

БАКАЛАВРИАТ И МАГИСТРАТУРА

# ГРИБЫ И ФУНГИЦИДЫ

В. В. Захарычев



В. В. ЗАХАРЫЧЕВ

# ГРИБЫ И ФУНГИЦИДЫ

*Учебное пособие*

Издание третье, стереотипное



• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ •  
• МОСКВА • КРАСНОДАР •  
• 2020 •

УДК 635.8

ББК 28.591я73

**З 38      Захарычев В. В.** Грибы и фунгициды : учебное пособие / В. В. Захарычев. — 3-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2020. — 272 с. : ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература). — Текст : непосредственный.

**ISBN 978-5-8114-3262-2**

В первой части пособия рассмотрены особенности биологии и систематики грибов, их экологическая роль и использование в жизнедеятельности человека. Вторая часть пособия посвящена средствам борьбы с грибами — фунгицидам сельскохозяйственного назначения, описан механизм их действия, способы получения и особенности использования. В третьей части рассказывается о медицинских фунгицидах.

Для студентов, обучающихся по направлениям подготовки и специальностям, входящим в УГС: «Химия», «Биология», «Химические технологии», «Промышленная экология и биотехнологии», «Сельское, лесное и рыбное хозяйство». Книга также будет полезна аспирантам и преподавателям химических, сельскохозяйственных и биологических высших учебных заведений, научным сотрудникам, занятым в области химии и биохимии химических средств защиты растений и биологически активных веществ.

УДК 635.8

ББК 28.591я73

#### **Рецензенты:**

*Ю. Г. ПУЦЫКИН* — доктор химических наук, профессор, начальник отдела синтеза и технологии фунгицидов Всероссийского научно-исследовательского института химических средств защиты растений;

*И. А. КАПИТОВА* — кандидат химических наук, зав. отделением биотехнологии Всероссийского государственного центра качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов;

*К. В. ПАВЛОВ* — кандидат химических наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологии Всероссийского государственного центра качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов.

#### **Обложка**

*Е. А. ВЛАСОВА*

© Издательство «Лань», 2020

© В. В. Захарычев, 2020

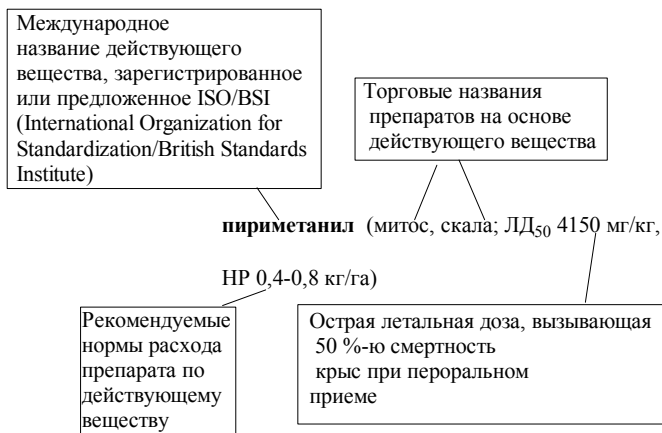
© Издательство «Лань»,  
художественное оформление, 2020

## Предисловие

Изучение курсов «Химия и технология биологически активных веществ» и «Химия и технология агрохимических препаратов», преподаваемых в РХТУ им. Д. И. Менделеева, в особенности их разделов, посвященных фунгицидам, существенно осложняется отсутствием соответствующей учебной литературы. К тому же большинство студентов-химиков о грибах слышали только в школе, где им отведено самое скромное место в курсе ботаники.

Поэтому первая часть настоящего пособия посвящена собственным грибам, их классификации, биологии, практическому использованию, экологическим функциям, вреду, который они приносят, и грибным болезням растений.

Во второй части пособия описаны сельскохозяйственные фунгициды, по возможности указаны механизмы их действия, способы получения и применение. Названия (иногда изменена транскрипция), показатели острой токсичности (во всех случаях, если не оговорено специально, указана величина  $LD_{50}$  для крыс при пероральном введении), нормы расхода препаратов приведены в соответствии со справочниками, базами данных (см. Литературу) или отчетами компаний-производителей. При этом описание препарата обычно имеет следующий вид:



При разделении фунгицидов на классы автор старался придерживаться системы, выработанной Комитетом по резистентности (Fungicides Resistance Action Committee, или FRAC), но в целях удобства изложения иногда приходилось отступать от этих правил.

В третьей части пособия описаны фунгициды медицинского назначения, поскольку особой разницы между грибами-паразитами растений и животных не существует (и более того, некоторые возбудители болезней растений условно патогенны для человека), как нет принципиальных различий между фунгицидами, используемыми в медицине и сельском хозяйстве.

Автор выражает глубокую признательность рецензентам, А. М. Зубалий (РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева), Р. В. Чудовой за просмотр рукописи и сделанные ими ценные замечания.

Большинство людей проходят через всю жизнь словно с завязанными глазами, нечувствительные к красоте и чудесам странных, подчас ужасающих созданий, безмолвно совершающих рядом с нами витки жизненных спиралей...

*Рейчел Карсон*

## **Введение**

Грибы распространены повсеместно, но при этом чаще всего остаются незаметными. Они исцеляют и вызывают страшные болезни. Именно грибы выбирают те растения, которые растут у нас во дворе и в лесу. Они не позволяют нам утонуть в отходах. Одни грибы обладают восхитительным вкусом, другие — смертельно ядовиты.

К сожалению, представления о грибах у большинства людей обычно ограничиваются умением более-менее уверенно отличить плодовые тела одного-двух десятков видов «съедобных» грибов от «несъедобных».

Вспомним, однако, что помимо употребления в пищу грибы используются при выпечке хлеба, приготовлении пива и вина, получении медицинских антибиотиков, витаминов, инсулина и многих других продуктов.

Но, согласно английской пословице, «жизнь — не только пироги и пиво». Вред, приносимый грибами ежегодно, оценивается во всем мире миллиардами долларов. Грибы разрушают древесину и текстиль, портят и отравляют своими метаболитами продукты питания. Есть виды, паразитирующие на человеке и животных, вызывающие многочисленные, иногда смертельно опасные заболевания. Грибы-паразиты растений уничтожают по крайней мере 15% мирового урожая сельскохозяйственной продукции при выращивании и до 50%

при хранении; при неблагоприятных условиях потери могут достигать 90%.

Деятельность грибов время от времени приводит к катастрофическим последствиям. Возбудитель фитофтороза картофеля (*Phytophthora infestans*, т. е., по-русски, «пожиратель растений инфекционный»), завезенный в Европу в 1840 г. из Перу, в течение нескольких лет распространился на всей европейской территории, включая Польшу и Россию. Эпифитотия фитофтороза в 1845–1850 гг. привела к потере практически всего урожая картофеля и вызвала страшный голод, из-за которого особенно пострадала Ирландия: погибло более 1 млн человек, а 2,5 млн вынуждены были эмигрировать в Америку. Практически все картофельные посадки в Ирландии погибли летом 1846 г. в течение одной недели, что стало катастрофой для местных крестьян, питавшихся почти исключительно картофелем. С картофельным голодом может сравниться голод в Бенгалии (Индия) в 1943 г., вызванный вспышкой гельминтоспориоза риса (возбудитель *Helminthosporium oryzae*), унесший 2 млн жизней. Современники пишут, что на всем пути через Бенгалию до города Дакка лежали мертвые или голодные и умирающие люди. Отравления спорыньей (*Claviceps purpurea*), паразитирующей на ржи, в Средние века носили массовый характер и по масштабам и количеству смертей не отставали от эпидемий холеры и чумы. Отравления алкалоидами спорыньи, называемые эрготизмом (от фр. *ergot* — спорынья), известны в двух формах: гангренозной («антонов огонь», по названию ордена св. Антония, в задачи которого входило лечение людей, пораженных этим заболеванием), при которой нарушается кровоснабжение конечностей, и конвульсивной («злые корчи»), связанной с действием метаболитов гриба на нервную систему. Только в 1777 г. была раскрыта причина этой болезни, и число жертв «скрытого огня, съедающего конечности и тело» удалось резко сократить. Заболевания эрготизмом, в том числе и со смертельным исходом, наблюдались неоднократно даже во второй половине XX в. в благополучной Европе.

Вторжения грибов способны менять экономику стран и природные ландшафты. В XIX в. на о. Цейлон погибли от ржавчины кофейные плантации, и на их месте теперь выращивают знаменитый чай. Зато кофе растут в Латинской Америке, которая, в свою очередь, до

начала XX в. была основным мировым поставщиком бобов какао. Но после поражения шоколадного дерева ведьминными метлами и гнилью плодов производство какао в этом регионе приобрело второстепенное значение. Восточные штаты США почти полностью лишились каштановых лесов, уничтоженных *Endothia parasitica* (завезен из Китая); в Великобритании голландская болезнь вяза (возбудитель — *Ophyostoma ulmi*) с 1960-х гг. успела погубить половину вязовых насаждений, а в нынешнем веке широко распространилась по центральному и южным регионам России. *Phytophthora cinnamomi* совсем недавно уничтожил несколько миллионов деревьев авокадо в Южной Калифорнии и погубил десятки тысяч гектаров посадок эвкалиптов в Австралии.

Поэтому человек издревле, но, как видно, не всегда успешно, использовал химические средства для сокращения урона, наносимого грибами. Для уничтожения вредоносных грибов применяют *фунгициды* (от лат. fungus — гриб + caedere — убивать). Вещества, предназначенные для защиты неметаллических материалов от повреждения микроорганизмами, в том числе и грибами, обычно называют *антисептиками* (от греч. ἀντί — приставка, обозначающая противоположность или враждебность чему-либо, + σήπτικός — гнилостный). Фунгициды, используемые для борьбы с грибными инфекциями людей и животных, обычно называют *противогрибковыми*, или *антифунгальными препаратами*, или *антимикотиками* (от греч. ἀντί- + μύκης — гриб). Фунгицидные средства, наряду с другими соединениями (бактерицидами, инсектицидами, веществами для отпугивания птиц и т. п.), предназначенные для обработки семян перед посевом, принято называть *протравителями* семенного материала.

Следует отметить, что химический метод (использование фунгицидов) — практически единственный универсальный способ борьбы с грибами — не представляет собой ничего уникального и неприемлемого для природы. Сами микроорганизмы в жестокой конкуренции за питательные вещества используют почти исключительно химические соединения (фунгицидные и бактерицидные антибиотики, пептиды, пищеварительные ферменты). Более того, опасность грибных метаболитов для человека может быть значительно более высокой, чем опасность искусственно синтезированных химических соединений. Яды грибов, которые весьма вероятно встретить в «экологически чистых»,



не обработанных химическими средствами, растениях, существенно токсичнее самых токсичных фунгицидов, а заодно, в отличие от последних, зачастую обладают различными побочными эффектами, в том числе канцерогенными свойствами. «Натуральный» (и, наверное, «экологически безопасный») фунгицидный антибиотик трихотecin, несмотря на свое природное происхождение, настолько ядовит, что может применяться только в лаборатории и не разрешен к использованию в сельском хозяйстве. И наоборот, медьсодержащие фунгициды, не разрушающиеся в природе и представляющие наибольшую экологическую опасность, вполне разрешены Международной федерацией движений за органическое сельское хозяйство (IFOAM) в органическом земледелии, потому что совсем без фунгицидов обойтись трудно. В некоторых случаях использование фунгицидов настолько критично, что некоторые культуры нельзя культивировать без борьбы с грибными болезнями. Так, с конца 1880-х гг. эпифитотии кофейной ржавчины (*Hemileia vastatrix*) представляли серьезную угрозу в Индии, Шри-Ланке и Африке. Кофейное производство было и остается полностью зависимым от использования фунгицидов. Средняя урожайность пшеницы в Великобритании, в том числе благодаря использованию фунгицидов, с 1960 по 2004 г. выросла с 4 до 8–9 т/га. Важным дополнением к химическим средствам борьбы с грибами стали биологические методы, использующие микроорганизмы — антагонисты грибов. Но заметим, что и в этом случае уничтожение грибов происходит за счет химических веществ, выделяемых конкурирующими организмами.

Еще в Древнем Риме проводились фестивали в честь бога Робиги в надежде предотвратить поражение пшеницы ржавчиной, но полной веры в богов не было, поэтому тогда появились зачатки химической защиты растений. По-видимому, первое упоминание о фунгицидах дошло до нас от Плиния, ссылавшегося на Демокрита, который рекомендовал обрызгивать растения для предотвращения заражения гнилью настойкой жмыха из маслин. В 1629 г. Паркинсон советовал применять мочу против рака садовых деревьев (неизвестно, насколько эффективны были оба этих способа). В 1637 г. Ремнент упомянул о протравливании семян против мокрой головни пшеницы (вероятно, раствором хлорида натрия), а в 1733 г. Тэлл описал протравливание семян морской водой. В 1705 г. хлорная ртуть была рекомендована Гомбергом для защиты древесины от гниения. В 1755 г. Лукантом

против мокрой головни пшеницы были предложены соединения мышьяка и сулема. Медный купорос был использован впервые в 1761 г. Шултгессом для протравливания семян пшеницы. В XIX в. Уэйд предложил использовать хлорид цинка для защиты древесины (1815 г.), Робертсон нашел серу в смеси с мылом эффективными против настоящей мучнистой росы на персике (1824 г.), а Кендрик предложил использовать смесь извести и серы для борьбы с ложной мучнистой росой винограда — мильдью (1833 г.). В 1852 г. Гризоном был открыт известково-серный отвар («жидкость Гризона»), а в 1882 г. Миллярде впервые сообщил о бордоской жидкости для защиты винограда от мильдью. Эра органических фунгицидов была начата в 1934 г., когда Тисдайл и Уильямс взяли патент на тиокарбаматы (цирам и фербам). В 1952 г. был открыт каптан, а в 1966 г. появился первый системный фунгицид широкого спектра действия — беномил. В настоящее время в качестве фунгицидов используется больше 200 соединений.

Значительная часть применяемых в современной практике препаратов обладают различными недостатками, например узким спектром действия, высокими нормами расхода, низкой устойчивостью в окружающей среде или, напротив, излишней персистентностью, токсичностью для растений, животных и человека и т. п. Эффективные средства для лечения микозов животных и человека были открыты лишь в последние десятилетия, поэтому спектр фунгицидов, применяемых в медицине и ветеринарии, довольно небольшой. Некоторые микозы до настоящего времени с трудом поддаются излечению. Огромная проблема заключается в «потере» фунгицидов, когда у грибов появляется устойчивость к ним. Поэтому задача поиска новых фунгицидов до сих пор не утрачивает своей актуальности.

Разработка одного нового соединения от изобретения до выпуска на рынок занимает в среднем 10 лет, при этом на одно действующее вещество в скрининге отсеивается 140 000 кандидатов. Две трети времени тратится на изучение эффективности, токсикологических свойств и безопасности. В 2010 г. средняя стоимость коммерциализации одного нового фунгицида составляла 256 млн долларов (в 1976 г. — 80 млн долларов) в связи с ужесточающимися требованиями законодательства. При этом первичные исследования, включающие химический синтез, биологическое тестирование, оценку токсичности стоили 85 млн дол-

ларов, еще 171 млн расходовался на разработку технологии и производства, полевые испытания, токсикологические исследования и регистрацию. Поскольку патент на новое вещество в большинстве стран действует в течение 20 лет, а по крайней мере в первые 2 года продаж новый продукт может не приносить прибыли, для компенсации расходов остается 8 лет патентной защиты.

## Часть 1

# ГРИБЫ И ГРИБНЫЕ БОЛЕЗНИ РАСТЕНИЙ

## Особенности строения и биологии грибов

Согласно оценкам, царство Грибов (Fungi, или Mycota, или Mycophyta, или Mycetalia) включает не менее 250 000 видов (и даже имеются мнения, что их от 2,2 до 3,8 млн), из которых сейчас известно 80–120 тыс.

Грибы относятся к надцарству Eucaryota, т. е. они имеют сложное строение клеток, включающих ядра с наследственной информацией.

В своеобразном строении, биологии и биохимии грибов есть черты сходства как с растениями, так и с животными. Грибы, подобно растениям, не имеют органов для активного передвижения, обладают неограниченным ростом, имеют клеточные стенки, часто способны к самостоятельному синтезу витаминов. Как и животные, грибы питаются гетеротрофно, запасают углеводы в виде гликогена (а не крахмала, как растения), содержат хитин в клеточных стенках, образуют мочевину и т. п. Все грибы — аэробные организмы. В отличие от растений и животных, питательные вещества они поглощают всей поверхностью в растворенной форме из окружающей среды. Для такого способа питания грибы выделяют пищеварительные ферменты в окружающую среду, а затем впитывают переваренные вещества, для чего должны максимально погружаться в субстрат. Чтобы питаться осмотротрофно, внутри клеток грибы развивают высокое осмотическое давление, сдерживаемое жесткой клеточной стенкой. В состав клеточной стенки грибов обычно входит хитин, различные глюканы, иногда — меланин, хитозан или целлюлоза. Нарушение образования клеточной стенки (на этом принципе основано действие многих фунгицидов) приводит к тому, что грибные клетки лопаются под действием собственного осмотического давления.

По образу жизни различают *сапротрофные* грибы (сапрофиты), которые получают необходимые соединения углерода из мертвых органических остатков, и *биотрофы*, использующие в качестве партнеров или хозяев растения, животных, водоросли, бактерии или другие

грибы. Сапротрофы играют исключительно важную роль в переработке останков других организмов, но также не брезгают продуктами питания, кожей, краской, картоном, обработанной древесиной и текстилем. Биотрофы питаются за счет симбиоза с другими организмами или паразитизма. В качестве примеров симбиоза грибов с различными водорослями и цианобактериями можно привести лишайники — весьма неприхотливые сообщества, часто выступающие пионерами в освоении новых площадей обитания, непригодных для жизни других организмов. Микориза — это симбиоз высших растений с грибами, который является облигатным (т. е. обязательным) для хвойных, дуба, орхидных или факультативным (т. е. необязательным), но взаимовыгодным для многих других растений. Близок к симбиотическому сосуществованию паразитизм грибов, но в этом случае преимущественную выгоду получает гриб, а не его хозяин. Как и симбиоз, паразитизм бывает облигатным, когда гриб может расти только на своем хозяине, так и факультативным. Факультативные паразиты растений, в отличие от облигатных, могут развиваться на искусственных лабораторных средах.

Особенности жизнедеятельности грибов подразумевают их жестокое соперничество с другими живыми организмами. Грибы-паразиты, подавляющие иммунные реакции хозяев, и грибы-сапротрофы, конкурирующие за питание с бактериями и с другими грибами, ведут самую настоящую «химическую войну» с конкурентами или собственными хозяевами при помощи неисчислимого количества антибиотических веществ. Грибы выделяют фитотоксины, фитогормоны и различные стимуляторы роста, бактерициды и фунгициды, а также соединения, роль которых для гриба не ясна. Именно из-за этого грибы вместе с актиномицетами (которые в некотором смысле занимают ту же экологическую нишу) оказались основными продуцентами медицинских антибиотиков.

Тело — *таллом* (греч. *θαλλός* — слоевище) — большинства грибов образовано нитевидными вегетативными органами — *гифами* (греч. *ὕφή* — паутина), совокупность которых называют *мицелием* (грибницей). Некоторые грибы образуют специализированные виды гиф, например у хищных грибов — ловчие гифы, покрытые клейким выделением и мгновенно сокращающиеся при прикосновении; у паразитических видов имеются инфекционные гифы, служащие для внедрения в клетки хозяев, гаустории для проникновения в клетки и поглощения питательных веществ, аппрессории для прикрепления к

субстрату, конидии для размножения и др. Иногда грибы также могут образовывать колонии, состоящие из *почкующихся клеток*, которые макроскопически выглядят как слизистые образования на твердом субстрате, что в особенности характерно для дрожжей. Почкование и гифообразование могут иногда сменять друг друга в зависимости от внешних условий или стадий развития гриба.

После определенного времени развития грибной колонии или изменения внешних условий она переходит к размножению. Размножаться грибы могут *вегетативным* и *репродукционным* способами. При вегетативном размножении новые колонии образуются из оторвавшихся кусочков мицелия или почкованием/делением клеток, как у дрожжей. Репродукционное размножение может быть *бесполом* и *половым*. Бесполое спороношение, или *анаморфа*, осуществляется при помощи спор, формирующихся за счет митотического деления клеток. Половая стадия развития гриба, или *телеоморфа*, характеризуется образованием спор путем слияния ядер или мейоза. Бесполое спороношение обычно служит для повторного распространения гриба в течение летнего периода. Половое спороношение в основном используется для перезимовки и длительного сохранения гриба. Различные формы спороношений приурочены к определенной части жизненного цикла гриба и образуются только при наличии особых, часто высокоспецифичных условий окружающей среды. Для значительной группы грибов половое спороношение отсутствует или неизвестно. Такие виды, а также анаморфы грибов других классов помещают в формальную группу дейтеромицетов. Часто различные морфы одного и того же биологического вида внешне совершенно не похожи и имеют собственные названия, иногда и не одно, и относятся к разным порядкам, что создает определенную путаницу. К примеру, анаморфа возбудителя сухой стеблевой гнили капустных *Leptosphaeria maculans* (Dothideales, Ascomycetes) носит название *Phoma lingam* (Sphaeropsidales, Deuteromycetes); возбудитель черной парши картофеля *Rhizoctonia solani* (Agonomycetales, Deuteromycetes) в совершенной стадии называется *Pellicularia filamentosa* (Aphyllphorales, Basidiomycetes); устаревшее название — *Thanateforus cucumeris*, имеются и другие названия. Название телеоморфы гриба в биологии считается предпочтительным, однако фитопатологи зачастую традиционно используют названия анаморф. Формы спороношений явля-

ются важными классификационными признаками грибов, по которым устанавливается их родство.

## Систематика грибов

Из-за большого разнообразия форм и обличий, которые грибы принимают в процессе онтогенеза, иногда внешне очень похожих у неродственных видов, часто из-за эволюционной конвергенции, и, наоборот, совершенно разных у родственных, и даже представителей одного вида в разных стадиях развития, сильно усложняется систематизация грибов, по поводу которой до сих пор не сформировано единого мнения.

Со времен Аристотеля все органические существа подразделяли на два царства: Животных (объединившее собственно животных) и Растений (включившее растения, грибы, а после обнаружения — бактерии и ряд других групп организмов). В XX в. стало очевидным, что необходимо подразделение на таксоны более высокого ранга, а именно надцарства: Эукариоты (Eucaryota) и Прокариоты (Procaryota). Клетки прокариот (доядерных организмов) не содержат обособленного ядра с наследственной информацией. В это надцарство вошли, в частности, бактерии и цианобактерии (сине-зеленые водоросли). Эукариоты (ядерные организмы) объединяют несколько царств, коих различные исследователи насчитывают от трех (Животные, Растения, Грибы) до четырех, пяти, шести и более. Особенно спорной остается классификация одноклеточных и переходных форм.

Грибами в широком смысле, по образному выражению миколога Д. Хоуксворта, называют «организмы, которые изучают микологи». В эту разнородную группу помещают собственно грибы и грибоподобные организмы. Среди последних, в соответствии с 10-м изданием Dictionary of the Fungi (2008 г.), выделяют царства Хромиста (Chromista) и Простейшие животные (Protozoa).

На основании важнейших признаков половых стадий царство *Fungi* разделяют на четыре отдела: Chytridiomycota, Zigomycota, Ascomycota и Basidiomycota. Грибы, известные только по бесполом спороношению (анаморфам), т. е. с неполным или неполно описанным развитием, а также анаморфы Ascomycota и Basidiomycota по-

мещают в формальный отдел несовершенных грибов, или *Deuteromycota* (*Fungi imperfecti*). Происхождение грибов предполагают от *Chytridiomycota*, которые родственны грибам в той же степени, как простейшие — животным, а одноклеточные водоросли — растениям. Отдел *Oomycota* относят к царству Хромиста или Растений или (с некоторыми другими отделами) выделяют в самостоятельное царство, поскольку предполагают их происхождение от утративших хлорофилл водорослей. Отделы *Mucormycota* и *Plasmodiophoromycota* (слизевики) сейчас, как правило, помещают в царство Протиста, или в царство Простейших животных, или в тип *Mycetozoa* царства Животных.

### Царство Protozoa

Слизевиков, или миксомицетов («грибоживотных»), относили к грибам на основании внешнего сходства плодовых тел и некоторых других признаков. Однако слизевики, в отличие от грибов, способны самостоятельно передвигаться и питаться, поглощая целиком клетки микроорганизмов, что роднит их с амебами, относящимися к царству Животных. Миксомицеты, как и грибы, развиваются из неподвижной споры, которая в благоприятных условиях прорастает зооспорой со жгутиками, миксамебой или многоядерной гигантской клеткой — плазмодием. Колонии миксамеб и плазмодии, выглядящие как слизистая масса лимонно-желтого, кораллово-красного, белого, фиолетового, желтоватого или зеленоватого цвета, можно встретить в гниющей древесине или под опавшими листьями. Плазмодии имеют массу до 30 г, но поскольку они распространяются очень тонким слоем, то могут покрывать поверхность в несколько квадратных метров. Плазмодии или собравшиеся вместе миксамебы не имеют клеточной стенки и перемещаются в поисках пищи — бактерий, дрожжевых клеток, спор грибов или мелких частиц растений и животных. Плазмодии обычно живут в темноте, но при определенных условиях могут выползать на поверхность и обнаруживаться в самых неожиданных местах. Миксомицеты могут питаться, как и грибы, путем абсорбции. При исчерпании кормовых запасов плазмодии выползают на свет для образования на поверхности субстрата плодовых тел со спорами, окруженными клеточными стенками, которые содержат целлюлозу.



Плазмодиофоромицеты, выделяемые в самостоятельный тип или отдел, — облигатные паразиты растений, водорослей и грибов. Среди них важные фитопатогены — возбудители корневого зоба крестоцветных и килы капусты *Plasmiodiophora brassicae* и порошистой парши картофеля *Spongospora subterranea*. Они вызывают гипертрофию клеток и разрастание тканей.

### Отдел Oomycota

Согласно современным представлениям, относится к самостоятельному царству, родственному грибам в меньшей степени, чем животные. Состоит из одного класса — Oomycetes. Имеют развитый мицелий, состоящий из единственной многоядерной клетки. В состав клеточных стенок входит целлюлоза, а не хитин, как у грибов. Образуют зооспоры, снабженные жгутиками, которые способны к самостоятельному перемещению. Не синтезируют стероиды, служащие акцепторами полиеновых антибиотиков в клеточной стенке. Сапрофиты, высокоспециализированные паразиты растений и животных. К родам *Phytophthora*, *Plasmopara*, *Pseudoperonospora*, *Peronospora* (возбудители ложной мучнистой росы), *Pythium* (болезни корневой шейки) относятся важнейшие в экономическом плане и особенно злостные паразиты сельскохозяйственных культур, многие из которых являются облигатными биотрофами. *Pythium insidiosum* может развиваться в тканях человека и животных, вызывая питиоз.

### Отдел Chytridiomycota

Включает один класс — Chytridiomycetes. Тело образовано обычно одноклеточным микроскопическим слабо развитым мицелием. Сапрофиты или паразиты водорослей, грибов, высших растений. Среди них — важные фитопатогены, возбудители рака картофеля (*Synchytrium endobioticum*), «черной ножки» капусты (*Olpidium brassicae*), галлов кормовых бобов (*Physoderma alfalfae*), бурой пятнистости кукурузы (*Ph. maydis*).

### Отдел Zygomycota

Объединяет два класса — Zygomycetes и Trichomycetes. Имеют хорошо развитый многоядерный мицелий, не разделенный септами.

Сапротрофы в почве, на навозе, некоторые — паразиты растений, грибов, насекомых, других животных и человека. Часто встречаются на продуктах питания в виде белой плесени. Самый известный среди них — *Rhizopus stolonifer*, образующий ватообразные (вначале белые, затем — чернеющие) колонии на хлебе. Этот вид представляет серьезную угрозу для хранящихся овощей и фруктов. Некоторые виды обладают высокой ферментной активностью и используются для приготовления сброженных продуктов питания в странах тропической Азии. Различные грибы порядков *Mucorales* и *Entomophthorales* патогенны для человека (вызывают мукоромикоз, энтомофтороз). Некоторые зигомицеты — важные микоризообразователи.

### Отдел *Ascomycota* (сумчатые грибы)

Включает не менее половины всех грибов. Сумчатые грибы имеют многоклеточный развитый мицелий, иногда — отдельные почкующиеся или делящиеся клетки. После полового процесса образуют сумку (аск), наполненную аскоспорами (отсюда название). Большинство — сапротрофы, обитающие в почве, на органических субстратах, пищевых продуктах. Известны паразиты растений, например возбудитель курчавости листьев персика и миндаля (*Taphrina deformans*), парши яблони (*Venturia inaequalis*). Грибы порядка *Erysiphales*, включающего роды *Sphaerotheca*, *Podosphaera*, — возбудители настоящей мучнистой росы различных растений. На поверхности пораженных растений вырастает эпифитный мицелий, образующий конидии, из-за чего они выглядят как бы обсыпанными мукой. Факультативный паразит ржи пурпурная спорынья (*Claviceps purpurea*) иногда вызывает микотоксикозы, но в настоящее время в результате активного искоренения уже практически не вредит сельскому хозяйству, а используется для приготовления лекарственных препаратов. Чрезвычайно вредоносный *Pithomyces chartarum* вызывает отравления у скота, поедающего пораженную им траву на пастбищах. Анаморфы родов *Talaromyces*, *Eupenicillium* (= *Penicillium*, *Deuteromycetes*), *Emiricella*, *Neosartorya* (= *Aspergillus*, *Deuteromycetes*) — продуценты антибиотиков, микотоксинов, возбудители заболеваний животных и человека, ответственные за порчу пищевых продуктов. Плодовые тела трюфелей (*Tuber brumale*, *T. aestivum*, *T. melanosporum*) и сморчков (*Morchella esculenta*) съедобны. Строчки (*Gyromitra* spp.) могут оказаться смертельно ядо-

витыми. К этому же отделу относятся пекарские, винные и пивные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*).

### Отдел Basidiomycota (базидиевые грибы)

Базидиевые грибы имеют развитый многоклеточный мицелий. Половое спороношение завершается в базидиях, гомологичных сумкам аскомицетов. Базидиоспоры в отличие от аскоспор формируются не внутри, а отшнуровываются снаружки от базидии. К порядку Ustilaginales относятся возбудители пузырчатой головки кукурузы (*Ustilago maydis*) и пыльной головки пшеницы (*U. tritici*). Среди базидиомицетов все представители порядка Tilletiales — факультативные паразиты растений, например возбудитель твердой головки пшеницы (*Tilletia caries*). К порядку Uredinales (ржавчинные) относятся важные паразиты растений, например возбудители черной ржавчины злаков (*Puccinia graminis*), желтой ржавчины пшеницы (*P. glumarum*) и бурой ржавчины пшеницы (*P. triticina*). Из порядка Aphyllophorales настоящий трутовик (*Fomes fomentarius*) — раневой паразит буков и берез. Он вызывает белую гниль, разрушая лигнин, и образует многолетние плодовые тела. Раньше его высушенную, измельченную и пропитанную раствором селитры траму (под названием «трут») использовали для получения огня. Съедобные лисички (например, *Cantharellus cibarius*) принадлежат к тому же порядку. К порядку Agaricales относятся большинство шляпочных грибов, например съедобный белый (*Boletus edulis*) и смертельно ядовитая бледная поганка (*Amanita phalloides*). Эти грибы образуют многолетний мицелий, из которого при определенных условиях на поверхности субстрата появляются плодовые тела (базидиомы). Под шляпкой базидиомы находятся базидии со спорами. Плодовые тела большинства грибов в отличие от грибницы недолговечны и живут от нескольких часов до нескольких дней — срок, необходимый для формирования и созревания спор. Несовершенные дрожжевидные грибы *Cryptococcus*, вызывающие у человека заболевание — криптококкоз, также принадлежат к базидиомицетам.

## Отдел Deuteromycota, или Fungi imperfecti (несовершенные грибы)

В эту формальную группу помещаются анаморфы Asco- и Basidiomycota, а также грибы неизвестного родства, для которых половое спороношение не обнаружено. К этому таксону относят роды *Penicillium* и *Aspergillus*, отчасти состоящие из анаморф аскомицетов. Вызывают порчу продуктов, тканей, кожи, пластмасс и участвуют в разложении растительных и животных тканей. Многие представители образуют черные и зеленые плесени. *A. fumigatus*, некоторые другие виды — возбудители аспергиллеза человека и животных. *P. chrysogenum* используется для производства пенициллина. Представители родов *Fusarium* и *Verticillium* — возбудители увяданий различных растений. В этот отдел входят дерматофиты *Trichophyton* и *Microsporum*, многие другие возбудители заболеваний животных и человека.

## Польза и вред грибов

Осознавая утилитарность подхода к грибам с точки зрения их пользы или вреда (для человека!), перечислим некоторые экологические функции грибов и примеры их взаимодействия с людьми, предоставив читателю возможность судить самому, что «полезно», а что «вредно».

## Симбиозы

Лишайники — сообщества грибов и водорослей или цианобактерий — нуждаются в минимуме питательных веществ и потому первыми заселяют необитаемые другими организмами территории, например камни и кору деревьев. Поглощение воды и питательных веществ осуществляется преимущественно грибом, фотосинтез — водорослью.

Ягелем (*Cladonia* spp.) питаются северные олени, а резиноид дубового мха — экстракт лишайника *Evernia prunastri* — душистое вещество в парфюмерии.

Симбиоз грибов и растений зачастую жизненно необходим обоим, в ряде случаев носит факультативный характер. Считается, что при покорении суши растения во многом обязаны грибам. Микориза (в переводе с греч. «грибокорень») используется всеми голосеменными, большинством однодольных растений (75%) и двудольных (80–90%). Грибы, вероятно, переводят нерастворимые фосфаты в доступную для растений форму, участвуют в снабжении растений калием и кальцием, а от растений получают питательные вещества. Кроме того, микориза защищает растение от потенциальных почвообитающих паразитов. Семена некоторых растений (например, орхидных, вересковых) вовсе не прорастают в отсутствие гриба. Некоторые растения, необратимо утратившие способность к фотосинтезу, например «сапрофитное» бесцветное растение подъяльник (*Monotropa uniflora*) семейства Вересковых, через гифы микоризного гриба получает питательные вещества от других растений. Виды некоторых орхидных, например гнездовка (*Nettia* spp.), весь органический углерод получают, переваривая гифы микоризных грибов, что, возможно, позволяет считать их паразитами своих микобионтов.

Муравьи-листорезы специально разводят амброзиевые грибы, выкармливая их листьями определенных растений. У муравья нет ферментов для переработки полисахаридов растений, но гриб расщепляет их до сахаров и образует специальные органы (бромации), которые листорез использует в пищу.

### Сапробиоз

Грибы играют исключительную роль в разложении органических остатков, в частности в разрушении целлюлозы и лигнина древесины и в формировании плодородного слоя почвы. Грибы вместе с актиномицетами фактически создали почву и продолжают этот процесс, перерабатывая растительные остатки в гумус. В отсутствие грибов леса были бы доверху завалены останками растений. Биомасса грибов в почве составляет около 90% массы всех микроорганизмов и беспозвоночных животных в почве (табл. 1). Немногие организмы, помимо грибов, способны питаться кератином. Сапротрофные грибы разрушают практически все органические и многие неорганические материалы. Однако те же грибы, поселяясь на неподходящих (с точки зрения человека) субстратах, способны приносить большой ущерб,

например, разрушая постройки, книги, музейные экспонаты, картины или вызывая дерматофитии (см. разделы «Разрушение древесины и других материалов», «Микозы человека»). Грибы-сапробионты могут использоваться для переработки органического мусора.

Таблица 1

Воздушно-сухая биомасса (в кг/га) организмов в лесной почве [13]

Организмы	Содержание, кг/га	Организмы	Содержание, кг/га
Актиномицеты	0,2	Клещи	1
Прочие бактерии	7	Ногохвостки	2
Грибы	454	Двукрылые	3
Простейшие	1	Прочие членистоногие	6
Нематоды	2	Общая микрофлора	461
Дождевые черви	12	Общая микрофауна	36
Энхитреиды	4	Общая биомасса	497
Моллюски	5		

### Использование грибов в пищу

С давних пор плодовые тела грибов употребляются в пищу. Их пищевая ценность невелика\*, но они имеют прекрасные вкусовые качества, а иногда могут заменить основное питание. Съедобными в Европе считаются около 2000 видов, из которых в каждой стране встречается не меньше 200–400 видов грибов, относящихся главным образом к базидиомицетам. Однако из-за незначительных размеров плодовых тел, необычного внешнего вида, в силу определенных традиций, предубеждений, незнания и т. п. большинство грибов не используется в пищу. Есть исследователи, которые подразделяют человеческое общество на «микофилов» и «микофобов» (соответственно, любящих грибы и опасющихся их). Микофильная культура распространена в славянских странах, Франции, Швейцарии, Австрии, Ита-

---

\* Грибы по пищевой ценности приближаются к овощам, но содержат незаменимые аминокислоты и витамины (в особенности В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, D), которых часто не хватает в растениях.

лии. В них изображения и описания как съедобных, так и ядовитых грибов часто украшают стены дошкольных учреждений. Микофобы населяют Великобританию, США, Канаду и Скандинавские страны.

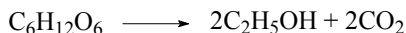
Многие из пищевых грибов — облигатные микоризообразователи, из-за чего пока невозможно их культивирование. Но некоторые из них удастся выращивать искусственно, прежде всего, шампиньон двуспоровый (*Agaricus bisporus*) и вешенку устричную (*Pleurotus ostreatus*), а в Восточной Азии — грибы сиитаке (*Lentinus edodes*) и опенок зимний, или энokitаке (*Flammulina velutipes*). В пищу используют также мицелий грибов, выращенный в погружной культуре, который содержит те же ароматические вещества<sup>\*\*</sup>, что и плодовые тела. Пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) жарят и используют для приготовления супов, заправок и соусов. Опенок осенний (*Armillaria mellea*), один из наиболее ценных грибов, паразитирует на деревьях и может приносить урон садовым культурам и землянике (армилляриоз).

### Хлебопечение

Грибы дали человечеству два важнейших продукта, без которых трудно себе представить нашу цивилизацию: хлеб и вино. Пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) разрыхляют тесто и ароматизируют хлеб и лишь частично могут быть заменены бикарбонатами натрия или аммония.

### Винокурение и пивоварение

Сбраживание виноградного сока и пивного сусла при помощи винных и пивных дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) известно с древности. При высоких концентрациях сахара дрожжи прекращают деление и перерабатывают сахарозу и глюкозу в этиловый спирт анаэробно по реакции:




---

<sup>\*\*</sup> Некоторые ароматические вещества грибов, например «мацутакеол» (по названию гриба мацутаке *Armillaria matsutake*), или 1-октен-3-ол, синтезируют искусственно.

В настоящее время при производстве вина и пива обычно используют не дикие дрожжи, заносимые из воздуха или содержащиеся на поверхности ягод винограда, а специально выведенные штаммы, собственные для каждого продукта. Грибы не только превращают сахара в спирт, но и образуют в небольших количествах другие низкомолекулярные метаболиты (альдегиды, кетоны, ацетали, сложные эфиры и др.), играющие важную роль в создании букета вина. Закваска, используемая для получения сакэ, содержит *Aspergillus oryzae*. Этот гриб выделяет амилазу, которая осахаривает рисовый крахмал; образующийся сахар затем сбраживается при помощи дрожжей.

### Производство этилового спирта

При производстве этилового спирта с помощью дрожжей сбраживают соки плодов и ягод, ферментированные зерно, картофель, мелассу, гидролизованную древесину или сульфитные щелока из отходов производства целлюлозы сульфитной варкой древесины. Реакционную массу после брожения — бражку — перегоняют на ректификационных установках и полученный спирт, в зависимости от сырья, используют для приготовления алкогольных напитков, в пищевой промышленности, в медицине или для технических нужд. Образующаяся наряду с этиловым спиртом углекислота также находит промышленное применение.

### Другие пищевые продукты

«Чайный гриб» — симбиоз дрожжевого гриба *Schizosaccharomyces ludwigii* и уксуснокислых бактерий, чаще всего *Acetobacter xylinum*. Кефирная и кумысная закваски состоят из молочных дрожжей (например, *Torulopsis kefir* или *Candida kefir* var. *kumis*) и бактерий (*Streptococcus lactis*, *Streptobacterium plantarum*). Биомасса *Saccharomyces cerevisiae* используется для диетического питания, лечения авитаминозов или ослабленных состояний, а также для приготовления различных блюд. В процессе созревания сыров основную роль играют бактерии, но иногда в смешанных культурах присутствуют дрожжи и дрожжевидные грибы. Специфические свойства сырам типа камамбер придает *Penicillium camemberti*, образующий на поверхности сыра белый войлочный налет. Сине-зеленая плесень *P. roqueforti*, впервые найденная в пещерах близ французской деревни Рок-



фор, применяется для приготовления голубых сыров. На Востоке, сбраживая сою при помощи *Aspergillus oryzae*, *A. soyaе*, зигомицетов *Rhizopus* и *Mucor*, готовят различные продукты: соевый соус, мисо, темпе. В Великобритании и ряде других стран в качестве заменителя мяса из биомассы *Fusarium venenatum* производятся продукты под торговой маркой Quorn для вегетарианцев.

### Кормовые дрожжи

Высушенная биомасса дрожжей, относящихся к родам *Candida*, *Hansenula*, *Saccharomyces*, *Torulopsis* и др., используется как подкормка для всех видов сельскохозяйственных животных, пушных зверей и рыб. Сырьем для выращивания кормовых дрожжей служат непищевые продукты, например углеводороды нефти (в основном  $C_{10}$ – $C_{20}$ ), этанол, метанол, гидролизаты древесных и сельскохозяйственных отходов (опилки, стружки, солома, кукурузная кочерыжка и др.), сульфитные щелока и т. п. По пищевой ценности кормовые дрожжи не уступают рыбной муке.

### Производство ферментов

Виды *Aspergillus* используются для производства самых разных ферментов. Так, получаемые из них пектиназы используют для осветления и увеличения выхода соков, целлюлазы — для обработки различного сырья при получении этанола и тканей, фитиназы — для улучшения качества кормов, амилазы — для гидролиза крахмала, липазы — для производства стиральных порошков.

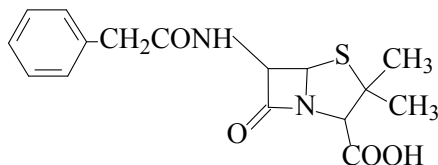
### Производство лекарственных препаратов

**Бензилпенициллин** (пенициллин G) — первый антибиотик\*, вошедший в медицинскую практику. Его получают из культуральной жидкости зеленой плесени *Penicillium chrysogenum* (синоним *Penicillium notatum*). Это соединение спасло от смерти больше людей, чем

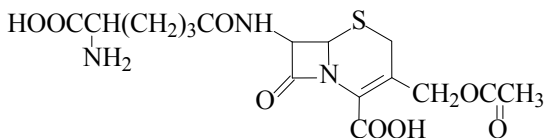
---

\*Другие грибные антибиотики, послужившие моделями для получения их аналогов, используемых в сельском хозяйстве и медицине, — стробирурины, сордарины, эхинокандины и пневмокандины, — описаны ниже в соответствующих разделах.

все остальные лекарства, вместе взятые. В настоящее время из-за широкого распространения резистентных к бензилпенициллину микроорганизмов — возбудителей инфекций — он перерабатывается главным образом в 6-аминопенициллановую кислоту, ацилированием которой получают современные так называемые полусинтетические пенициллины.



Бензилпенициллин

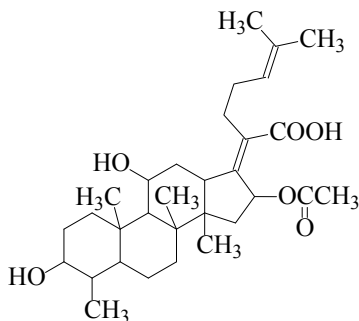


Цефалоспорин С

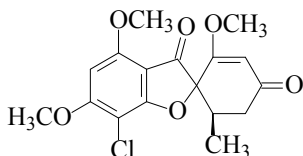
**Цефалоспорин С**, синтезируемый *Cephalosporium acremonium*, перерабатывается в полусинтетические цефалоспориновые антибиотики. Несмотря на внедрение в медицинскую практику большого числа антибиотических веществ, полученных из других организмов, прежде всего из актиномицетов, пенициллины и цефалоспорины остаются вне конкуренции. В 2009 г. от их продажи получено 19,8 млрд долларов.

Культивированием *Fusidium coccineum* получают **фузидиевую кислоту**, которая действует на стафилококки, устойчивые к пенициллинам.

