але його ефект м'якший, ніж власне фенобарбіталу [15]. Індукція мікросомальних ферментів під впливом ізопіразаму також відбувається за фенобарбіталовим типом [14]. Цю властивість досліджуваних речовин підтверджує також збільшення кількості випадків гіпертрофії гепатоцитів та розростання гладенького ендоплазматичного ретикулулу [24–28].

Крім непухлинних гістологічних змін у печінці при вивченні довготривалої дії флуксапіроксаду на мишах та щурах, ізопіразаму на щурах, пентіопіраду та седаксану на мишах, було виявлено збільшення кількості гепатоцелюлярних пухлин, переважно аденом, але і карцином у високих дозах (флуксапіроксад у щурів обох статей та мишей самців, пентіопірад та седаксан у мишей самців) [14, 15, 18]. Причиною цього, ймовірно, може бути негетоксичний мітотичний гепатоканцерогенез по фенобарбіталовому типу [24, 25, 29].

Індукція монооксигеназних ферментів печінки, у свою чергу, призводить до посиленого розпаду тироксину, збільшення кількості тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) за механізмом зворотного зв'язку, яке і призводить до гіпертрофії щитоподібної залози – вторинного органу-мішені дії піразолкарбоксамідних іСДГ [5, 6]. Так, встановлено, що у високих концентраціях пентіопірад спричиняє зниження кількості циркулюючого тироксину (T_4), збільшення синтезу ТТГ, підвищення кількості випадків фолікулярноклітинної проліферації та гіпертрофії щитоподібної залози [15]. Фолікулярноклітинну гіпертрофію щитоподібної залози спричинює флуксапіроксад, пенфлуфен, седаксан [14, 18]. Ізопіразам, флуксапіроксад, пентіопірад та бензовіндіфлупір у високих дозах у щурів–самців підвищують частоту фолікулярноклітинних аденом щитоподібної залози [14–16]. Слід підкреслити, що зазначені ефекти мають поріг, нижче якого неоплазми щитоподібної залози не виникають.

Розглядаючи питання екстраполяції на орга-

нізм людини даних, отриманих у дослідах на лабораторних тваринах, необхідно зазначити, що існують кількісні відмінності фундаментальних механізмів функціонування та регуляції гіпоталамус-гіпофіз-тиреоїдного ланцюга у щурів, які якісно ідентичні людським. У щурів набагато менший резерв тиреоїдних гормонів, а період напіввруйнування T_4 у людей набагато довший у зв'язку з його зв'язуванням із білками крові [15]. Так, рівень T_4 у щурів коливається в межах 32,8–80,2 нмоль/л [30], тоді як у людини – 77–142 нмоль/л. Характерні ж рівні ТТГ у щурів набагато вищі, ніж у людей [5, 15, 26–28].

Відомо, що деякі речовини, що порушують тиреоїдний гомеостаз шляхом прямої дії на щитоподібну залозу, призводять до розвитку гіпотиреоїдизму та підвищення рівня ТТГ, що циркулює у крові [15, 25–28]. Саме так діють тіонамідні антитиреоїдні препарати, зокрема тіамазол, які інгібують йодидпероксидазу, чим перешкоджають йодуванню тирозину та гальмують подальше утворення тироксину [31]. Однак, на відміну від щурів, у людей не було виявлено підвищення рівня ТТГ при застосуванні індукторів мікросомальних ферментів, що знижують рівень T_4 [6, 26–28].

Також у літературі відсутні докази того, що речовини, які призводять до зниження рівня тиреоїдних гормонів у людини, здатні підвищувати кількість новоутворень. Більш того, єдиним відомим доведеним тиреоїдним канцерогеном є радіація в мутагенних дозах [25–29].

Таким чином, наведені аргументи дозволяють зробити висновок, що люди кількісно менш чутливі, ніж щури, до речовин, які знижують рівень T_4 та призводять до підвищення ТТГ. Отже, і ризик виникнення новоутворень, індукованих підвищенням рівня ТТГ, у людей набагато нижчий.