Малотоксичный **гризеофульвин**, вырабатываемый *Penicillium griseofulvum* и *P. nigricans*, — один из немногих противогрибковых препаратов, применяемых в медицине. Гризеофульвин используется для лечения глубоких микозов, вызываемых грибами *Trichophyton*, *Microsporium* и *Epidermophyton*.

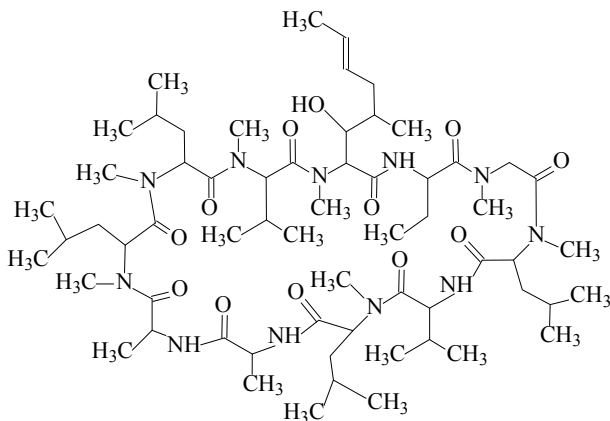


Фузидиевая кислота



Гризеофульвин

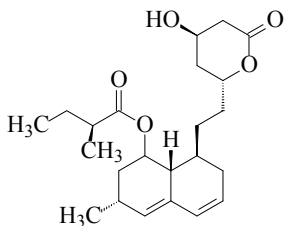
Пептидный антибиотик **циклоспорин А**, синтезируемый грибами *Trichoderma polysporum* и *Cylindrocarpon lucidum*, обладает иммуносупрессорным действием и применяется для профилактики отторжения трансплантированных органов. Только с его открытием стали возможными подобные операции в клинической практике с начала 1980-х гг.



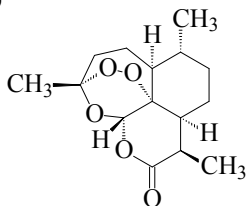
Циклоспорин А

Целые поля ржи искусственно инфицируют спорыньей *Claviceps purpurea* для выделения ее алкалоидов, используемых в акушерстве и гинекологии, для лечения мигрени и неврозов.

Одни из самых популярных и продаваемых лекарственных средств последнего десятилетия — статины — используются для снижения уровня липопротеинов низкой плотности/холестерина в крови и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Среди них **ловастатин** (мевакор) получают культивацией *Aspergillus terreus*, кроме того, он содержится в вешенке устричной (*Pleurotus ostreatus*) и красном кодзи — рисе, ферментированном при помощи *Monascus purpureus*.



Ловастатин



Артемизинин

Рекомбинантные штаммы *Saccharomyces cerevisiae* используют для получения противомаларийного препарата **артемизинина**, аналогов инсулина и вакцин против гепатита В.

Из трутовика траметеса разноцветного (*Trametes versicolor*) и сиитаке (*Lentinus edodes*) выделяют полиглюканы полисахарид-К и лентинан, которые одобрены в Европе и Японии в качестве вспомогательных средств при терапии рака.

Некоторые грибы используются в народной медицине. В Государственный реестр лекарственных средств России включены препараты из чаги (*Inonotus obliquus*) и биомассы *Fusarium sambucinum* как общеукрепляющие средства; ряд препаратов зарегистрирован в качестве БАД.

Кордицепс китайский (*Cordyceps sinensis*), или «гусеничный гриб», который паразитирует на гусеницах бабочки *Hepilium fabricius*, много столетий используется в китайской народной медицине\*.

---

\* Ранее почти неизвестный, *Cordyceps sinensis* приобрел большую популярность после победы китайских женщин-легкоатлетов в Национальных играх 1993 г. Три мировых рекорда в беге на различных дистанциях приписывают его тонизирующему эффекту (и, конечно, интенсивным тренировкам). Кроме того, считается, что им можно лечить туберкулез, кашель, анемию, различные боли. Сам гриб и препараты из него можно встретить в продаже. В Китае цена на него колеблется от 60 до 120 долларов за килограмм, в зависимости от качества.

## Производство других соединений

Сбраживание сахара, патоки или мелассы при помощи *Aspergillus niger* — основной промышленный способ получения лимонной кислоты. При помощи ферментативных процессов получают также яблочную, глюконовую, итаконовую, молочную кислоты. Культивированием *Eremothecium ashbyi* получают рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>). Виды *Candida* используют для получения аскорбиновой кислоты, *Pichia* spp. — триптофана и пиридоксина (витамина B<sub>6</sub>), *Rhodothorula* spp. — фенилаланина. Из пекарских дрожжей выделяют эргостерин, который затем перерабатывается в эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) и стероидные гормоны. Сырьем для получения эргостерина служат также отходы переработки спорыньи и производства антибиотиков. При помощи *Gibberella fujikuroi* получают гибберелловую кислоту, гормон растений, применяемый в сельском хозяйстве. При синтезе оптически активных соединений некоторые стадии процесса проводят с помощью микроорганизмов, например стереоселективное восстановление дрожжами используют в производстве карнитина.

## Защита растений

Грибы могут паразитировать на других грибах — возбудителях болезней (сверх-, или гиперпаразитизм), подавлять развитие патогенов за счет антагонизма (антибиотики) или конкуренции, стимулировать иммунитет растений, вызывать болезни сорняков, насекомых-вредителей и паразитических червей. Некоторые из таких грибов уже применяются для защиты растений (биопестициды). Их споры или мицелии выпускаются в виде суспензий, паст, гранул и других препаративных форм и применяются как обычные агрохимикаты. Био-пестициды на основе грибов, уже получившие коммерческое использование, приведены в таблице 2.

Преимущества био-пестицидов в сравнении с химическими соединениями того же назначения состоят в их большей органичности с окружающей средой, отсутствии загрязнения сельскохозяйственной продукции, высокой видоспецифичности. Однако они дороже и обычно менее эффективны, чем химические пестициды, поэтому требуются многократные обработки, а иногда и особые условия (*Ampelomyces quisqualis* для эффективного заражения грибов нужна влажность не ниже 60%, *Paecilomyces fumosoroseus* не развивается при температурах

выше 32°C). Масштабы использования биопестицидов сейчас еще очень невелики, но, по-видимому, будут увеличиваться.

При этом паразиты грибов, например *Trichoderma spp.*, могут наносить серьезный урон шампиньонным хозяйствам.

Таблица 2

## Биопестициды на основе грибов

Препарат (в скобках — фирма-производитель)	Активный компонент	Область применения	Механизм действия
Биофунгициды			
AQ10 (Ecogen)	<i>Ampelomyces quisqualis</i>	Против настоящей мучнистой росы винограда и плодовых	Гиперпаразит
SoilGard (Thermo Trilogy)	<i>Trichoderma virens</i>	Против <i>Rhizoctonia</i> , <i>Pythium</i> , <i>Fusarium</i>	<i>Trichoderma spp.</i> выделяют антибиотки (глиотоксин и др.), подавляющие развитие патогенов, конкуренция
Trichodex (Makhteshim), Harzan (NPP)	<i>T. harzianum</i> штамм T 39		
Biofit (Ajay Bio-Tech)	<i>T. viridae</i>		
Fusaclean L и Fusaclean G (NPP)	<i>Fusarium oxysporum</i> , штамм Fo 47	Против <i>Fusarium spp.</i> , <i>Verticillium spp.</i>	Конкурирует за питательные вещества в почве, активирует иммунную систему растений

Препарат (в скобках — фирма-производитель)	Активный компонент	Область применения	Механизм действия
Contans (Prophyta)	<i>Coniothyrium minitans</i>	Против <i>Sclerotinia spp.</i> на салате и масличном рапсе	Заселяет поверхность растения и препятствует проникновению патогена в ткани
(CNICM)	<i>Cryphonectria (Endothia) parasitica</i> , авирулентные штаммы	Против <i>Cryphonectria (Endothia) parasitica</i> на каштане	Конкурирует с патогенными штаммами
Primastop (Kemira Agro)	<i>Gliocladium catenulatum</i>	Против <i>Pythium spp.</i> , <i>Rhizoctonia spp.</i> , <i>Didymella spp.</i> , <i>Helminthosporium spp.</i> , <i>Botrytis spp.</i>	Гиперпаразит, выделяет антибиотики, конкурирует за питательные вещества
Нет данных	<i>Pythium oligandrum</i>	Против многих почвообитающих грибов	Конкуренция, стимулирует рост растений, делая их менее восприимчивыми к болезням
Aspire (Ecogen)	<i>Candida oleophila</i>	Профилактика гнилей плодов цитрусовых и семечковых культур в хранилищах	Продуцирует антибиотики, предотвращает проникновение патогена в ткани
Rotshop (Kemira Oy)	<i>Phlebiopsis gigantea</i>	Против <i>Heterobasidion</i> (возбудитель корневой и комлевой гнили сосны и ели)	Заселяет раневые поверхности и препятствует распространению патогена

Препарат (в скобках — фирма-производитель)	Активный компонент	Область применения	Механизм действия
Биогербициды			
Biochon (Koppert)	<i>Chondrostereum purpureum</i>	Используется в лесах для предотвращения роста сорных деревьев — желтой березы, тополя и др.	Заражает растения через раневые поверхности, закупоривает сосуды, вызывая гибель растений
Collego (Valent BioSciences)	<i>Colletotrichum gloesporioides f. sp. aeschynomene</i>	Защищает рис и сою от <i>Aeschynomene virginica</i>	Видоспецифичный паразит
DeVine (Valent BioSciences)	<i>Phytophthora palmivora</i>	Уничтожает <i>Morrenia odorata</i> в цитрусовых и других садах	Видоспецифичный паразит
Биоинсектициды			
Ostrinil (NPP, Calliop), Naturalis-L, Naturalis-O, Naturalis-T (Troy), BotaniGard, Mycotrol, CornGard (Mycotech)	<i>Beauveria bassiana</i>	Против стеблевого мотылька ( <i>Ostrinia nubilalis</i> ) и хлопкового долгоносика ( <i>Anthonomus grandis</i> )	Паразит. Гифы прорывают кутикулу и разрастаются в теле личинки насекомого. Через 3–5 дней насекомое погибает, а на его поверхности развиваются конидиеносцы со спорами
Betel (NPP), Andermatt (Engerlingspilz)	<i>Beauveria brongniartii</i>	Против <i>Hoplochelus marginalis</i> и западного майского жука ( <i>Melolontha melolontha</i> )	Паразит



Препарат (в скобках — фирма-производитель)	Активный компонент	Область применения	Механизм действия
Mycotal, Vertalec (RA Hall)	<i>Verticillium lecanii</i>	Против белокрылки, трипсов, тлей	Паразит
BioBlast (Eco-Science), Meta-guard (Ajay Bio-Tech)	<i>Metarhizium anisopliae</i>	Против многих жесткокрылых, бабочек, термитов, саранчи	Паразит
Green Muscle	<i>M. flavoviride</i>	Против кузнечиков, саранчи	Паразит
PreFeRal (Thermo Trilogy, Biobest)	<i>Paecilomyces fumosoroseus</i>	Против белокрылки, тлей, трипсов, клещей	Паразит
<b>Бионематодцид</b>			
DiTera (Valent BioSciences)	<i>Myrothecium verrucaria</i>	Против различных нематод на табаке, банане, citrusовых, капустных	Разрастается в ризосфере и поражает нематод, изменяет микрофлору корневой зоны

### Отравления грибами

Основные группы ядов грибов и их продуценты перечислены в таблице 3. Наиболее часты отравления с симптомами острого гастроэнтерита при употреблении в пищу старых, испорченных, червивых грибов или грибов без кулинарной обработки. Известна индивидуальная непереносимость некоторых видов грибов. Подобные явления могут вызвать недоваренные осенние опята (*Armillaria mellea*), сыроежки (виды *Russula*), млечники, грузди, рыжики, волнушки (виды *Lactarius*) и многие другие.

Токсины грибов, примеры их продуцентов и основные симптомы отравления

Токсины	Грибы-продуценты	Симптомы
Не идентифицированы	Некоторые виды <i>Agaricus</i> , <i>Entoloma</i> , <i>Boletus</i> , <i>Tricholoma</i> , <i>Russula</i> , <i>Lactarius</i> . и др.	Желудочно-кишечные симптомы
Мускарин	Некоторые виды волоконницы ( <i>Inocybe</i> spp.), говорушек ( <i>Clitocybe</i> spp.) и др.	Тошнота, понос, потливость, слюнотечение, слезотечение, миоз, брадикардия, снижение давления, озноб, тремор и др.
Иботеновая кислота, мусцимол*	Мухомор красный ( <i>Amanita muscaria</i> ), мухомор пантерный ( <i>A. pantherina</i> ), мухомор королевский ( <i>A. regalis</i> )	Часто непредсказуемы, зависят от возраста и восприимчивости: опьянение, эйфория, дезориентация, возбуждение или вялость, бред, галлюцинации, агрессия, тошнота, рвота, тахикардия, расширение зрачков и др.
Псилоцибин и его производные*	<i>Psilocybe</i> spp., <i>Panaeolus</i> spp. и др.	Эйфория, беспокойство, возбуждение, галлюцинации, деперсонализация, тахикардия и др.
Аматоксины, фаллотоксины	Поганка бледная ( <i>Amanita phalloides</i> ), мухомор вонючий ( <i>A. virosa</i> ), мухомор весенний ( <i>A. verna</i> ), галерина окаймлённая ( <i>Galerina marginata</i> ), некоторые виды чешуйниц ( <i>Lepiota</i> spp.) и др.	Сильный гастроэнтерит, повреждение печени и почек
Гиромитрин	Виды строчков ( <i>Gyromitra</i> spp.)	Неврологические, желудочно-кишечные, печеночные симптомы, гемолиз

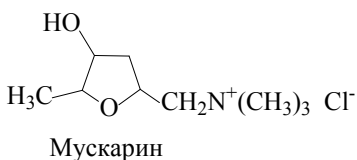
Токсины	Грибы-продуценты	Симптомы
Орелланин	Паутинник горный ( <i>Cortinarius orellanus</i> ), паутинник красивейший ( <i>C. rubellus</i> )	Сильная жажда, симптомы почечной недостаточности
Коприн	Навозник чернильный ( <i>Coprinus atramentarius</i> ) и др.	В сочетании с алкоголем «антабусный синдром»
Антигены	Свинушка тонкая ( <i>Paxillus involutus</i> )	Сильный гастроэнтерит, гемолиз, сердечно-сосудистая недостаточность, потеря сознания, последующая почечная недостаточность

Примечание. \* Подробнее см. раздел «Галлюциногенные грибы».

Говорушка беловатая (*Clitocybe dealbata*), волоконница земляная (*Inocybe geophylla*) и некоторые другие грибы содержат м-холиномиметик **мускарин** (ЛД<sub>50</sub> 0,7 мг/кг для человека при пероральном введении, по другим данным — смертельная доза для взрослого человека 200 мг). Мускариновое отравление сопровождается нарушениями вегетативной нервной системы с характерной секстадой признаков «SLUDGE» (акроним от Salivation, Lacrymation, Urination, Diarrhea, Gastrointestinal upset, Emesis): потливость, слезотечение, мочеиспускание (расслабление уретрального сфинктера), понос, желудочно-кишечные расстройства (изменение тонуса гладкой мускулатуры, спазмы), рвота. Отмечаются также сужение зрачков или их слабая реакция на освещенность, замедление пульса, а при сильном отравлении — бронхоспазм, снижение давления, тремор, головокружение, отек легких и смерть от остановки дыхания или сердечной недостаточности.

Мускарин — первый яд, обнаруженный в красном мухоморе (*Amanita muscaria*) еще в 1869 г., однако по иронии, несмотря на название и вопреки общепринятому заблуждению, именно в нём он содержится в нефизиологических концентрациях — около 0,0002–

0,0003%\*. Поэтому симптомы отравления мухомором красным (*A. muscaria*) и мухомором пантерным (*A. pantherina*) вызываются, прежде всего, **мусцимол** и иботеновой кислотой, которые обнаружили только век спустя, — селективными агонистами GABA<sub>A</sub> рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и глутаминовой кислоты в мозге (помрачение сознания, буйство, галлюциноз, глубокая потеря сознания). Именно этими веществами вызывается оглушение и гибель мух, которых привлекает к мухомору 1,3-диолеин. Тем не менее мусцимол очень ядовит; его описанная эффективная доза для человека составляет 10–15 мг, которые содержатся в 5–10 г сушеных грибов, средне-смертельная доза ЛД<sub>50</sub> для крыс при пероральном введении 45 мг/кг, при внутривенном — в 10 раз ниже. Из-за характерного вида плодовых тел отравления мухоморами обычно происходят из-за намеренного их употребления или использования в народной медицине. Описан случай, когда их приняли за съедобный цезарев гриб (*A. caesaria*).



Самые тяжелые отравления вызывают бледная поганка (*Amanita phalloides*), мухомор вонючий, или белая поганка (*A. virosa*), и мухомор весенний (*A. verna*). Их плодовые тела содержат цикlopeптиды аматоксины и фаллотоксины, например  **$\alpha$ -аманитин** и **фаллоидин** (смертельные дозы для человека 5–7 мг и 20–30 мг соответственно). Механизм токсического действия аматоксинов связан с ингибирован-

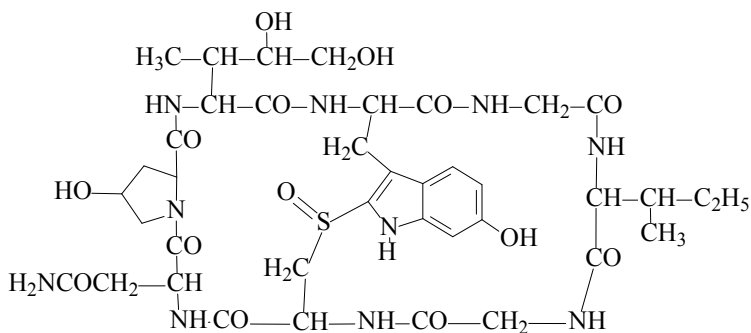
---

\* Мухоморы содержат производные изоксазола — мусцимол и иботеновую кислоту, а также почти следовые количества мускарина. Вопреки заблуждению, вошедшему во многие солидные энциклопедии и почти во все издания, касающиеся отравлений грибами, виды *Amanita* не вырабатывают холинолитик *l*-гиосциамин («микоатропин», «мускаринидин») и галлюциногенный буфотенин. Сообщения об обнаружении этих соединений в *A. muscaria* не подтвердились. Кроме того, вопреки расхожему мнению, мускариновое отравление именно для мухомора нехарактерно. Для проявления эффектов мускарина теоретически нужно было бы съесть нереальное количество этих грибов, измеряемое килограммами.

нием РНК-полимеразы в клеточном ядре; фаллотоксины необратимо связываются с примембранным актином\*, препятствуя деполимеризации актиновых филаментов, что приводит к нарушению мембран клеток печени. В одном грибе в среднем содержится 10 мг фаллоидина, 8 мг  $\alpha$ -аманитина и 5 мг  $\beta$ -аманитина. Эти яды не разрушаются при сушке и кулинарной обработке.

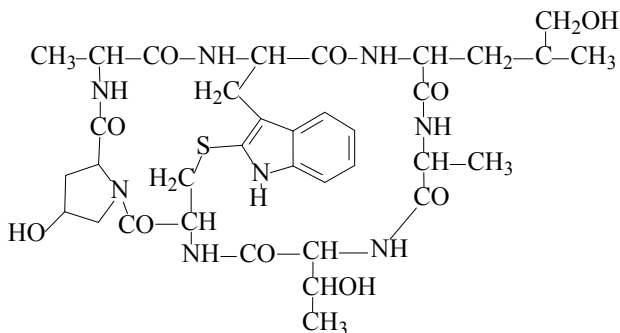
Даже крошечный кусочек этих грибов может вызвать смерть. Отравление особенно опасно вследствие длительного инкубационного периода: иногда оно проявляется через 48 ч, когда яд успевает всосаться и произвести в организме необратимые изменения. В первой фазе отравления наблюдаются симптомы острого гастроэнтерита и холероподобный синдром, снижается артериальное давление, обезвоживание часто вскоре заканчивается смертью от сердечной недостаточности.

Иногда наступает кажущееся улучшение, которое через 3–5 дней сменяется токсическим гепатитом и токсическим нефритом, также ведущих к смертельному исходу. Прогноз неблагоприятный, погибают до 60–80% пострадавших. Большинство смертельных случаев отравлений грибами связаны именно с аманитинсодержащими видами.



$\alpha$ -Аманитин

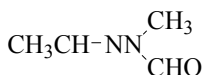
\* Благодаря прочному селективному связыванию производные фаллоидина, содержащие флуоресцентные метки, используются в микроскопии для визуализации актиновых филаментов в биомедицинских исследованиях.



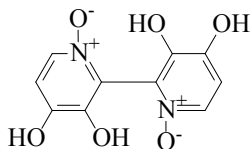
Фаллоидин

Известно много случаев отравлений со сходными симптомами свежими строчками (*Gyromitra esculenta*, *G. gigas*), заканчивавшихся смертью. Строчки содержат **гиромитрин** (ЛД<sub>50</sub> для человека 50–70 мг/кг) и метилгидразин\* (рассчитанная на основе анализа несчастных случаев ЛД<sub>50</sub> для детей 1,6–4,8 мг/кг, для взрослых — 4,8–8 мг/кг). Вероятно, содержание этих ядов в грибе колеблется в зависимости от условий произрастания и штамма, поскольку во многих странах строчки употребляют в пищу без каких-либо последствий. Гиромитрин летуч и проникает через кожу, поэтому симптомы отравления могут появляться при контакте грибов с кожей и вдыхании их испарений. В желудке гиромитрин распадается до метилгидразина, который связывается с пиридоксальсодержащими ферментами, что блокирует образование нейромедиатора торможения — γ-аминомасляной кислоты из глутамата. Из-за окислительного стресса возникает метгемоглобинемия; окисление метаболита метилформилгидразида через нитрозоамид приводит к образованию метильных радикалов, вызывающих некроз печени, не предотвращаемый введением пиридоксина. Угнетение гистаминазы сопровождается повышением уровня гистамина, что вызывает головную боль, тошноту, рвоту, боль в желудке. Для уничтожения гиромитрина одни авторы рекомендуют строчки высушивать (гиромитрин улетучивается), другие — многократно отваривать со сменой воды.

\* Долгое время токсичным началом строчков считали несуществующую гелвелловую кислоту.



Гиромитрин



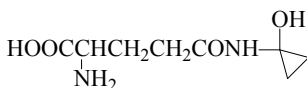
Орелланин

Особенно коварны отравления **орелланином**, содержащимся в плодовых телах паутинников — паутиннике горном (*Cortinarius orellanus*) и паутиннике красивейшем (*C. rubellus*), которые иногда путают с галлюциногенными грибами. Симптомы отравления появляются только через 2–7 дней (иногда до 3 недель) после поедания грибов, при этом они неспецифичны и напоминают признаки гриппа: пострадавшие могут жаловаться на сильную жажду, головную боль, усталость, озноб, боли в мышцах, желудке, спине, боку. При этом возникают признаки поражения почек (неукротимая жажда, учащенное мочеиспускание, боль в области почек, затем — анурия). В моче обнаруживаются белок, кровь, характерно наличие лимфоцитов. Смерть (по статистике в 11% случаев отравлений паутинниками в Польше, 40% — в Швеции) наступает от почечной недостаточности. Значение среднелетальной дозы орелланина ЛД<sub>50</sub> для мышей составляет 12–20 мг/кг, она приводит к гибели в течение 2-х недель, для человека, по-видимому, летальная доза значительно ниже.

Известны отравления свинушкой тонкой (*Paxillus involutus*), считавшейся ранее условно-съедобным грибом. Обычно появляются желудочно-кишечные симптомы. Однако при повторяющемся, в течение лет, употреблении свинушки к ней возникает сенсibilизация, и в организме постепенно накапливаются антитела, разрушающие эритроциты. Описаны острые состояния, сопровождающиеся аутоиммунным гемолизом, потерей сознания, сердечной и почечной недостаточностью.

Отравление навозником чернильным (*Coprinus atramentarius*) и близкими видами происходит при совместном или последующем приеме даже небольших доз алкоголя. Их активное вещество **коприн** действует так же, как антабус (дисульфирам, тетраэтилтиурамдисульфид): ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу, вызывая симпто-

мы тяжелого похмелья. Опасность отравления сохраняется в среднем в течение 3-х дней после употребления навозника.



Коприн

Грибы накапливают тяжелые металлы, поэтому считается, что токсичными могут оказаться даже съедобные грибы, растущие вдоль автомобильных дорог и рядом с промышленными предприятиями. Известны случаи отравления грибами, собранными на газонах, которые обрабатывались агрохимическими препаратами.

Случаются очень тяжелые отравления неправильно законсервированными грибами, в которых развивается анаэробная бактерия *Clostridium botulinum*, выделяющая нейротоксин (ботулизм).

### Галлюциногенные грибы

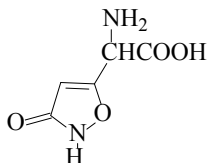
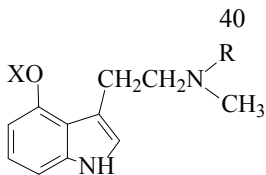
С доисторических времен народы Центральной Америки использовали «волшебные» грибы *Psilocybe mexicana*, *Conocybe cyanopus* и другие (всего известно более 180 видов из 6 семейств, все Basidiomycetes) в ритуалах и священных церемониях из-за содержащихся в них серотонинолитиков **псилоцибина** и, в меньших количествах, **псилоцина** и **беоцистина** \*.

Большинство коренных племен Сибири для достижения измененных состояний сознания использовали галлюциногенный красный мухомор (*Amanita muscaria*). В нем содержится мусцимол и **иботеновая кислота**, возможно, распадающаяся до мусцимола.

---

\* Употребление священных грибов имеет древнюю культуру и окружено множеством ритуалов и таинств, о чем известно, в частности, поклонникам Карлоса Кастанеды. Европейской цивилизации псилоцибиновые грибы стали известны лишь в XX в. благодаря усилиям многих исследователей. Подробнее об этнографических аспектах употребления галлюциногенных грибов см., например: Де Риос М. Д. Растительные галлюциногены : пер. с англ. — М. : КСП, 1997. — 272 с.



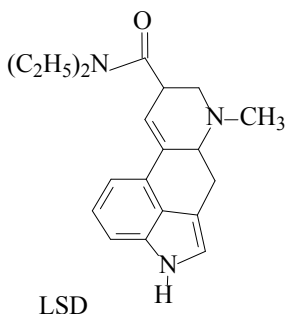


Псилоцибин ( $X = \text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $R = \text{CH}_3$ )

Иботеновая кислота

Псилоцин ( $X = \text{H}$ ,  $R = \text{CH}_3$ )

Беоцистин ( $X = \text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $R = \text{H}$ )



Алкалоиды видов *Claviceps purpurea*, *C. africana*, *C. paspali* могут быть переработаны в **LSD** (от нем. **Lysergsaurediethylamid**) — самый мощный из известных галлюциногенов. Ранее считавшийся перспективным медицинским препаратом, LSD ожиданий не оправдал и также из-за побочных эффектов в соответствии с конвенцией ООН в большинстве стран запрещен.

В России сбор, выращивание, хранение и любое использование псилоцибинсодержащих грибов и LSD наказываются в уголовном порядке.

### Микотоксикозы

Грибы, поселяясь на растениях или пищевых продуктах, могут отравлять их своими метаболитами — *микотоксинами*. Микотоксины могут попадать в организм с пищей, через кожу при контакте с зараженными растениями или ингаляционно при вдыхании спор или частиц гриба. Известно около 300 видов грибов, продуцирующих не-

сколько сотен микотоксинов. Многие из них высокотоксичны, обладают мутагенными и канцерогенными свойствами, подавляют иммунитет, при этом их действие проявляется в ничтожных концентрациях. Они обычно не разрушаются при тепловой и кулинарной обработке продуктов. Наиболее часты отравления афлатоксинами, вырабатываемыми *Aspergillus flavus* и *A. parasiticus*, особенно в странах Азии и Африки. У человека афлатоксикозы иногда приводят к поражению печени (вплоть до канцерогенеза), для цыплят чреваты летальным исходом. Фузариумы и пенициллы развиваются и в умеренных широтах даже при нулевой температуре. Поэтому в пищевых продуктах, зерне, фураже должно обязательно контролироваться содержание микотоксинов. Микотоксины могут встретиться практически в любой сельскохозяйственной продукции: зерне, в том числе рисе, овощах и фруктах, бобовых, масличных, орехоплодных культурах, мясе, молоке, растительных маслах и животных жирах и в продуктах их переработки.

Эпидемии эрготизма, или клавицепсотоксикоза (эпилептические конвульсии, гангрена конечностей, галлюцинации и другие умственные расстройства, агрессивное поведение), обычные в Средние века, вызываются эргоалкалоидами, содержащимися в зараженном спорыньей (*Claviceps purpurea*) зерне. В 943 г. в Лиможе (Франция) от зараженной ржи погибло 40 000 человек. Хроникер описал тогда «заывания и корчи» людей, бродящих по улицам.

В 1930–1940-х гг. от эпидемии стахиботритоксикоза (продуцент токсинов *Stachybotrys alternans*) в течение 10 лет погибли тысячи лошадей на Украине. Пострадали также люди, контактировавшие с зараженным сеном. Трихотеценовые токсины стахиботриса, в том числе Т-2 токсин, вызывают очень высокую смертность (70–90%) у животных. *Stachybotrys alternans* может также поселяться в жилищах, вызывая ингаляционные отравления у человека, известны смертельные случаи у детей в 1993–1994 гг. в США.

В 1944 и 1952–1956 гг. в Оренбургской области от алиментарной токсической алейкии, или септической ангины, вызванной употреблением в пищу перезимовавшего на полях необранного зерна, пораженного фузариозом, пострадало около 30% населения; смертность достигала 50% случаев заболевания.

Наиболее распространенные микотоксины, их токсичность и продуценты перечислены в таблице 4.

Микотоксины, их токсичность, продуценты, поражаемые продукты

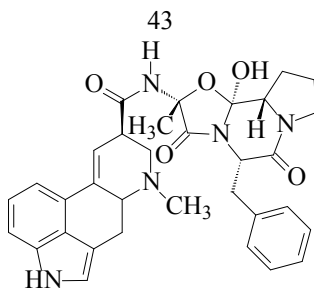
Микотоксин	Продуценты	ЛД <sub>50</sub> пер ог, мг/кг (экспериментальное животное)	Поражаемые продукты
Эрготамин	<i>Claviceps purpurea</i>	3,5 (кролики, внутривенно)	Зерновые
Афлатоксин В <sub>1</sub>	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i>	7,8 (макаки)*	Зерновые, масличные (арахис!), бобовые культуры
Токсин Т-2	<i>Fusarium solani</i> , <i>F. graminearum</i> и др.	6,7 (мыши)**	Зерновые
Патулин	<i>Penicillium expansum</i> и др.	17–36 (мыши)***	Фрукты, овощи, продукты их переработки
Охратоксин А	<i>P. ochraceus</i> , <i>P. viridicatum</i>	3,4 (цыплята)	Зерновые
Зеараленон	<i>F. graminearum</i>	10 000 (крысы)****	Зерновые

Примечания. \* Это соединение — один из самых мощных канцерогенов, известных науке. Для развития гепатокарцином у радужной форели достаточного трехмесячного их содержания на диете с добавлением всего лишь 0,4 млрд<sup>-1</sup> афлатоксина В<sub>1</sub>. Высокотоксичные производные (например, афлатоксин М<sub>1</sub>) выделяются с молоком коров, употреблявших корма, загрязненные афлатоксином В<sub>1</sub>.

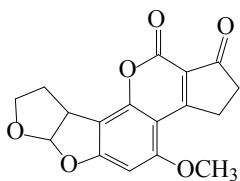
\*\* Один из самых токсичных микотоксинов, наиболее часто вызывающий отравления у людей и животных, употреблявших в пищу зараженное зерно. Существуют спорные обвинения в адрес правительств разных стран, что этот токсин использовался преднамеренно в качестве химического оружия во время войн в Кампучии, Лаосе, Вьетнаме, Афганистане, Персидском заливе.

\*\*\* Водорастворимый микотоксин, поэтому может распространяться от очага инфекции по всему пораженному плоду. Отсюда вырезание пораженных грибами участков плодов перед поеданием совершенно бесполезно, так как не уменьшает вреда здоровью.

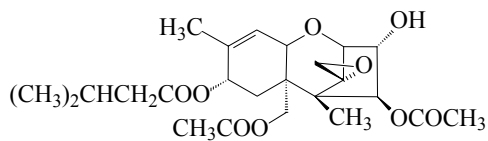
\*\*\*\* Обладает эстрогенным и тератогенным действием, поэтому вызывает соответствующие поражения у животных, питающихся зараженным зерном.



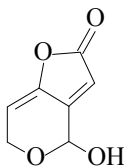
Эрготамин



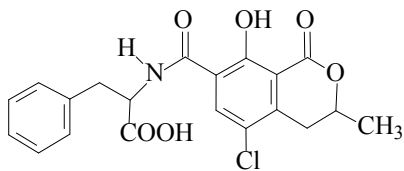
Афлатоксин В<sub>1</sub>



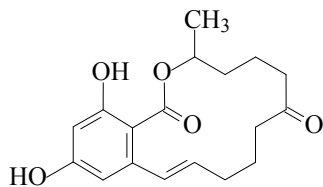
Токсин Т-2



Патулин



Охратоксин А



Зеараленон

## Аллергии

Грибные споры могут вызывать аллергии, причем примерно в 3–6% случаев аллергические симптомы обусловлены исключительно грибами. Наиболее часто аллергии связаны с видами *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp., которые встречаются повсеместно, в том числе в жилищах. С внедрением различных биотехнологических процессов, когда грибы как продуценты различных веществ выращиваются в огромных масштабах, возрастает опасность профессиональных аллергических заболеваний. Причиной профессиональной аллергии могут быть споры вешенки (*Pleurotus ostreatus*), выращиваемой в грибоводческих хозяйствах.

## Разрушение древесины и других материалов

Древесина содержит лишь небольшие количества доступных питательных веществ, однако некоторые грибы специализируются на разрушении лигнина клеточных стенок, например плоский трутовик (*Ganoderma applanatum*) и виды *Fomes*, другие — питаются преимущественно целлюлозой, например березовая губка (*Piptoporus betulinus*). Домовый гриб (*Serpula lacrymans*) разрушает древесину построек. Для защиты древесины, находящейся в неблагоприятных условиях, ее красят, лакируют, обжигают или пропитывают фунгицидными составами (например, железнодорожные шпалы).

Практически все материалы растительного и животного происхождения могут разрушаться грибами, некоторые виды разлагают даже пластмассы, изоляцию кабелей, углеводороды и нафталин. Наиболее часто на текстиле, бумаге, коже, картинах, музейных экспонатах, иконах, обоях встречаются виды *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*; аскомицет *Pyronema domesticum* растет на влажных стенах и мебели.

Грибам, использующим в виде питательного субстрата древесину, однако, принадлежит большая роль в формировании плодородного слоя почвы.

## Порча пищевых продуктов

Чаще всего грибы поражают фрукты, овощи, в том числе переработанные, влажное зерно, хлеб и подобные продукты растительного происхождения, реже — молоко и мясо. Так, гнили картофеля и

томатов часто вызывают *Phytophthora infestans*, *Spongospora subterranea*, белую гниль овощей — виды *Sclerotinia*, включая *Monilia* (кольцевая гниль плодов) и *Botrytis* (серые гнили винограда, других фруктов), оливковые гнили плодов — виды *Alternaria* и др. Наиболее легко заражаются грибами поврежденные экземпляры; грибы, развиваясь в них при хранении, заселяют окружающие здоровые плоды. Некоторые штаммы *Cladosporium herbarum*, поражающие мясо в холодильниках, могут расти при  $-6^{\circ}\text{C}$ .

От болезней в период хранения гибнет значительная доля сельскохозяйственной продукции. Ущерб достигает 20–30%, включая загрязнение пищевых продуктов и фуража микотоксинами.

Для подавления развития гнилей на хранение закладывают лишь неповрежденные здоровые плоды, температуру понижают, иногда применяют обработку фунгицидами.

### Болезни растений

Из полутора сотен серьезных заболеваний растений в Европе более 80% вызываются грибами, остальные — бактериями и вирусами. Потери сельскохозяйственной продукции от грибных инфекций ежегодно оцениваются в 10–20%, но на некоторых культурах в эпифитотийные периоды могут достигать 80% и более.

Облигатные паразиты способны жить только на живых тканях, поэтому обычно не заинтересованы в гибели своих хозяев. К облигатным паразитам относятся важнейшие для экономики патогены, способные вызывать панфитотии — возбудители ложной мучнистой росы (*Phytophthora* spp., *Peronospora* spp.) и черной ржавчины злаков (*Puccinia graminis*).

Факультативные паразиты поражают живые ткани, но способны питаться на хозяине и после его гибели. Например, возбудитель парши яблони *Venturia inaequalis* паразитирует на ее листьях и плодах, образуя многочисленные бесполое спороношения (*Spilocaea pomi*), при помощи которых широко распространяется. После опадания листьев осенью гриб пронизывает мицелием их ткани и образует половое спороношение. Аскоспоры служат для заражения растений весной.

Некротрофные грибы не способны непосредственно поражать живые ткани. Они сперва заселяют отмершие их участки, а затем расширяют свое жизненное пространство, умерщвляя окружающие

ткани при помощи своих метаболитов. К таким грибам относится возбудитель серой гнили плодов и ягод *Botrytis cinerea*. Иногда токсины грибов могут переноситься с соками в далеко отстоящие от очага инфекции органы, и те также отмирают.

Наиболее важные паразиты растений приведены в таблице 5.

Таблица 5

## Некоторые возбудители болезней растений

Возбудитель	Поражаемая культура	Заболевание
Plasmodiophoromycetes		
<i>Plasmodiophora brassicae</i>	Капуста	Кила
<i>Spongospora subterranea</i>	Картофель	Порошистая парша
Oomycota		
<i>Pythium debarianum</i>	Овощные культуры	Корневая гниль всходов
<i>Peronospora</i> spp., <i>Pseudoperonospora</i> spp., <i>Phytophthora</i> spp.	Различные культуры	Ложная мучнистая роса
<i>Plasmopara viticola</i>	Виноград	Ложная мучнистая роса (мильдю)
Ascomycota		
<i>Erysiphe (Blumeria) graminis</i>	Злаки	Мучнистая роса
<i>Leptosphaeria nodorum</i> (анаморфа — <i>Septoria nodorum</i> )	Пшеница	Септориоз
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	Овощные культуры	Белые гнили
<i>Taphrina deformans</i>	Персик, миндаль	Курчавость листьев
<i>Podosphaera leucotricha</i>	Яблоня	Мучнистая роса
<i>Sphaerotheca mors-uvae</i>	Крыжовник	Американская мучнистая роса
<i>Venturia inaequalis</i>	Яблоня	Парша

Возбудитель	Поражаемая культура	Заболевание
<i>Monilinia fructigena</i> <i>Mycosphaerella fijiensis</i>	Плодовые культуры Банан	Гнили плодов Черная сигатока
Basidiomycota		
<i>Ustilago hordei</i> <i>U. tritici</i> <i>U. maydis</i> <i>Tilletia caries</i>  <i>Puccinia graminis</i>  <i>P. glumarum</i> <i>P. triticea</i> <i>P. dispersa</i> <i>P. sorghi</i> <i>Pellicularia filamentosa</i> (не- совершенная форма — <i>Rhizoctonia solani</i> )	Пшеница Пшеница Кукуруза Пшеница  Различные злаки  Пшеница Пшеница Рожь Кукуруза Различные культуры	Твердая головня Пыльная головня Пузырчатая головня Твердая (мокрая) головня  Черная, стеблевая или линейная ржавчина Желтая ржавчина Бурая ржавчина Бурая ржавчина Ржавчина Черная парша
Deuteromycetes		
<i>Fusarium nivale</i> <i>Fusarium</i> spp.  <i>Verticillium albo-atrum</i> <i>Cercospora personata</i> <i>Pyricularia oryzae</i> <i>Helminthosporium</i> spp.  <i>Rhizoctonia oryzae</i> <i>Botrytis cinerea</i>	Пшеница Самые разные культуры Овощные культуры Арахис Рис Самые разные культуры Рис Плодовые, ягодные культуры	Снежная плесень Фузариоз, фузариозный вилт Вертициллезный вилт Листовая пятнистость Пирикулярриоз Гельминтоспориоз  Ризоктониоз Серая гниль



Некоторые грибы — высокоспециализированные паразиты, встречающиеся только на определенном виде или даже сорте растений. Однако нередко они менее привередливы в выборе хозяина и могут поражать даже растения разных порядков. Грибы могут иметь также основных и побочных хозяев. На первых паразитизм наблюдается в полной мере, только здесь гриб нормально спороносит; на побочных хозяевах гриб находится в угнетенном состоянии и если и спороносит, то скудно. Ржавчинные грибы — разнохозяйные паразиты, т. е. в своем развитии нуждаются в двух различных видах. Так, *Puccinia graminis* в гаплофазе обитает на барбарисе, в дикариофазе — на злаках.

В природных условиях паразиты обеспечивают устойчивость биоценоза и его защиту от вторжения новых сочленов. Катастрофическая вредоносность паразитов для сельского хозяйства всех стран связана в основном с разрушением человеком эволюционно сложившихся связей в фитоценозах. Кроме того, возрастание числа эпифитотий связано с сужением генетической изменчивости многих культур.

### Микозы человека

Около 150 видов грибов первично патогенны, а 350 видов — условно патогенны для человека. Микозы кожи особенно распространены в тропиках. От микозов стоп, вызываемых преимущественно *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum*, страдает пятая часть человечества. Виды *Trichophyton* и *Microsporum* поражают различные участки кожи и ногти (стригущий лишай). Иногда микозы приводят к тяжелым поражениям (с метастазами и очагами в органах), угрожающим жизни.

Развитию микозов предшествует заражение при непосредственном контакте, через раны или респираторным путем. Болезням способствуют ослабленные состояния организма (сахарный диабет, туберкулез, в особенности лечение иммунодепрессантами и ВИЧ-инфекция), изменение микрофлоры вследствие длительного приема антибиотиков. Вероятно, большинство микозов протекает в относительно легком неспецифическом виде или бессимптомно, приводя к развитию иммунитета.

Для профилактики микозов большое значение имеет личная гигиена. Немногочисленные системные медицинские фунгициды появились лишь в последние десятилетия (подробнее см. часть 3).

### **Микозы животных**

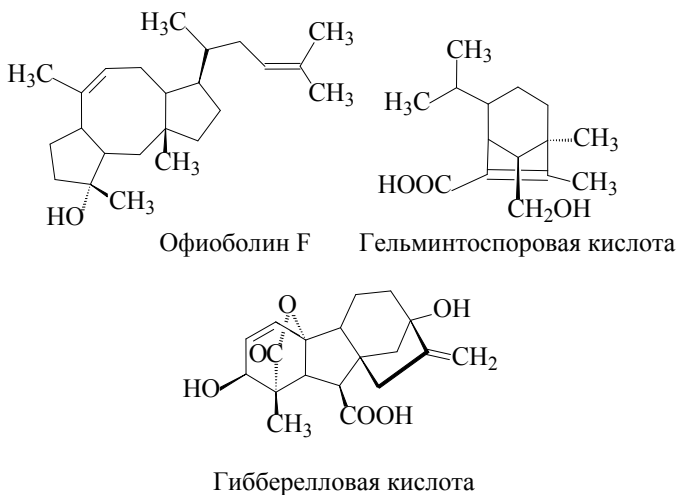
Животные, как и человек, тоже поражаются микозами, причем некоторые возбудители, например *Trichophyton mentagrophytes* (у мышей), *T. verrucosum* (у крупного рогатого скота), *Microsporium canis* (в шерсти собак и других хищников), контагиозны для человека. Известны паразиты червей, ракообразных, рыб, насекомых и других животных.

### **Патогенез грибных болезней растений**

Заражение растений начинается с проникновения гриба в ткань. До внедрения в растительные ткани фитопатогенные грибы более или менее длительное время развиваются на поверхности растения. Для прикрепления к поверхности растения гриб образует специальные органы типа присосок — аппрессории, препятствующие его смыванию дождем и сдуванию ветром. В благоприятных условиях возбудитель прорастает через устьица или прорывает инфекционными гифами кутикулу; некротрофы внедряются через раны. Далее гриб образует мицелий внутри растения и, наконец, органы спороношения на его поверхности. Мицелий гриба может распространяться по межклеточным пространствам, сосудам, на поверхности растения или проникая между клеточной стенкой и плазмалеммой (т. е. в значительной степени оставаться вне клеток хозяина) или пронизывать клетки растения, внедряясь в протоплазму. В первом случае для поглощения питательных веществ гриб формирует специальные органы — гаустории, поникающие внутрь клеток хозяина; во втором случае гаустории обычно не требуются, а питание происходит через всю поверхность мицелия.

Грибы выделяют токсины, которые подавляют развитие иммунных реакций растений или приводят к некрозам тканей, или стимулирующие вещества, по действию аналогичные растительным гормо-

нам, вызывающим неумеренный рост и гипертрофии тканей\*. Так, виды *Helminthosporium* и *Cochliobolus* выделяют фитотоксичные офиоболы (например, **офиоболин F**). *Helminthosporium sativum* синтезирует производные гелиминтоспорола (например, **гельминтоспоровую кислоту**), которые стимулируют рост листовых пластинок риса. *Gibberella fujikuroi* образует растительные гормоны гиббереллины (например, **гибберелловую кислоту**). Токсины грибов могут представлять собой также простые соединения (HCN, щавелевая кислота), фенолы, гетероциклические соединения, производные аминокислот, пептиды и полисахариды. В процессе патогенеза токсины действуют совместно с ферментами, прежде всего различными гидролазами, разрушающими пектины, целлюлозу и лигнин клеточных стенок хозяина. Некоторые грибные метаболиты токсичны для теплокровных животных и человека и вызывают микотоксикозы.



\* В настоящее время интенсивно изучаются возможности использования фитоактивных веществ грибов в сельском хозяйстве. Уже много десятилетий гибберелловая кислота применяется для стимулирования роста винограда и при клеточном размножении растений. Получены синтетические аналоги некоторых фитотоксинов грибов, которые вскоре могут пополнить арсенал гербицидов.

Ущерб для хозяина связан с извлечением из него питательных веществ, а также с действием грибных метаболитов, которые нарушают обмен веществ растения.

При этом могут возникать гипертрофии (сверхнормальное увеличение) и гиперплазии (сверхнормальное деление) клеток, которые приводят к опухолям, наростам или другим аномалиям развития органов растения. Могут подавляться ростовые процессы, снижаться уровень хлорофилла (хлорозы), происходить преждевременное созревание и старение с изменением окраски. Гифы возбудителей увяданий *Verticillium albo-atrum* и *Fusarium* spp. прорастают в сосудах растений и нарушают движение соков по ним, что приводит к засыханию заселенных ими тканей (вилту). Увядание может также происходить из-за испарения воды через незакрытые устьица или разрушения эпидермы и кутикулы, которые прорываются органами споронотения паразита.

## Иммунитет растений

Механизмы защиты растений от патогенных грибов настолько разнообразны и совершенны, что остается удивляться изощренности и настойчивости патогенов в преодолении защитных барьеров. Прорастание спор грибов происходит только при определенных условиях окружающей среды: необходимой влажности, температуре, значении pH, наличии сигнальных молекул, выделяемых растением-хозяином. При прорастании клетка гриба наиболее уязвима, так как использует только ограниченный ресурс питательных веществ, запасенных в споре, и имеет очень короткий срок независимого существования, за время которого она может засохнуть, оказаться сдутой ветром, смытой дождем, съеденной бактериями или грибами фитоплана, отравленной их выделениями или веществами, выделяемыми на поверхность растениями. Иммунная защита растений основана на действии механических (толстая кутикула, слой мертвых клеток, окружающих растение) и химических факторов (вредные для патогенов соединения, недостаток питательных веществ).

К подавляющему большинству патогенов у растений имеется врожденный иммунитет. Эпикутикулярный воск часто токсичен для проростковых гиф гриба и вызывает их гибель. Кутикула и клеточ-

ные стенки — обычно непреодолимая преграда для паразита, поэтому многие из них могут заселяться только через раны. В любом случае при попадании на растение гриб будет пытаться проникнуть внутрь, а дальше действовать по ситуации.

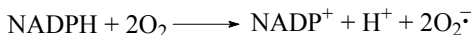
Патогены традиционно делят на биотрофы и некротрофы. Биотрофы предпочитают развиваться на живом растении, и их паразитизм часто бывает облигатным, т. е. они не могут расти на искусственных лабораторных средах. Биотрофы обычно высокоспециализированны в выборе растения-хозяина, а устойчивость к ним других растений регулируется большим числом генов резистентности. Резистентность к биотрофам обычно связана с реализацией так называемого салицилатного пути, заканчивающегося некротической изоляцией у устойчивых растений. Такие взаимоотношения патогенов и хозяев легли в основу гипотезы «ген-на-ген», когда гену вирулентности гриба соответствует ген устойчивости растения. Напротив, некротрофы могут выращиваться в культуре, неразборчивы в выборе хозяев, и генетическая устойчивость к ним обычно частичная. Некротрофы в обилии выделяют ферменты, растворяющие клеточные стенки, и токсичные соединения, которые вызывают заболевание. Резистентность к ним скорее возникает неспецифически из-за накопления жасмоновой кислоты, так же как реализуется механизм защиты от насекомых-фитофагов или механических повреждений.

Современные представления о взаимодействии растений и патогенов основываются на представлении об *эффекторах* паразита и отклике хозяина. Эффекторы — это вещества, которые выделяет гриб, чтобы вступить в специфическое взаимодействие с растением, влияя на него и вызвать болезнь. Эффекторы делятся на четыре группы. Первая из них представляет собой вещества, которые выделяются однотипно самыми разными микроорганизмами и распознаются специфическими рецепторами растений. Они получили название патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, или PAMP (pathogen-associated molecular patterns). Распознавание вызывает в растении иммунный отклик. Другой тип эффекторов найден только у биотрофов. Их назначение в том, чтобы предотвратить распознавание PAMP или, по крайней мере, подавить иммунный ответ. Ранее их называли продуктами генов авирулентности (*avr*-генов). Третий и четвертый виды эффекторов связаны с некротрофами. Некротрофные эффекторы могут быть как хозяин-специфичными, так и неспецифичными.

Специфичный эффектор взаимодействует со специфичным геном хозяина и вызывает защитную реакцию. Однако, в отличие от биотрофов, для которых гибель клеток хозяина означает прекращение их роста, защитный отклик позволяет некротрофам глубже проникать в растение, питаясь омертвевшими тканями. Хозяин-неспецифичные эффекторы неспецифически повреждают клетки хозяина. К ним относятся различные токсины, оксалаты и гидролитические ферменты.

При контакте растений с облигатными паразитами растения развивают реакцию сверхчувствительности. При успешном распознавании несколькими растительными клетками агрессора они быстро отмирают, что приводит к исчерпанию источника питательных веществ для гриба (некротическая изоляция). Растения могут повышать вязкость соков, выделять различные гелеобразующие или резиноподобные вещества, активировать рост клеток, из-за чего происходит закупоривание (тилоз) сосудов и затрудняется прорастание по ним мицелия. Сигналом для развития реакции сверхчувствительности помимо эффекторов могут служить *элиситоры* — белки, пептиды, липиды и жирные кислоты, олигосахариды\* или олигомеры глюкозамина и ацетилглюкозамина, образующиеся при разрушении клеточных стенок гриба под действием гидролитических ферментов растений или, наоборот, растений, получающихся под действием грибных ферментов. В качестве элиситоров могут также выступать абиогенные факторы, такие как УФ-излучение, низкая температура, механические повреждения, тиолы, фенолы, ионы тяжелых металлов, среди которых наиболее активны  $\text{Hg}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ , что имеет значение при искусственной иммунизации растений.

Одной из реакций растений на элиситоры может быть активация NADPH-оксидазы, которая катализирует образование большого количества активных форм кислорода: супероксид-радикала  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , гидроксильного радикала  $\text{HO}^{\cdot}$  и пероксида водорода  $\text{H}_2\text{O}_2$ :



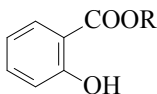

---

\* Олигосахариды клеточных стенок, получившие название *олигосахарины* по аналогии с гормонами растений — ауксинами, цитокининами и т. п., проявляют регуляторную активность в очень низких концентрациях порядка  $10^{-9}$ – $10^{-8}$  М. Подробнее см.: Усов А. И. Олигосахарины — новый класс сигнальных молекул в растениях // Успехи химии, 1993. Т. 62, № 11. С. 1119–1141.

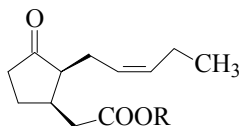
Эти формы вызывают цепное перекисное окисление мембран и гибель клеток и хозяина, и паразита. Такой отклик называется окислительным взрывом. При нем активируется синтез лигнина, который укрепляет клеточную стенку и препятствует проникновению патогена в клетки.

Растения могут быть просто непригодны для питания патогенных грибов из-за высокой кислотности, наличия самых разнообразных токсичных соединений или отсутствия необходимых веществ для питания. Ряд защитных вторичных метаболитов находится в растении в неактивных связанных формах. Низкомолекулярные антимикробные вещества, присутствующие в растении до инфицирования или образующиеся из прекурсоров после инфицирования получили название *фитоантисипины*. Продукция *de novo* других токсичных веществ, названных *фитоалексинами*, индуцируется в ответ на заражение. Разделение защитных соединений на фитоантисипины и фитоалексины в известной степени условно, как и большинство других биологических классификаций, и используется главным образом для учебных целей. Так, многие соединения в одних растениях присутствуют в здоровых тканях, в других — образуются при инфицировании.

В ответ на окислительный стресс многократно активируется синтез **салициловой, жасмоновой кислот** и этилена. **Метилсалицилат, метилжасмонат** и этилен могут перемещаться через газовую фазу и использоваться для коммуникации между клетками, органами и соседними особями растений. Повышение уровня жасмоновой кислоты служит сигналом для экспрессии множества генов, связанных с образованием фитоалексинов, цистеин-богатых белков *тионинов* и полипептидов *дифензинов*. Салициловая кислота ингибирует каталазу, фермент, разрушающий пероксид водорода, а также, как и этилен, запускает синтез ряда *PR-белков* (pathogenesis-related proteins), среди которых хитиназа и  $\beta$ -1,3-глюканаза, разрушающие хитин и полиглюканы клеточной стенки гриба. Образующиеся при этом фрагменты полисахаридов индуцируют синтез токсичных для гриба фитоалексинов.

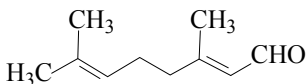


Салициловая кислота ( $R = H$ )  
Метилсалицилат ( $R = CH_3$ )

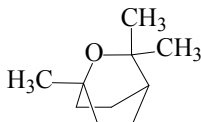


Жасмоновая кислота ( $R = H$ )  
Метилжасмонат ( $R = CH_3$ )

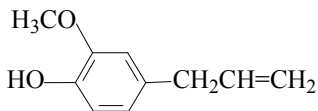
Строение антисипинов разнообразно. К ним относятся терпены и терпеноиды (например, **цитраль** в листьях и плодах цитрусовых, **цинеол** в листьях эвкалипта), фенольные вещества, в том числе танины (например, **эвгенол** в плодах гвоздичного дерева, **сложные эфиры галловых кислот** в листьях чая, дуба и других растений, **гумулон** в хмеле, **пирокатехин** и **протокатеховая кислота** во внешних чешуях лука и др.), сапонины и гликоалкалоиды (например, **соланин** в картофеле), аминокислоты (**L-канаванин** в семенах бобовых), пептиды и др. Многие из предшественников антисипинов распадаются под действием ферментов на токсичные соединения: например, **амигдалин** в семенах миндаля, выделяющий синильную кислоту; **аллиин** в чесноке, образующий при гидролизе токсичный **аллицин**; **синигрин** в горчице, высвобождающий **аллилизотиоцианат**, бензоксазиновый глюкозид в кукурузе, распадающийся с образованием **6-метоксибензоксазолинона**. Многие фенолы также связаны в гликозиды, разрушающиеся при инфицировании.



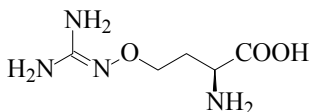
Цитраль



Цинеол

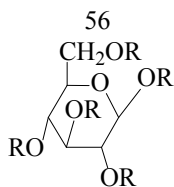


Эвгенол

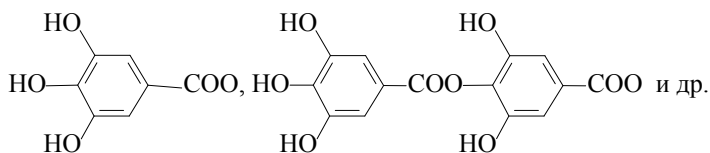


L-Канаванин

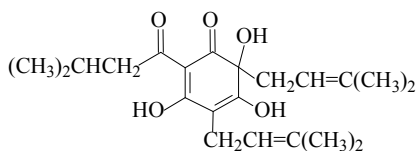




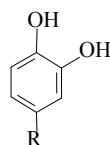
R =



Галлаты

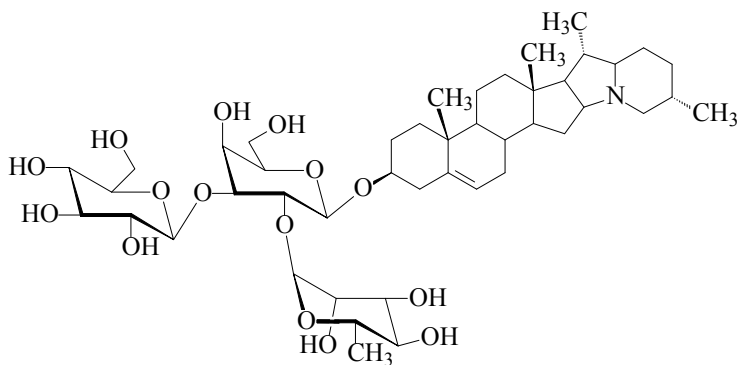


Гумулон

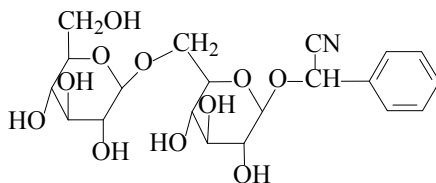


Пирокатехин (R = H)

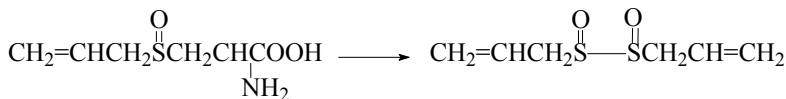
Протокатеховая кислота (R = COOH)



Соланин

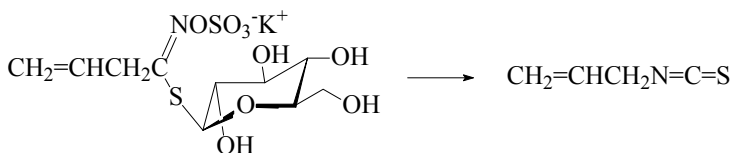


Амигдалин



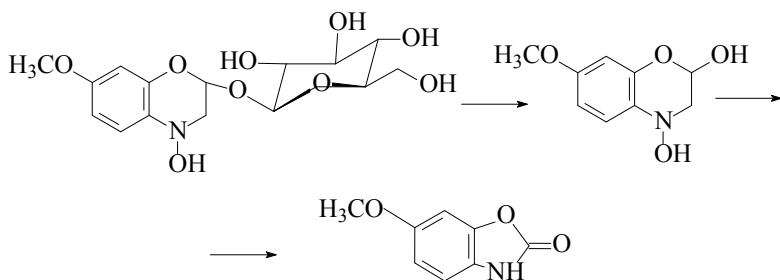
Аллиин

Аллицин



Синигрин

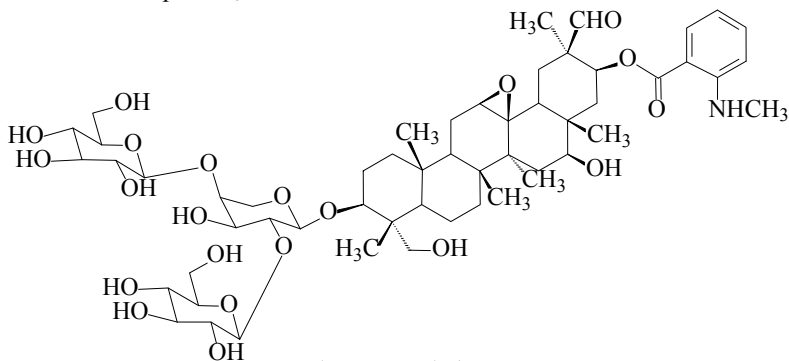
Аллилизотиоцианат



6-Метоксибензоксазолинон

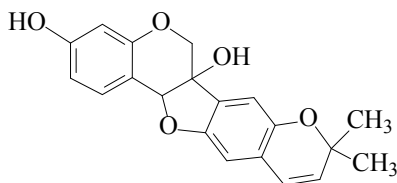
Присутствие этих соединений отчасти определяет выбор грибом хозяина. *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* поражает пшеницу, ячмень, рожь, но никогда — овес из-за содержащихся в нем авенацинов

(например, **авенацин А-1**). Поэтому инфицированное поле можно очищать от паразита, высевая на нем овес.

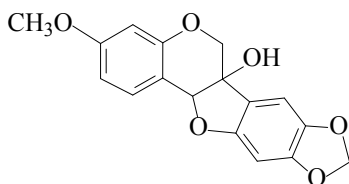


Авенацин А-1

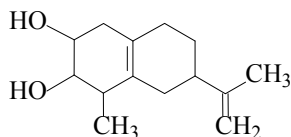
Фитоалексины разнообразны по строению, например фасоль образует **фазеолин**, горох — **пизатин**, картофель — **ришитин**, любимин и **фитуберин**, овес — **авенантрамид**.



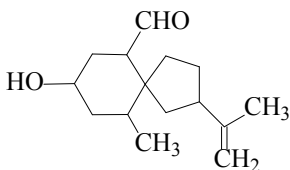
Фазеолин



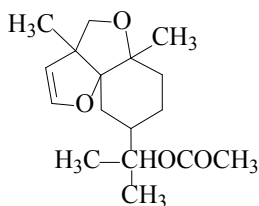
Пизатин



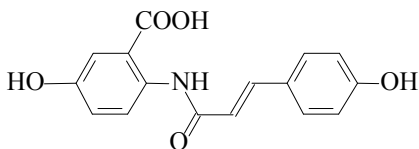
Ришитин



Любимин



Фитуберин



Авенантрамид

Важный фактор в защите растений от грибных и бактериальных инфекций — специальные белки и пептиды, например антифунгальный протеин 1 (RsAFP1), выделенный из семян редьки (*Raphanus sativus*) и брюквы (*Brassica napus*), g-тионин — из табака (*Nicotiana tabacum*), g-2-пуротионин из пшеницы (*Triticum aestivum*). Они образуют каналы в клеточной мембране гриба, через которые происходит утечка ионов и метаболитов из цитоплазмы клеток.

Большую роль в защите растений от патогенных грибов играют также микоризообразователи.

При инфицировании растения в каком-либо одном месте сигнал может попадать в другие, свободные от патогена части растения и приводить к *системной приобретенной устойчивости* (СПУ, англ. SAR — systemic acquired resistance). Этот тип устойчивости развивается в течение нескольких суток и заключается в повышенной способности растений противостоять повторному заражению широким набором патогенов и заселению насекомыми-фитофагами. Длительность такой резистентности от нескольких недель до месяцев после первичного заражения.

## Способы защиты растений от грибов

Несмотря на разнообразные приемы самостоятельной защиты растений от инфекций, их часто оказывается недостаточно, и растения все же время от времени заболевают, поскольку паразиты в процессе эволюции научились преодолевать иммунные барьеры хозяев. Поэтому в помощь растениям применяются дополнительные искусственные методы. Главную роль играют профилактические мероприятия. Прежде всего, своевременное внесение удобрений и правильная обработка почвы повышает устойчивость растений к грибам. Выводятся устойчивые сорта, в том числе трансгенные (т. е. в которые методами биотехнологии искусственно вводятся гены устойчивости к болезням). Для предотвращения заболеваний широко используется севооборот.

Инсектициды применяют для борьбы с насекомыми — вредителями растений, которые могут играть роль распространителей болезней и, кроме того, инфекция проникает через повреждения тканей, создаваемые насекомыми. Уничтожение растений, которые служат промежуточными хозяевами грибов (в частности, дикого барбариса для борьбы с *Puccinia graminis*), снижает возможности гриба для распространения. Сорняки, сильно загущающие посадки растений, способствуют развитию грибных заболеваний, поэтому для борьбы с ними используют гербициды. Карантинные мероприятия помогают сдерживать расширение ареала грибов.

Возможна также иммунизация растений невирулентными штаммами микроорганизмов и использование гиперпаразитов для борьбы с болезнями. Подавляет развитие патогенных грибов применение органических удобрений (навоз, компост), поскольку они обогащают почву микробами-антагонистами. Кроме того, в практике используется опрыскивание кустов крыжовника, пораженного мучнистой росой, настоем хорошо перепревшего коровьего навоза. В таком настое развиваются литические бактерии, которые вызывают разрушение мицелия паразита.

Для профилактики болезней используют защитные фунгициды. Лечащие системные фунгициды способны уничтожать грибы, уже распространившиеся в тканях растения, однако лечение всегда менее эффективно, чем предупреждение болезни.

Наилучшие результаты приносит *интегрированная защита* культур, которая включает в себя оптимальные нормы высева семян, использование удобрений при условии дробного внесения азота в период вегетации, использование регуляторов роста, гербицидов, инсектицидов и фунгицидов. Известно несколько технологий интегрированной защиты зерновых культур, различающихся уровнем использования различных факторов и, соответственно, затратами. Урожайность озимой пшеницы при использовании так называемой интенсивной системы, разработанной для Шлезвиг-Гольштейна (Северная Германия), колеблется в пределах 7,0–9,0 т/га, при использовании других систем — несколько ниже, поэтому при выборе той или иной технологии учитывают чистый доход, который складывается из стоимости урожая за вычетом стоимости затрат.

## Часть 2

# СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ ФУНГИЦИДЫ

### Классификация фунгицидов

По областям применения фунгициды делят на *сельскохозяйственные*, используемые для защиты растений, *промышленные*, которые применяются для защиты различных материалов от грибов, *медицинские* и *ветеринарные*.

Химические соединения, используемые для защиты растений от грибов, по характеру действия подразделяют на *защитные* (профилактические) и *лечащие* (искореняющие, куративные, терапевтические). По способности к перемещению в тканях растений фунгициды могут быть *контактными*, не проникающими в ткани растения, и *системными*, которые способны проникать в растение и распространяться в нем, подавляя грибы, развивающиеся в тканях. Часто объединяют понятия «защитные» и «контактные», «лечащие» и «системные» фунгициды, что не всегда верно.

Защитные контактные фунгициды остаются на поверхности обработанных растений и угнетают прорастание спор или препятствуют проникновению гриба внутрь растений. Защитные системные фунгициды предотвращают развитие болезни, но способны распространяться по растению и могут действовать в частях, удаленных от места нанесения фунгицида.

Лечащие контактные фунгициды обладают лишь местным проникающим действием (внутри листа, под семенную оболочку и т. п.) и не могут передвигаться по растению. Лечащие системные фунгициды уничтожают возбудителей, уже внедрившихся в ткани, и способны перемещаться из корней в стебель и листья, из листьев в корни, от одного листа к другому и т. п.

По происхождению фунгициды традиционно делят на *природные* (в частности, антибиотики, или биофунгициды) и синтетические — *неорганические* и *органические*. По химической структуре, часто имеющей однозначную связь с механизмом действия, а иногда

и областью применения, фунгициды разделяются на группы: ртуть-органические, дитиокарбаматы, карбоксимиды, производные триазола и т. п.

По биохимическому механизму действия фунгициды разделяются на классы, каждому из которых присвоен буквенный MOA (mode of action) код. По способности вызывать перекрестную резистентность патогенов FRAC объединяет вещества в группы с присвоением цифрового или буквенного шифра (FRAC код). Ко всем веществам внутри группы обычно развивается перекрестная резистентность; между группами она обычно отсутствует. Классификация FRAC фунгицидов по механизму действия приведена в таблице 6.

Таблица 6

Классификация фунгицидов по механизму действия (FRAC, 2017) [6]

Механизм действия/мишень	Химическая группа (в скобках — примеры соединений)	Примечание
А: Синтез нуклеиновых кислот		
A1: РНК-полимераза I	Фениламины (металаксил)	Специфичны против оомицетов
A2: Аденозин-деаминаза	Гидроксипиримидины (диметиримол)	Специфичны против мучнистой росы
A3: Синтез РНК/ДНК	Гетероароматические (гимексазол)	Преимущественно против оомицетов, протравливания семян и обработки почвы от аскомицетов
A4: ДНК-топоизомераза типа II (гираза)	Карбоновые кислоты (оксолиновая кислота)	Бактерицид



Механизм действия/мишень	Химическая группа (в скобках — примеры соединений)	Примечание
<b>В: Цитоскелет и моторные белки</b>		
B1, B2, B3: Сборка ансамблей $\beta$ -тубулина при митозе	Безимидазолы (беномил)  N-фенилкарбаматы (диэтофенкарб)  Бензамиды (зоксамид)	Широкий спектр, кроме оомицетов  Против серой гнили  Специфичен для оомицетов
B4: Клеточное деление	Фенилмочевины (пенцикурон)	Специфичен для <i>Rhizoctonia solani</i>
B5: Делокализация спектриноподобных белков	Пиридинилметилбензамиды (флуопиколид)	Против оомицетов
B6: Функции миозина	Аминоцианоакрилаты (фенамакрил)	
<b>С: Дыхание</b>		
C1: Комплекс I: NADH-оксидоредуктаза	Пиримидинамины (дифлуметорим)	Против аскомицетов, включая мучнистую росу и серую гниль
C2: Комплекс II: сукцинат-дегидрогеназа	Карбоксамиды (карбендазим)	Селективны в отношении базидиомицетов, некоторые активны в отношении аскомицетов
C3: Комплекс III: цитохром $bc_1$ (убигинон-оксидаза) в сайте $Q_o$ (QoI-фунгициды)	Аналоги стробилуринов (азоксистробин)	Обычно самый широкий спектр, высокий риск резистентности
C4: Комплекс III: цитохром $bc_1$ (убихинон-редуктаза) в сайте $Q_i$ (QiI-фунгициды)	Цианоимидазолы (циазофамид)	Специфичны для оомицетов, плазмодиофоромицетов

Механизм действия/мишень	Химическая группа (в скобках — примеры соединений)	Примечание
C5: Разобщители окислительного фосфорилирования	Разные (динокап)	Преимущественно против оомицетов, мучнистой росы
C6: Ингибиторы окислительного фосфорилирования, АТФ-синтазы	Оловоорганические соединения (фентинацетат)	Широкий спектр
C7: Образование АТФ	Тиофенкарбоксамиды (силтиофам)	Против почвенных аскомицетов
C8: Комплекс III: цитохром $bc_1$ (убигинон-оксидаза) в сайте $Q_o$ , участок связывания стигмателлина	Триазолопиримидиламины (аметокрадин)	Специфичен против оомицетов. Нет перекрестной резистентности с группой C3
D: Синтез аминокислот и белков		
D1: Биосинтез метионина (предположительно)	Анилинотриазолины (пириметанил)	Неактивны в отношении базидиомицетов и оомицетов
D2, D3: Синтез белка	Антибиотики (бластин, касугамин)	Против <i>Pyricularia oryzae</i>
D4: Синтез белка	Антибиотики (стрептомицин)	Бактерицид
D5: Синтез белка	Тетрациклины (окситетрациклин)	Бактерицид
E: Передача сигналов		
E1: Передача сигналов (неизвестный механизм)	Хинолины (хиноксифен)	Специфичен против мучнистой росы
E2, E3: MAP/гистидин-киназа при передаче осмотических сигналов	Фенилпирролы (флудиоксонил) Дикарбоксимиды (ипродион)	Широкий спектр, кроме оомицетов Преимущественно против <i>Botrytis</i>

Механизм действия/мишень	Химическая группа (в скобках — примеры соединений)	Примечание
F: Синтез или транспорт липидов / состояние или функционирование мембран		
F1	Ранее дикарбоксимиды (E3)	Главным образом против <i>Pyricularia oryzae</i>
F2: Биосинтез фосфолипидов, метилтрансфераза	Фосфоротиолаты (эди-фенфос)	
F3: Переокисление мембран	Ароматические углеводороды (хлоронеб)	
F4: Проницаемость клеточной мембраны	Карбаматы (пропамокарб)	Специфичны для оомицетов
F5	Ранее карбоксамиды (H5)	Против <i>Gaeumannomyces graminis</i> var. <i>tritici</i>
F6: Бактерии, разрушающие клеточные мембраны	Бактерии ( <i>Bacillus</i> sp.)	
F7: Разрушение клеточной мембраны	Терпены и терпеноиды (эфирные масла)	
F8: Связывание с эргостерином	Полиеновые антибиотики (натамицин)	
F9: Гомеостаз липидов и их транспорт/запасание	Пиперидинилтиазолои-зоксазолины (оксатиопипролин)	
G: Биосинтез стерина мембран		
G1: C14-деметилаза в биосинтезе стерина (ИБС-фунгициды, класс I)	Триазолы (тебуконазол)	Широкий спектр, зависит от соединения, кроме оомицетов
G2: $\Delta^{14}$ -Редуктаза и $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -изомеразы в биосинтезе стерина (ИБС, класс II)	Амины (додеморф)	Главным образом против мучнистой росы, ржавчины и сигатокки банана

Механизм действия/мишень	Химическая группа (в скобках — примеры соединений)	Примечание
G3: 3-Кеторедуктаза, C4-деметилирование (ИБС, класс III)	Гидроксианилиды (фенгексамид)	Специфичен для <i>Botrytis</i> spp.
G4: Скваленэпоксидаза (ИБС, класс IV)	Тиокарбаматы (пирибутикарб)	Медицинские фунгициды
Н: Биосинтез клеточной стенки		
H4: Хитин-синтаза	Полиоксиновые антибиотики	Широкий спектр
H5: Синтаза целлюлозы	Карбоксамиды (ипроваликарб)	Специфичны против оомицетов
I: Синтез меланина в клеточной стенке		
I1: Редуктаза в биосинтезе меланина (MBI-R)	Разные (трициклазол)	Специфичны для <i>Pyricularia oryzae</i>
I2: Дегидратаза в биосинтезе меланина (MBI-D)	Амиды (карпропамид)	Специфичны для <i>Pyricularia oryzae</i>
I3: Поликетид-синтаза в биосинтезе меланина (MBI-P)	Трифторэтилкарбамат (толпрокарб)	Специфичны для <i>Pyricularia oryzae</i>
Р: Индукция защиты растения-хозяина		
	Бензотиадiazон (ацибензолар-S-метил)	Непрямое действие на бактерии, вирусы и грибы
U: Незвестный механизм действия		
	Самые разные соединения	
NC: Неклассифицированные (неизвестный механизм)		
	Разные (минеральные масла, гидрокарбонат калия)	Широкий спектр
M: Вещества с множественными мишенями		
	Разные (сера, соли меди, дитиокарбаматы, каптан)	Контактные фунгициды, широкий спектр

## Методы использования фунгицидов

Наиболее часто для профилактических и терапевтических мероприятий сельскохозяйственные фунгициды используют, обрабатывая ими растения в период вегетации. Чтобы надежно предохранить культуры от болезней, проводят несколько обработок за сезон (в зависимости от продолжительности действия препарата, погодных условий, инкубационного периода возбудителя, опасности возникновения эпифитотии и т. п.). Для борьбы с фитофторозной корневой гнилью цитрусовых и авокадо используют инъекции фунгицида в ствол.

Для защиты плодовых культур, ягодников и винограда применяют обработку растений в период покоя. Ее цель — подавление зимующих стадий грибов, находящихся на растении, растительных остатках и в почве. Для этого можно использовать препараты, токсичные для вегетирующих растений — медный купорос, нитрафен, ДНОК и др.

Протравливание семян, клубней, луковиц позволяет уничтожить находящиеся на их поверхности или внутри возбудителей. Используется также предпосадочная обработка корневой системы рассады.

Плоды, в особенности те из них, которые имеют толстую кожуру, не используемую в пищу, защищают от гнилей и плесневения обработкой фунгицидами или заворачиванием в бумагу, пропитанную малотоксичными фунгицидами (бифенил, *о*-фенилфенол).

Для подавления грибов, обитающих или покоящихся в почве, в нее вносят фунгицидные препараты до или во время посева или в период появления всходов.

## Резистентность грибов к фунгицидам

При длительном употреблении одного и того же фунгицида получают распространение штаммы грибов, малочувствительные к этому действующему веществу. Такие штаммы могут изначально присутствовать в исходной популяции или появляться в результате мутаций. Не имея конкуренции при селекционном действии фунгицида, эти штаммы получают широкое распространение, а борьба с ними при помощи данного препарата делается неэффективной.

Устойчивость патогенов к фунгицидам может возникать по следующим механизмам:

- неспецифическая резистентность, основанная на изменении свойств ABC транспортных белков (ATP binding cassette), часть которых действует на первом этапе реализации токсического воздействия веществ на клетку (на уровне проникновения препаратов через клеточную мембрану и накопления внутри клетки эффективных концентраций фунгицида);

- полигенная резистентность, возникающая при продолжительной селекции;

- моногенная резистентность (мутация в целевом сайте);

- устойчивость, основанная на метаболическом разрушении фунгицида.

Особенно остро проблема резистентности возбудителей болезней возникла в начале 1970-х гг. после внедрения в практику системных фунгицидов со специфическим действием на процессы, управляемые одним или небольшим числом генов. Достаточно одной мутации на уровне этого гена, чтобы грибок стал нечувствительным к фунгициду, а иногда и к целой группе разнообразных соединений, имеющих сходный механизм действия (кросс-резистентность). В таблице 7 показано, какое число изменений в генах может привести к возникновению резистентности.

Но и при длительном употреблении фунгицидов, действующих на разнообразные биохимические процессы, чувствительность к ним грибов может резко снижаться. Уже в 1960-х гг. были выделены штаммы, устойчивые к медному купоросу, каптану, тираму, сере, ртутьсодержащим препаратам и др. Например, на Атлантическом побережье США для защиты картофеля от фитофтороза в конце XIX в. было достаточно 2–3 обработок бордоской жидкостью за сезон; после 60 лет использования препарата требовалось уже 10 обработок.

С наибольшим риском снижения эффективности связано применение бензимидазолов, фениламидов, дикарбоксимидов, ингибиторов биосинтеза эргостерина и ингибиторов дыхания.

После прекращения использования фунгицида, к которому выработалась устойчивость, длительность сохранения резистентности колеблется от 6 месяцев до 3 лет.

Возникновению резистентных рас грибов в значительной степени препятствует чередование системных препаратов с различными

механизмами действия при обработке, чередование системных и контактных фунгицидов, использование смесей, в особенности контактных и системных препаратов. По отдельным группам препаратов FRAC разработал специальные руководства по мерам для подавления возникновения резистентности.

Таблица 7

Число изменений в генах грибов, ответственных за резистентность к фунгицидам [28]

Фунгициды	Гриб	Число изменений в генах
Ароматические углеводороды	<i>Aspergillus nidulans</i>	5
Бензимидазолы	<i>A. nidulans</i>	1 или 2
	<i>Neurospora crassa</i>	1
	<i>Ustilago hordei</i>	много
	<i>U. maydis</i>	1
	<i>Venturia inaequalis</i>	1
Додин	<i>V. inaequalis</i>	2
Имазалил	<i>A. nidulans</i>	8
Дикарбоксимиды	<i>A. nidulans</i>	3
	<i>U. hordei</i>	много
	<i>U. maydis</i>	3
Касугамицин	<i>Pyricularia oryzae</i>	1–3

Стандарт Европейской и Средиземноморской организации защиты растений (ЕРРО) по анализу риска резистентности включает следующий общий перечень мероприятий:

- использование рекомендуемых методов защиты растений;
- использование устойчивых сортов, ротация культур, правильное использование удобрений, санитарные мероприятия, снижающие первичное заражение;
- использование смесей фунгицидов, не дающих перекрестной резистентности;
- ограничение количества обработок за сезон.

## Неорганические фунгициды

Среди неорганических соединений **сера** для борьбы с болезнями растений и растительноядными клещами используется с незапамятных времен. В грибах сера выступает ложным акцептором электронов, препятствующим нормальному течению реакций восстановления (гидрирования), чем и обусловлена ее фунгитоксичность. Сероводород, образуемый в этом процессе, ингибирует цитохромоксидазу, каталазу, лакказу и также оказывает токсическое действие. Эффективность серы связана с размером частиц, поэтому наиболее активны ее тонкодисперсные коллоиды. Серу применяют в дозах 2–40 кг/га, она малотоксична, но может вызывать раздражение кожи.

**Известково-серный отвар** (ИСО, вода Гризона, калифорнийская жидкость) был открыт в 1851 г. Гризоном, главным садоводом Версальских оранжерей. Он представляет собой водный раствор полисульфидов кальция  $\text{CaS}_n$  и при окислении на воздухе выделяет коллоидную серу на растениях. Его получают обычно на месте кипячением смеси воды, серы и извести; наилучшую фунгитоксичность обеспечивает соотношение 17:2:1. Самосваривающийся ИСО, который готовят из воды, молотой серы и негашеной извести, образуется самостоятельно за счет тепла, выделяющегося при взаимодействии  $\text{CaO}$  с водой. Реакция идет медленно и не до конца. Самосваривающийся препарат уступает по качеству обычному ИСО. В отличие от серы ИСО высокотоксичен, несколько граммов его, попав в организм человека, вызывают смертельное отравление.

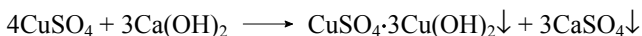
Фунгицидной активностью обладают соединения  $\text{Ag}$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Cd}$ ,  $\text{Pb}$ ,  $\text{Hg}$ ,  $\text{As}$ , но в настоящее время используются только соли меди. Ртутьсодержащие неорганические фунгициды практически потеряли значение.

Впервые об использовании медного купороса для протравливания семян пшеницы сообщил Шултгесс в 1761 г., после чего соли меди были надолго забыты. Прево, учитель маленькой французской школы, был первым, кто проводил лабораторные испытания, и в 1807 г. открыл фунгицидные свойства медного купороса вновь. Еще раз фунгицидность соединений меди была подмечена во время ирландского картофельного голода наблюдательным репортером провинциальной газеты, который написал, что вблизи медеплавильных заводов картофель остается не пораженным болезнью, тогда как в



других местах под воздействием фитотторы он превращался в гниющую слизистую массу. Это наблюдение, будь оно надлежащим образом интерпретировано и применено, позволило бы избежать катастрофических последствий эпифитотии.

Наконец, широкое применение медьсодержащая **бордоская жидкость** получила лишь в конце XIX в. Она обычно готовится незадолго перед использованием смешением растворов медного купороса и свежего известкового молока, реагирующих по реакции:



Бордоская жидкость была внедрена в практику А. Милляреде, занимавшимся изучением средств против ложной мучнистой росы винограда — мильдью (возбудитель — *Plasmopara viticola*). Эта болезнь была завезена в Европу в 1878 г. из Америки и через четыре года угрожала практически всей французской винодельческой промышленности. Уже традиционно используемая в те годы сера оказалась неэффективной в борьбе с мильдью. Осенью 1882 г. Милляреде обнаружил, что на виноградниках вблизи Бордо некоторые лозы, расположенные вдоль проезжей дороги, не были поражены болезнью. Он установил, что в этом районе практикуется обрызгивание придорожных лоз смесью известкового молока и медного купороса с помощью веников, чтобы придать растениям вид отравленных и тем предохранить гроздья от срывания. Милляреде оптимизировал состав бордоской жидкости и, будучи предприимчивым коммерсантом, организовал ее производство и с помощью шумной рекламы обеспечил ее широкое применение. Бордоскую смесь пытались применять и раньше, но, по словам фитопатолога Д. Г. Хорсфолла, предшественникам «не хватало такого воображения и такого размаха, каким обладал Милляреде», и «лишь ему удалось „продать“ ее всему миру». В знак больших заслуг Милляреде в 1902 г. в Бордо ему установлен памятник.

Сейчас для приготовления 100 л бордоской жидкости обычно берут 1 кг медного купороса в 90 л воды и 0,75–1 кг негашёной извести, которая гасится, и объем известкового молока доводится до 10 л. Приготовленные растворы смешиваются. Готовая смесь должна иметь нейтральную или слабощелочную реакцию, препарат с кислой реакцией фитотоксичен из-за содержащихся в нем водорастворимых

соединений меди. Уже при непродолжительном хранении частицы основного сульфата меди слипаются и оседают, что приводит к резкому снижению эффективности обработки.

Бордоская жидкость — защитный контактный фунгицид широкого спектра действия, обычно не повреждает вегетирующие растения, но на некоторые чувствительные сорта может действовать угнетающе.

Вскоре в Европе наряду с бордоской жидкостью стала применяться **бургундская жидкость** — суспензия основного карбоната меди, в которой известь была заменена карбонатом натрия.

До сегодняшнего дня широко используется **хлорокись меди** (ХОМ) (ЛД<sub>50</sub> для мышей 470 мг/кг)  $3\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{CuCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ,  $x = 0-3$ , часто в смеси с другими фунгицидами. Использование смесевых средств на основе хлорокиси меди и металаксила или оксадиксила повышает эффективность этих системных препаратов и снижает вероятность появления резистентных штаммов.

Некоторое применение также находят гидроксид, гемеоксид (закись), нафтенат, 8-оксихинолят, октаноат, трихлорфенолят, сульфат меди и ее комплексные соединения с аммиаком и капролактамом.

Масштабное использование медьсодержащих соединений может приводить к токсическому загрязнению почвы медью.

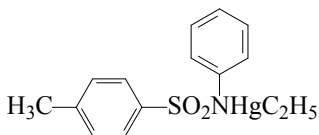
Фунгитоксичность медных препаратов связана с их постепенным растворением в местах контакта с грибными спорами, чему способствуют их выделения, и накоплением ионов меди в протоплазме. Медь взаимодействует с амино- и сульфгидрильными группами ферментов, вызывая их инактивацию, способна замещать магний в активных центрах ферментных комплексов. При действии ионов меди (и серебра, но не других тяжелых металлов) происходит изменение проницаемости мембран грибных клеток. Ионы меди могут также стимулировать образование растениями фитоалексинов, например у гороха они вызывают выработку пизатина, что повышает устойчивость растений к болезням.

Сера и медьсодержащие фунгициды до сих пор широко применяются в сельском хозяйстве, обычно на фруктовых деревьях и виноградниках, что связано с их низкой стоимостью, отсутствием проблем резистентности и определенными традициями.

## Ртутьорганические соединения

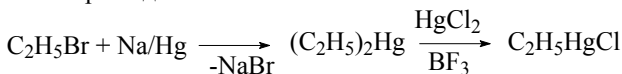
Ртутьорганические соединения проявляют высокую фунгицидную активность, обладают защитным и сильным лечаше-искореняющим действием. Однако все они относятся к высокотоксичным соединениям или СДЯВ. Их опасность связана с оральной и кожной токсичностью, заметной летучестью (ингаляционное действие), кумулятивными свойствами, неспособностью разрушаться в окружающей среде до нетоксичных продуктов и накоплением ртути в почве и пищевых цепях. Их применение сокращается, а во многих странах они полностью запрещены.

Главным образом для протравливания семян используются **гранозан** (этилмеркурхлорид, церезан; ЛД<sub>50</sub> 30–50 мг/кг)  $C_2H_5HgCl$  и значительно менее летучий **гранозан М** (ЛД<sub>50</sub> 50–70 мг/кг), **2-метоксиэтилмеркурсиликат** (МЭМС; ЛД<sub>50</sub> 75 мг/кг)  $CH_3OCH_2CH_2HgOSiO_2H$ , **2-метоксиэтилмеркурхлорид** (МЭМХ; ЛД<sub>50</sub> 22–44 мг/кг)  $CH_3OCH_2CH_2HgCl$  и **фенилмеркурацетат** (ФМА; ЛД<sub>50</sub> 17–60 мг/кг)  $CH_3COONgC_6H_5$  при НР 0,005–0,08 кг/т семян.