Та незважаючи на дуже малу ймовірність виникнення у людей патологічних змін щитоподібної залози внаслідок індукції монооксигеназних ферментів та посилення метаболізму T_4 в печінці, представники фунгіцидів 2 покоління класу інгібіторів СДГ потребують детального вивчення, гігієнічного нормування та регламентації їхнього застосування в сільському господарстві України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зоуля О.Л. Про головні проблеми захисту зернових колових культур в питаннях та відповідях (Практичні рекомендації) / О.Л.Зоуля, І.О.Бойко, М.Г. Макаренко [Електронний ресурс]. – Електронні дані. – Режим доступу: http://agromage.com/stat_id.php?id=277. – Назва з екрану.
2. Сергієнко В. Фунгіциди для захисту овочевих культур / В.Сергієнко // Агронісія сьогодні. - <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/490-fungitsydy-dlia-zakhystu-ovochevykh-kultur.html>. – Назва з екрану.
3. Агроекологія : Навчальний посібник / О.Ф. Смаглій, А.Т. Кардашов, П.В. Литвак [та ін.]. – К.: Вища освіта, 2006. – 671 с.
4. Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins / P.C. Mowery, D.J. Steenkamp, B.A.C. Ackrell [et al.] // Archives of Biochemistry and Biophysics. – V. 178. – Copyright Elsevier B.V., 2015. – P. 495–506.
5. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases / A.C. Bianco, D.Salvatore, B. Gereben [et al.] // Endocrine Reviews. – 2002. – № 23 (1). – P. 38–89.
6. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action / M.E. Meek, J. R. Bucher, S.M. Cohen [et al.] // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – № 33(6). – P. 591–654.

7. State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals. – 2013. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>. – Назва з екрану.
8. Антоненко А.М. особливості механізму дії гербіцидів класу інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази на організм теплокровних тварин та людини / А.М. Антоненко, М.М. Коршун, Д.С. Мілохов // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – № 3/4 (66/67). – С. 49–57.
9. Mode of action of fungicides [Електронний ресурс]: FRAC classification on mode of action 2014. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.frac.info>. – Назва з екрану.
10. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. – Офіційне видання. – Київ: Юніверс Медіа, 2014. – 832 с.
11. IUPAC [Електронний ресурс]: Global availability of information on agrochemicals. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/atoz.htm>. – Назва з екрану.
12. Joint Meeting on Pesticide Specifications [Електронний ресурс]: FAO. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.fao.org/agriculture/crops/core-themes/theme/pests/jmps/en/>. – Назва з екрану.
13. Furametpr / Handbook of Pesticide Toxicology; Two-Volume Set: Principles and Agents – Vol. 2 / Edited by Robert Krieger. – San Diego: Academic Press, 2001. – P. 1197–1198.
14. EPA: [Електронний ресурс]: Pesticide Fact Sheet. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www3.epa.gov>. – Назва з екрану.
15. Penthiopyrad [Електронний ресурс]: Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority 2012. – Електронні дані. – Режим доступу: http://archive.apvma.gov.au/registration/assessment/docs/prs_penthiopyrad.pdf. – Назва з екрану.
16. BENZOVINDIFLUPYR // JMPR. – 2013. – P. 3–38.
17. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance bixafen // EFSA Journal. – 2012. – № 10(11):2917. – 87 р. – Режим доступу: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2917.pdf.
18. SEDAXANE // JMPR. – 2012. – P. 769–839.
19. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] // 36. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249–266.
20. Succinate Dehydrogenase: An Ideal Target for Fungicide Discovery. Li Xiong, Yan-Qing Shen, Li-Na Jiang [et al.]. In Discovery and Synthesis of Crop Protection Products; Maiefisch, et al.; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 2015.
21. Виноградов А.Д. Биохимия / А.Д. Виноградов. – 1986. – Т. 51, в. 12. – С. 1944–1973.
22. Yuang S. Succinate dehydrogenase: the complex role of a simple enzyme / S. Huang, A.H. Millar // Curr Opin Plant Biol. – 2013. – № 16 (3). – P. 344–349.
23. The Use of Bioisosterism in Drug Design and Molecular Modification / Priyanka L. Gaikwad*, Priyanka S. Gandhi [et al.] // Am. J. PharmTech Res. – 2012. – № 2(4). – P. 2–23.
24. IARC (2001): In: IARC monographs on the carcinogenic risk to humans. – Vol. 79., IARC Lyon. – P. 166–288.
25. Population based case-control study of thyroid cancer / E. Ron, R.A. Kleinerman, J.D. Boice [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 1997. – № 79. – P. 1–12.
26. Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: A long-term follow-up of 28,000 patients. / A. Lamminpaa, E. Pukkala, L. Teppo [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2002. – № 58. – P. 137–141.
27. Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk / Holsapple M.P., Pitot H.C., Cohen S.H. [et al.] // Toxicological Sciences – 2006. – № 89 (1). – P. 51–56.
28. Knerr S. Carcinogenicity of nondioxinlike compounds / S. Knerr, D. Schrenk // Crit. Rev. Toxicol. – 2006. – № 36. – P. 663–694.
29. Peroxisome proliferators do not increase DNA synthesis in purified rat hepatocytes / W. Parzefall, W. Berger, E. Kainzbauer [et al.] // Carcinogenesis – 2001. – 22. – P. 519–523.
30. Влияние лекарственных растений на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови у крыс / Кравченко В.Н. [и др.] // Биологический журнал Армении. – 2014. – № 4 (66). – С. 17–21.
31. Трошина Е.А. Принципы тиреостатической терапии болезни Грейвса (лекция) // CONSILIUM MEDICUM. – Т.12, №12. – Режим доступу: <http://medi.ru/doc/a794704.htm>.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ФУНГИЦИДОВ ИНГИБИТОРОВ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ НА ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