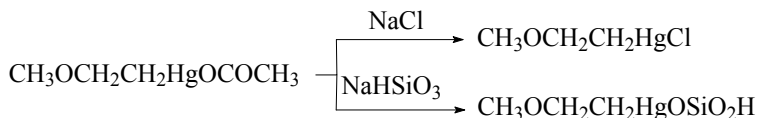


Гранозан М

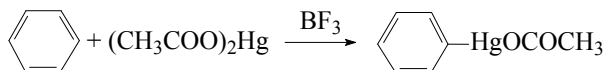
Для получения этилмеркурхлорида обычно используют реакцию хлорида ртути с диэтилртутью; последнюю получают из амальгамы натрия и этилбромидом:



Препараты МЭМХ и МЭМС получают по схемам:



Фенилмеркурацетат получают меркурированием бензола ацетатом ртути:

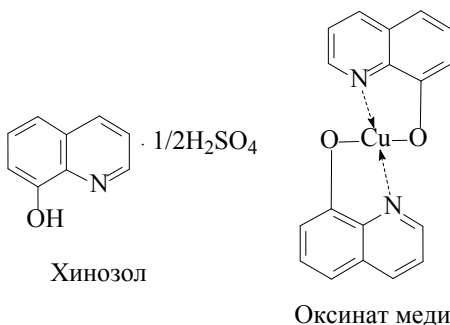


Его синтез через фенилмеркурхлорид, получаемый по реакции Несмеянова восстановлением порошком Cu двойной соли  $\text{PhN}_2^+\text{Cl}^- \cdot \text{HgCl}_2$ , не имеет коммерческого значения.

Механизмы токсичности ртутьорганических соединений связаны с взаимодействием ионов ртути и сульфгидрильных групп ферментов, приводящим к их дезактивации.

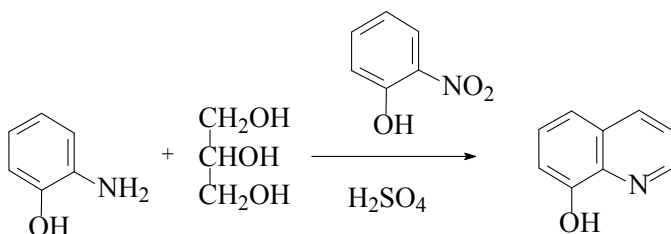
## Оксихинолины

Издавна в качестве бактерицида и фунгицида использовали 8-гидроксихинолин, часто в виде водорастворимого сульфата под названием **хинозол** (белтанол, оксин; ЛД<sub>50</sub> 800 мг/кг). Он обладает контактным и некоторым системным действием и используется для защиты черенков винограда от различных болезней путем их вымачивания в 0,2–0,5%-м растворе препарата. Эффективен против бактериальных и грибковых увяданий срезанных декоративных цветов, для протравливания семян.



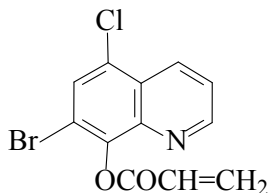
Механизм действия оксихинолина связывают с образованием им комплексов с медью (фунгицидный) или железом (бактерицидный). При отсутствии этих металлов в питательной среде оксихинолин активности не проявляет. Оксинаты железа и меди нарушают процессы дыхания, возможно, активируя окисление дыхательных ферментов.

Оксихинолин получают щелочным плавлением 8-хиолинсульфокислоты или по реакции Скраупа из *o*-аминофенола, *o*-нитрофенола и глицерина:



**Оксинат меди** (купрохин; ЛД<sub>50</sub> 4700 мг/кг, НР 0,3–0,9 кг/т) используется в качестве протравителя семян. Он выпадает в осадок при взаимодействии хинозола с водорастворимыми солями меди.

Для борьбы с мучнистой росой злаков применяют контактный препарат **галакринат** (ЛД<sub>50</sub> 10000 мг/кг, НР 0,5–0,75 кг/га). По структуре он аналогичен медицинским антисептикам типа энтеро-септола; активируется после гидролиза с отщеплением акриловой кислоты.



Галакринат

## Производные дитиокарбаминовой кислоты

С дитиокарбаматов началась эра органических соединений в истории фунгицидов. Открытые в 30-е гг. XX в., они до сих пор остаются основными продуктами на рынке несистемных препаратов. Сейчас их часто используют в смеси с системными фунгицидами для предотвращения резистентности грибов.

Водорастворимые соли дитиокарбаминовых кислот (натриевые и аммонийные) обычно неизбирательны и обладают высокой фитотоксичностью, вследствие чего они не используются на вегетирующих растениях. С солями переходных металлов дитиокарбаматы образуют хелаты, не растворимые в воде и избирательно поглощаемые клетками грибов.

По структуре и механизму действия эти соединения подразделяются на несколько групп.

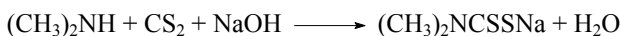
### *Диметилдитиокарбаматы*

Практическое применение нашли диметилдитиокарбамат цинка  $[(CH_3)_2NCSS]_2Zn$  (**цирам**; ЛД<sub>50</sub> 1400 мг/кг), железа  $[(CH_3)_2NCSS]_3Fe$  (**фербам**; ЛД<sub>50</sub> > 4000 мг/кг), никеля  $[(CH_3)_2NCSS]_2Ni$  (ЛД<sub>50</sub> > 36000 мг/кг, НР 1,8–2,4 кг/га), тетраметилтиурамдисульфид  $(CH_3)_2C(S)SSC(S)N(CH_3)_2$  (**тирам**, ТМТД; ЛД<sub>50</sub> 400 мг/кг, смертельная доза для человека при попадании в желудок 50 мг/кг, при употреблении алкоголя тяжелые отравления могут вызвать вдвое меньшие дозы) и **карбаморф** (ЛД<sub>50</sub> 1500 мг/кг, НР 2 кг/т семян). Эти соединения в грибах образуют анионы дитиокарбаминовой кислоты, которая неспецифически ингибирует ферменты, содержащие медь или сульфгидрильные группы.

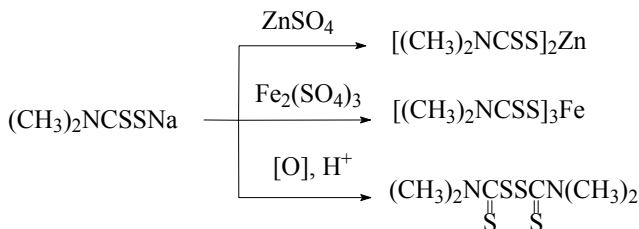


### Карбаморф

Диметилдитиокарбаматы получают взаимодействием сероуглерода, диметиламина и гидроксида натрия:



Обменной реакцией натриевой соли с сульфатом цинка или железа получают соответственно цирам и фербам, окислением пероксидом водорода или нитритом натрия в кислой среде — тирам:



Главным образом диметилдитиокарбаматы используют в качестве протравителей семян и в смесях с другими фунгицидами для обработки овощных, цветочных и плодово-ягодных культур.

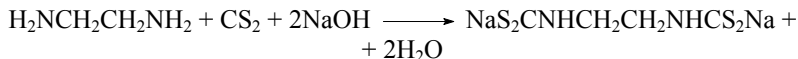
Гомологи диметилдитиокарбаматов фунгицидной активностью не обладают.

### *Этилен-бис-дитиокарбаматы*

Основные препараты этой группы приведены в таблице 8.

Эти соединения несколько более активны, чем диметилдитиокарбаматы. Их также широко используют для протравливания семян и в смесях с системными препаратами для предотвращения возникновения резистентных штаммов грибов. Действие этилен-бис-дитиокарбаматов обусловлено превращением в грибах дитиокарбаматных групп в изотиоцианатные, которые связываются с NH и SH-группами белков.

Набам получают взаимодействием этилендиамина с сероуглеродом и гидроксидом натрия:



Набам хорошо растворим в воде, поэтому неизбирательно проникает как в клетки грибов, так и в клетки растений, чем вызвана его высокая фитотоксичность. Обычно его используют в баковых смесях с сульфатом марганца или цинка, которые более эффективны, чем манеб и цинеб.

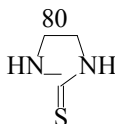
## Производные этилен-бис-дитиокарбаминовой кислоты

Название	Формула	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
Набам	$\text{Na}^+ \text{S} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC} \\ \diagdown \end{array} \text{S}^- \text{Na}^+$	395
Манеб	$-\left[\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2\text{Mn}\right]_n$	6750
Цинеб	$-\left[\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2\text{Zn}\right]_n$	5200
Манкоцеб	$-\left[\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2(\text{Mn}, \text{Zn})\right]_n$	6000
Пропинеб	$\text{Mn } 18\%, \text{Zn } 2\%$ $-\left[\text{S}_2\text{CNHCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}\text{NNHCS}_2\text{Zn}\right]_n$	8500
Поликарбацин	$-\left[(\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2)_4\text{Zn}_3\right]_n$	6100
Полимарцин	$-\left[(\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2)_5\text{Zn}_2\text{Mn}_2\right]_n$	4500
Метирам	$-\left[(\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2)_5\left(\text{Zn} \begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \downarrow \end{array}\right)\right]_n$	> 10 000

Манеб, цинеб, манкоцеб и пропинеб получают взаимодействием водорастворимых солей соответствующих дитиокарбаминовых кислот с сульфатами марганца, цинка или их смесью, при этом выпадают нерастворимые комплексные полимерные соли. Поликарбацин и полимарцин получают осаждением дитиокарбаматов солями марганца и цинка с одновременным их окислением пероксидом водорода. При этом полимерная цепь образуется не только за счет хелатирования металлов, но и за счет образования S-S связей. Метирам отличается от поликарбацина введением дополнительно лиганда — аммиака.

Продуктом распада этилен-бис-дитиокарбаматов в окружающей среде и живых организмах может быть **этилентиомочевина**, которая обладает мутагенным, тератогенным, канцерогенным действием и влияет на репродуктивную функцию. Манеб и манкоцеб включены в список десяти наиболее онкогенных пестицидов.





Этилентиомочевина

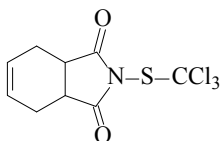
### Метилдитиокарбаматы

К этой группе соединений относится **метам** (метам-натрий; ЛД<sub>50</sub> 450 мг/кг, НР 600–800 кг/га)  $\text{CH}_3\text{NHCS}_2\text{Na}$ , используемый в качестве почвенного фунгицида, нематоцида и гербицида. Его действие обусловлено превращением в метилизотиоцианат, который неспецифически связывается с нуклеофильными группами ферментов. Из-за высокой фитотоксичности его применяют до посева растений. Получают метам аналогично другим дитиокарбаматам.

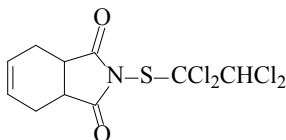
### Сульфенамиды

В 1952 г. был открыт **каптан** (ЛД<sub>50</sub> 9000 мг/кг, НР 1,5–5 кг/га), эффективный контактный фунгицид широкого спектра действия. Его особенность заключается в наличии реакционноспособной группировки атомов N-S-CCl<sub>3</sub>, которая разрушается при восстановлении (например, сульфгидрильными группами белков) с образованием высокотоксичного тиофосгена  $\text{CSCl}_2$ . Тиофосген легко реагирует с тиольными и аминогруппами ферментов.

Селективность действия каптана и ему подобных соединений обусловлена их преимущественным поглощением клетками грибов. Так, конидии *Neurospora crassa* за 30 мин поглощают из 25 мкМ раствора в 7000 раз больше каптана, чем за то же время листья яблони.



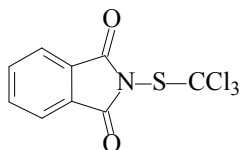
Каптан



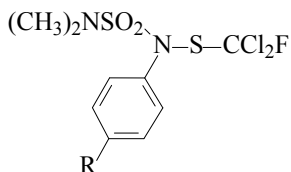
Каптафол

Аналогичны по строению каптану препараты **каптафол** (ЛД<sub>50</sub> 6200 мг/кг, НР 1–1,5 кг/га) и **фолпет** (фталан; ЛД<sub>50</sub> 10000 мг/кг, НР 1,5–5 кг/га). Сходной активностью обладают **дихлофлуанид** (эупа-

рен; ЛД<sub>50</sub> 1850 мг/кг, НР 1–4 кг/га) и **толилфлуанид** (эупарен М; ЛД<sub>50</sub> > 1000 мг/кг).



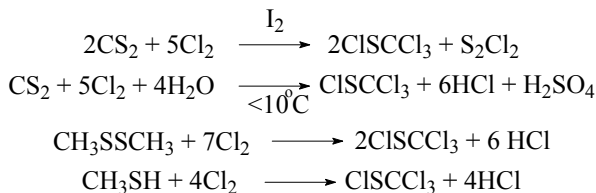
Фолпет



Дихлофлуанид (R = H)

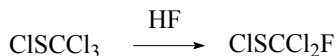
Толилфлуанид (R = CH<sub>3</sub>)

Реагентом для их синтеза служит трихлорметансульфенилхлорид, который получают хлорированием сероуглерода в присутствии катализаторов или в разбавленных растворах минеральных кислот, или хлорированием диметилдисульфида и метантиола:



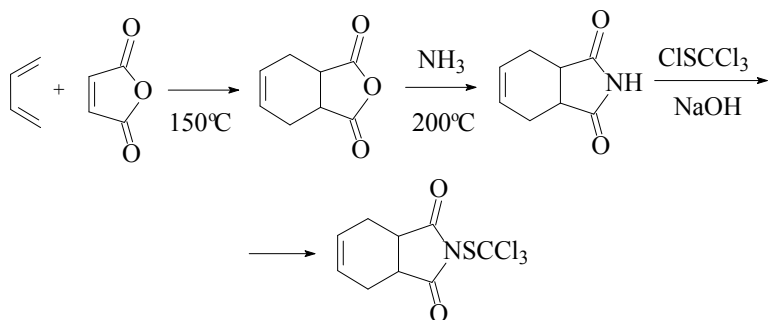
В промышленности используют преимущественно первый способ, несмотря на то, что возникают трудности с отделением трихлорметансульфенилхлорида от хлорида серы. В трех других методах значительные количества хлора расходуются на образование HCl.

Фтордихлорметансульфенилхлорид получают из трихлорметансульфенилхлорида:



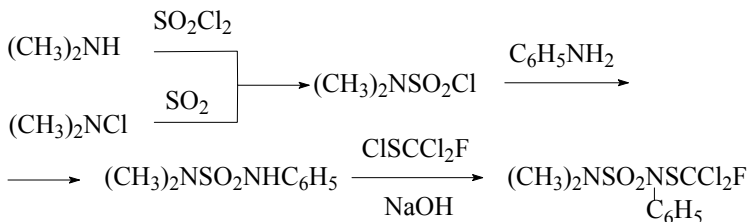
Для синтеза каптана тетрагидрофталевый ангидрид получают с количественным выходом по реакции Дильса — Альдера из бутадиена и малеинового ангидрида, затем его превращают в тетрагидрофта-

лиimid, который реагирует с трихлорметансульфенилхлоридом в щелочном растворе:



Аналогично могут быть получены каптафол и фолпет.

Для синтеза дихлофлуанида и толилфлуанида используют замещенный сульфамид, который может получаться из диметиламина и сульфурилхлорида или диметилхлорамина и диоксида серы и анилина или толуидина, например:



Эти препараты обладают широким спектром фунгицидной активности и применяются для обработки растений, протравливания семян, защиты древесины от гниения, а также в смесях с системными фунгицидами.

Однако у каптана, каптафола и фолпета была выявлена тератогенная активность и способность вызывать образование злокачественных опухолей почек как при попадании на кожу, так и при употреблении обработанных ими овощей и фруктов. Каптан и фолпет во-

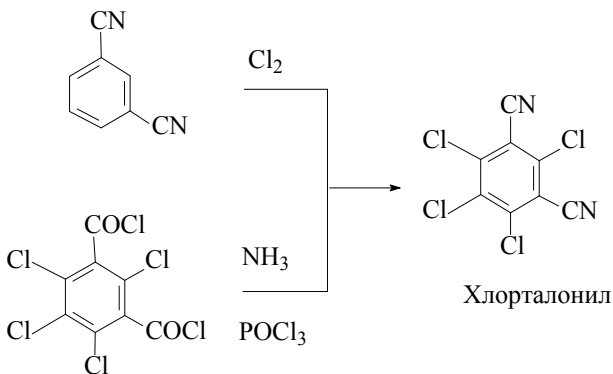
шли в число десяти пестицидов, контакт с которыми приводит к наибольшему риску возникновения рака. Поэтому их применение строго регламентировано, а в ряде стран они совсем запрещены.

## Другие вещества с мультиферментной активностью

Существуют контактные фунгициды различных химических классов, которые неспецифически ингибируют ферменты за счет связывания или окисления сульфгидрильных и аминогрупп.

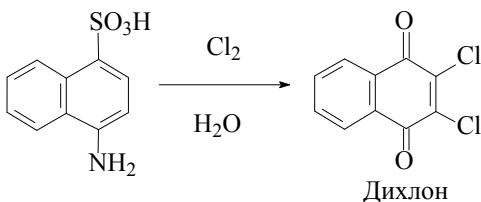
Наиболее широко используемый среди них — **хлорталонил** (даконил, браво; ЛД<sub>50</sub> 5000 мг/кг, НР 1–3 кг/га). Он связывается с тиолами (в особенности — с глутатионом) грибных клеток и нарушает процессы гликолиза и выработки энергии, также ингибирует полимеризацию микротрубочек. Он обладает контактной активностью против широкого спектра грибов, используется как почвенный фунгицид и в комбинированных препаратах.

Хлорталонил получают хлорированием изофталодинитрила или взаимодействием тетрахлоризофталойлхлорида с аммиаком:

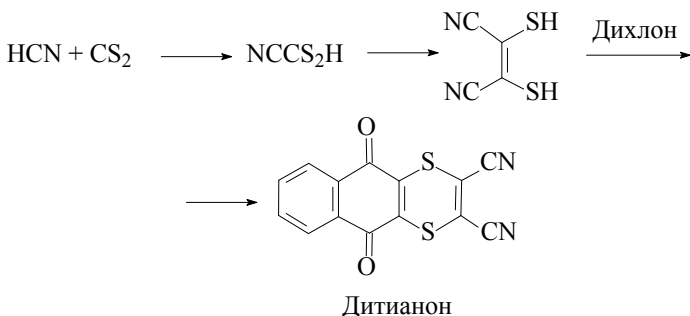


**Дихлон** (ЛД<sub>50</sub> 1300 мг/кг, НР 1–3 кг/га) окисляет тиольные группы белков, при этом нарушается работа дыхательных ферментов, некоторых дегидрогеназ, карбоксилаз, кофермента А. Его можно

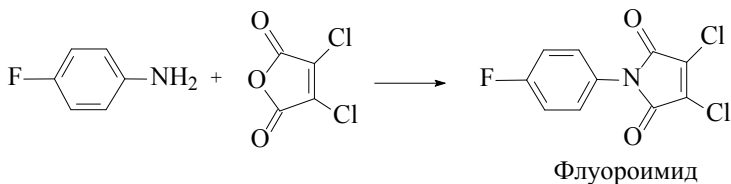
получить окислительным хлорированием  $\alpha$ -нафтола, нафтохинона и других производных нафталина, например:



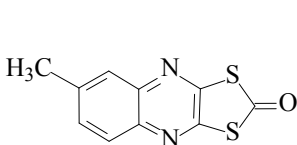
Из дихлона получают **дитианон** (ЛД<sub>50</sub> 638 мг/кг, НР 1,5–3 кг/га), другой неспецифический ингибитор тиолсодержащих ферментов, в частности участвующих в клеточном дыхании:



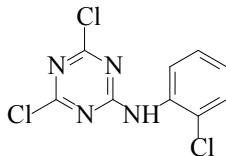
Аналогично действует **флуороимид** (спартцид; ЛД<sub>50</sub> 15 000 мг/кг, НР 0,5–5 кг/га), который получают взаимодействием *n*-фторанилина и дихлормалеинового ангидрида:



**Хинометионат** (морестан; ЛД<sub>50</sub> 2500–3000 мг/кг, НР 0,1–0,25 кг/га), используемый для борьбы с мучнистой росой плодовых деревьев, неспецифически связывается с аминными и тиольными группами ферментов.



Хинометионат



Анилазин

Для борьбы с мучнистой росой, пятнистостями, серой гнилью на плодовых, ягодных культурах, огурцах, томате с 1955 г. использовался **анилазин** (ЛД<sub>50</sub> 4570 мг/кг), который из-за высокой персистентности и способности к биоаккумуляции в настоящее время запрещен в Европе.

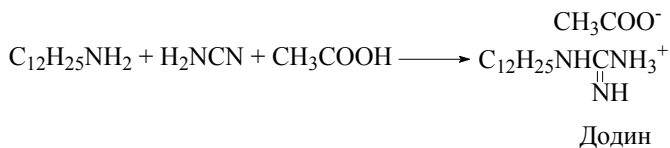
**Формальдегид** НСНО в виде водного раствора (ЛД<sub>50</sub> 385 мг/кг) обладает высокой реакционной способностью и легко реагирует с аминогруппами белков. Он используется в качестве фунгицида и бактерицида для протравливания семян, для дезинфекции теплиц и складских помещений, инструментов. Очень фитотоксичен для вегетирующих растений.

## Амидины

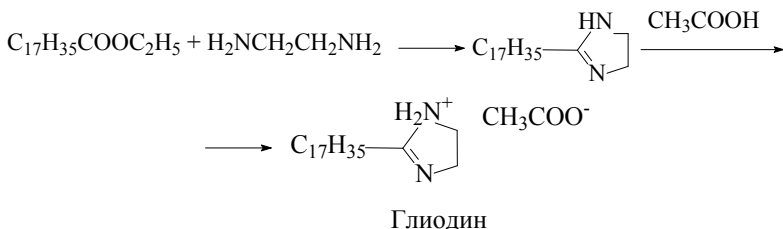
Амидины — это соединения, содержащие группировку  $-C(NH_2)=NH$ , которая может быть алкилированной. Амидины являются сильными одноокислотными основаниями. Они устойчивы в виде солей; в щелочных условиях обычно легко гидролизуются.

Поверхностно-активные препараты **додин** (додецилгуанидина ацетат, ципрекс, нельпрекс; ЛД<sub>50</sub> 1118 мг/кг, НР 1,3–2,6 кг/га против парши яблони и груши) и **глиодин** (ЛД<sub>50</sub> 4600 мг/кг, НР до 2 кг/га против различных болезней, кроме мучнистой росы; проявляет акарицидные свойства) способны растворяться в мембране грибов, чем изменяют ее свойства и увеличивают проницаемость.

Додин получают взаимодействием додециламина с цианамидом в присутствии уксусной кислоты:



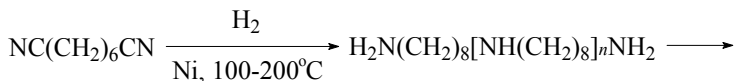
Глиодин синтезируют при нагревании этилстеарата с этилендиамином (125–205°C) с последующей нейтрализацией полученного амидина уксусной кислотой:

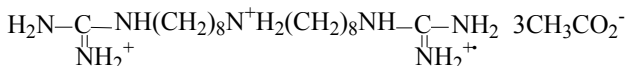
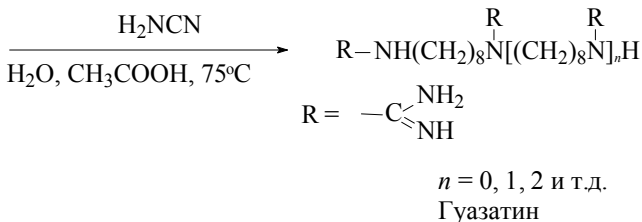


Глиодин в настоящее время практически потерял коммерческое значение.

**Гуазатин** (бефран, паноктин, панолин; ЛД<sub>50</sub> 227 мг/кг, НР 0,6–3 кг/т для протравливания семян) и один из его компонентов — **иминоктадин** (ЛД<sub>50</sub> 326 мг/кг, НР 0,26–0,524 кг/га против многих болезней зерновых) — ингибируют биосинтез липидов. Также они связываются с мембранами грибных клеток и нарушают их проницаемость.

Эти соединения получают гидрированием октанодинитрила с последующим частичным «гуанидированием» полученных полимерных аминов:





### Иминоктадин

Гуазатин и иминоктадин рекомендованы в качестве репеллентов против птиц, крыс, зайцев и мышей, вероятно, из-за своего горького вкуса.

## Ингибиторы биосинтеза нуклеиновых кислот

### Фенилами́ды

В этой группе объединены соединения, относящиеся к классам ацилаланинов, бутиролактонов и оксазолидинонов. Первые препараты среди них — **металаксил** и **фуралаксил**, выпущенные фирмой Ciba-Geigy, — появились на рынке в 1977 г. и оказались наиболее эффективными защитными и лечащими фунгицидами для борьбы с ложной мучнистой росой. Ацилаланины стали важным дополнением к уже известным тогда бензимидазолам и дикарбоксимидам, поскольку позволили наконец решить проблемы с защитой культур от фитофтороза и пероноспороза. Они эффективны против пероноспоровых, склероспоровых и питиевых оомицетов, включая *Phythium* spp. и *Phytophthora* spp.

Однако вскоре распространились штаммы организмов, резистентные к металаксилу и другим ацилаланинам, а наиболее устойчивые расы проявляли и перекрестную устойчивость ко всем препаратам группы фениламидов. Поскольку с применением фениламидов



связан наибольший риск возникновения устойчивых штаммов оомицетов, в настоящее время их употребляют только в смеси с другими фунгицидами (наиболее эффективны цимоксанил, даконил, фолпет, соединения меди, дитиокарбаматы) или чередуя с препаратами, имеющими иной механизм действия.

Фенилами́ды обладают системной активностью и селективны в отношении оомицетов. Механизм их действия связан с подавлением синтеза всех видов РНК из-за ингибирования РНК-полимераз. Металаксил и офурас активнее подавляют комплекс полимеразы I в синтезе рибосомальной РНК, что приводит к нарушению продукции белков.

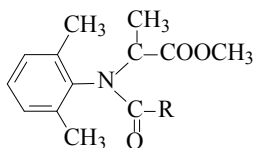
Открытие фениламидов связано с исследованиями в области уже известных к тому времени 2,6-дизамещенных хлорацетанилидов, обладающих гербицидной активностью. Некоторые из синтезированных хлорацетанилидов проявляют фунгицидную активность наряду с высокой фитотоксичностью. Изучение зависимости активности этих веществ от строения показало, что при замене хлорацетильной группы на другие ацильные остатки (прежде всего 2-фууроильный и метоксиацетильный) происходит полное исчезновение гербицидных свойств соединений с сохранением высокой фунгицидной активности в отношении оомицетов.

Фунгициды группы фениламидов приведены в таблице 9.


Таблица 9


## Фенилами́ды


Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	НР для про- травливания семян, кг/т	НР для обра- ботки расте- ний, кг/га
Металаксил (ридомил)	669	1–2,1	0,2–0,5
Беналаксил (гальбен)	4200		0,25–0,5
Фуралаксил (фонгарид)	940		1
LAB-149202F		0,12–0,25	0,25
Офурас (милфурам)	2600		2,5
Ципрофурам	174		1,5
CGA-80000 (вангард)	808		0,5–1,5
Оксадиксил (репоил, рипост, сандофан)	1860		0,2–0,5

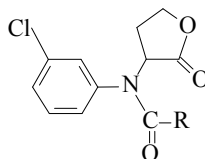


Металаксил ( $R = -CH_2OCH_3$ )


Беналаксил ( $R = -CH_2-$  )

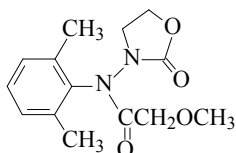
Фуралаксил ( $R = -$  )

LAB-149202F ( $R = -$  )

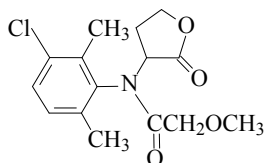


Офурас ( $R = -CH_2Cl$ )

Ципрофурам ( $R = -$  )

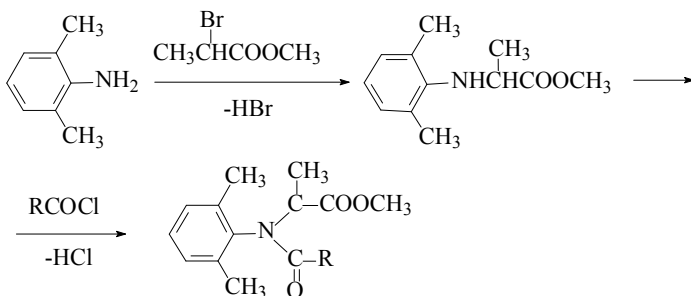


Оксадиксил

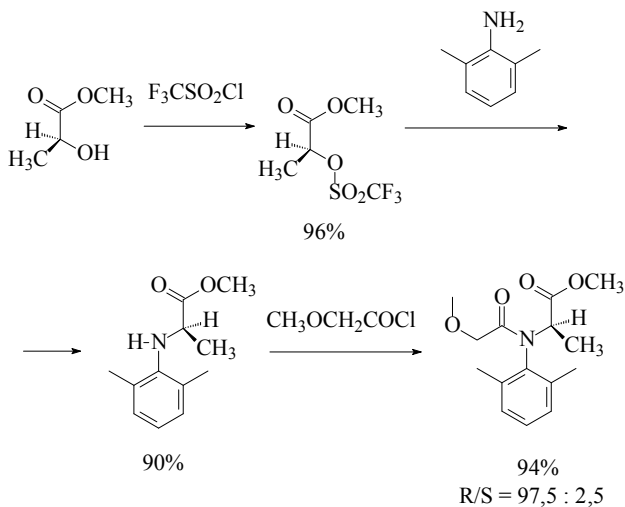


CGA-80000

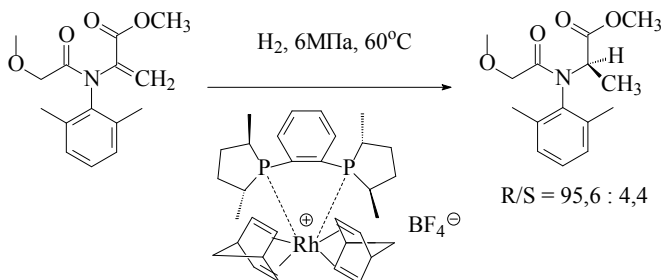
Ацилаланины могут быть получены взаимодействием *м*-ксилидина с метил- $\alpha$ -бромпропионатом и последующим ацилированием продукта хлорангидридом кислоты в присутствии акцепторов хлороводорода:



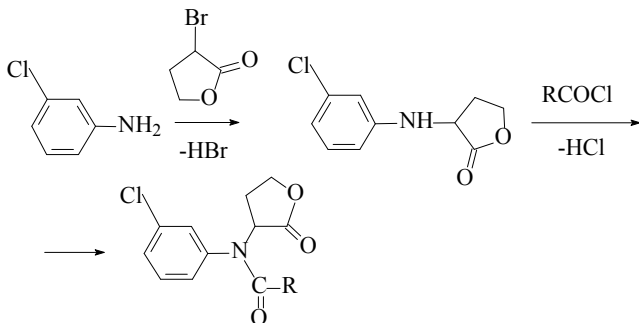
Среди изомеров металаксилла и беналаксилла активностью обладают только *R*-энантиомеры, поэтому их выпускают под названиями **металаксил-М** (мефеноксам) и **беналаксил-М** (киралаксил). Их можно получить с высоким выходом из *S*-метиллактата, например:



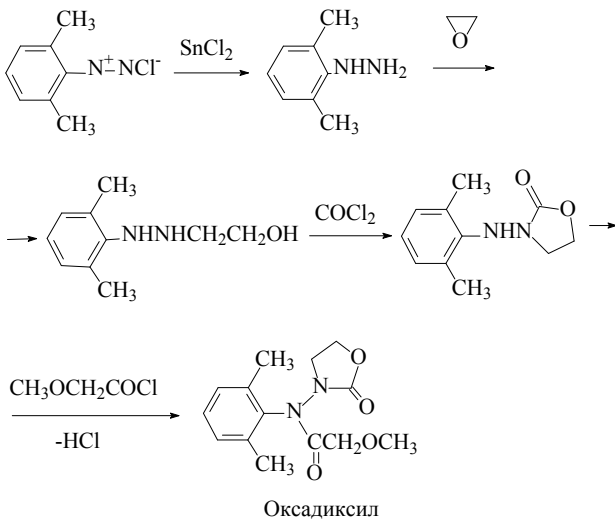
Разработан процесс энантиоселективного гидрирования легкодоступного енамида метоксиуксусной кислоты на хиральном катализаторе  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4/(\text{R},\text{R})\text{-Me-duphos}$ :



Замещенные бутиролактоны получают из *m*-хлоранилина, бромбутиролактона и хлорангидрида кислоты в присутствии акцепторов галогеноводородов:

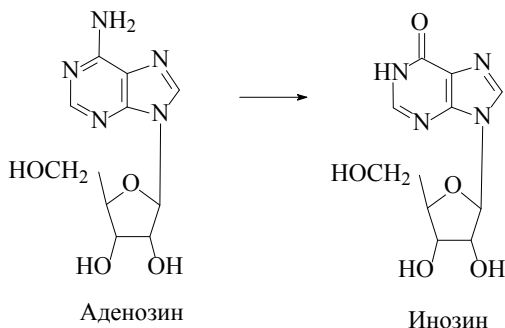


Оксадиксил получают, восстанавливая диазотированный *m*-ксилидин до 2,6-диметилфенилгидразина, его алкилируют этиленоксидом, продукт циклизуют с фосгеном, затем — ацилируют:



### Гидроксипиримидины

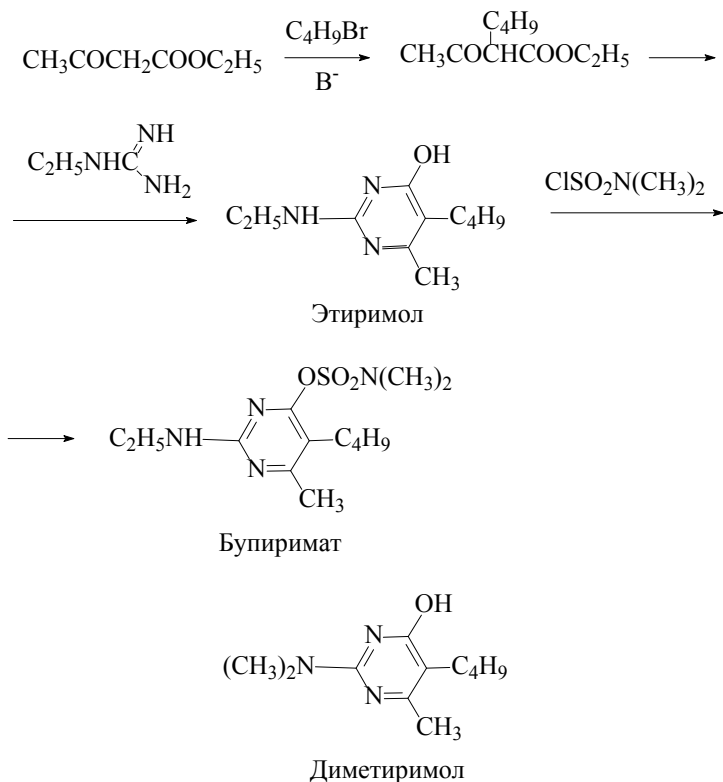
При биосинтезе нуклеиновых кислот в грибе важную роль играет фермент аденозиндезаминаза, который катализирует гидролиз **аденозина** до **инозина**:



Инозин входит в состав транспортной РНК и необходим для трансляции в случае неоднозначных пар оснований. Гидроксипиримидины ингибируют аденозиндезаминазу, а кроме того, вызывают сверхпродуцирование аденинфосфорибозилтрансферазы. Из-за этого изменяется соотношение компонентов в пуле нуклеотидов, и тем самым нарушается нормальный синтез нуклеиновых кислот.

Ингибируют аденозиндезаминазу препараты **этиримол** (мильго; ЛД<sub>50</sub> 6340 мг/кг, НР 0,18–0,2 кг/га), **бупиримат** (нимрод; ЛД<sub>50</sub> 4000 мг/кг, НР 0,1–1 кг/га) и **диметирипол** (милкарб; ЛД<sub>50</sub> 2350 мг/кг, НР 0,05 кг/га). Они селективно действуют на возбудителей настоящей мучнистой росы семейства *Erysiphaceae* и обладают защитным и лечащим действием, проявляют системную активность. Используются также для протравливания семян. При бессменном применении этих препаратов могут появляться устойчивые штаммы.

Этиримол получают взаимодействием этилгуанидина с бутилацетоуксусным эфиром; его амидосульфированием получают бупиримат:



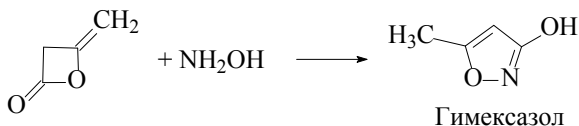
Диметиримол может быть получен аналогично.

### Изоксазолы

5-Метилизоксазол-3 (гимексазол, тачигарен; ЛД<sub>50</sub> 2723 мг/кг, НР 2,8 кг/га в качестве почвенного фунгицида, 0,7–4,2 кг/т для протравливания семян) ингибирует биосинтез РНК в клетках грибов. Он обладает широким спектром фунгицидной активности, легко сорбируется тканями растений и перемещается в них, также проявляет некоторую ростстимулирующую активность на растениях. О-Гликозидное производное, образующееся в растениях, обладает активностью на уровне исходного вещества, N-гликозид нефунгитоксичен.

Рекомендован в качестве системного фунгицида, в том числе для протравливания семян и почвенного применения.

Гимексазол получают взаимодействием гидроксилamina с дикетеном:



## Ингибиторы клеточного дыхания

### Механизм клеточного дыхания

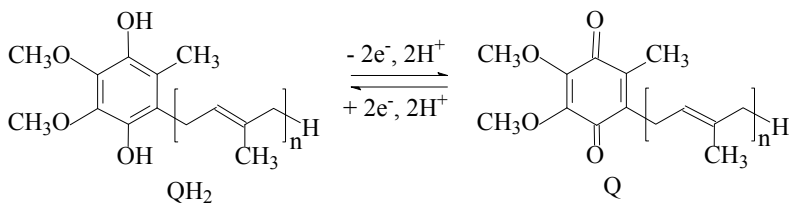
Все эукариотические клетки используют углеводы, жиры или белки в качестве источников энергии, окисляя их до диоксида углерода и воды. Энергия, получаемая в этом процессе, запасается в виде аденозинтрифосфата (АТФ), который синтезируется из аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата ( $\text{P}_i$ ) и затем обеспечивает движения, биосинтез и гомеостаз посредством многочисленных сопряженных реакций. Окисление катализируется набором дегидрогеназ, зависящих от никотинамидадениндинуклеотида ( $\text{NAD}^+$ ) или флавинадениндинуклеотида (FAD) в очень консервативных метаболических путях гликолиза, окисления жирных кислот и цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса). Последующее окисление восстановленных форм нуклеотидов (NADH и FADH) происходит под действием молекулярного кислорода при катализе белковыми комплексами, встроенными во внутреннюю мембрану митохондрий, в совокупности называемыми дыхательной или электрон-транспортной цепью цитохромов. Убихинон (Q) и растворимый цитохром с работают переносчиками электронов между комплексами. Из-за того, что эти процессы жизненно необходимы для большинства аэробных существ, в природе они становятся мишенями для химической атаки недружественных организмов, ведущих самозащиту или конкурентную борьбу. На них же нацелено действие ряда синтетических агрохимических препаратов. Такие вещества подразделяются на три группы: ин-

гибиторы электронного транспорта, ингибиторы фосфорилирования и разобщители.

Элементы электрон-транспортной цепи были названы соответственно комплексами I (NADH-убихинон оксидоредуктаза), III (убигидрохинон-цитохром *c* оксидоредуктаза, или *bc*<sub>1</sub>-комплекс) и IV (цитохром *c* оксидаза). Отдельное положение занимает комплекс II (сукцинат-убихинон оксидоредуктаза), который расположен на внутренней стороне внутренней мембраны митохондрий и окисляет сукцинат до фумарата в цикле Кребса и восстанавливает убихинон. При работе комплексов I, II, III и IV происходит энергетически затратное закачивание протонов в межмембранное пространство посредством переносчика протонов и электронов — убихинона (Q), растворенного в мембране (схема 1). Комплекс V пронизывает мембрану и отвечает за синтез АТФ, используя энергию, выделяющуюся при диффузии через него протонов против градиента концентраций (т. е. в сторону их низкой концентрации).

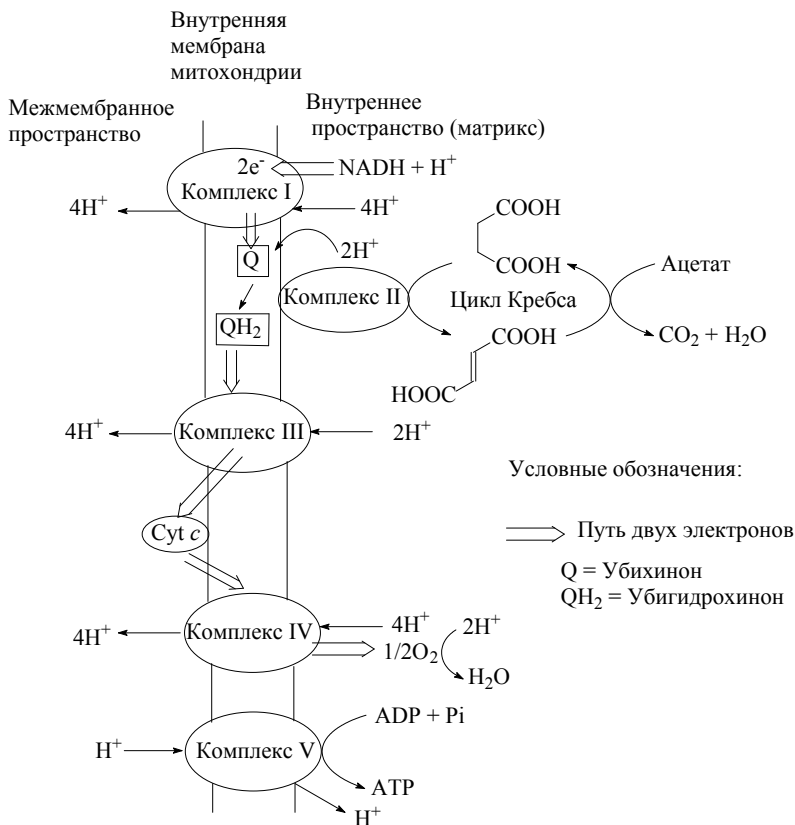
Упрощенное изображение цепи дыхательных ферментов приведено на схеме 2.

Схема 1



Известны ингибиторы всех компонентов дыхательной цепи, многие из которых по понятной причине универсально токсичны для всех эукариот. Так, цитохром *c*-оксидаза (комплекс IV) ингибируется небольшими ионами или молекулами, хелатирующими атом железа в цитохроме *a*<sub>3</sub>-фермента (CN<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO, PH<sub>3</sub>), и для неё не найдены селективные ингибиторы. В некоторых случаях небольшие различия в строении дыхательных ферментов у разных организмов позволяют найти избирательно действующие соединения, но чаще селективность ядов связана с разницей в скорости их накопления, транспорта и деградации.



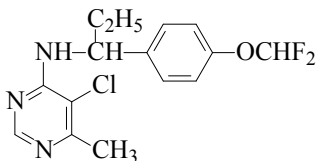


### Ингибиторы комплекса I

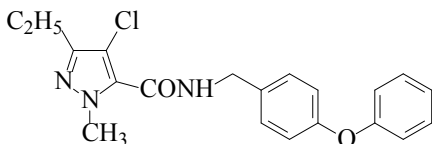
Комплекс I катализирует двухэлектронное окисление NADH, сопряженное с транспортом 4-х протонов через мембрану.

Среди ингибиторов комплекса I известны инсектициды/акарициды/ихтиоциды (ротенон, пиридин А, тебуфенпирад, пиритабен), тогда как коммерческие фунгициды немногочисленны. Среди них **дифлуметорим** (пирикут; ЛД<sub>50</sub> 534 мг/кг) применяется на

тепличных декоративных культурах, преимущественно для борьбы с мучнистой росой роз и белой ржавчиной хризантем. **Толфенпирад** (ЛД<sub>50</sub> 365 мг/кг) используется в качестве фунгицида и инсектицида.



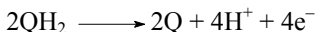
Дифлуметорим



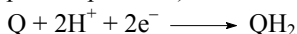
Толфенпирад

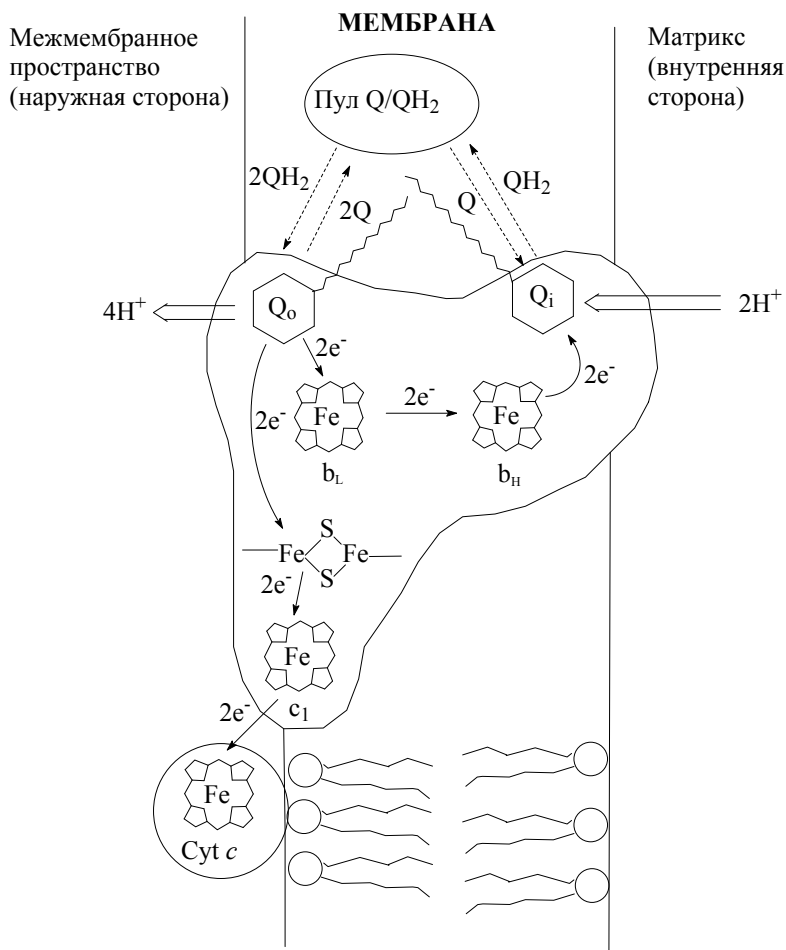
### Ингибиторы комплекса III

Комплекс III (*bc*<sub>1</sub>-комплекс, убигидрохинон-цитохром *c*-оксидоредуктаза) играет роль промежуточного звена в дыхательной цепи, перенося электроны от убигидрохинона к цитохрому *c*. При этом энергия окислительно-восстановительной реакции посредством перемещения  $2e^-$  и  $4H^+$  через мембрану превращается в хемиосмотический мембранный потенциал. В комплексе III имеются два хиноновых реакционных центра, расположенных на противоположных сторонах мембраны: хинон-окисляющий ( $Q_o$ ) с внешней стороны (outside) и хинон-восстанавливающий ( $Q_i$ ) с внутренней (inside), оснащенные соответственно цитохромами  $b_L$  и  $b_H$  (схема 3). В первом из них происходит окисление 2-х молекул убигидрохинона ( $QH_2$ ) (схема 1; прямая реакция):



В межмембранное пространство при этом выбрасывается 4 протона; высвободившиеся при этом 4 электрона разделяются на два потока: 2 из них продолжают путь по высокопотенциальному пути дыхательной цепи, 2 других направляются по низкопотенциальному пути в  $Q_i$ -центр на внутренней стороне, где происходит восстановление одной молекулы убухинона, для чего из матрикса выкачиваются 2 протона (схема 1, обратная реакция):



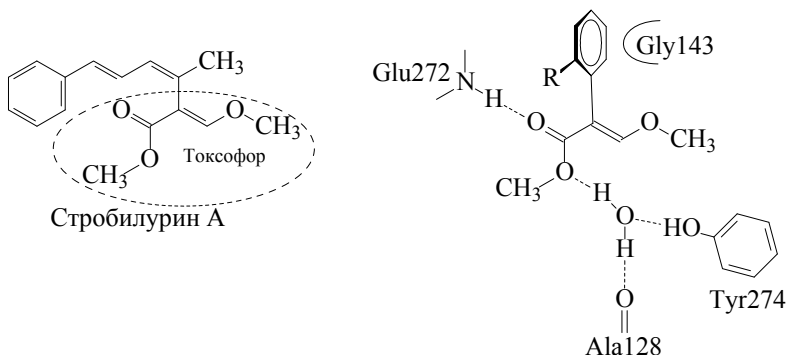


Первые два электрона тем временем передаются через железосерный белок (FeS-кластер) на цитохром  $c_1$  комплекса, а с него — на цитохром  $c$  и далее к комплексу IV.

Одним из первых известных веществ, которые связываются с  $Q_0$ -центром  $bc_1$ -комплекса, стал антибиотик **стробилурин А**, дважды независимо открытый в середине 1960-х и конце 1970-х гг. из незрелых, но съедобных плодовых тел базидиомицетов удемансиелла слизистая (*Oudemansiella mucida*), растущей на древесине бука, и стробилуруса черенкового (*Strobilurus tenacellus*), питающегося сосновыми шишками. Это соединение блокирует окисление убигидрохинона, из-за чего прерывается дыхательная цепь и прекращается образование АТФ. Стробилурин А проявил очень высокую фунгицидную активность, но попытки использовать его в сельском хозяйстве остались безуспешными из-за неустойчивости к свету и высокой летучести. Модификация структуры природного соединения привела к синтезу более 50 тыс аналогичных соединений, некоторые из которых теперь широко используются в защите растений (табл. 9). В настоящее время аналоги стробилурина (QoI-фунгициды — Quinone outside Inhibitors) стали самыми коммерчески успешными и широко применяемыми во всем мире фунгицидами, обойдя долгое время державшие пальму первенства триазолы. Азоксистробин по масштабам продаж, оцениваемым в 2016 г. в 1,740 млрд долларов, уступает только сверхпопулярному гербициду глифосату; пиракlostробина было продано на сумму 1,405 млрд, а трифлостробина — 1,085 млрд долларов. Этому способствовала их необыкновенно высокая активность против широчайшего спектра возбудителей болезней — аско-, базидио-, дейтеро- и оомицетов, принципиально новый механизм действия и, как следствие, отсутствие проблем с перекрестной резистентностью патогенов с известными веществами, низкая токсичность для нецелевых организмов, относительная простота структуры, позволяющая в самых широких пределах изменять их физико-химические и токсикологические свойства и дающая простор для фантазии создателей их аналогов.

Оказалось, что для проявления активности в молекуле должна присутствовать токсифорная группа, отвечающая за связывание с ферментом, и «остов», расположенный в перпендикулярной плоскости по отношению к токсифору, который сообщает веществу необходимую липофильность и обеспечивает соответствие его формы полости  $Q_0$ -сайта. В качестве токсифора в стробилурине А выступает остаток метилового эфира (*E*)- $\beta$ -метоксиакриловой кислоты, остова — фенилпентадиенильная цепь. Токсифор в аналогах может быть

заменен самыми разнообразными изостерными элементами, иногда едва напоминающими метил- $\beta$ -метоксиакрилатный остаток. Среди аналогов стробилурина активность проявляют лишь *E*-изомеры соединений, *Z*-изомеры нефунгитоксичны. Рентгеноструктурный анализ комплексов Qo-ингибиторов с цитохромом показал, что они образуют водородную связь с остатком глутаминовой кислоты-272 в аминокислотной последовательности белка, и для их связывания необходимо наличие необъемного остатка глицина в положении 143. Метоксигруппа образует с участием молекулы воды водородные связи с остатками аланина-128 и тирозина-274:



Все соединения, приведенные в таблице 10, малотоксичны для млекопитающих ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг). Селективность действия используемых в настоящее время QoI-фунгицидов в отношении грибов обусловлена лишь отчасти несколько большим сродством их ферментов к таким лигандам, но в большей степени — особенностями их метаболизма и транспорта. К настоящему времени также известны ингибиторы, коммерциализованные в качестве акарицидов.

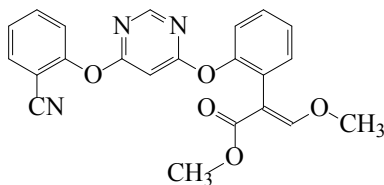
Таблица 10

## QoI-фунгициды

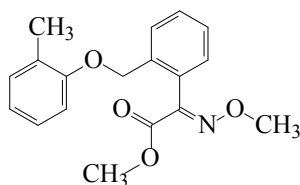
Название	Применение (НР, кг/га)
Азоксистробин (амистар, херитадж, квадрис, ZX)	Системный фунгицид против широкого спектра грибов на многих культурах (0,1–0,375)

Название	Применение (НР, кг/га)
Крезоксим-метил (строби, ардент, дискус, аллегро, ментор, брио, гарден, коллис)	Контактный фунгицид для овощных, плодовых и ягодных культур (< 0,125), против мучнистой росы, парши; активен в газовой фазе
Пикоксистробин (аканто)	Системный фунгицид для зерновых культур (0,25)
Метоминостробин (орибrait)	Системный фунгицид против пирикулярриоза риса (0,15–0,18), болезней зерновых и овощных культур (0,15–0,84)
Димоксистробин (гонор, пиктор)	Системный фунгицид для зерновых и овощных культур (0,1)
Орисастробин (араши)	Против пирикулярриоза и ризиктониоза риса
Трифлуксистробин (флинт, тега, стра-тего, агора, эклер, компас, декстор, свифт, твист, зато, зест и др.)	Системный фунгицид широкого спектра действия для зерновых, плодовых, ягодных культур (0,0035–0,125)
Флуоксастробин (баритон, сценик, фанданго)	Фунгицид широкого спектра действия (0,2), протравитель семян (0,05–0,1 кг/т)
Пиракlostробин (кабрио, терсел, оп-тимо, аттитюд, комет, хэдлайн, мо-дем, опера, тукана, вивид и др.)	Фунгицид широкого спектра действия на многих культурах (0,05–0,56)
Эстробнин (энестробурин, энокса-стробин, сивоцзюньчжи)	Фунгицид широкого спектра действия на зерновых, плодовых, овощных культурах (0,1–0,2)
Диклоаминостробин (феноминостро-бин, сивоцзюньчжи)	Фунгицид широкого спектра действия на зерновых, плодовых, овощных культурах
Пираметостробин (цзоаньцзюньчжи)	Для борьбы с ложной мучнистой ро-сой огурца
Пираоксистробин (цзоцзюньчжи)	Фунгицид широкого спектра действия на зерновых, плодовых, овощных культурах

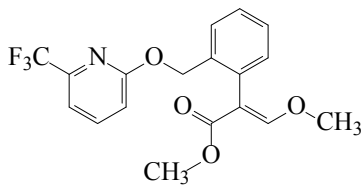
Название	Применение (НР, кг/га)
Кумоксистробин (динсянцзюньчжи)	Фунгицид широкого спектра действия на зерновых, плодовых, овощных культурах
Триклопирикарб (люидинцзюньчжи)	Фунгицид широкого спектра действия на зерновых, плодовых, овощных культурах
Мандестробин (пинпоинт)	Против бурой, серой, белой гнили зерновых, плодовых, бобовых культур, рапса, винограда (до 0,42)
Флуфеноксистробин (фудзуньманчжи)	Акарицид и фунгицид против мучнистой росы зерновых
Бензотиостробин	Против белой гнили; позиционируется как более дешевый аналог азоксистробина
Фамоксадон (медлей, танос, фамоксат)	Фунгицид широкого спектра действия для овощных культур, винограда (0,05–0,2)
Фенамидон (консенто, резон)	Фунгицид широкого спектра действия для картофеля, томатов, огурца, корнеплодов (0,075–0,15)
Пирибенкарб	Против <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> на тепличных овощных культурах



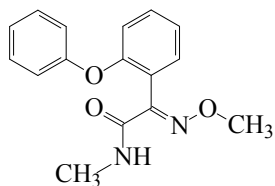
Азоксистробин



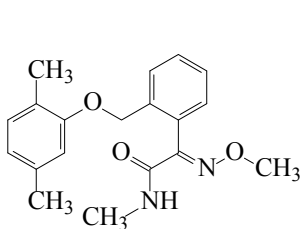
Крезоксим-метил



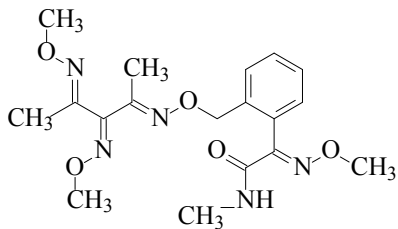
Пикоксистробин



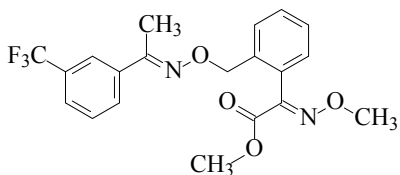
Метоминостробин



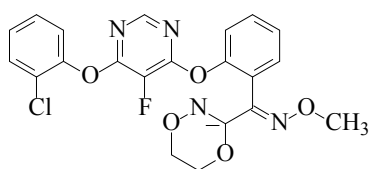
Димоксистробин



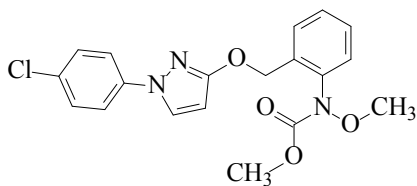
Орисастробин



Трифлуксистробин



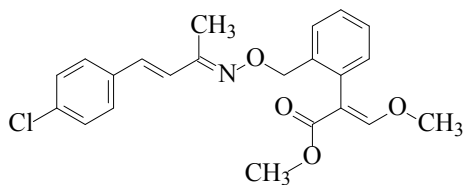
Флуоксастробин



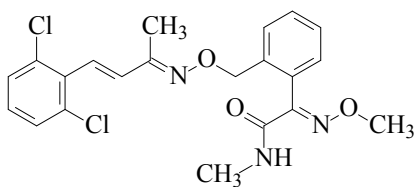
Пираклостробин



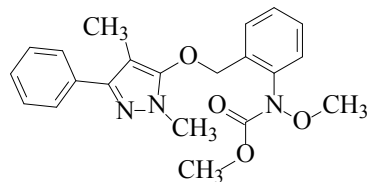
104



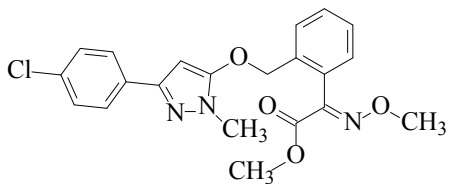
Эстробнин



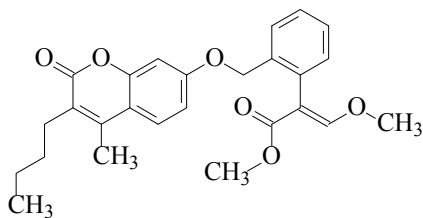
Диклоаминостробин



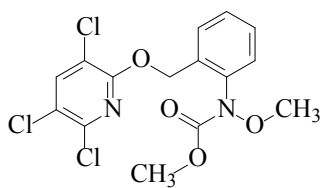
Пираметостробин



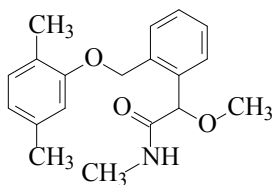
Пираоксистробин



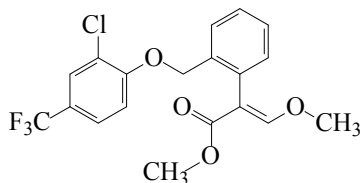
Кумоксистробин



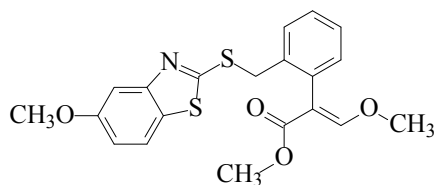
Триклопирикарб



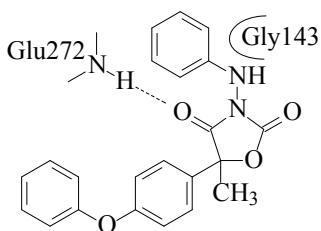
Мандестробин



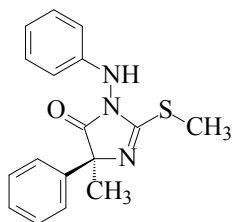
Флуфеноксистробин



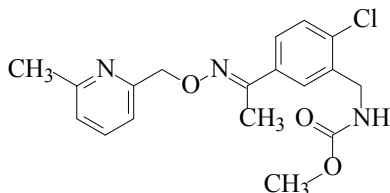
Бензотиостробин



Фамоксадон  
(показана связь с  
ферментом)



Фенамидон

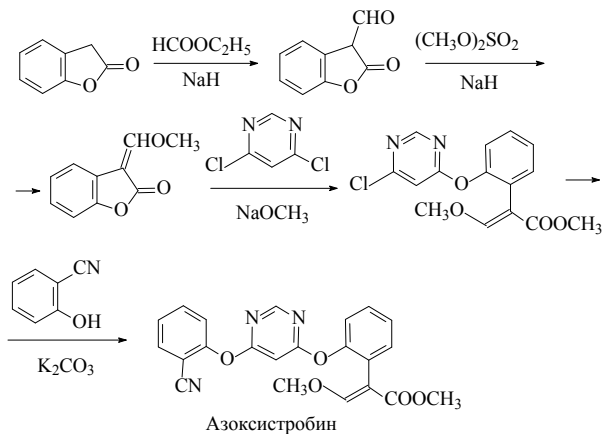


Пирибенкарб

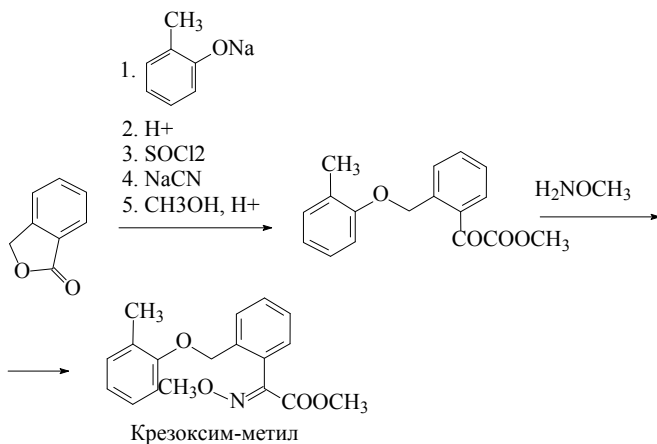
Большинство аналогов стробилурина — системные фунгициды широкого спектра активности против базидио-, аско-, дейтеро- и оомицетов с защитным, лечебным, искореняющим действием на большом диапазоне культур, в том числе для борьбы с фитофторозом *Phytophthora infestans* и ложной мучнистой росой огурца *Pseudoperonospora cubensis*. Крезоксим-метил из-за высокой липофильности не обладает системной активностью, но хорошо удерживается и диффундирует в восковой кутикуле и может переноситься через газовую фазу, что придает ему квазисистемные свойства. Метоминостробин растворяется в воде примерно в 20 раз лучше, чем азоксистробин, из-за чего может поглощаться корнями и применяется в рисовых чеках для борьбы с ризоктониозом и пирикуляртиозом.

Серьезным недостатком QoI-фунгицидов оказалась необыкновенная быстрота возникновения устойчивости к ним. Мутация на уровне одного гена с заменой, например, глицина-143 на аланин (G143A) в *bc<sub>1</sub>* комплексе может снизить его восприимчивость ко всем ядам этого типа в тысячи раз. Уже через несколько лет после начала применения аналогов стробилурина на зерновых в Европе широко распространились устойчивые расы различных форм *Erysiphe graminis*, из-за чего фунгициды этой группы стали неэффективны в борьбе с мучнистой росой. Поэтому для предотвращения появления и распространения устойчивых рас грибов для этих соединений ограничивается число последовательных обработок за сезон, проводится чередование обработок соединениями других классов, рекомендуется их профилактическое применение до того момента, когда споры могут прорасти и дать потомство резистентных мутантов.

Азоксистробин получают из бензофуранона, который формилируют, формильное производное метилируют, продукт вводят в реакцию с 4,6-дихлорпиримидином и полученный фенол конденсируют с нитрилом салициловой кислоты:

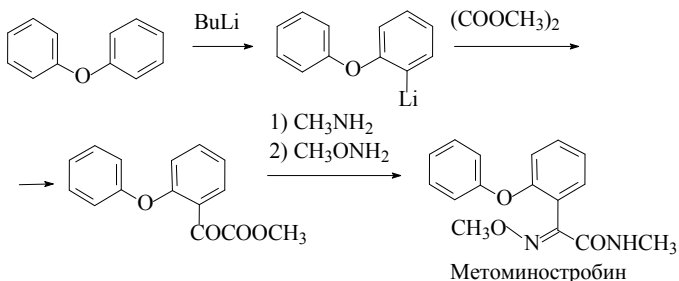


Крезоксим-метил получают из фталида, который вводят в реакцию с *o*-крезолятом натрия, полученную кислоту превращают в нитрил фенилглиоксальной кислоты, из него готовят метиловый эфир, который обрабатывают метилгидроксиламином:

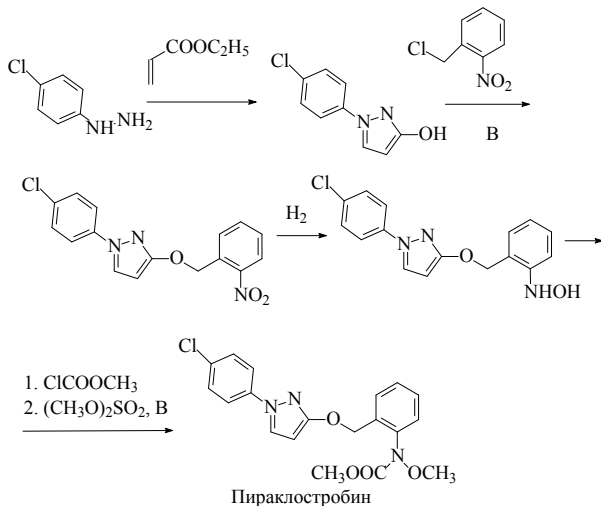


Метаминостробин может быть получен аналогично; другой способ его получения заключается в обработке продукта литирования

дифенилового эфира диметилосалатом, взаимодействии полученного эфира с метиламином и метилгидроксиламином:

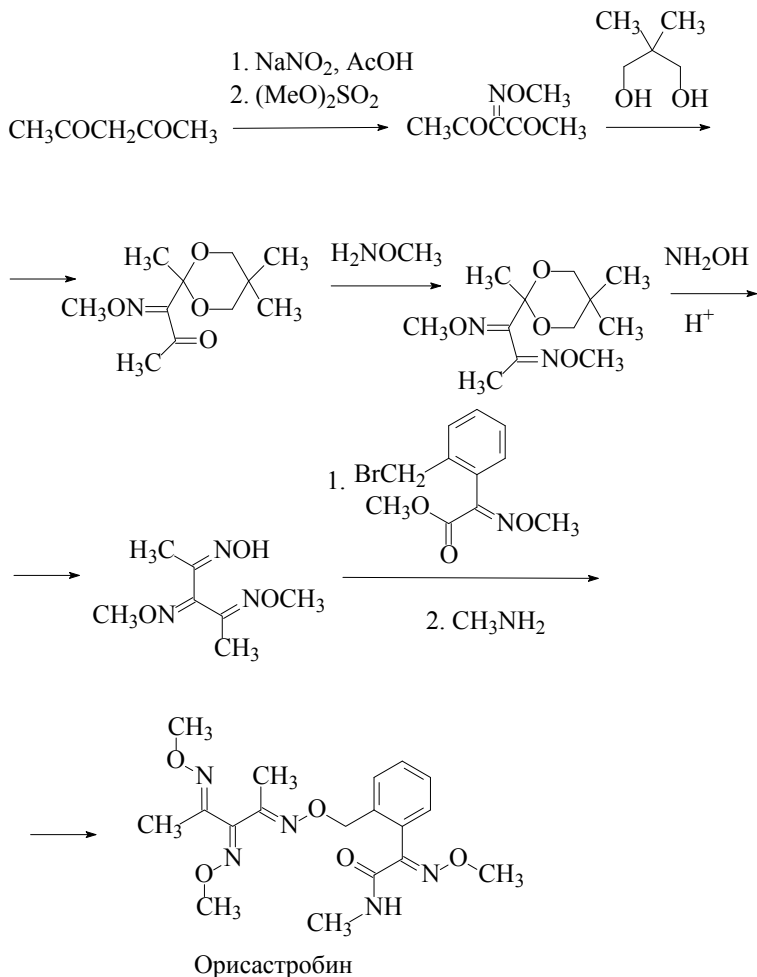


Пиракlostробин может быть получен взаимодействием *p*-хлорфенилгидразина с этилакрилатом, последующей обработкой полученного пиразола *o*-нитробензилхлоридом, восстановлением нитрогруппы до гидроксиламина с последующим метоксикарбонилированием и метилированием:

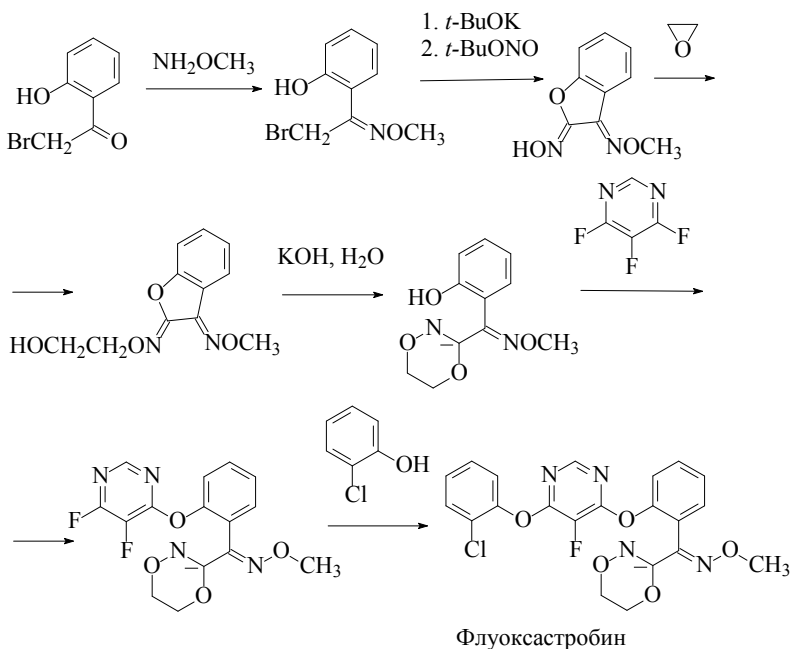


Орисастробин синтезируют нитрозированием ацетилаcetона, метилируют полученное изонитропроизводное, защищают одну из карбонильных групп, а вторую оксимируют метилгидроксиламином,

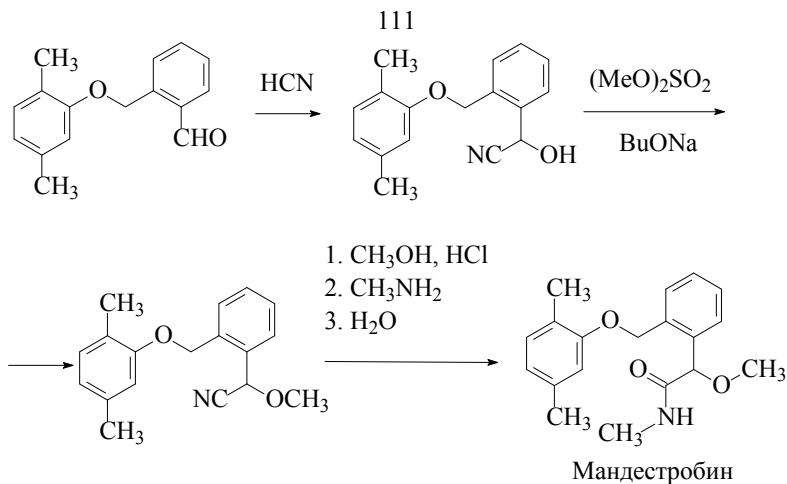
защиту снимают и оксимируют вторую кето-группу гидроксиламином, оксим вводят в реакцию с замещенным бензилбромидом в присутствии основания и продукт переаминируют метиламином:



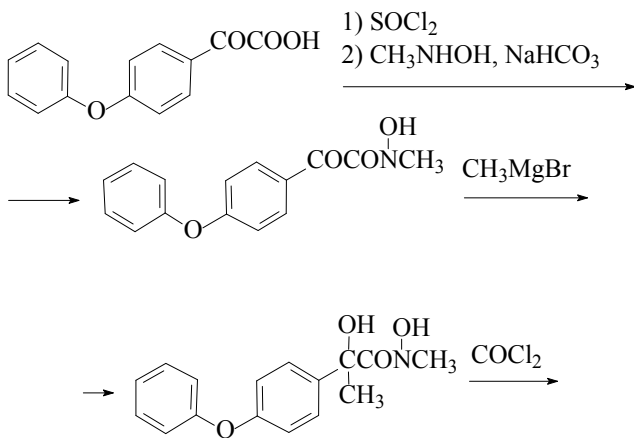
Для синтеза флуоксастробина *o*-гидроксибромацетофенон оксимируют метилгидроксиламином, продукт циклизуют и нитрозируют *трет*-бутилнитритом в присутствии основания, оксим оксигетилируют и проводят перегруппировку в присутствии гидроксида калия. Полученный диоксазин вводят в реакцию с трифторпиримидином, в котором следующий атом фтора замещают при помощи *o*-хлорфенола в присутствии основания:



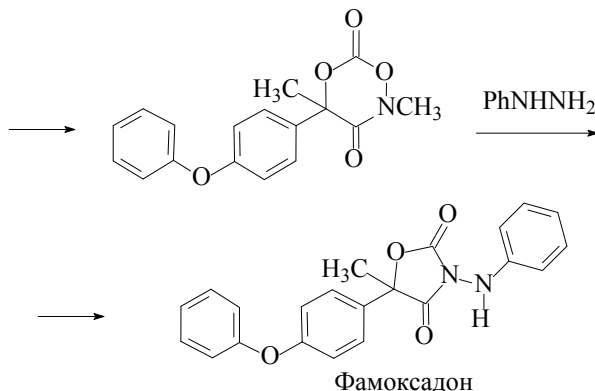
Мандеэстробин можно получить из ксилосиметилбензальдегида, превратив его в циангидрин реакцией с синильной кислотой с последующим метилированием гидрокси-группы и аминотизом циано-группы:



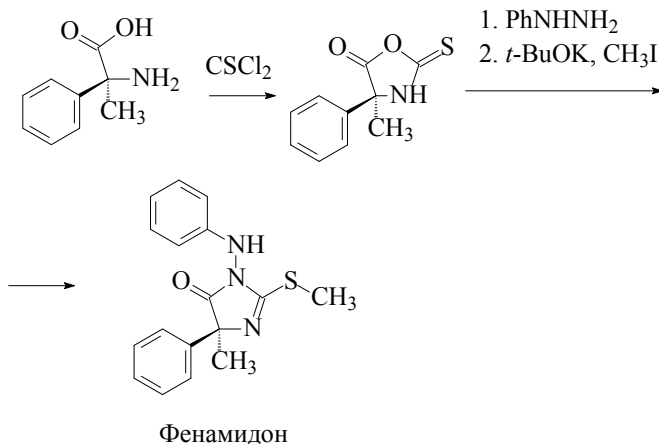
Фамоксадон получают из феноксифенилглиоксиловой кислоты, превращая ее в *N*-метилгидроксамовую кислоту, которую метилируют, продукт фосгенируют и полученное производное обрабатывают фенилгидразином:





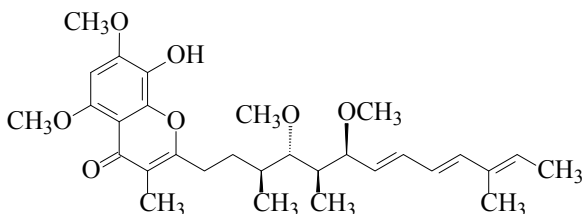


Фенамидон можно получить из  $\alpha$ -фенилаланина и тиофосгена с последующей обработкой полученного продукта фенилгидразином и метилиодидом:



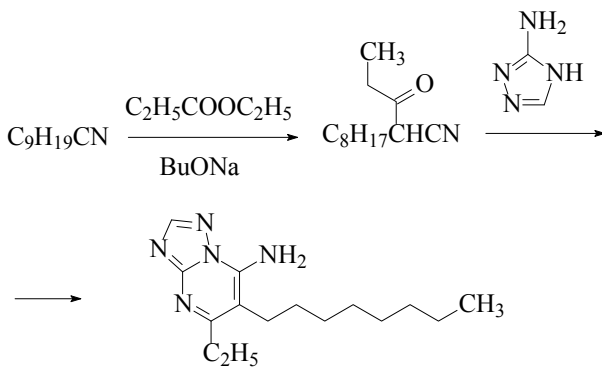
С  $Q_0$ -центром связывается также **аметокрадин** (энервин, инити-ум, зампро, респленд, декабан, орвего;  $LD_{50} > 2000$  мг/кг) но в другом сайте, нежели другие  $QoI$ -фунгициды. Он угнетает клеточное дыха-ние по типу антибиотика **стигмателлина** ( $LD_{50}$  для мышей 30 мг/кг), синтезируемого миксобактерией *Stigmatella aurantica*, не проявляя

перекрестной резистентности с остальными QoI-фунгицидами. При ежедневном скармливании подопытным животным в дозе 1000 мг/кг вредных эффектов не наблюдали. Применяется на овощных культурах и винограде (НР 0,3 кг/га) против оомицетов.



Стигмателлин

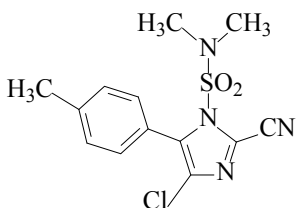
Аметокрадин получают ацилированием каприлонитрила этилпропионатом в присутствии алкоголята с последующей конденсацией ацильного производного с аминотриазолом:



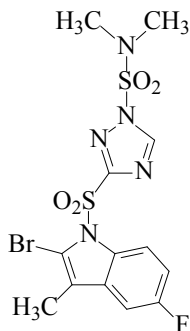
Аметокрадин

**Циазофамид** (ранман, доциос, милдикат; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,06–0,1 кг/га) и **амисулбром** (ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг) тоже блокируют убигидрохинон-цитохром с оксидоредуктазу, но, в отличие от стробилуринов, они связываются не с гидрохинон-окисляющим, а с хинон-восстанавливающим Q<sub>i</sub> сайтом. Эти соединения эффективны

против оомицетов и плазмодиофоромицетов. Изучение механизма активности этих соединений показало, что гетероциклический остаток играет в них роль уходящей группы, при этом сульфамойльная группа ковалентно связывается с нуклеофилом в  $Q_1$ -центре оомицетов.

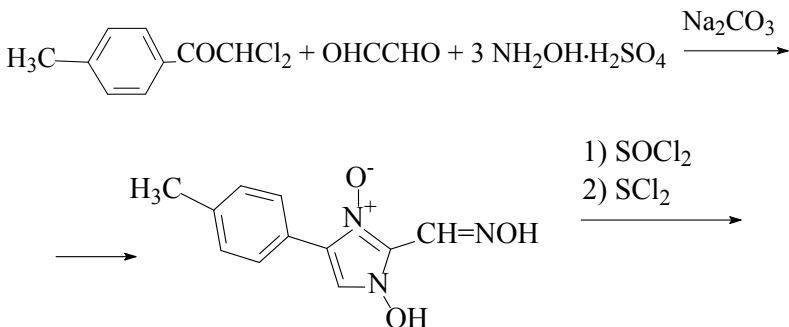


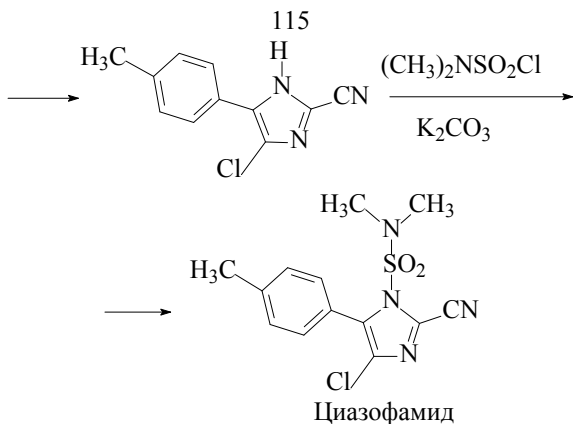
Циазофамид



Амисулбром

Один из способов получения циазофамида заключается во взаимодействии  $\alpha,\alpha$ -дихлор-*n*-метилацетофенона с глиоксалем и гидроксиламином; полученный 1-гидрокси-2-гидроксиминометил-4(5)-(*n*-метилфенил)имидазол-3-оксид обрабатывают тионилхлоридом, дихлоридом серы и диметилсульфамойлхлоридом, при этом последнюю реакцию можно провести достаточно селективно по 1-му положению имидазольного ядра:

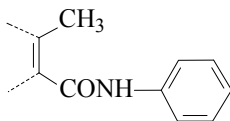




### Ингибиторы сукцинатдегидрогеназы (комплекса II)

Комплекс II представляет собой сукцинатдегидрогеназу, катализирующую окисление сукцината в фумарат в цикле Кребса, сопряженное с восстановлением убихинона в убигидрохинон (схема 2). Это FAD-содержащий флавопротеиновый комплекс, встроенный в митохондриальную мембрану с внутренней стороны, а не находящийся в матриксе, как остальные ферменты цикла трикарбоновых кислот.

Препараты, ингибирующие сукцинатдегидрогеназу, объединяемые под названием карбоксанилиды (SDHI фунгициды — succinate dehydrogenase inhibitors), обычно содержат структурный элемент анилида *цис*-кротоновой кислоты или аналогичные фрагменты, что легко выявить при сравнении их структур (табл. 11):



Замещение не играет особой роли; активность проявляет уже анилид *о*-толуиловой кислоты, ранее применявшийся под названием «мебенид».

Механизм ингибирования комплекса не вполне понятен. Предполагается, что карбоксанилиды встраиваются между субъединицей

железо-серного белка и убихинон-связывающим белком, который прикрепляет молекулу убихинона к мембране, что препятствует передаче электронов убихинону.

Препараты первого поколения (мепронил, флутоланил, беноданил, пиракарболид, фенфурам, карбоксин, оксикарбоксин, метсульфовакс, фумециклокс, фураметпир) обычно используются для протравливания семян и селективно действуют в отношении базидиомицетов (ржавчинные, головневые грибы, *Rhizoctonia solani*). Поскольку эти вещества не менее активны на изолированных митохондриях аскомицетов *in vitro*, считается, что селективность карбоксанилидов вызвана скорее фармакодинамикой, а не нечувствительностью мишени.

Однако в последнее десятилетие после появления боскалида, выпущенного на рынок в 2003 г., активного в отношении аскомицетов и дейтеромицетов на плодовых и овощных культурах, появилось много новых амидов с иным спектром действия. Их используют на различных культурах для борьбы с мучнисторосяными грибами, видами *Cercospora*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Sclerotinia*, *Venturia*, *Botrytis cinerea*, некоторые из них активны в отношении видов *Rhizoctonia*.

Таблица 11

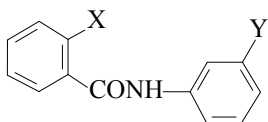
## Карбоксанилиды

Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	НР для протравливания семян, кг/т	НР для обработки растений, кг/га
Мепронил (баситак)	> 10000	5–10	1,3–5
Флутоланил (монкут)	> 10000	0,75–2,5	0,3–3
Беноданил (калирус)	6400		0,35–1,1
Карбоксин (витавакс)	2680	1,9–2,6	
Оксикарбоксин (плантвакс)	2000		0,2–0,8
Пиракарболид (сикарол)	15000	0,3–0,7	0,6–1,2
Фенфурам (панорам)	12900	0,1–2,25	
Фуркарбанил (бенодил)	64	0,3–0,6	
Метсульфовакс (провакс)	2474	0,2–0,8	0,84–1,68
Тифлузамид (батон, пулсор, икаруга)	>5000	0,075–0,3	0,125–0,25

Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	НР для протрав- ливания семян, кг/т	НР для обра- ботки расте- ний, кг/га
Фурмециклокс (кампогран)*	3780	0,4–1,25	
Фураметпир (лимбер)	590		Против ризок- тониоза риса
Боскалид (коллис, кантус, эмералд, эндура, филан, го- нор)	> 5000		Фунгицид про- тив аскомице- тов на широком диапазоне культур (0,17– 0,44)
Изофетамид	> 2000		Для винограда, огурца, ягод- ных культур
Флуопирам (луна, велум)	> 2000		Для томатов, плодовых, хлопка (0,03– 0,15)
Бензовиндифлупир (солате- нол)	> 2000		Для сои, зерно- вых культур (0,03)
Биксафен (авиатор)	> 5000		Для зерновых культур, риса (0,125)
Флуксапироксад (ксемиум)	> 2000		Для зерновых культур, огур- ца, винограда (0,075)
Изопиразам (бонтима)	2000		Для зерновых культур (0,125), против черной ба- на

Продолжение табл. 11

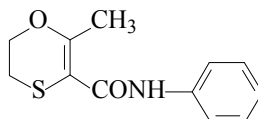
Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	НР для протрав- ливания семян, кг/т	НР для обра- ботки расте- ний, кг/га
Пенфлуфен (эместо)	> 2000		Для зерновых, масличных культур, риса, томата (0,05)
Пентиопирад (аффет, верти- сан)	> 2000		Для зерновых, плодовых куль- тур (0,1–0,25)
Седаксан (вибранс)	> 2000	0,025–0,2	Для зерновых, овощных куль- тур, сои, хлоп- чатника (0,02)
Пидифлуметофен (миравис)	> 5000		Для зерновых, овощных куль- тур, сои, вино- града
Пиразифлумид			Для овощных, плодовых куль- тур, винограда



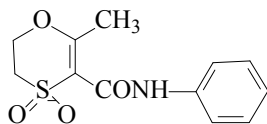
Мепронил ( $X = \text{CH}_3$ ,  $Y = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ )

Флутоланил ( $X = \text{CF}_3$ ,  $Y = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ )

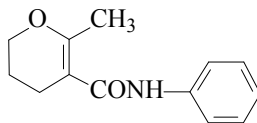
Беноданил ( $X = \text{I}$ ,  $Y = \text{H}$ )



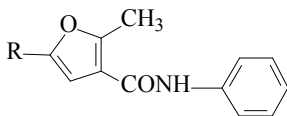
Карбоксин



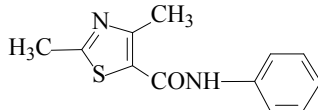
Оксикарбоксин



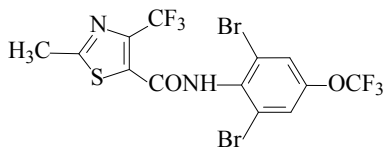
Пиракарболид



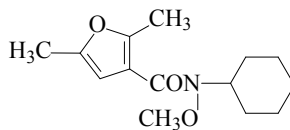
Фенфурам (R = H)

Фуркарбанил (R = CH<sub>3</sub>)

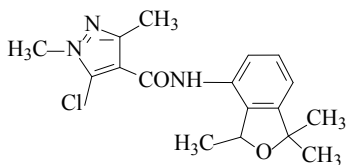
Метсульфовакс



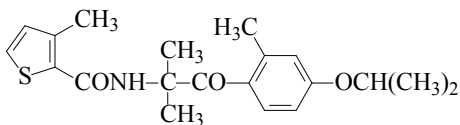
Тифлузамид



Фурмециклокс



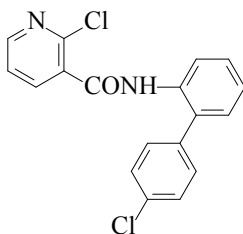
Фураметпир



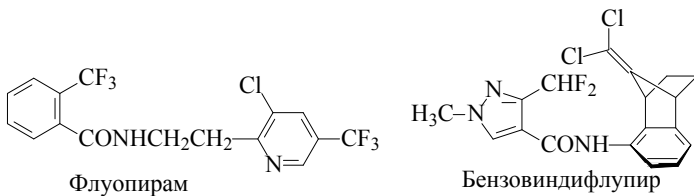
Изофетамид



120

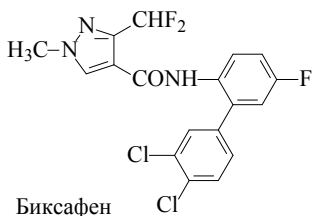


Боскалид

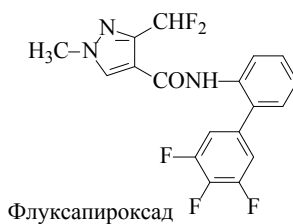


Флуопирам

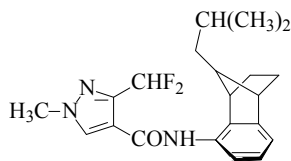
Бензовиндифлупир



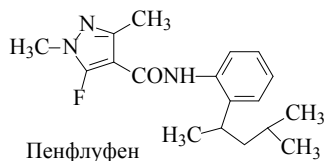
Биксафен



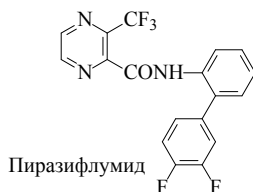
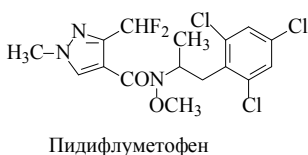
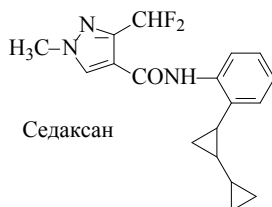
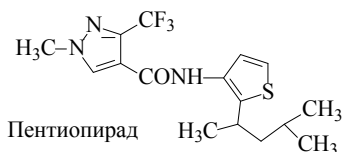
Флуксапироксад



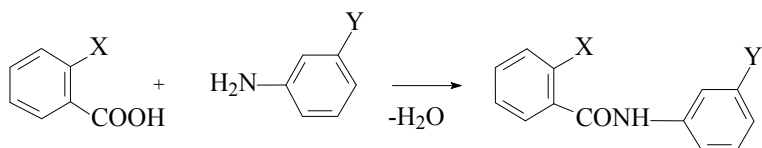
Изопиразам (смесь 4-х изомеров)



Пенфлуфен



**Мепронил, флутоланил и беноданил** получают ацилированием замещенного анилина соответствующей бензойной кислотой:

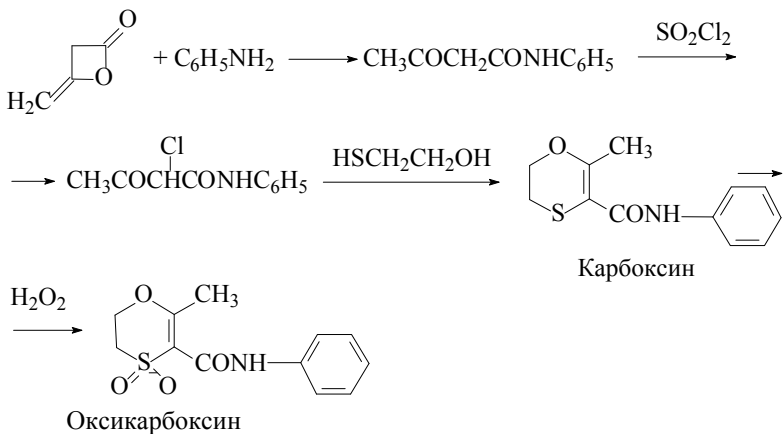


Мепронил ( $X = \text{CH}_3$ ,  $Y = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ )

Флутоланил ( $X = \text{CF}_3$ ,  $Y = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ )

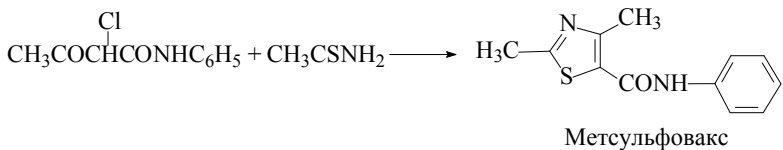
Беноданил ( $X = \text{I}$ ,  $Y = \text{H}$ )

Препараты **карбоксин** и **оксикарбоксин** получают из анилида ацетокусусной кислоты его хлорированием при помощи сульфурил-хлорида и последующим взаимодействием продукта с меркаптоэтанолом; оксикарбоксин получается из карбоксина при его окислении пероксидом водорода:

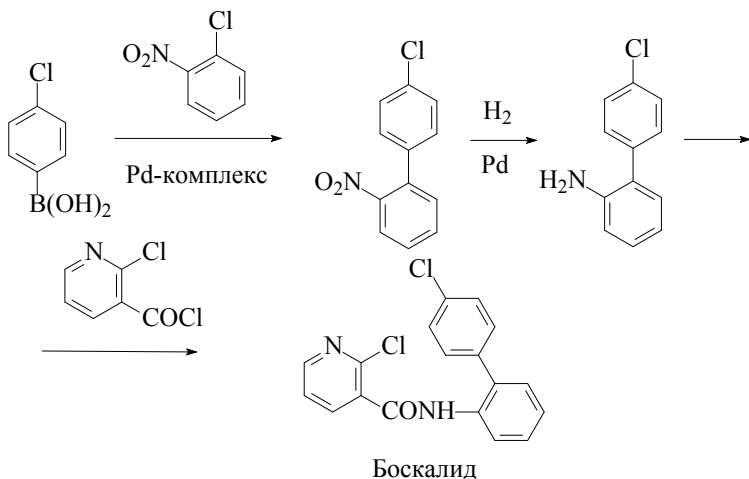


Карбоксин вдвое менее персистентен в окружающей среде, чем продукт его окисления.