А.Н. Антоненко, М.М. Коршун, Д.С. Мілохов

РЕЗЮМЕ. Каждая из основных распространенных болезней растений способна забирать 15-30 % урожая, а при эпифитотиях эти цифры значительно возрастают. Одними из перспективных классов фунгицидов для борьбы с возбудителями таких заболеваний являются ингибиторы сукцинатдегидрогеназы. Механизм их действия на возбудителей болезней растений связан с нарушением тканевого дыхания, а на организм человека – с индукцией процессов метаболизма в печени, изменением уровня тиреоидных гормонов и зобогенным эффектом. Целью нашей работы было экспертно-аналитическое исследование механизмов действия фунгицидов ингибиторов сукцинатдегидрогеназы, для предупреждения острых, хронических отравлений и отдаленных эффектов влияния. В работе были использованы методы эмпирического и теоретического исследования научной информации, а именно анализа, синтеза, индукции, дедукции и систематизации.

Приведенные в статье аргументы позволяют сделать вывод, что люди, по сравнению с крысами, количественно менее чувствительны к веществам, которые снижают уровень тироксина и приводят к увеличению концентрации тиреотропного гормона. А, соответственно, и риск возникновения новообразований, индуцированных увеличением уровня последнего, намного ниже.

Ключевые слова: фунгицид, сукцинатдегидрогеназа, цитохром P450, органы-мишени, печень, щитовидная железа.

THE MECHANISM OF ACTION PECULIARITIES OF SUCCINATE DEHYDROGENASE INHIBITOR FUNGICIDES ON THE ORGANISM OF WARM-BLOODED ANIMALS AND HUMAN

A.M. Antonenko, M.M. Korshun, D.S. Milohov

SUMMARY. Each of the major common diseases of plants able to take 15-30% of the crop, while under epiphytotics these numbers grow significantly. One of the most promising classes of fungicides for controlling of such diseases pathogens are inhibitors of succinate dehydrogenase. The mechanism of action of pathogens on plants related to violation of tissue respiration, and on human body – with induction of metabolism in the liver, the change of level of thyroid hormones and goitrogenic effect. The purpose of our study was expert-analytical study of the mechanisms of action of fungicides succinate dehydrogenase inhibitors for the prevention of acute and chronic poisonings, long-term effects of exposure. Methods of empirical and theoretical research of scientific information such as analysis, synthesis, induction, deduction and systematization were use in the work.

Listed in article arguments suggest that people quantitatively less sensitive than rats to substances that reduce the level of thyroxine and lead to increased concentrations of thyroid stimulating hormone. And, accordingly, the risk of tumors induced by increased levels of the latter are much lower.

Key words: fungicide, succinate dehydrogenase, cytochrome P450, target organs, liver, thyroid gland.

Надійшла до редакції 17.12.2015 р.