Для синтеза тиазольного цикла **метсульфовакса** используется реакция хлорацетоацетанилида с тиамидом уксусной кислоты:



Боскалид можно получить через сочетание Сузуки бороновой кислоты с нитрохлорбензолом, гидрированием полученного нитробифенила до амина и ацилированием его хлорангидридом хлорникотиновой кислоты, который можно получить из  $\beta$ -пикколина:



Известны штаммы грибов, устойчивые к карбоксанилидам.

### Ингибиторы синтеза АТФ

Аденозинтрифосфат синтезируется ферментным комплексом, который называется  $F_1F_0$ АТФ синтаза, или  $F_1F_0$ АТРаза, или комплекс V за счет энергии межмембранного потенциала протонов, закачанных в процессе дыхания в межмембранное пространство, при их обратном перетекании в матрикс.

Способностью ингибировать АТРазу обладают оловоорганические соединения, среди которых наибольшее применение нашли **бис-(трибутилолово)оксид** (ТБТО, био-мет; ЛД<sub>50</sub> 194 мг/кг)  $[(C_4H_9)_3Sn]_2O$ , **трибутилоловоацетат** (ЛД<sub>50</sub> 500 мг/кг)  $(C_4H_9)_3SnOCOCH_3$ , **трифенилоловоацетат** (фенололовоацетат, фентинацетат, брестан; ЛД<sub>50</sub> 156 мг/кг)  $(C_6H_5)_3SnOCOCH_3$  и **трифенилоловогидроксид** (феноловогидроксид, фентингидроксид, брестанид; ЛД<sub>50</sub> 108 мг/кг)  $(C_6H_5)_3SnOH$ .

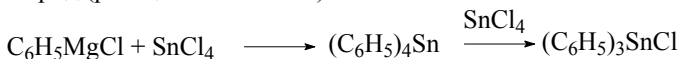
Оловоорганические соединения также способны подавлять дыхание как разобщители (см. следующий раздел), транспортируя гидроксид-ионы через мембрану митохондрий.

Триалкилоловогалогениды получают взаимодействием  $\text{SnCl}_4$ , алкилгалогенида и магния в присутствии простых эфиров (анизола, диоксана и т. п.):



Их взаимодействием со щелочами могут быть получены *бис*-(триалкилолово)оксиды и триалкилоловогидроксиды, с ацетатом натрия — трибутилоловоацетат.

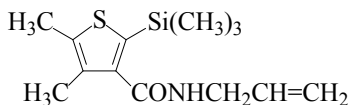
Взаимодействием фенилмагнийхлорида и  $\text{SnCl}_4$  получают тетрафенилолово, которое при нагревании с  $\text{SnCl}_4$  образует трифенилоловохлорид (реакция Кочешкова):



Из трифенилоловохлорида получают гидроксид или ацетат при его взаимодействии соответственно с КОН или ацетатом натрия.

Из-за своей высокой токсичности, способности загрязнять окружающую среду и относительно высокой стоимости оловоорганические соединения не получили широкого распространения в сельском хозяйстве. Многие из них применяются в качестве промышленных антисептиков различного назначения и биоцидных компонентов в красках, защищающих суда от обрастания.

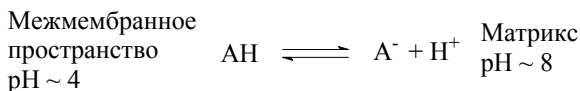
Запасание энергии от электронного транспорта требует не только синтеза АТФ внутри митохондрии, но и его перемещения в цитоплазму. По предварительным данным, ингибировать переносчик АТФ/ADP может **силтиофам** (латитюд; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,25 кг/т для протравливания семян), высокоспецифичный в отношении опасного эпифитотийного возбудителя офиоболезной корневой гнили пшеницы *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici*. Силтиофам нетоксичен для млекопитающих, в отличие от природных соединений, обладающих таким же свойством.



Силтиофам

## Разобщители окислительного фосфорилирования

В процессе клеточного дыхания энергия, полученная от окисления NADH или сукцината, расходуется на транспорт протонов через мембрану из матрикса в межмембранное пространство митохондрий, из-за чего создается градиент pH и межмембранный потенциал. Обратное перетекание протонов через АТР-синтазу сопровождается синтезом АТР. Некоторые липофильные (обычно  $\log P > 2$ ) слабые кислоты, хорошо диффундирующие через липидный бислой мембраны как в протонированной (АН), так и в анионной форме (А<sup>-</sup>), способны переносить протоны, минуя АТР-синтазу. Таким способом они выравнивают концентрации протонов по обе стороны мембраны, из-за чего прекращается их ток через фермент, что приводит к остановке синтеза АТР и гибели клетки:

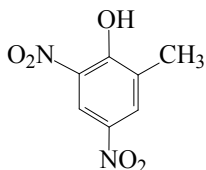


При этом, если кислота слишком сильная, ее анион не будет протонироваться в межмембранном пространстве, а слишком слабая не станет диссоциировать в матриксе. Поэтому 2,4-динитрофенол ( $pK_a$  4,04) более сильный разобщитель, чем *о*-нитрофенол ( $pK_a$  7,14), в то время как пикриновая кислота ( $pK_a$  0,53) не проявляет протонаторной активности в митохондриях.

Многие разобщители не проявляют селективности в отношении отдельных групп организмов, из-за чего почти одинаково токсичны для грибов, растений, животных, в том числе полезных насекомых и теплокровных. Одно из первых соединений с таким действием — динитро-*о*-крезол (**ДНОК**; ЛД<sub>50</sub> 40 мг/кг, НР 8–20 кг/га) — уже больше 100 лет используется в качестве инсектицида, а позже — гербицида и фунгицида для плодовых деревьев, но из-за неизбирательности действия он может применяться только для обработки растений и почвы до распускания почек против широкого спектра вредителей и болезней.

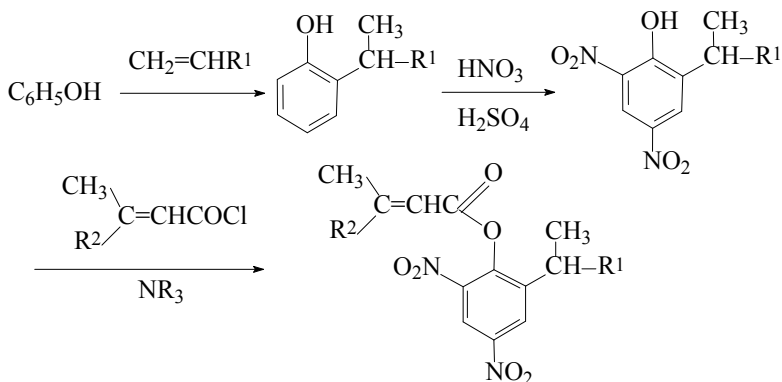
На вегетирующих и плодоносящих растениях в качестве контактного фунгицида используют **динокап** (каратан; смесь кротонатов 2,4-динитро-6-октилфенолов [изображена преобладающая структура] и 2,6-динитро-4-октилфенолов в соотношении 2–2,5:1) и **бинапакрил**. Эти соединения селективны в отношении возбудителей мучнистой

росы, обладают побочным контактным акарицидным действием, но причина такой селективности неизвестна. Они среднетоксичны, для динокапа ЛД<sub>50</sub> 600 мг/кг (тогда как для его метаболита — фенола — ЛД<sub>50</sub> 29 мг/кг), для бинапакрила — 150 мг/кг. Избирательность динокапа и бинапакрила связана с их гидролизом до токсичных нитрофенолов под действием эстераз целевых организмов, тогда как гидролиз в желудке млекопитающих протекает очень медленно (время полураспада  $\tau_{1/2}$  при pH 5 составляет 229 сут).



ДНОК

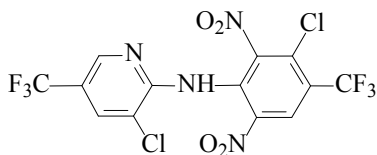
Их получают алкилированием фенола с последующим нитрованием и ацилированием продукта реакции:



Динокап ( $R^1 = C_6H_{13}$ ,  $R^2 = H$ )

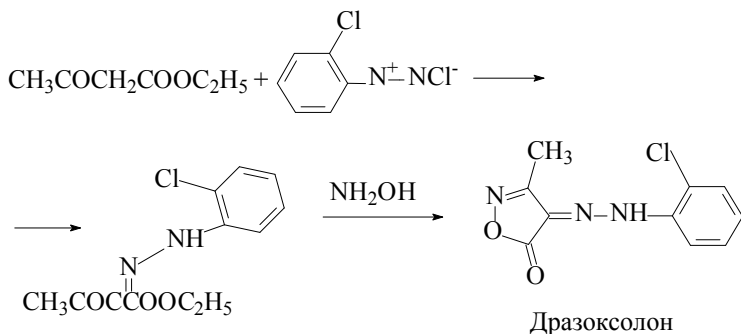
Бинапакрил ( $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2 = CH_3$ )

Другой путь повышения селективности — увеличение скорости метаболизма в нецелевых организмах. Так, **флуазинам** (ширлан, фраунцид; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг) быстро детоксицируется у млекопитающих, взаимодействуя с глутатионом за счет наличия активного атома Cl в бензольном ядре; его аналоги без такого заместителя высокотоксичны для мышей. Он обладает широким спектром активности, в том числе против оомицетов и плазмодиофоромицетов.



Флуазинам

Аналогично действует **дразоксолон** (милькол; ЛД<sub>50</sub> 126 мг/кг, НР 1 кг/га). Он не обладает системной активностью, поэтому ранее использовался в качестве контактного фунгицида и протравителя семян широкого спектра действия. Его получают последовательным взаимодействием ацетоуксусного эфира с диазониевой солью и гидроксиламином:

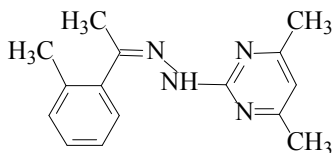


Дразоксолон

К разобщителям относили также **феримзон** (бласин; ЛД<sub>50</sub> 642 мг/кг, НР 0,6–0,8 кг/га), используемый для борьбы с болезнями риса (*Helminthosporium oryzae*, *Cercospora oryzae*, *Pyricularia oryzae*),



однако в 2012 г. он был переклассифицирован FRAC в группу U 12 (фунгициды с неизвестным механизмом действия). В полевых испытаниях у него обнаружена также противобактериальная и противовирусная активность, связанные с активацией защитных механизмов растения.



Феримзон

Развитие устойчивости к протонофорным разобщителям в значительной степени затруднено, поскольку их действие не связано с каким-то одним ферментом.

## Ингибиторы синтеза аминокислот и белка

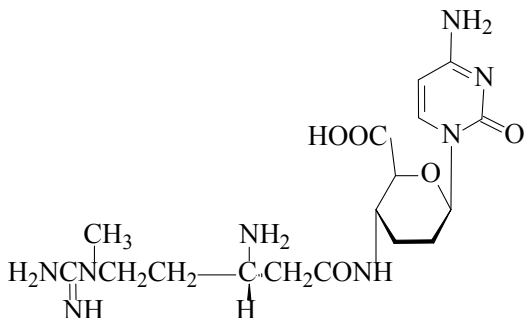
### Фунгицидные антибиотики

Соединения, синтезируемые живыми организмами для подавления развития грибов, объединяют в группу фунгицидных антибиотиков. К преимуществам этих продуктов относят их природное происхождение в соответствии с тем принципом, что «нет ничего лучше придуманного природой», а значит, их высокую эффективность, связанную с избирательной токсичностью в отношении целевых организмов — грибов, и отсутствие проблем с их персистентностью и загрязнением остатками сельскохозяйственной продукции. Однако антибиотики нельзя считать а priori безопасными. Именно высокая токсичность циклогексимида, антимисинов, трихотецина препятствует их использованию в сельском хозяйстве.

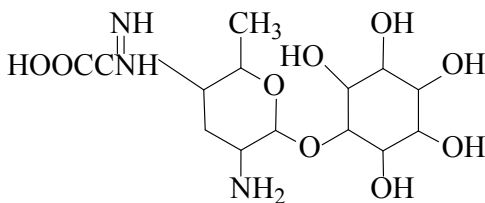
К антибиотикам быстро развивается резистентность патогенов, поэтому их приходится чередовать с синтетическими фунгицидами. Существуют проблемы с разрешением на использование антибиотиков в сельском хозяйстве, в особенности медицинских антибиотиков,

органами здравоохранения из-за опасности привыкания к ним возбудителей болезней человека. Во многих странах антибиотики даже исключительно сельскохозяйственного назначения запрещены.

Первым в качестве фунгицида был использован **бластицидин S**, выделенный в 1955 г. из почвенного актиномицета *Streptomyces griseochromogenes*. Он связывается с рибосомой на субъединице 60S у эукариот, что ведет к нарушению биосинтеза белковых молекул. Несмотря на высокую токсичность ( $LD_{50}$  для мышей 38,5 мг/кг), бластицидин S имеет хорошие экологические показатели и применяется как контактный фунгицид защитного и лечащего действия против *Pyricularia oryzae* на рисе. Он продается в Японии под торговым названием бла-S и используется в дозах 10–30 г/га. Для некоторых культур бластицидин S фитотоксичен, а в более высоких дозах проявляет фитотоксичность и для риса.



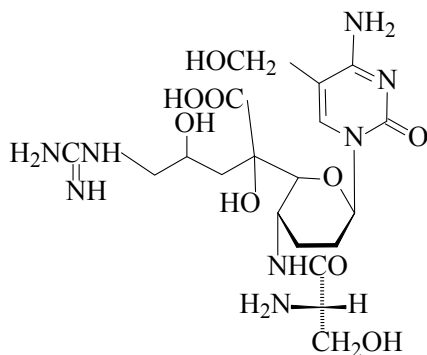
Бластицидин S



Касугамицин

**Касугамицин** был выделен из почвенного актиномицета *Streptomyces kasugaensis* в 1965 г. Это соединение ингибирует биосинтез белка, нарушая связывание аминоацил-тРНК как с мРНК-30S, так и с мРНК-70S рибосомальными комплексами, таким образом препятствуя включению аминокислот в протеины. Обладает системным защитным и лечащим действием против грибов и бактерий. Используется против *Pyricularia oryzae*, *Cercospora* spp., *Venturia* spp., бактериальных болезней на рисе, овощах, яблонях в дозе 20 г/га. Быстро возникшую устойчивость к касугамицину у возбудителя пирикуляриоза удалось преодолеть, используя его в смесях с другими фунгицидами. Касугамицин практически нетоксичен для теплокровных ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг). Касугамицин продается в Японии в виде гидрохлорида под торговыми марками касугамин и касумин.

**Милдиомицин** получают культивированием штамма B-98891 актиномицета *Streptoverticillium rimofaciens*. Он блокирует пептидилтрансферазу — фермент, катализирующий вторую стадию процесса элонгации — образование пептидной связи, и тем самым ингибирует синтез белка. Милдиомицин селективен в отношении возбудителей настоящей мучнистой росы (*Erysiphe* spp., *Podosphaera* spp., *Sphaerotheca* spp., *Uncinula necator*), но обладает низкой активностью в отношении других грибов и бактерий, широкого применения не получил. Рекомендуются к использованию на декоративных растениях в дозах 5–10 г/га. Малотоксичен ( $LD_{50} > 4000$  мг/кг).



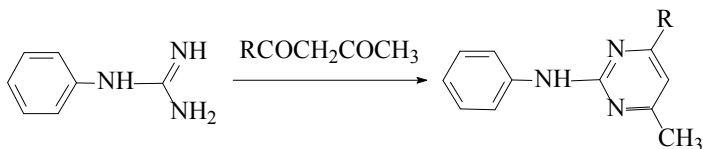
Милдиомицин

## Анилинопиримидины

Анилинопиримидины, несмотря на свою простую структуру, были выпущены на рынок лишь в начале 1990-х гг. Они ингибируют биосинтез метионина и, вероятно, как следствие, влияют на образование грибных гидролитических ферментов, в частности, пектиназ, липаз, целлюлаз, протеаз, что препятствует проникновению гриба в ткани растения. Метионин помимо включения в состав белков участвует в процессах метилирования, имеющих значение для синтеза фосфолипидов, регуляции активности генов, белок-белкового взаимодействия и других процессов. Специфической мишенью анилинопиримидинов оказалась цистатион-γ-синтаза (CGS), а резистентность к ним обусловлена изменениями в структуре промотора *cgs*-гена. Путь биосинтеза метионина и метиониновый цикл показаны на схеме 4.


В настоящее время коммерчески доступны препараты **пириметанил** (митос, скала; ЛД<sub>50</sub> 4150 мг/кг, НР 0,4–0,8 кг/га), **мепанипирим** (фрупика; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,2–0,75 кг/га) и **ципродинил** (корус, стерео, вангард; ЛД<sub>50</sub> > 2000 мг/кг, НР 0,2 кг/га). Эти соединения активны преимущественно в отношении аско- и дейтеромицетов. Пириметанил проявляет системную активность и применяется для борьбы с серой гнилью (*Botrytis cinerea*) и паршей яблони и груши (*Venturia inaequalis*, *V. pirina*), мепанипирим обладает защитным действием, в особенности против серой гнили, ципродинил обладает системной активностью и используется против широкого спектра заболеваний.

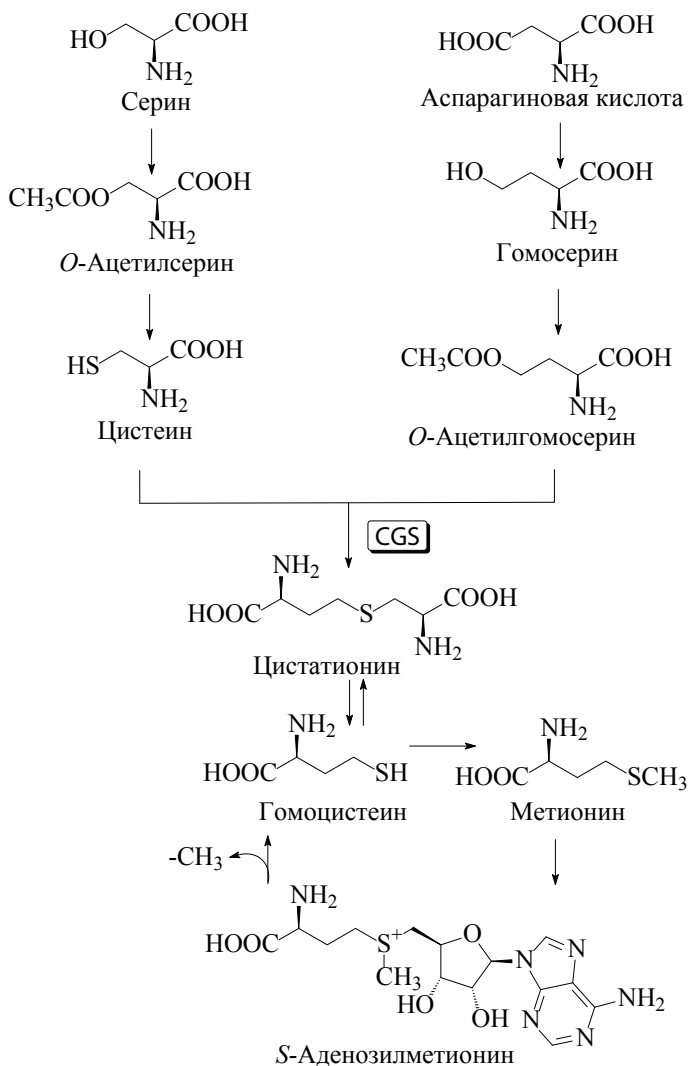
Получают эти соединения конденсацией фенилгуанидина с соответствующим β-дикетоном, например:



Пириметанил (R = CH<sub>3</sub>)

Мепанипирим (R = CH<sub>3</sub>CH≡CH—)

Ципродинил (R = )

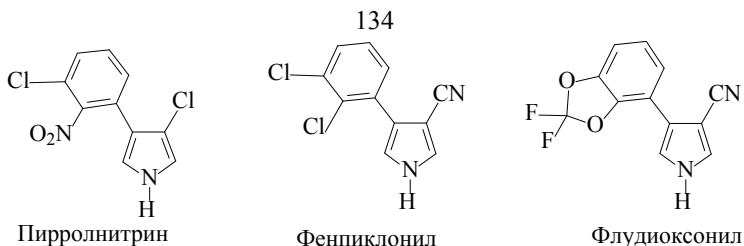


## Вещества, действующие на сигнальную трансдукцию

Сигнальные пути — это последовательность молекул, через которые передается информация от клеточного рецептора внутри клетки. Так, осмотический сигнал передается через регуляторный путь гиперосмолярности (hyperosmolarity-glycerol, или HOG), который запускается при изменении осмотического давления снаружи клетки. В трансдукции сигнала принимает участие ряд гистидин-специфичных протеинкиназ и митоген-активируемых протеинкиназ (МАР-киназы), составляющих каскад реакций фосфорилирования-дефосфорилирования белков, при этом активация последней в этом ряду МАР-киназы под названием *Osc1p* вызывает экспрессию генов, ответственных за производство глицирина, который позволяет клетке компенсировать повышенное внешнее осмотическое давление. Изучение механизма действия фенилпирролов показало, что они ингибируют протеинкиназу РК-III, или МАР-киназу *HOG1* (иначе называемую *Os2*), которая принимает участие в передаче осмотических сигналов.

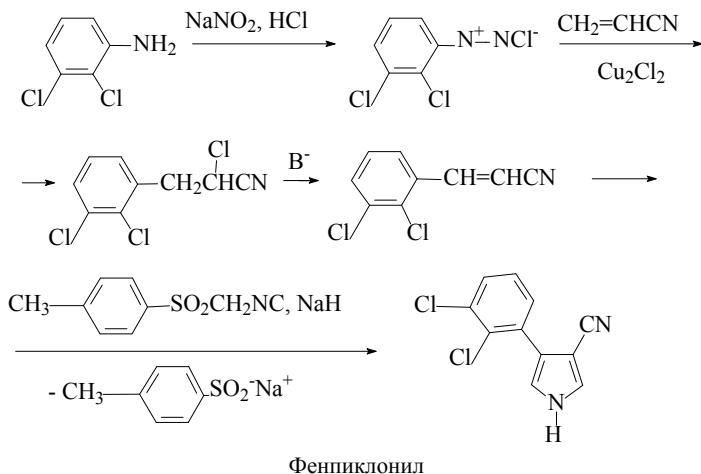
## Фенилпирролы

Фунгицидная активность антибиотика **пирролнитрина**, синтезируемого бактерией *Pseudomonas pyrocinia*, была впервые описана в 1964 г. Пирролнитрин проявляет высокую активность *in vitro* и в теплице против *Botrytis cinerea* и *Pyricularia oryzae*, но при полевых испытаниях он был почти неактивен из-за низкой фотостабильности. При синтезе аналогов пирролнитрина выяснилось, что замена атома хлора в 3-м положении пиррольного ядра цианогруппой приводит к значительному увеличению стабильности. Оптимизация биологических свойств при помощи соответствующих заместителей в фенильном кольце привела к созданию **фенпиклонила** (берет; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,02–0,2 кг/т семян) и **флудиоксонила** (селест, максим; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,05–0,2 кг/т семян или клубней картофеля). Они обладают широким спектром фунгицидной активности в отношении аско-, базидио- и дейтеромицетов, но неактивны против оомицетов. Фенпиклонил используют в качестве протравителя семян, флудиоксонил — протравитель и контактный фунгицид для обработки зеленых растений.



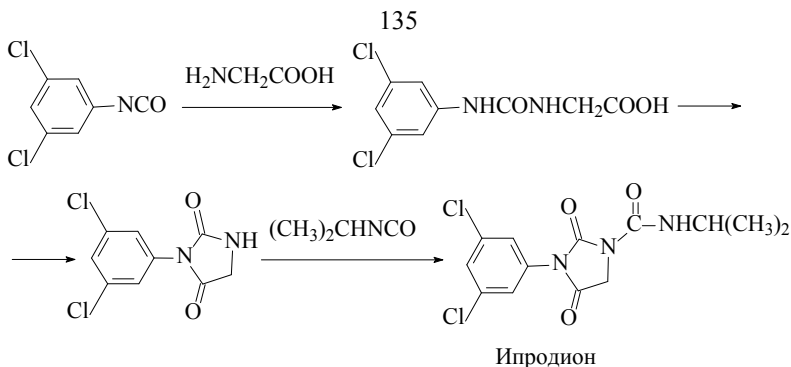
Эти соединения особенно эффективно подавляют прорастание спор грибов, поэтому они наиболее действенны в профилактической защите до внедрения гриба в ткань.

Их синтез стал легко осуществим после открытия реакции взаимодействия тозилметилизонитрила с производными акриловой кислоты:

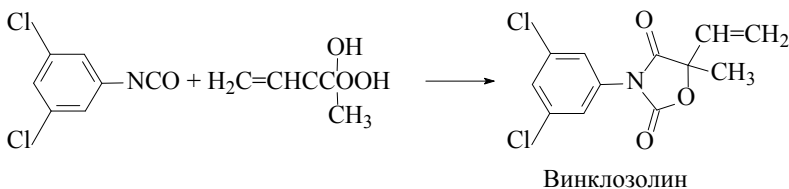


### Дикарбоксимиды

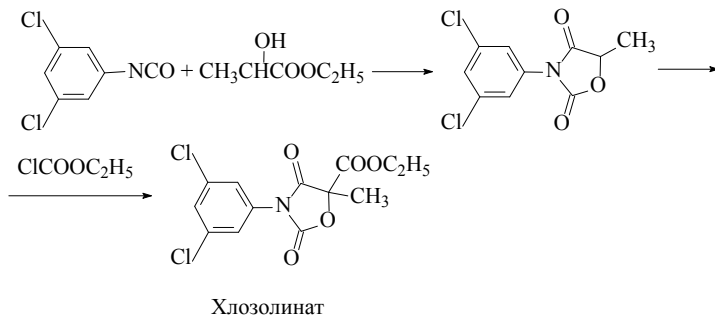
Другую группу ингибиторов МАР/гистидин-киназ составляют дикарбоксимиды. Они ингибируют гистидин-киназу Os1 (Daf1). К ним относится препарат **ипродион** (гликофен, ровраль; ЛД<sub>50</sub> 3500 мг/кг, НР 0,75–1,0 кг/га), который получают из 3,5-дихлорфенилизотиоцианата и глицина с последующим взаимодействием продукта реакции с изопропилизотиоцианатом:



**Винклозолин** (ронилан; ЛД<sub>50</sub> 10000 мг/кг, НР 0,5–0,75 кг/га) получают взаимодействием 3,5-дихлорфенилизоцианата с 2-гидрокси-2-метилбутеновой кислотой:

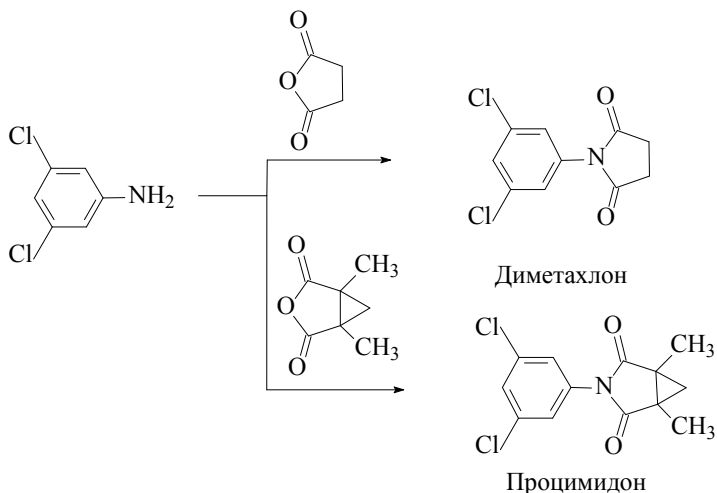


**Хлозолинат** (ЛД<sub>50</sub> > 4500 мг/кг, НР 0,75–1,0 кг/га) может быть получен из 3,5-дихлорфенилизоцианата и этиллактата с последующим взаимодействием продукта с этилхлорформиатом в присутствии акцепторов хлороводорода:





**Диметахлон** (орик; ЛД<sub>50</sub> 500 мг/кг, НР 2–3 кг/га) и **процимидон** (сумилекс; ЛД<sub>50</sub> 6800 мг/кг, НР 0,5–1,5 кг/га) получают взаимодействием 3,5-дихлоранилина с соответствующими ангидридами:

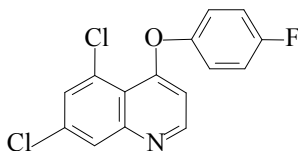


Дикарбоксимиды — это контактные защитные фунгициды с некоторой системной активностью. Они используются преимущественно для борьбы с серой и белой гнилями различных культур (*Botrytis spp.*, *Monilia spp.*, *Sclerotinia sclerotiorum*), в том числе для протравливания семян.

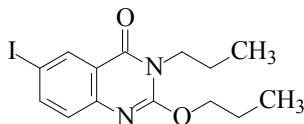
К фенилпирролам и дикарбоксимидам у грибов может вырабатываться резистентность, но и они сами используются в программах подавления бензимидазол-резистентных штаммов.

### Азанафталины

Не вполне понятным образом трансдукцию ростовых сигналов подавляют фунгициды группы азанафталинов: **хиноксифен** (фор-тресс, абир, атлас, кристал, эристо, гелиос, легенд; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,1–0,15 кг/га) и **проквиназид** (талиус, талендо; ЛД<sub>50</sub> > 2000 мг/кг, НР 0,05 кг/га), которые обладают узким спектром активности и используются для борьбы с настоящей мучнистой росой зерновых и винограда. В их присутствии аппрессории патогена не развиваются нормально и не происходит инфицирование растения.



Хиноксифен



Проквиназид

## Ингибиторы организации цитоскелета и моторных белков

Микротрубочки представляют собой полые трубки цитоскелета, построенные из белка тубулина, который, в свою очередь, состоит из двух —  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, каждая из которых имеет массу около 55 кДа. Будучи компонентом веретена деления, микротрубочки необходимы для разведения дочерних хромосом при митозе. Поскольку эта их роль требует обратимой сборки из тубулина, клеточное деление можно заблокировать веществами, которые ингибируют агрегацию тубулина или стабилизируют микротрубочки, препятствуя их распаду.

### Бензимидазолы

Первыми системными фунгицидами, появившимися на рынке, стали бензимидазолы. **Беномил** и **карбендазим** (бензимидазоламнометилкарбамат, или БМК) были выпущены в 1968 г. Эти соединения оказались в десятки раз эффективнее всех известных к тому времени фунгицидов. Фунгитоксичность бензимидазолов обусловлена их высокоспецифичным ковалентным связыванием с Cys239  $\beta$ -субъединицы тубулина, из-за чего нарушается образование микротрубочек, играющих важную роль при делении клеток. **Тиabendазол** помимо этого в высоких концентрациях подавляет дыхание грибов. Соединения группы бензимидазолов, применяемые на практике, приведены в таблице 12.

Бензимидазолы обладают широким спектром фунгицидной активности, но слабо действуют на оомицеты. Проявляют системные свойства.

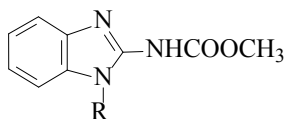
Беномил и ципендазол в растениях превращаются в БМК, истинно токсичное для гриба вещество. Замещение обеспечивает лучшее проникновение этих препаратов в ткани растений и перемещение в них. Тиабендазол до открытия его фунгицидных свойств был известен в качестве антигельминтного препарата, который до сих пор применяют в ветеринарии. Для лечения гельмитозов человека используется карбендазим под названием «медамин». Нематоцидные свойства бензимидазолов используют и при защите растений.

После 2–3 лет использования бензимидазолов появились высокорезистентные к ним штаммы грибов, из-за чего резко снизилась их эффективность. Поэтому в некоторых странах их применение почти прекратилось. У грибов, устойчивых к беномилу и карбендазиму, не всегда наблюдается перекрестная резистентность к тиабендазолу из-за различия в строении этих соединений. В настоящее время бензимидазолы применяют в сочетании, например, с ингибиторами биосинтеза эргостерина.

Таблица 12

## Бензимидазолы

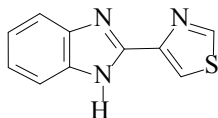
Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	НР, кг/га
Беномил (бенлат, узген, фундазол)	6300	0,15–1; 5–10 (при внесении в почву)
Карбендазим (БМК, бавистин)	> 6400	1,2–4
Ципендазол (фолцидин)	> 2800	0,5–2
Тиабендазол (текто)	3330	0,24–0,36
Фуберидазол (воронит)	1100	0,8 кг/т семян



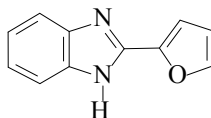
Беномил (R = CONHC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)

Карбендазим (R = H)

Ципендазол (R = CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CN)

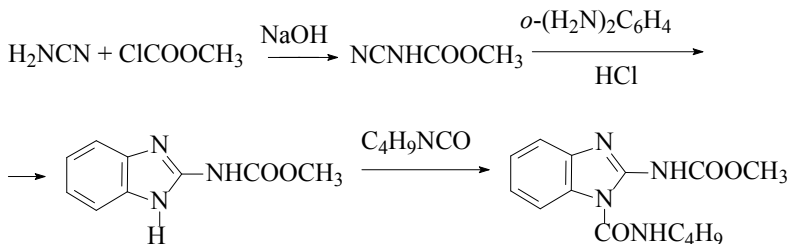


Тиабендазол

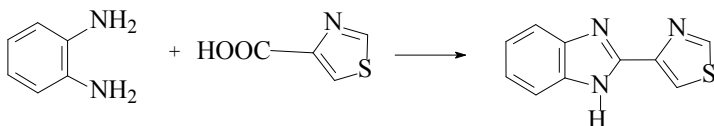


Фуберидазол

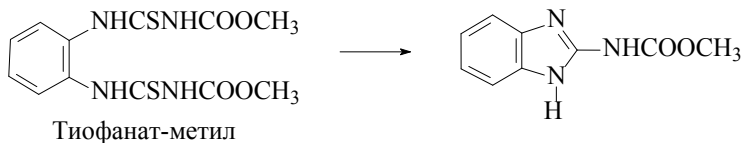
Карбендазим и беномил получают из *o*-фенилендиамина, метилхлорформиата и цианамида:



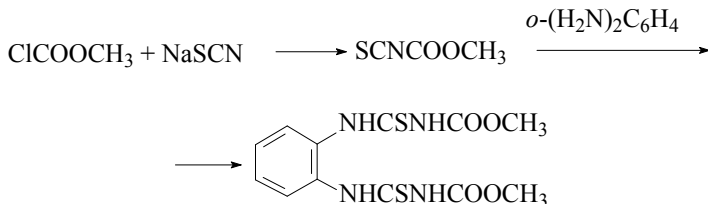
Тиабендазол и фуберидазол получают нагреванием *o*-фенилендиамина соответственно с тиазолкарбоновой или пирозлиновой кислотой, например:



**Тиофанат-метил** (милдотан, топсин М; ЛД<sub>50</sub> 7500 мг/кг, НР 0,3–2 кг/га) к бензимидазолам не относится, однако его фунгицидное действие обусловлено превращением в растениях, грибах и других биологических системах в БМК:



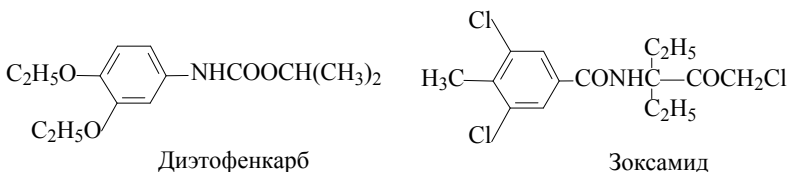
Его получают из метоксикарбонилизотиоцианата и *o*-фенилендиамина:



У бенонила и карбендазима были обнаружены тератогенные, эмбриотоксические, гонадотоксические и канцерогенные свойства.

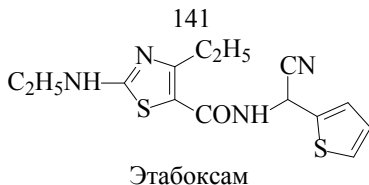
### Амиды

**Дитофенкарб** (паумил; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,2–0,45 кг/га) ингибирует деление в клетках гриба, очевидно, за счет связывания с тубулином. Он используется для борьбы с *Botrytis cinerea*, в том числе со штаммами, устойчивыми к бензимидазолам, обычно в смеси с карбендазимом или другими фунгицидами.



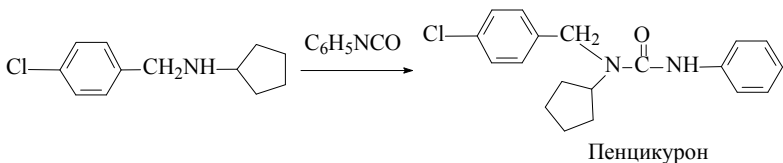
Таким же способом действует **зоксамид** (зоксиум, гавел, элек-тис, адерио, стимо, уникат, роксам; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,125–0,150 кг/га), который используется для борьбы с оомицетами на овощных культурах, винограде, картофеле. Его активность обусловлена высокоспецифичным ковалентным связыванием с Cys239 в β-субъединице тубулина.

**Этабоксам** (ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,2 кг/га) применяется для борьбы с ложной мучнистой росой винограда и тоже препятствует агрегации тубулина, но место его связывания остается неизвестным.



**Пенцикурон** (монсерен; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,5–1,5 г/м<sup>2</sup> для обработки поверхности почвы, 0,075–0,250 кг/т для обработки клубней картофеля при протравливании) — контактный персистентный фунгицид, высокоселективный исключительно в отношении *Rhizoctonia solani*, хотя имеются расы гриба, нечувствительные к нему, из-за чего сам факт его открытия в программе скрининга удивителен. Он не ингибирует агрегацию молекул тубулина при митозе, но нарушает цитоскелет микротрубочек.

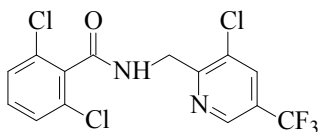
Пенцикурон получают взаимодействием *n*-хлорбензилциклопентиламина с фенилизоцианатом:



### Флуопиколид

**Флуопиколид** (инфинито; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг) принадлежит к новому классу фунгицидов и связывается с спектриноподобным белком грибов, вызывая нарушение его делокализации. Он активен в отношении оомицетов и применяется для борьбы с *Phytophthora infestans* на картофеле и томате, *Ph. capsici* на перце, *Ph. porri* на луке, *Plasmopara viticola* на винограде, *Peronospora parasitica* на крестоцветных, *P. tabacina* на табаке, *Pseudoperonospora cubensis* на огурце, *Bremia lactucae* на салате и *Peronospora sparsa* на розах. В концентрации 1 мкг/мл он обездвиживает зооспоры *Phytophthora infestans*, и в течение нескольких минут они раздуваются и лопаются. В концентрации 0,1 мкг/мл он подавляет на 80% рост мицелия на протяжении

4–7 дней, при этом происходит нарушение целостности клеток гиф, и клеточное содержимое вытекает наружу. Флуопиколид используется в комбинации с фосэтил-алюминием (препарат профайлер) и пропамокарбом (инфинито).

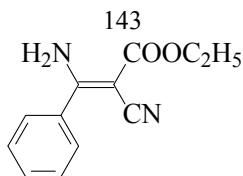


Флуопиколид

В животных клетках ключевую роль в стабильности мембраны играет спектрин, заанкеривая её с белками цитоскелета. В клетках грибов такую же роль играет спектриноподобный белок (белки), который нормально распределяется по периферии клетки около плазматической мембраны. После обработки флуопиколидом спектриноподобный белок очень быстро, в течение минут, полностью покидает примембранную область и собирается в сферические крупинки в цитоплазме, что хорошо видно при использовании иммунофлуоресцентных меток. Такой эффект не был обнаружен при действии других фунгицидов (ипроваликарба, фенамидона, диметоморфа, металаксила, зоксамида), токсичных для оомицетов.

### Фенамакрил

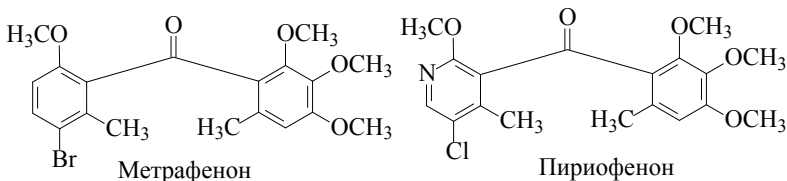
Ещё одной мишенью для фунгицидов стал моторный протеин миозин 5, который перемещает клеточные структуры внутри клетки, передвигаясь вдоль микрофиламентов. Это тросообразный белок, который одним концом прикрепляется к передвигаемому элементу, а другим концом «переступает» по трубке филамента, попеременно прикрепляясь к ней то одной, то другой из двух «ножек», увлекая за собой перемещаемый блок. Этил-2-циано-3-амино-3-фенилакрилат, известный с 1900 г., оказался ингибитором миозина 5 у *Fusarium graminearum* и недавно зарегистрирован в качестве фунгицида под названием **фенамакрил**.



Фенамакрил

### Бензофеноны

**Метрафенон** (флексити, вивандо; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,125–0,25 кг/га) и его азааналог **пириофенон** (проперти; ЛД<sub>50</sub> > 2000 мг/кг) селективны в отношении возбудителей мучнистой росы зерновых, винограда и овощных культур. Они отнесены FRAC к классу U 08 (фунгициды с неизвестным механизмом действия), однако предполагается, что эти вещества дезорганизуют актиновый цитоскелет.

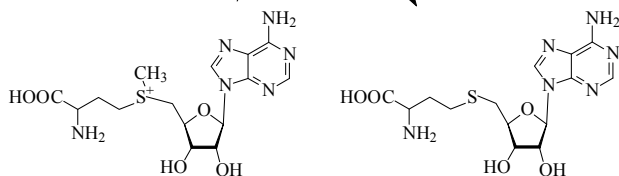


## Вещества, влияющие на функционирование мембран

### Ингибиторы биосинтеза фосфолипидов

Основные компоненты клеточных мембран — фосфолипиды, причем в состав большинства из них входит остаток фосфатидилхолина. Он синтезируется из фосфатидилэтаноламина последовательным метилированием *S*-аденозилметионином при помощи метилтрансферазы:

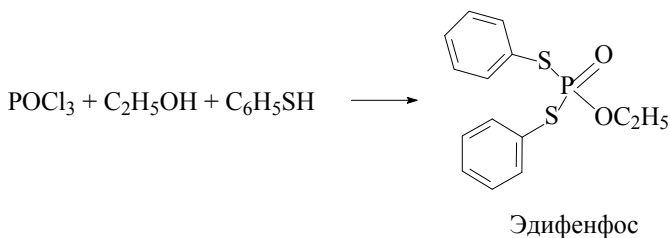




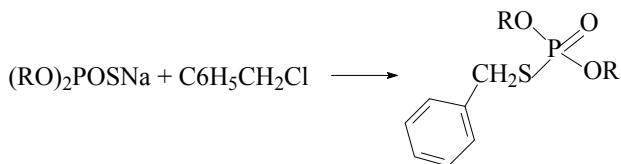
Некоторые соединения ингибируют метилтрансферазу, что приводит к нарушению образования необходимых фосфолипидов и формирования нормально функционирующих мембран.

Для борьбы с *Pyricularia oryzae* используются высокоспецифичные фунгициды **эди́фенфос** (хиносан; ЛД<sub>50</sub> 150 мг/кг, НР 0,5–1,5 кг/га) и **ипробе́нфос** (китацин П, рицид П, ритацин; ЛД<sub>50</sub> 620 мг/кг, НР 0,48–1,0 кг/га), заменивший менее эффективный и более токсичный **рицид** (ЛД<sub>50</sub> 320 мг/кг, НР 0,45–0,6 кг/га). Они обладают защитным и лечащим системным и контактным действием.

Эди́фенфос получают последовательным взаимодействием  $\text{POCl}_3$  с тиофенолом и этанолом в присутствии акцепторов хлороводорода:



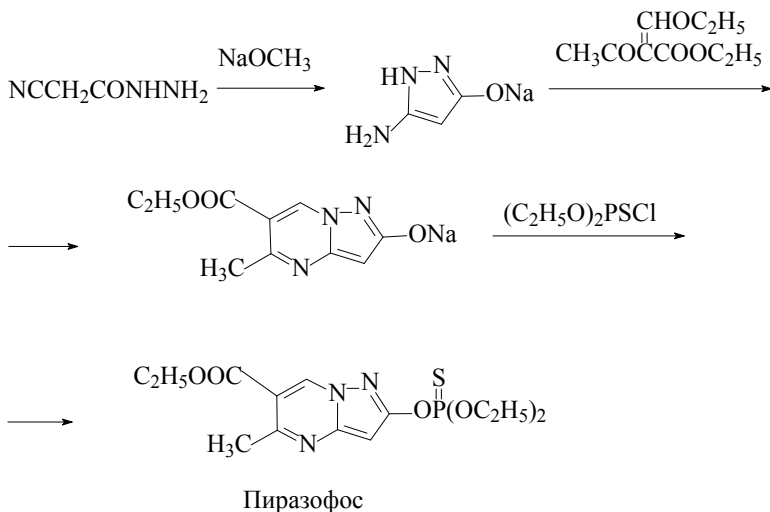
Ипробе́нфос получают из *O,O*-диизопропилтиофосфата натрия и бензилхлорида:



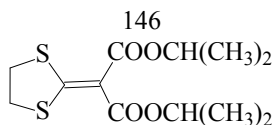
Ипробенфос ( $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

Рицид ( $R = \text{C}_2\text{H}_5$ )

Высокоизбирателен в отношении возбудителей мучнистой росы **пиразофос** (афуган, курадил, миссил; ЛД<sub>50</sub> 140 мг/кг, НР 0,2–0,45 кг/га). Он обладает системным защитным действием и некоторым лечащим эффектом. Пиразофос получают исходя из гидразида циануксусной кислоты:



Аналогично действует **изопропиолан** (фуджион; ЛД<sub>50</sub> 1190 мг/кг, НР 3,2–4,8 кг/га), предложенный в качестве системного фунгицида для борьбы с пирикулярйозом риса.

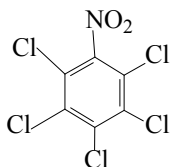


Изопротиолан

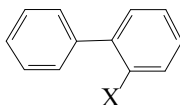
### Активаторы перекисного окисления липидов

Перекисное окисление ненасыщенных кислотных остатков липидов клеточных мембран приводит к их разрушению, увеличению проницаемости для ионов и воды, из-за чего в конечном итоге мембраны лопаются, что заканчивается гибелью клеток. Целый ряд соединений способствуют образованию активных форм кислорода в клетках и активируют процесс перекисного окисления, из-за чего их используют в качестве фунгицидов.

Среди ароматических соединений неспецифического действия для протравливания семян и клубней используют **квинтоцен** (нитропентахлорбензол; ЛД<sub>50</sub> 1500 мг/кг), а для обработки упаковочной бумаги и плодов при транспортировке — **бифенил** (ЛД<sub>50</sub> 3280 мг/кг) и **2-фенилфенол** (ЛД<sub>50</sub> 2700 мг/кг). Эти соединения наиболее эффективны в отношении возбудителей различных гнилей (*Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Penicillium italicum*).

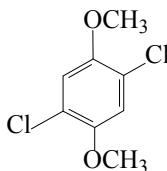


Квинтоцен



Бифенил (X = H)

2-Фенилфенол (X = OH)

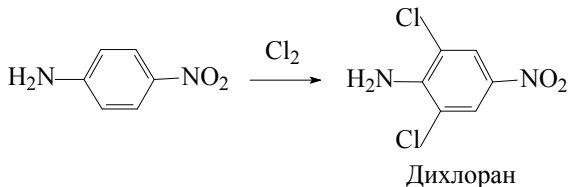


Хлоронеб

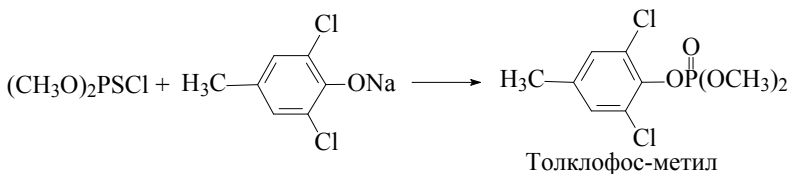
**Хлоронеб (49)** (демосан; ЛД<sub>50</sub> 5000 мг/кг; НР 0,068–0,135 кг/га) действует аналогично, но к тому же подавляет процессы дыхания. Он используется в качестве системного почвенного фунгицида. Поглощаясь корнями, хлоронеб накапливается в нижней части стебля и делает ее недоступной для проникновения инфекции. Особенно эффективен против *Rhizoctonia* spp.

**Дихлоран** (ботран, дитранил; ЛД<sub>50</sub> 4000 мг/кг; НР 1,5–2,25 кг/га) по механизму действия аналогичен бифенилу и квинтоцену. Он избирателен в отношении возбудителей гнилей *Sclerotinia* (включая *Monilia* и *Botrytis*) и *Rhizopus*, используется как защитный контактный фунгицид, для борьбы с гнилями при хранении, для протравливания семян и в качестве почвенного фунгицида.

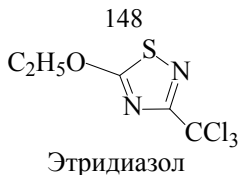
Дихлоран получают хлорированием *n*-нитроанилина в среде уксусной кислоты:



**Толклофос-метил** (ЛД<sub>50</sub> 5000 мг/кг, НР 0,5–1 кг/га для листовного применения, 5–10 кг/га для внесения в почву) обладает избирательным действием в отношении базидиомицетов (*Rhizoctonia solani*, *Ustilago maydis*, *Typhula* spp.). Его получают взаимодействием *O,O*-диметилхлортиофосфата с 4-метил-2,6-дихлорфенолятом натрия:



**Этридиазол** (эхломезол, терразол, этазол, аатерра, кобан; ЛД<sub>50</sub> 1100 мг/кг, НР 0,2–0,45 кг/га) помимо активации перекисного окисления вызывает гидролиз фосфолипидов мембран до свободных жирных кислот, разрушение митохондрий и подавляет сукцинат-дегидрогеназу. Он применяется в качестве контактного защитного и искореняющего фунгицида для борьбы с фитофторой и питиумом на различных культурах, а также как ингибитор нитрификации почвенного азота (препарат двелл) на кукурузе, пшенице и хлопчатнике.



### Вещества, увеличивающие проницаемость мембран

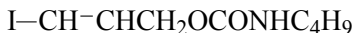
**Пропамокарб** (банол, превикур N, промо, сальвадор; ЛД<sub>50</sub> 2000–2900 мг/кг), **протиокарб** (дайнон, превикур; ЛД<sub>50</sub> 1300 мг/кг), **иодокарб** нарушают целостность мембран и вызывают их протекание, которое можно предотвратить обработкой стеринами. Это системные фунгициды, селективные в отношении оомицетов. Они используются для обработки почвы, семян, опрыскивания на декоративных растениях, плодовых культурах, табаке и томатах.



Пропамокарб



Протиокарб

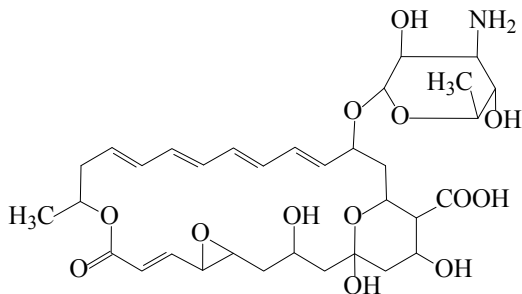


Иодокарб

### Вещества, связывающиеся с эргостерином

Полиеновые антибиотики образуют комплексы с эргостерином в клеточной мембране гриба, из-за чего она изменяет свои свойства и становится проницаемой. Такие антибиотики нашли применение в качестве лекарственных средств (см. часть 3).

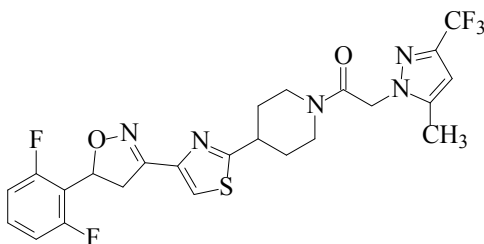
Для подавления базальных гнилей лукович декоративных цветов, вызываемых *Fusarium oxysporum*, использовался **натамицин** (пимарицин, теннектин; ЛД<sub>50</sub> 2730 мг/кг) под торговой маркой дельволан. Его синтезируют актиномицеты *Streptomyces natalensis* и *S. chattanoogaensis*. В настоящее время для сельского хозяйства на рынок не выпускается, но используется в медицине.



Натамицин

### Оксатиапипролин

**Оксатиапипролин** (зорвек, сеговис, орондис; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,03–0,3 кг/га) влияет на транспорт и запасание стероидов мембран, блокируя оксистеринсвязывающие белки. Он используется для протравливания семян, листовой обработки растений, внесения в почву и воду для борьбы с оомикетами на томатах, баклажанах, перце, огурцах, луке, картофеле, винограде.



Оксатиапипролин

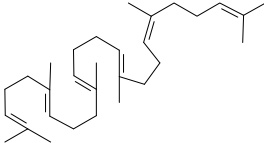
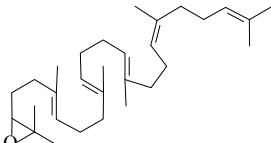
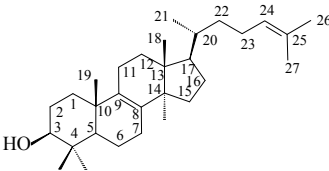
## Ингибиторы биосинтеза стероидов

Ингибиторы биосинтеза стероидов (ИБС) в течение последних 30 лет одна из самых многочисленных и широко применяемых групп фунгицидов, и на сегодняшний день они уступили первенство только аналогам стробилуринов. К преимуществам этих соединений относятся их широкий спектр фунгицидной активности, возможность использования для протравливания семян, низкие нормы расхода, которые в 10–100 раз меньше, чем у традиционно применяемых контактных фунгицидов, часто обладают системными свойствами, лечущим и искореняющим действием. Эти соединения обычно эффективны в отношении широкого круга дейтеро-, аско- и базидиомицетов, но слабо действуют на оомицеты.

Эргостерин входит в состав клеточной мембраны большинства грибов, и нарушение его образования приводит к летальному изменению свойств мембран. Справедливости ради следует отметить, что некоторые важные фитопатогенные грибы не содержат эргостерина в мембране. Так, возбудители ржавчины вместо него образуют фунгистерин (эргост-7-енол), стигмаст-7-енол и другие стерины. Оомицеты не способны осуществлять полный синтез эргостерина *de novo*, но могут метаболизировать экзогенные прекурсоры, получаемые из растений-хозяев. Поэтому ИБС неактивны в отношении оомицетов в полевых испытаниях. Также они не подавляют прорастание спор, которое может протекать при отсутствии биосинтеза.

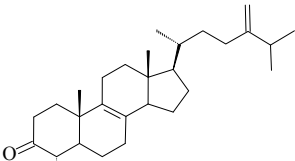
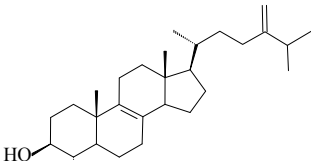
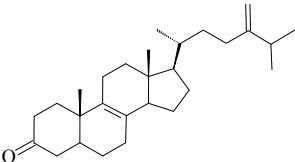
Синтез эргостерина осуществляется из сквалена (табл. 13) и включает стадии окислительного деметилирования при 4 и 14 атомах углерода ланостерина и изомеризации двойной связи из положения 8 в положение 7.

## Стадии биосинтеза эргостерина и его ингибиторы

Промежуточные соединения в биосинтезе эргостерина и ферменты, катализирующие этапы превращений	Ингибиторы (по группам FRAC)
<div data-bbox="225 317 505 467">  </div> <p data-bbox="291 477 391 506">Сквален</p> <p data-bbox="356 540 596 569">Сквален-эпоксидаза</p> <div data-bbox="221 594 508 744">  </div> <p data-bbox="225 754 474 783">Сквален-2,3-эпоксид</p> <p data-bbox="366 816 596 845">Ланостеринсинтаза</p> <div data-bbox="190 870 539 1049">  </div> <p data-bbox="304 1054 446 1083">Ланостерин</p>	<p data-bbox="629 515 809 569">G4: Аллиламины (G2 побочно)</p> <p data-bbox="629 792 770 821">(G2 побочно)</p>



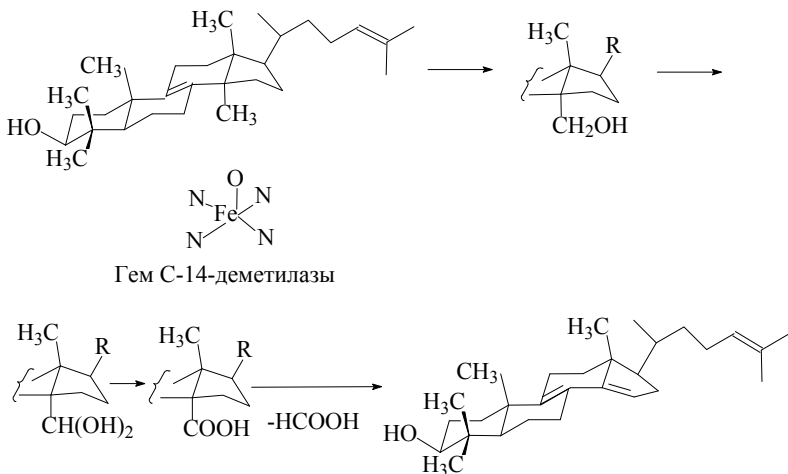


Промежуточные соединения в биосинтезе эргостерина и ферменты, катализирующие этапы превращений	Ингибиторы (по группам FRAC)
<p style="text-align: center;">         4-Метилфестерон     </p> <p style="text-align: center;">       ↓ C4-метилоксидаза C3-дегидрогеназа     </p> <p style="text-align: center;">         4-Метилфестерин     </p> <p style="text-align: center;">       ↓ C4-метилоксидаза C3-дегидрогеназа     </p> <p style="text-align: center;">         Фестерон     </p>	<p style="text-align: center;">G3: гидроксанилиды</p>

[illegible]

### Ингибиторы деметилазы (ИБС: группа I, G1)

Деметилирование при 14 атоме углерода осуществляется при помощи оксидаз смешанных функций, в частности монооксигеназы Cyp51 из группы цитохромов P450. Разные виды грибов имеют один, два или даже три паралога (копии генов, которые возникают при их дупликации) гена *cyp51*, что приводит к различиям в чувствительности разных грибов к разным ингибиторам деметилазы. Деметилирование протекает через окисление метильной группы в формильную и отщепление муравьиной кислоты с образованием  $\Delta^{14}$ -связи:



Этот фермент имеет липофильный карман для распознавания и связывания с субстратом и гем, который катализирует окисление метильной группы в положении 14 ланостерина.

Производные 1-замещенного имидазола, 1-замещенного 1,2,4-(1*H*)-триазола, 3-замещенного пиридина и 5-замещенного пиримидина при помощи атома азота гетероцикла способны образовывать комплексы с атомом железа цитохрома, выполняющего каталитическую функцию. Фунгицидной активностью обладают и другие пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклы, имеющие объемный

липофильный заместитель в  $\beta$ -положении к атому азота, но практического применения они пока не нашли. Введение второго заместителя в гетероциклическое ядро обычно приводит к исчезновению фунгицидных свойств соединений. Липофильная часть молекулы фунгицида, очевидно, должна имитировать часть структуры ланостерина для селективного связывания с ферментом. Такие мягкие требования к структуре фунгицидов подразумевают существование многих тысяч соединений, обладающих сходной биологической активностью, но различными биофизическими свойствами. Разнообразие в активности разных ингибиторов деметилазы может отражать их родство к гему цитохрома Cyp51.

Многие из триазольных фунгицидов имеют геометрические и оптические изомеры, которые могут различаться биологическими и физико-химическими характеристиками, в том числе родством к ингибируемому ферменту, скоростью метаболизма, константами адсорбции на поверхностях и т. п. Поэтому была изучена фунгицидная активность для чистых стереоизомеров триадимефона, триадименола и этаконазола. Однако результатом этих сложных экспериментов стал вывод о том, что относительная активность изомеров зависит от вида гриба, т. е. малоактивное соединение на одном грибе оказывается высокоактивным на другом и наоборот. Высокочувствительные виды были почти одинаково уязвимы в отношении разных стереоизомеров.

Ципроконазол, например, может существовать в виде 4-х изомеров, и все они проявляют высокую и почти одинаковую активность как результат схожести их аффинности к активному сайту фермента.

Первыми среди препаратов этого ряда были открыты замещенные  $\beta$ -пиколины, 1-тритилазолы и  $\beta$ -алкокси- $\beta$ -фенилэтилимидазолы в середине 1960-х гг., вскоре нашедшие применение в медицине и сельском хозяйстве.

После интенсивного применения ингибиторов деметилазы обнаружены резистентные к ним штаммы, в частности возбудителей мучнистой росы и парши яблони.

Другая группа препаратов, включающая производные диметилморфолина (додеморф, тридеморф и фенпропиморф), ингибирует  $\Delta^8$ — $\Delta^7$ -изомеразу, поэтому не возникает перекрестной резистентности между ингибиторами биосинтеза эргостерина первого и второго типа.

**Триазолы**

Производные 1,2,4-(1*H*)-триазола — наиболее многочисленная группа фунгицидов на сегодняшний день (табл. 14).

Среди триазолов встречаются препараты как широкого, так и узкого спектра действия, вторые предназначены преимущественно для борьбы с мучнистой росой. Наибольшее применение находят эпоксиконазол, пропиконазол, тебуконазол, ципроконазол и триадимефон; последний также служит сырьем для производства триадименола, используемого в качестве протравителя семян.

Таблица 14

**Триазолы**

Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Назначение (в скобках — НР, кг/га)
Азаконазол (родевод, сафетрай)	308	Для борьбы с грибами, повреждающими древесину, в концентрации 1–25 г/л
Этаконазол (сонакс)	1343	Системный препарат широкого спектра действия, в особенности против парши и мучнистой росы семечковых; активен в паровой фазе (0,75)
Пропиконазол (тилт, низонит, десмел, радар, практик, трифон)	1517	Системный фунгицид широкого спектра действия для зерновых и винограда; от мучнистой росы и ржавчины защищает в течение 4–8 сут (0,1–0,125)
Дифеноконазол (гейзер, дивиденд, скор)	1453	Системный фунгицид широкого спектра действия, (0,03–0,25)
Бромуконазол (джаз)	365	Системный фунгицид широкого спектра действия, (0,02–0,30)

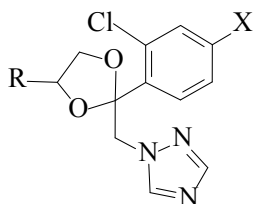
Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Назначение (в скобках — НР, кг/га)
Фурконазол-цис	450	Системный фунгицид широкого спектра действия (0,01–0,2)
Паклобутразол (клиппер)	1356	Системный ретардант, обладающий фунгицидными свойствами (0,125–2)
Дихлобутразол (виджил)	4000	Системный фунгицид против мучнистой росы, парши, ржавчины зерновых и плодовых культур, оидиума винограда (0,125–0,25)
Триадименол (байтан, азоценол, байфидан, саммит)	1105	Системный фунгицид и протравитель семян широкого спектра действия (0,2–0,3)
Битертанол (байкор, баймат, сибутол)	5000	Несистемный фунгицид широкого спектра действия на плодовых, зерновых, декоративных культурах, картофеле (0,125–0,25)
Триадимефон (байлетон, азоцен, тозонит)	363	Системный фунгицид широкого спектра действия, протравитель семян (0,025–1)
Диниконазол (спотлесс, суми-8)	474	Ретардант, фунгицид, протравитель семян широкого спектра действия (0,03–0,22)
Тебуконазол (линкс, фоликур, хоризон, раксил)	3933	Системный фунгицид, протравитель широкого спектра действия (0,125–0,1)
Гексаконазол (анвил, планет)	2189	Системный фунгицид широкого спектра действия на плодовых, овощных культурах, винограде (0,01–0,03)

Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Назначение (в скобках — НР, кг/га)
Миклобутанил (ралли)	1600	Системный фунгицид широкого спектра действия на плодовых, овощных, декоративных культурах, протравитель семян (0,03–0,075)
Пенконазол (топаз, аварт)	2125	Системный фунгицид широкого спектра действия, рекомендован против мучнистой росы, не влияет на ферментацию и качество вина (0,01–0,06)
Ципроконазол (альто, типтор)	1020	Системный фунгицид широкого спектра действия на многих культурах, особенно эффективен против ржавчины, имеет более широкий спектр действия, чем другие триазолы (0,2–0,1)
Тетраконазол	1150	Системный фунгицид широкого спектра действия, наиболее эффективен среди других триазолов против мучнистой росы, парши яблоны (0,075–0,125)
Флутриафол (винцит, импакт, ферракс)	1140	Системный фунгицид против мучнистой росы, ржавчины, септориоза и др. болезней зерновых (0,06–0,125)
Фенбуконазол, фенетанил (инабл)	> 2000	Системный фунгицид широкого спектра действия, протравитель семян, 2 кг/т



Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Назначение (в скобках — НР, кг/га)
Симеконазол	611	Протравитель семян широкого спектра действия, особенно эффективный против базидиомицетов, 0,04–1 кг/т
Флузилазол (капитан, нустар, олимп, панч)	647	Фунгицид широкого спектра действия, не влияет на ферментацию и качество вина (0,08–0,24)
Флутримазол (персулон)	5000	Несистемный фунгицид против мучнистой росы зерновых (0,125–0,2)
Имибенконазол (мэнидж)	> 5000	Фунгицид и протравитель семян широкого спектра действия (0,025–0,15)
Эпоксиконазол (опус, рекс С)	> 5000	Системный фунгицид широкого спектра действия, (0,05–0,12)
SSF-109	153	Фунгицид и ретардант, особенно эффективен против серой гнили (0,02–0,5)
Метконазол (карамба)	661	Системный фунгицид широкого спектра действия, особенно эффективный против септориоза и ржавчины зерновых (0,048–0,09)
Ипконазол (техлид)	1338	Фунгицид широкого спектра действия для семян риса и других культур
Тритиконазол (алиос, премис, реал)	> 2000	Протравитель семян широкого спектра действия, 0,05–0,2 кг/т

Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Назначение (в скобках — НР, кг/га)
Флухинконазол (кателлан, виста, галлано)	625	Системный фунгицид широкого спектра действия (0,004–0,19)
Протиоконазол (пролайн)	> 2000	Для пшеницы и ячменя против пятнистостей, ржавчины, мучнистой росы (0,125–0,2)
Мефентрифлуконазол (ревисол)		В процессе регистрации
Ипфентрифлуконазол		В процессе регистрации

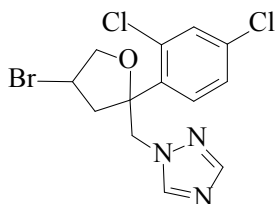


Азаконазол (R = H, X = Cl)

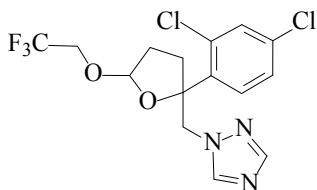
Этаконазол (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = Cl)

Пропиконазол (R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, X = Cl)

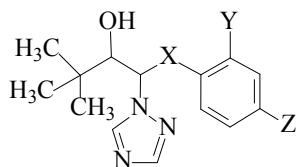
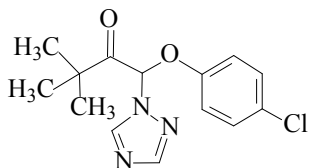
Дифеноконазол (R = CH<sub>3</sub>, X = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O)



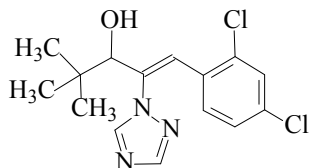
Бромуконазол



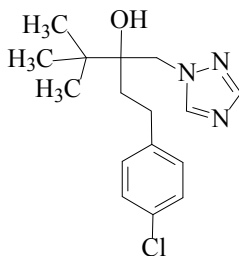
Фурконазол-дис

Паклобутразол ( $X = \text{CH}_2$ ,  $Y = \text{H}$ ,  $Z = \text{Cl}$ )Дихлобутразол ( $X = \text{CH}_2$ ,  $Y = Z = \text{Cl}$ )Триадименол ( $X = \text{O}$ ,  $Y = \text{H}$ ,  $Z = \text{Cl}$ )Битертанол ( $X = \text{O}$ ,  $Y = \text{H}$ ,  $Z = \text{C}_6\text{H}_5$ )

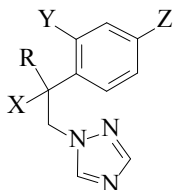
Триадимефон



Диниконазол



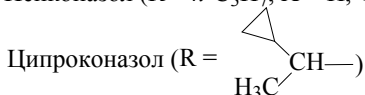
Тebuконазол



Гексаконазол ( $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$ ,  $X = \text{OH}$ ,  $Y = Z = \text{Cl}$ )

Миклобутанил ( $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$ ,  $X = \text{CN}$ ,  $Y = \text{H}$ ,  $Z = \text{Cl}$ )

Пенконазол ( $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $X = \text{H}$ ,  $Y = Z = \text{Cl}$ )

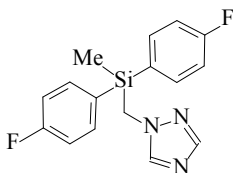


Тетраконазол ( $R = \text{CHF}_2\text{CF}_2\text{OCH}_2\text{—}$ ,  $X = \text{H}$ ,  $Y = Z = \text{Cl}$ )

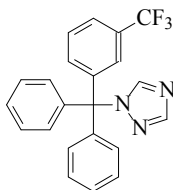
Флутриафол ( $R = o\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $X = \text{OH}$ ,  $Y = \text{H}$ ,  $Z = \text{F}$ )

Фенбуконазол ( $R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ ,  $X = \text{CN}$ ,  $Y = Z = \text{H}$ )

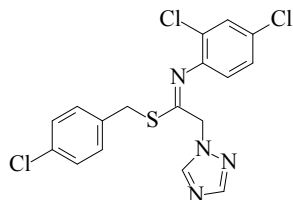
Симеконазол ( $R = (\text{CH}_3)_3\text{Si—}$ ,  $X = \text{OH}$ ,  $Y = \text{H}$ ,  $Z = \text{F}$ )



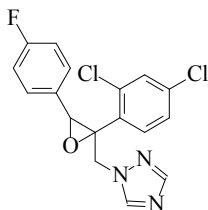
Флузилазол



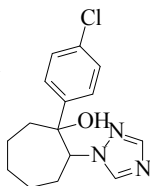
Флутримазол



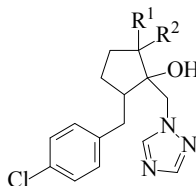
Имибенконазол



Эпоксиконазол

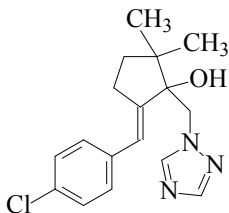


SSF-109

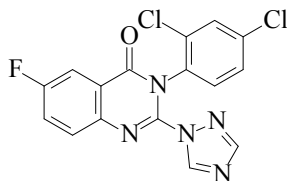


Метконазол ( $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ )

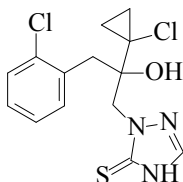
Ипконазол ( $R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ )



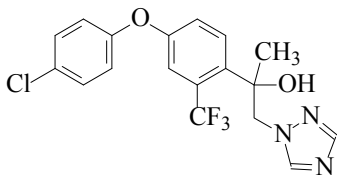
Тритиконазол



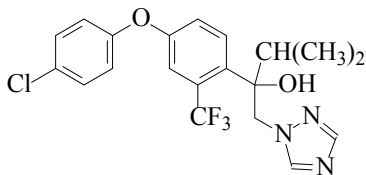
Флухинконазол



Протиоконазол



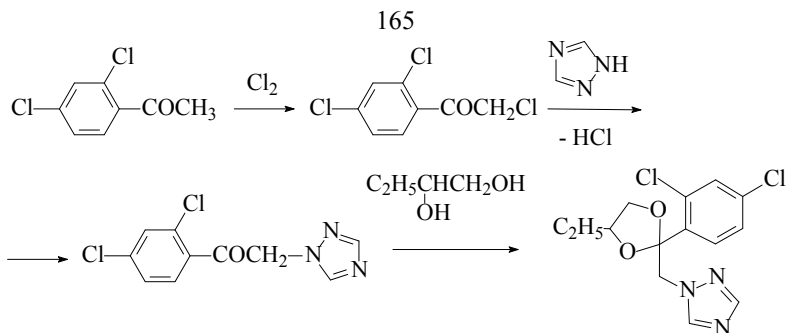
Мефентрифлуконазол



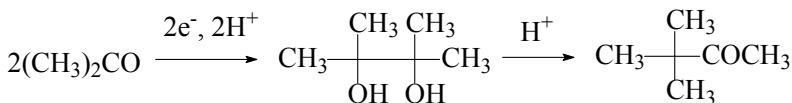
Ипфентрифлуконазол

Общий способ синтеза этих соединений — алкилирование триазола замещенными алкилгалогенидами, оксиранами или активированными олефинами (реакция Михаэля).

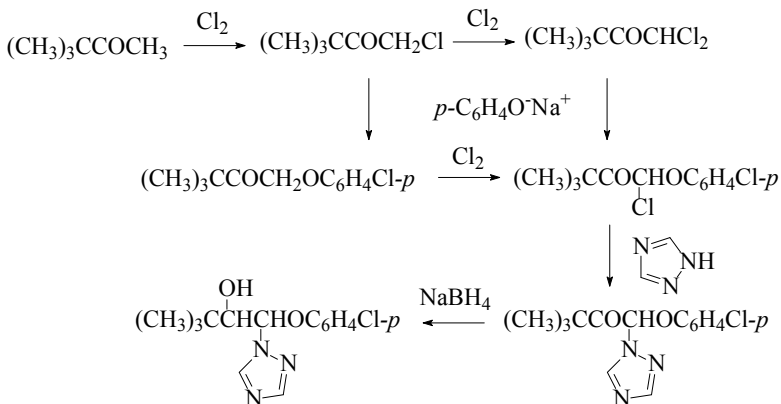
Так, диоксоланы (азаконазол, этаконазол, пропиконазол, дифе-ноконазол) получают хлорированием замещенного ацетофенона, взаимодействием продукта с триазолом, затем — с соответствующим гликолем. Порядок последних двух стадий может быть изменен. Для этаконазола схема получения выглядит следующим образом:



Необходимый для синтеза фунгицидов типа триадименола пинаколин получают перегруппировкой пинакона, а тот, в свою очередь, — электрохимическим восстановлением ацетона:

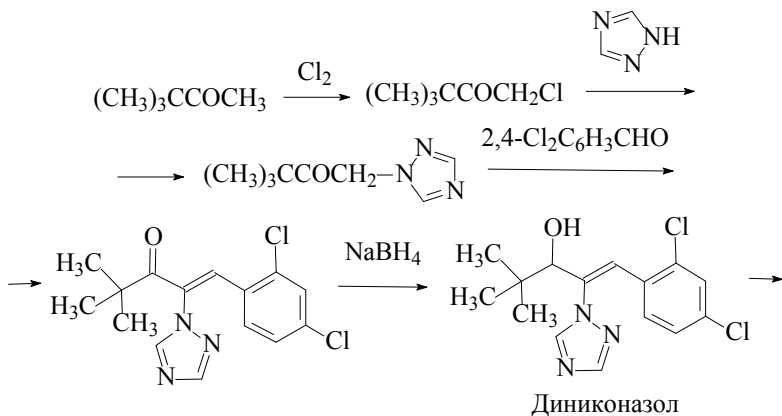


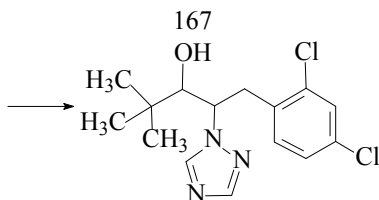
Триадимефон, один из самых распространенных фунгицидов, получают либо галогенированием пинаколиина, замещением галогена на *n*-хлорфеноксигруппу, новым галогенированием и замещением галогена на триазольный остаток, либо дигалогенированием пинаколиина и последовательным замещением атомов галогена на *n*-хлорфеноксигруппу и триазольный остаток. С хорошим выходом триадимефон получается при одновременном действии триазола и *n*-хлорфенолята натрия на дихлорпинаколин. Восстановлением триадимефона боргидридом натрия или изопропанолом по Меервейну — Понндорфу получают триадименол:



Битертанол может быть получен аналогично.

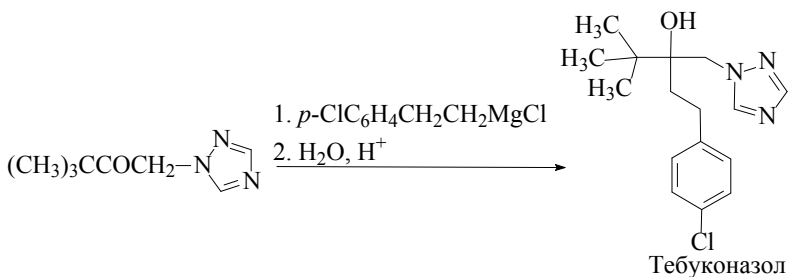
Диниконазол получают конденсацией триазолзамещенного пинаколиина с 2,4-дихлорбензальдегидом в присутствии оснований и последующим восстановлением продукта; при его гидрировании образуется дихлобутразол:





Дихлобутразол

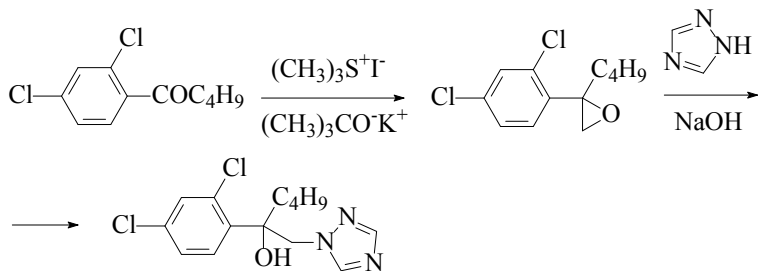
Тебуконазол можно получить по реакции Гриньяра взаимодействием триазоламещенного пинаколиина с *n*-хлорфенилэтилмагний-хлоридом:



Этот же прием можно использовать для получения дихлобутразола.

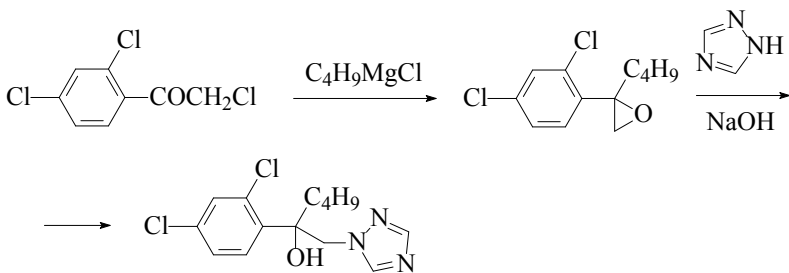
Кроме реакции Гриньяра удобным способом синтеза фунгицидов оказалось алкилирование триазола оксиранами, которые образуются в реакции Кори-Чайковски при взаимодействии кетонов с триметилсульфониййодидом в присутствии оснований. Так получают тебуконазол (из кетона, который синтезируют конденсацией пинаколиина с *n*-хлорбензальдегидом и последующим гидрированием олефиновой связи), гексаконазол, ципроконазол, флутриафол, метконазол и ипконазол, например:





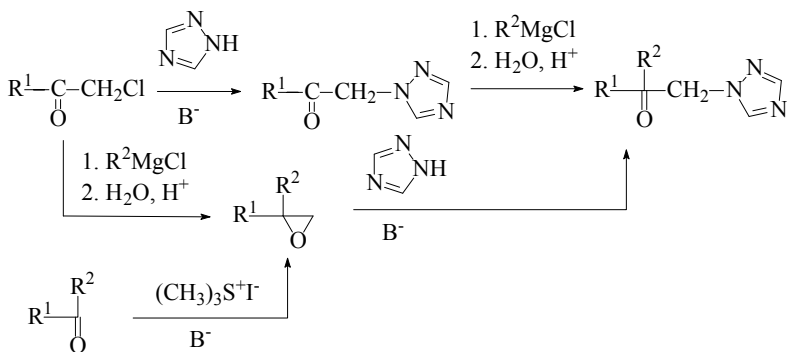
Гексаконазол

Замещенные оксираны можно получить также при взаимодействии  $\alpha$ -хлорацетофенона с реактивом Гриньяра. При этом, например, альтернативная схема синтеза гексаконазола выглядит следующим образом:

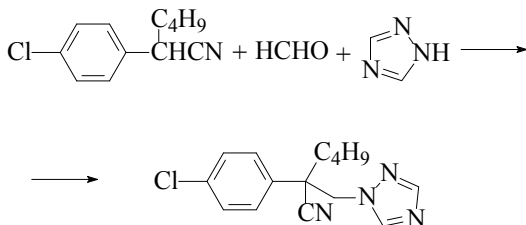


Гексаконазол

Таким образом, для синтеза  $\alpha,\alpha$ -дизамещенных  $\beta$ -триазолил-этанов могут быть использованы следующие пути:

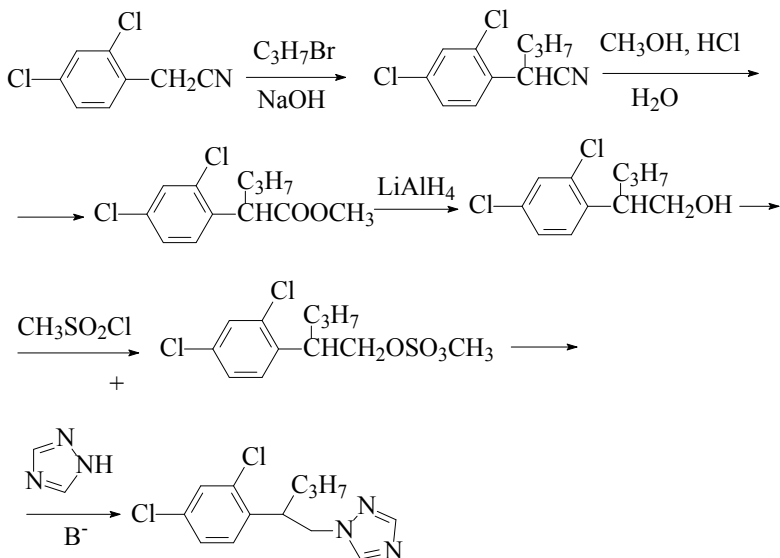


Миклобутанил и фенбуконазол образуются при взаимодействии соответствующим образом замещенного фенилацетонитрила с триазолом и формальдегидом, например:



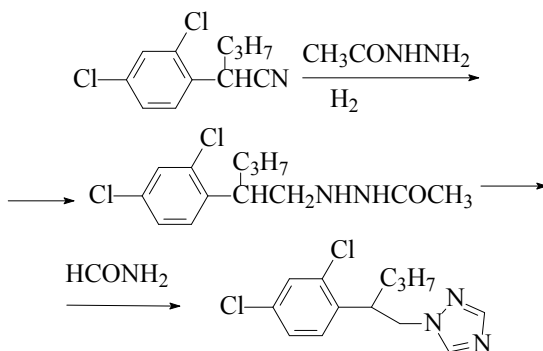
Миклобутанил

Пенконазол получают из 2,4-дихлорацетонитрила, который алкилируют пропилбромидом в присутствии оснований. Далее полученный нитрил превращают в сложный эфир, его гидрируют, спирт мезилируют, мезилат вводят в реакцию с триазолом:



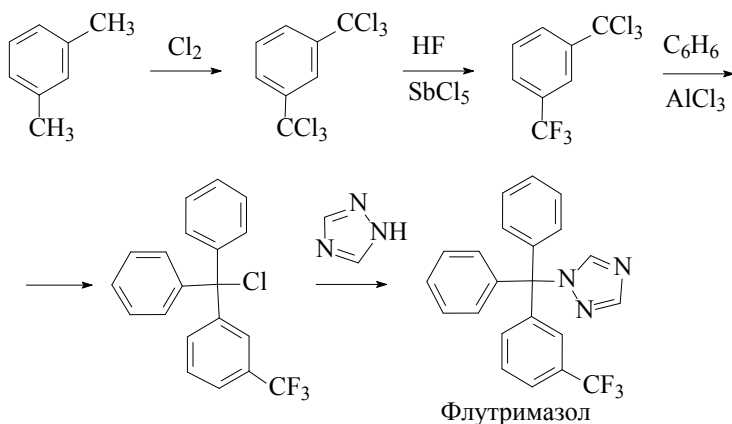
Пенконазол

По другому способу  $\alpha$ -пропил-2,4-дихлорацетонитрил обрабатывают ацетгидразидом при одновременном гидрировании, и триазольный цикл замыкают при помощи формамида:

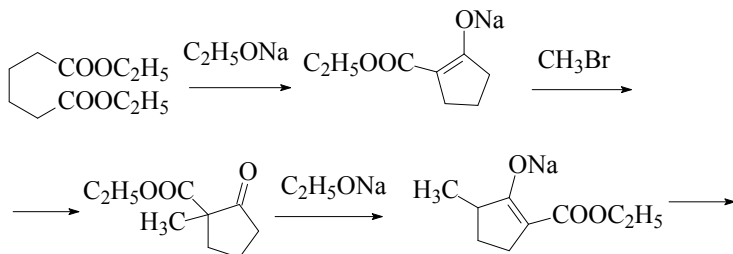


Пенконазол

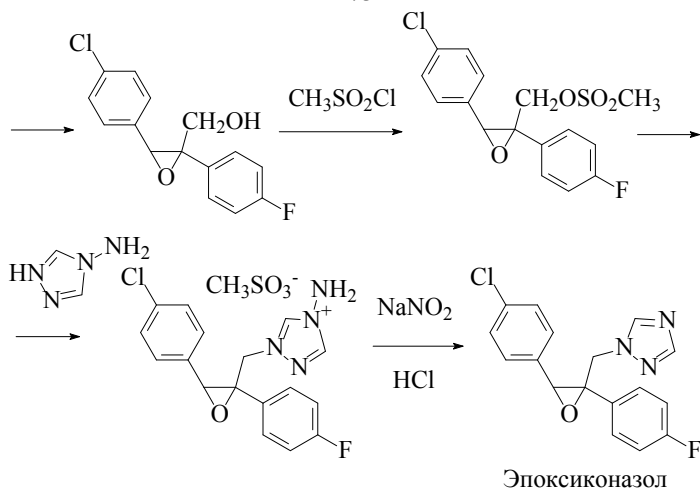
Флутримазол синтезируют из *m*-ксилола, который хлорируют, продукт обрабатывают HF, а полученным *m*-трихлорметилбензотрифторидом алкилируют бензол. Замещенный тритилхлорид обрабатывают триазолом в присутствии оснований:



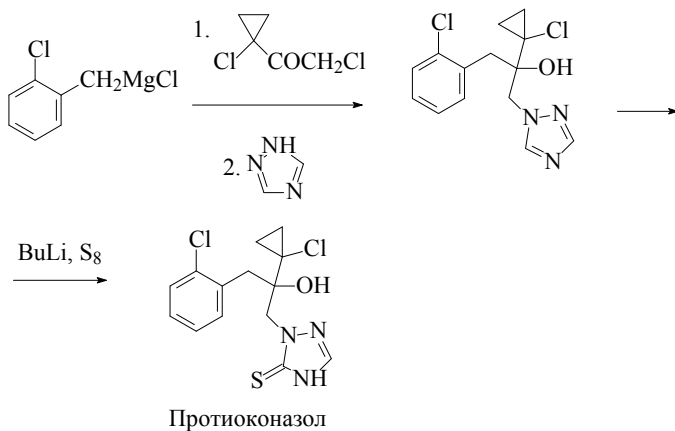
Необходимый для синтеза метконазола кетон получают циклизацией диэтиладипината в этил-2-оксоциклопентилкарбоксилат, который метилируют, изомеризуют, бензилируют, вновь метилируют и затем при гидролизе удаляют этоксикарбонильную группу:



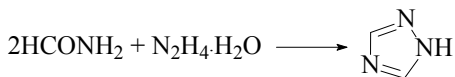




Протиоконазол получают аналогично другим производным триазола, но на заключительной стадии продукт последовательно обрабатывают бутиллитием и серой:



Незамещенный триазол получают нагреванием гидразингидрата и производных муравьиной кислоты, например формамида:



1,2,4-Триазол может алкилироваться как по первому, так и по четвертому положению, но продукты 4-замещения обычно обладают более низкой фунгицидной активностью, некоторые из них токсичны. Селективно проалкилировать первое положение удается обычно при нагревании.

Среди производных триазола с начала 1990-х гг. на рынок не выводилось новых веществ (исключение — протиоконазол в 2004 г.), поэтому считалось, что ассортимент их вполне устоявшийся. Однако в настоящее время проходят регистрацию мефентрифлуконазол и ипфентрифлуконазол, которые, как обещает производитель (BASF), обладают уникальными свойствами и должны стать бестселлерами в 2019 г.

Некоторые производные триазола (паклобутразол и др.) ингибируют каурен-оксидазу в растениях, из-за чего обладают побочным ретардантным действием.

### Имидазолы

Имидазолы, используемые в качестве фунгицидов, приведены в таблице 15. По механизму действия эти препараты не отличаются от производных триазола.

Таблица 15

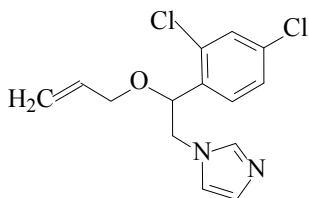
#### Имидазолы

Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Назначение (в скобках — НР, кг/га)
Имазалил (фрешгард, бромазил, эниконазол)	320	Системный фунгицид, особо активен против мучнистой росы ячменя и овса, болезней фруктов при хранении, высокоэффективен против бензимидазол-резистентных штаммов <i>Penicillium</i> spp. (0,25–0,3)

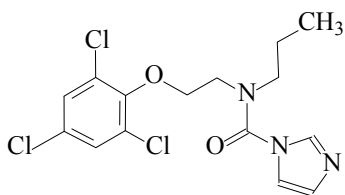
Название	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Назначение (в скобках — НР, кг/га)
Прохлораз (спортак, омега, при- люд, ривал)	1600	Системный фунгицид, се- лективный в отношении ас- комицетов и дейтеромице- тов (0,3–1)
Трифлумизол (трифмин, прокуд, террагард)	695	Локально-системный фун- гицид широкого спектра действия, в особенности против парши, мучнистой росы, ржавчины плодовых и ягодных культур (0,3–0,5)
Фенапанил (систане)	1590	Системный фунгицид и про- травитель семян широкого спектра действия, 0,3– 1,2 кг/т, не получил широко- го распространения
Пефуразоат (хелзид)	981	Почвенный фунгицид и про- травитель семян для риса
Триазоксид* (брио, гаучо орге, раксил S)	150	Контактный фунгицид для протравливания семян яч- меня против <i>Pyrenophora</i> <i>graminea</i> и <i>P. teres</i> , 0,002– 0,003 кг/т
Окспоконазол; выпускается в виде фумарата	1035	Фунгицид для борьбы с <i>Ven-</i> <i>turia</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Bo-</i> <i>trytis</i> spp. и др.

Примечание. \* Отнесен FRAC к группе U (неизвестный механизм действия).

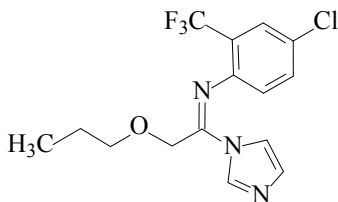




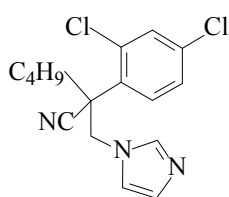
Имазалил



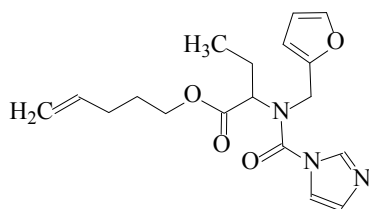
Прохлораз



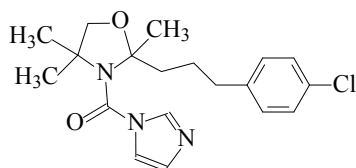
Трифлумизол



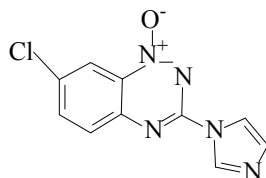
Фенапанил



Пефузоат

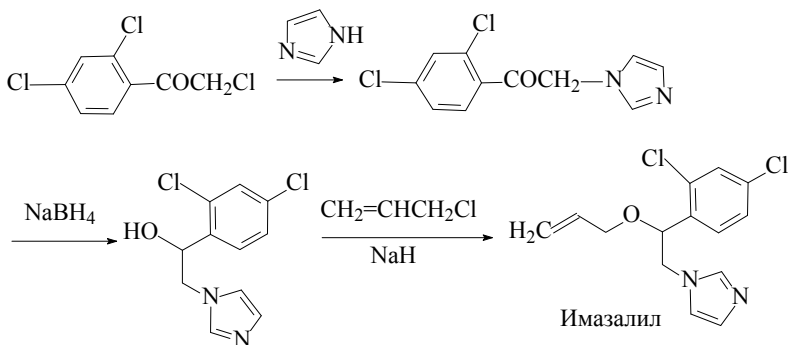


Окспоконазол

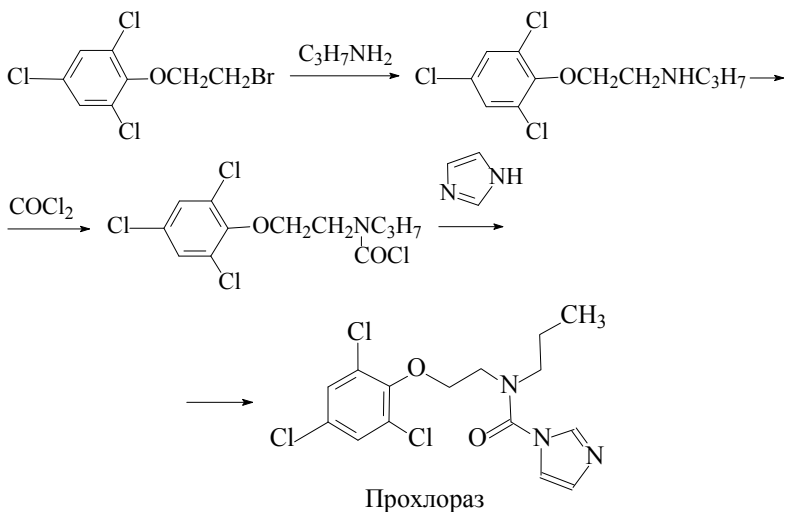


Триазоксид

Имазалил получают взаимодействием  $\alpha,2,4$ -трихлорацетона с имидазолом, восстановлением продукта реакции и алкилированием полученного спирта аллилхлоридом:



Для синтеза прохлораза используют реакцию 2,4,6-трихлорфеноксипропилабромида с пропиламином, фосгенирование продукта реакции и взаимодействие полученного карбамоилхлорида с имидазолом:



Незамещенный имидазол в промышленности получают взаимодействием этилендиамина с муравьиной кислотой при 400°C на платиновом катализаторе:

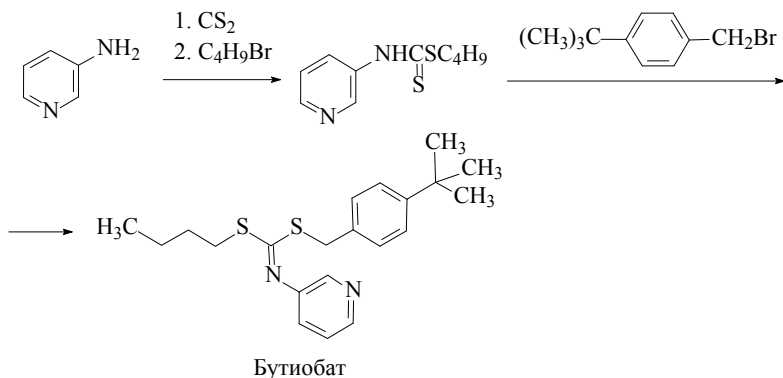


### Пиридины

Некоторые 3-замещенные пиридины подавляют биосинтез эргостерина подобно производным триазола; 2- и 4-изомеры неактивны. Несмотря на то, что фунгицидные свойства пиридинов, по-видимому, были обнаружены раньше, чем у триазолов и имидазолов, — в середине 1960-х гг., большого значения они не приобрели.

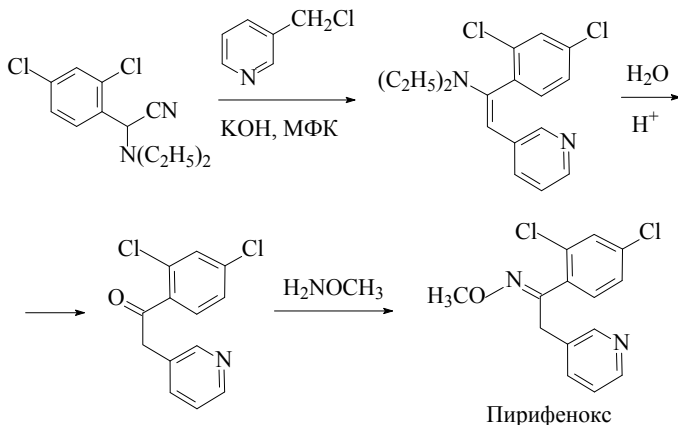
**Бутиобат** (денмерт; ЛД<sub>50</sub> 3200 мг/кг) — высокоустойчивый фунгицид защитного и лечащего действия, используемый для борьбы с мучнистой росой. Его открыли в процессе исследования дитиокарбаматных гербицидов.

Бутиобат получают взаимодействием 3-аминопиридина с сероуглеродом и алкилированием продукта бутилбромидом и *n*-трет-бутилбензилбромидом:

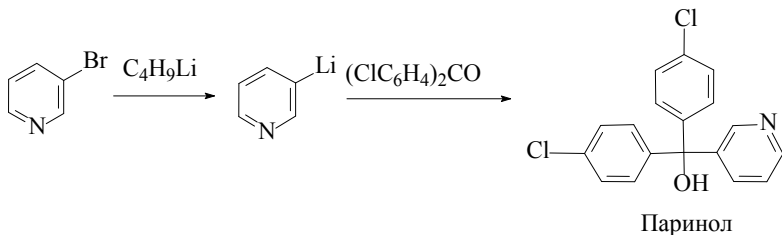


О едином механизме действия замещенных азолов и производных пиридина косвенно свидетельствует тот факт, что при замене 3-пиридинильной группы в бутиобате на другие 5- или 6-членные гетероциклы с атомом азота в β-положении фунгицидная активность соединений сохраняется.

**Пирифенокс** (дорадо, подигрол, рондо, фурадо; ЛД<sub>50</sub> 2900 мг/кг, НР 0,037–0,25 кг/га) — смесь *E*- и *Z*-изомеров — обладает широким спектром действия и системными свойствами. Пирифенокс синтезируют конденсацией 2,4-дихлор- $\alpha$ -диэтиламиноацетонитрила с 3-хлорметилпиридином в условиях межфазного катализа, при этом количественно отщепляется HCN, гидролизом продукта реакции с последующим взаимодействием 3-пиридилметил-2,4-дихлорфенилкетона с *O*-метилгидроксиламином:

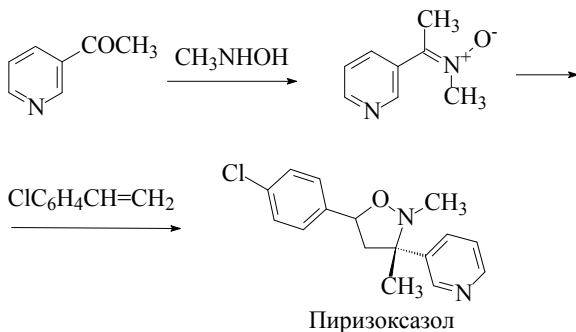


Широким спектром фунгицидной активности обладает **паринол** (парнон; ЛД<sub>50</sub> 5000 мг/кг), по-видимому, первый из открытых ИБС. Он может быть получен из 3-бромпиридина и 4,4'-дихлорбензофенона:



Недавно на рынок Китая выпущен **пиризоксазол** (динцзюньэцзуо) для борьбы с серой гнилью томата, а также мучнистой росой, листовой пятнистостью и ризоктониозом зерновых, риса, огурца. Его

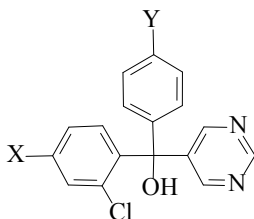
получают последовательным взаимодействием ацетилпиридина с *N*-метилгидроксиламином и *n*-хлорстиролом:



Паринол и бутиобат в настоящее время коммерческого значения не имеют.

### Пиримидины

Аналогичны по действию триазиолам 5-замещенные пиримидины. В практику внедрены препараты **нуаримол** (тримидан, триминол; ЛД<sub>50</sub> 1250 мг/кг, против мучнистой росы пшеницы и ячменя) и **фенаримол** (блок, рибидин, рубиган; ЛД<sub>50</sub> 2500 мг/кг, против мучнистой росы и парши плодовых и ягодных культур). Кроме того, нуаримол используется для протравливания семян против мучнистой росы и головни. **Триаримол** из-за более низкой эффективности большого распространения не получил.

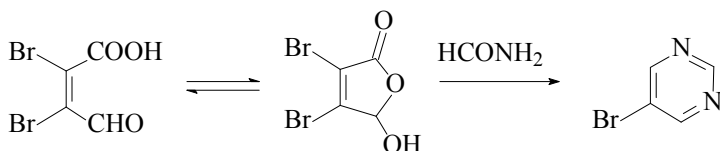


Нуаримол (X = H, Y = F)

Фенаримол (X = H, Y = Cl)

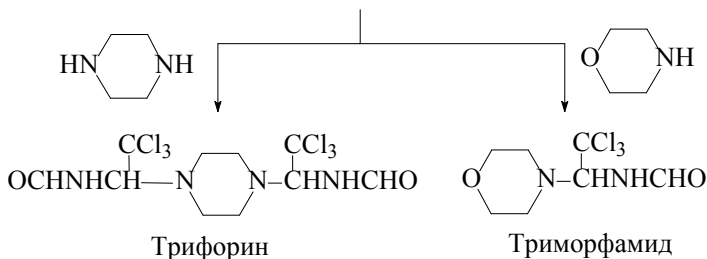
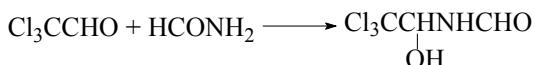
Триаримол (X = Cl, Y = H)

Их синтезируют так же, как и паринол, литированием 5-бромпиридина и взаимодействием литиевого производного с замещенным бензофеноном. 5-Бромпиридин может быть получен взаимодействием мукобромной кислоты с формамидом:



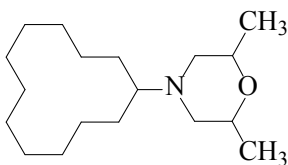
### *Пиперазины и морфолины*

Ингибируют C14-деметилазу препараты **трифорин** (сапрол, денарин, фунгилекс; ЛД<sub>50</sub> 6000 мг/кг, системный фунгицид против оидиума винограда, мучнистой росы, парши, ржавчины различных культур, НР 0,2–0,4 кг/га) и **триморфамид** (трифоран, фадеморф; ЛД<sub>50</sub> 900 мг/кг, системный фунгицид против мучнистой росы, парши, ржавчины, серой гнили и некоторых других болезней, НР 0,3–2 кг/га). Их получают взаимодействием соответственно пиперазина или морфолина с хлоралем и формамидом:

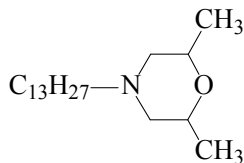


### Ингибиторы $\Delta^{14}$ -редуктазы и $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -изомеразы (ИБС: группа II, G2)

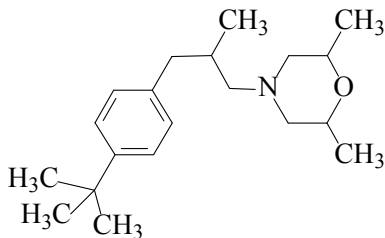
ИБС группы II не влияют на процесс C14-деметилирования, но ингибируют изомеризацию  $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -двойных связей и восстановление  $\Delta^{14}$ -связи в фекостерине, причем преимущественная мишень зависит от структуры соединения и вида патогена. Тридеморф действует преимущественно на  $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -изомеразу. Фенпропиморф ингибирует главным образом  $\Delta^{14}$ -редуктазу, тогда как активность  $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -изомеразы подавляется только при его высоких концентрациях. Наблюдается также накопление токсичных для грибных клеток сквалена и свален-2,3-эпоксида, что свидетельствует об ингибировании ранних стадий биосинтеза эргостерина. К производным морфолина относятся препараты **додеморф** (мелталокс, мельбан, цикломорф; ЛД<sub>50</sub> 1800 мг/кг, системный фунгицид против мучнистой росы преимущественно для декоративных растений), **тридеморф** (каликсин; ЛД<sub>50</sub> 980 мг/кг, НР 0,525 кг/га, системный фунгицид против ржавчины, церкоспороза, мучнистой росы для зерновых и банана) и **фенпропиморф** (корбел, мистрал, форбел, фунбас; ЛД<sub>50</sub> 3515 мг/кг, системный фунгицид против различных болезней зерновых, НР 0,75 кг/га).



Додеморф

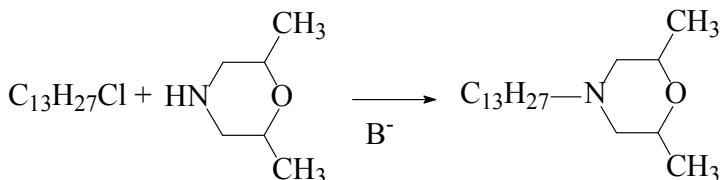


Тридеморф

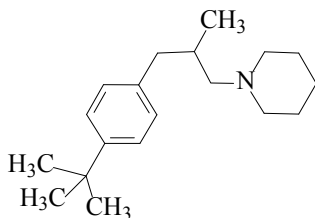


Фенпропиморф

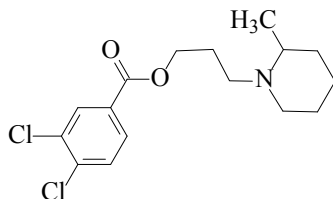
Их получают алкилированием 2,6-диметилморфолина (продукт циклизации дипропаноламина) соответствующим алкилгалогенидом в присутствии оснований, например:



К этой группе относится препарат **фенпропидин** (патрол; ЛД<sub>50</sub> 1800 мг/кг, системный фунгицид против ржавчины, ринхоспориоза, мучнистой росы зерновых, НР 0,5–0,75 кг/га), структурно близкий фенпропиморфу. Получают его так же, как и производные морфолина.



Фенпропидин



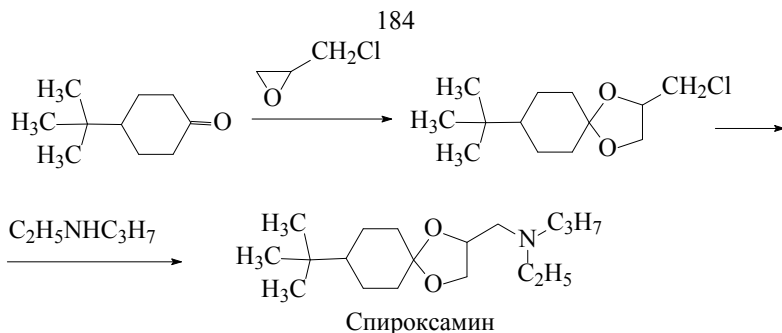
Пипералин

**Пипералин** (ЛД<sub>50</sub> > 2500 мг/кг) используется для борьбы с мучнистой росой декоративных растений, ягодных кустарников, винограда и оранжевых растений.

**Спироксамин** (акварель, фалкон, хоггар, импульс, неон, проспер, торч, виртуоз, зенон; ЛД<sub>50</sub> 500 мг/кг, НР 0,3–0,4 кг/га) — системный фунгицид против ржавчины и мучнистой росы зерновых и винограда, черной сизигии (*Mycosphaerella fijiensis*) банана, ингибитор  $\Delta^{14}$ -редуктазы.

Его можно получить взаимодействием 4-трет-бутилциклогексанона с эпихлоргидрином и последующей заменой галогена на пропилендиламиногруппу:

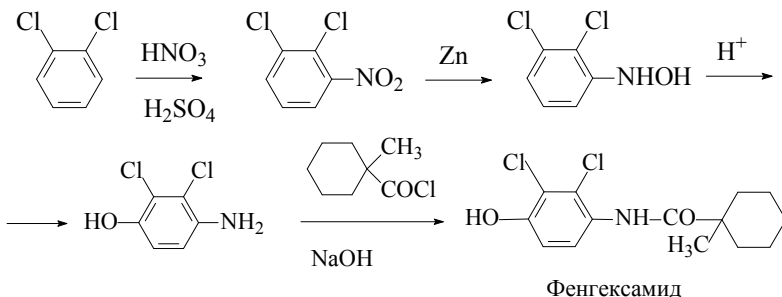




### Ингибиторы 3-кеторедуктазы (ИБС: группа III, G3)

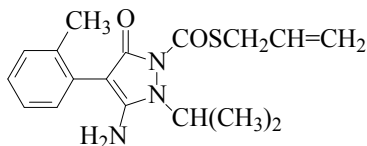
Ингибирование 3-кеторедуктазы, участвующей в С4-деметилировании стероидов, приводит к накоплению 4-метилфестостерона, фестостерона и эпистерона. В 2001 г. был выпущен **фенгексамид** (телдор, пассворд, элевейт; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,375–1 кг/га), который используется для борьбы с *Botrytis cinerea* и родственных *Monilia* spp. и *Sclerotinia* spp., профилактики различных гнилей плодовых, овощных и декоративных культур. В отношении других аскомицетов он проявляет слабую активность и, как и другие ИБС, он неактивен против оомицетов.

Его получают восстановлением 2,3-дихлорнитробензола с последующей перегруппировкой Бамбергера полученного гидроксилamina в 4-амино-2,3-дихлорфенол и его ацилированием:



Таким же действием обладает **фенпиразамин** (пролектус, пиксио DF; ЛД<sub>50</sub> > 2000 мг/кг), который используется для борьбы с

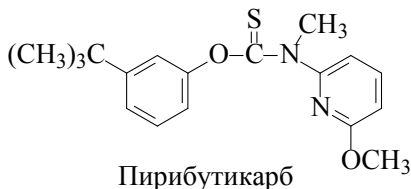
*Botrytis cinerea* и *Sclerotinia sclerotiorum* на овощных, плодовых культурах, винограде и землянике.



Фенпиразамин

### Ингибиторы сквален-эпоксидазы (ИБС: группа IV, G4)

Сквален-эпоксидаза принимает участие в синтезе стерина на начальном этапе. Среди ее ингибиторов обнаружены две группы соединений — нафтилметиламины и тиокарбаматы. Тербинафин, нафтифин, толнафтат и толциклат используются только в медицине для лечения микозов (см. часть 3). **Пирибутикарб** применяется преимущественно в качестве системного гербицида для риса и газонных трав. В качестве фунгицида используется для борьбы с корневыми гнилями газонных трав.



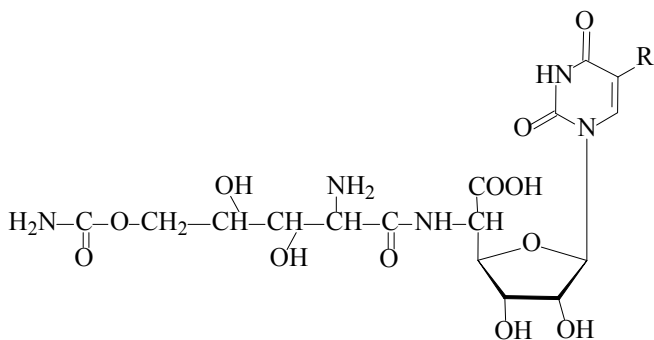
Пирибутикарб

### Ингибиторы биосинтеза клеточной стенки

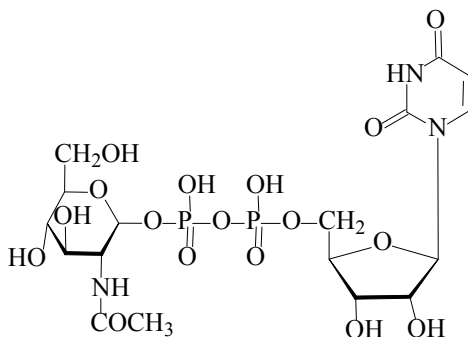
#### Полиоксины

**Полиоксины** (полиоксин В и полиоксорим) получают культивированием актиномицета *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*. Они ингибируют биосинтез хитина, необходимого для построения клеточ-

ной стенки грибов. Полиоксины, будучи структурными аналогами **УДФ-*N*-ацетилглюкозамина**, замещают его в активном сайте хитин-синтетазы (ср. действие никкомицинов, ч. 3):



Полиоксин В (R = CH<sub>2</sub>OH), полиоксорим (R = COOH)



УДФ-*N*-ацетилглюкозамин

Полиоксины — системные фунгициды с защитным действием. Они эффективны в дозах порядка 200 г/га против большинства грибов, за исключением *Oomycetes* (не содержат хитина в клеточной стенке) и дрожжей, не действуют также на бактерии. Резистентность к полиоксину В наблюдалась у *Alternaria alternata* после его интен-

сивного применения в фруктовых садах Японии. Не токсичны для теплокровных ( $LD_{50} > 20\,000$  мг/кг) и других организмов.

### Карбоксамиды

Карбоксамиды, или САА фунгициды (Carboxylic Acid Amides), объединяют три подкласса фунгицидов: амиды коричной кислоты, амиды миндальной кислоты и карбаматы валинамидов. Препараты этой группы отличает специфический узкий спектр активности и перекрестная резистентность патогенов ко всем представителям. Карбоксамиды активны в отношении оомицетов, представителей семейства пероноспоровые (например, *Bremia* на листовом салате, *Peronospora* на табаке, горохе, луке, *Pseudoperonospora* на огурце, *Plasmopara* на винограде и подсолнечнике) и питиевые (*Phytophthora* spp. на картофеле, томате, ананасе), за исключением всего рода *Pythium*, представители которого нечувствительны к этому классу фунгицидов, как и все остальные патогены.

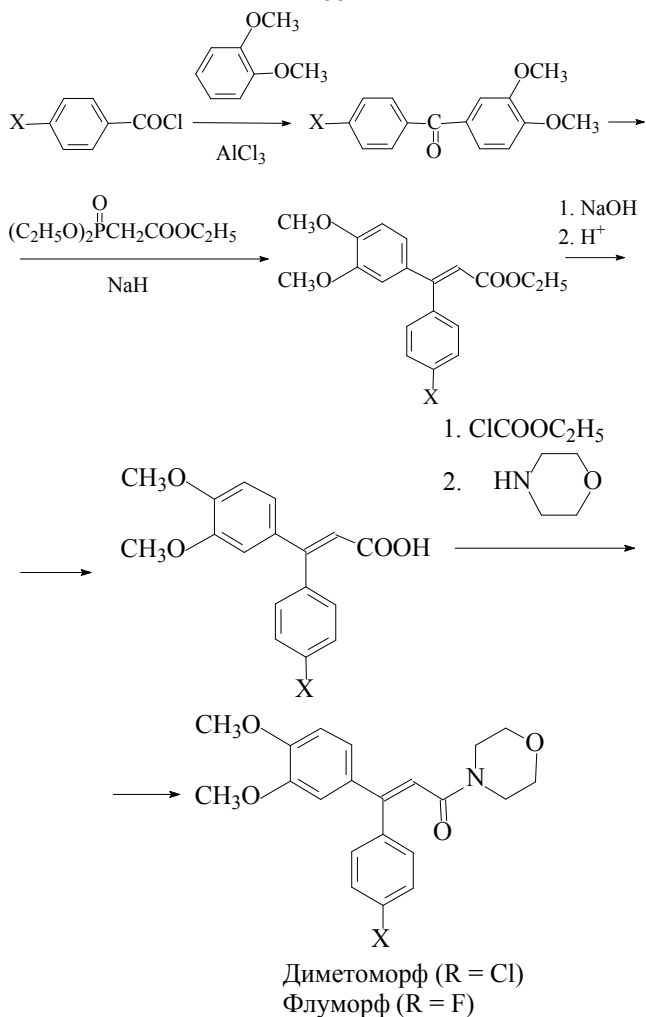
Эти соединения ингибируют синтазу целлюлозы, из-за чего нарушается образование клеточной стенки гриба, его клетки раздуваются и лопаются под действием собственного осмотического давления. Поскольку настоящие грибы не синтезируют целлюлозу, в отношении их карбоксамиды неактивны.

### Амиды коричной кислоты

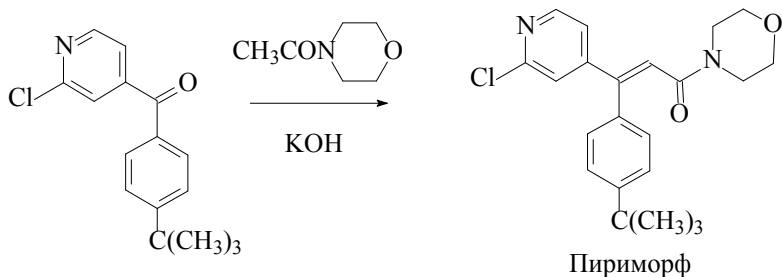
Среди амидов коричной кислоты применяются **диметоморф** (акробат, форум;  $LD_{50}$  3900 мг/кг, НР 0,1–0,2 кг/га), **флуморф** ( $LD_{50} > 2710$  мг/кг) и **пириморф**. Они подавляют штаммы, устойчивые к фениламидам.

Их получают исходя из замещенных бензофенонов, которые вводят в реакцию Виттига; полученные акриловые кислоты амидируют морфолином, например:

188



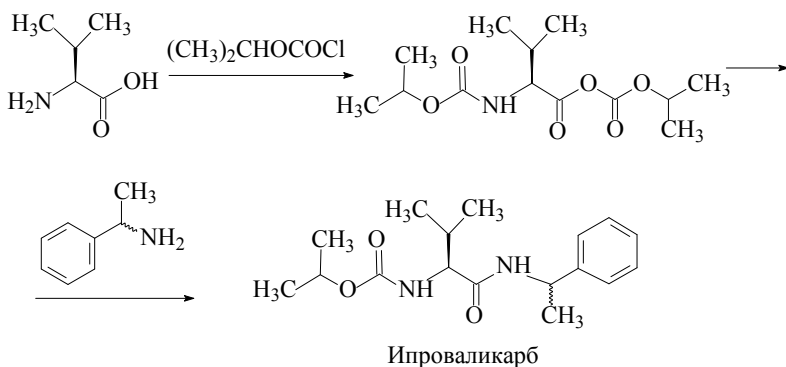
Иначе их можно получить конденсацией кетона с ацетилморфолином:

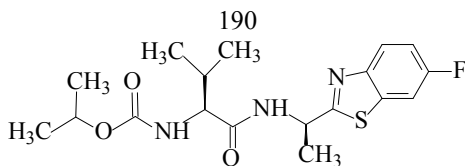


Эти вещества образуются в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, но активностью обладают только последние (изображены на схемах). Однако *E*-формы на свету быстро изомеризуются, поэтому возможно применение смеси изомеров, без выделения активного компонента.

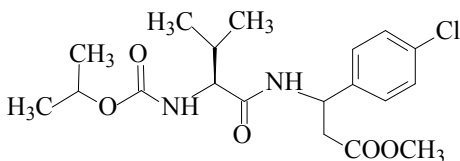
### Карбаматы амидов валина

К карбаматам валинамида относятся **ипроваликарб** (мелоди, инвенто, позитрон; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,12–0,24 кг/га), **бентиаваликарб** (ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,025–0,075 кг/га) и **валифеналат** (ява; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг). Их получают из природного *L*-валина, поэтому атом углерода в его остатке сохраняет *S*-конфигурацию. Для этого валин вводят в реакцию с изопропилхлорформиатом, а продукт затем обрабатывают амином, например:





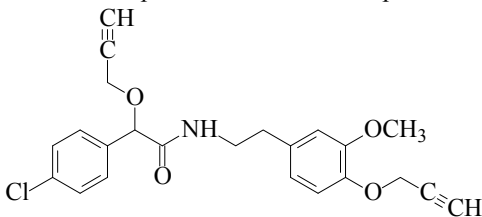
Бентиаваликарб



Валифеналат

### ***Карбаматы амидов миндальной кислоты***

Среди многих активных амидов миндальной кислоты коммерческое значение получил пока только **мандипропамид** (ревус; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг), который применяется против *Phytophthora infestans* на томате и *Plasmopara viticola* на винограде.



Мандипропамид

### **Ингибиторы биосинтеза меланина**

Меланин — это общее название различных темноокрашенных или черных сложных полимеров, структура которых часто не вполне установлена. В отличие от азотсодержащих меланинов животных, или эумеланинов, образующихся из тирозина, серо-черные меланиновые пигменты грибов, или катехолмеланины (так как при сплавлении со щелочами образуют катехол — пирокатехин), синтезируются при окислительной полимеризации 1,8-дигидроксинафталина. Поскольку токсины некоторых грибов (например, пирикулол) тоже являются производными этого

соединения, предполагается, что ингибиторы биосинтеза меланина подавляют также токсинообразование, играющее важную роль в патогенезе. Путь биосинтеза меланина представлен на схеме 5.

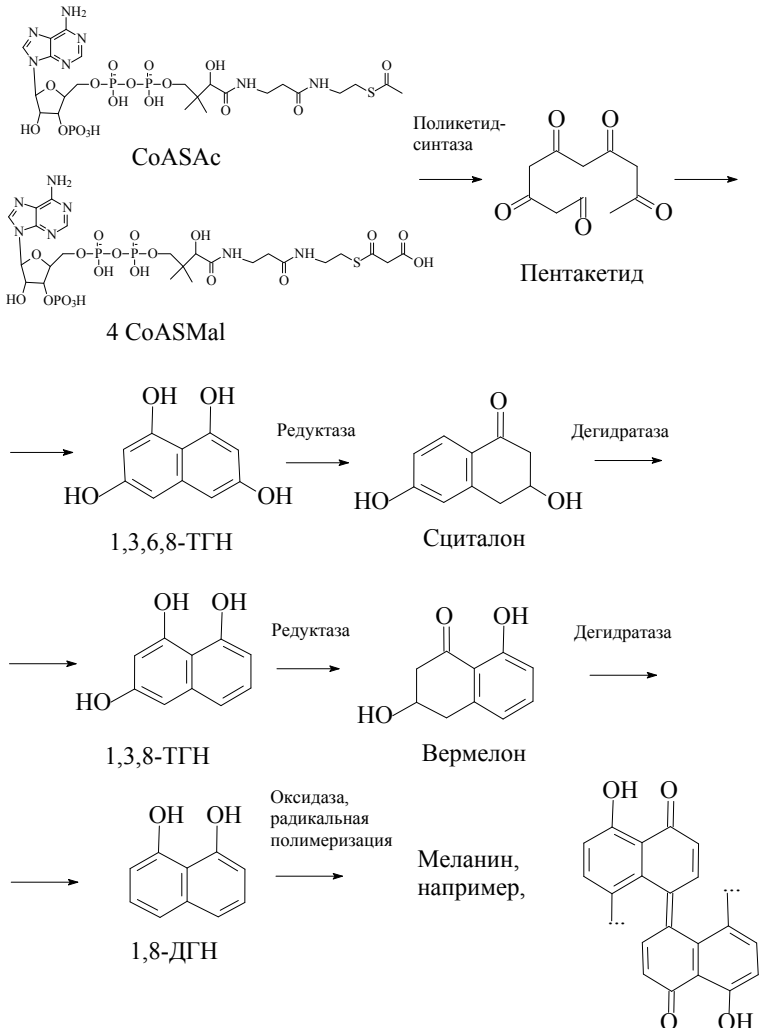
Вначале из одной молекулы ацетилкофермента А и четырех молекул малонилкофермента А под действием поликетидсинтазы (Pks) образуется 1,3,6,8-тетрагидроксиафталин (1,3,6,8-ТГН), который под действием ТГН-редуктазы (ТННР) превращается в сциталон, а тот, в свою очередь, при катализе сциталон-дегидратазой (ScD) образует 1,3,8-тригидроксиафталин (1,3,8-ТГН). Те же ферменты действуют при восстановлении 1,3,8-ТГН в вермелон и его дегидратации в 1,8-дигидроксиафталин. В заключительной стадии участвует дифе-нол-оксидаза, строение которой неизвестно.

Способность синтезировать меланин появилась у нескольких родов аскомицетов, среди которых *Pyricularia*, вызывающие пирикулярриоз риса, и *Colletotrichum*, возбудители антракноза. Меланин входит в состав их клеточной стенки и защищает клетки от УФ-излучения, адсорбирует ионы тяжелых металлов, обеспечивает дополнительную защиту от активных форм кислорода, образующихся при иммунном ответе растений. Меланин устойчив к действию гидролитических ферментов (хитиназ, глюканаз) растений. Нарушение биосинтеза меланина приводит к уменьшению жесткости клеточной стенки, снижению устойчивости грибов к внешним воздействиям, например к интенсивному освещению, и, как следствие, к подавлению инфекционной активности гриба. Кроме того, меланин совершенно необходим этим грибам для прободения эпидермиса растения. Аппрессорий гриба окружен клеточной стенкой, имеющей высокую прочность за счет содержащегося в ней меланина, кроме кончика, через который под действием колоссального тургорного давления, которое может достигать десятков мегапаскалей, пенетрационный клин внедряется в ткань растения. Другим меланинсодержащим грибам, не имеющим выдавливающих аппрессориев, ингибиторы биосинтеза меланина не препятствуют заражению. Защитный характер меланина объясняет, почему ингибиторы его биосинтеза не вызывают гибель клеток грибов и не проявляют фунгицидной активности при выращивании культур грибов на питательных средах. Эти соединения слабо влияют на прорастание спор и рост мицелия. Особенно чувствителен к ингибиторам биосинтеза меланина гриб *Pyricularia oryzae*, против которого эти фунгициды обычно исполь-



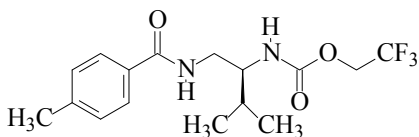
зуются. О связи нарушения синтеза меланина с фунгицидным эффектом свидетельствует то обстоятельство, что мутанты *P. oryzae*, не образующие меланин, непатогенны.

Схема 5



## Ингибиторы поликетид-синтазы

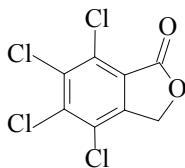
Немногие известные соединения ингибируют поликетид-синтазу (МБИ-Р фунгициды). Среди них **толпрокарб**, в 2012 г. зарегистрированный в Японии для борьбы с пирикулярриозом риса.



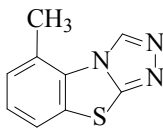
Толпрокарб

## Ингибиторы 1,3,6,8-тетрагидроксинафталин-редуктазы

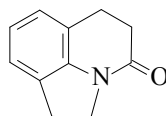
Ингибиторы 1,3,6,8-тетрагидроксинафталин-редуктазы (МБИ-Р фунгициды) используются с 1970-х гг. и не имеют проблем с резистентностью. Эти фунгициды приобрели большое экономическое значение главным образом в странах Северо-Восточной Азии. Для борьбы с пирикулярриозом риса используются **фталид** (рабенд, рабсид; ЛД<sub>50</sub> > 10 000 мг/кг, НР 0,27–0,75 кг/га), **трициклазол** (бим, бласцид; ЛД<sub>50</sub> 305 мг/кг, НР 0,4–0,525 кг/га), **пироквилон** (пироквалон) (фонгорен, коратоп; ЛД<sub>50</sub> 321 мг/кг, НР 1–2,5 кг/га).



Фталид



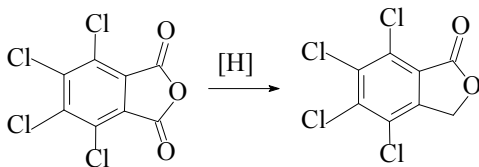
Трициклазол



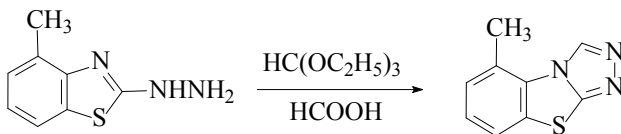
Пироквилон

Все эти соединения обладают системной активностью (фталид — ограниченной), защитным, лечащим и искореняющим действием и могут использоваться в смесях с другими фунгицидами.

Фталид получают восстановлением тетрахлорфталевого ангидрида, например водородом на никелевом катализаторе:



Трициклазол может быть получен нагреванием 2-гидразино-4-метилбензотиазола с ортомуравьиным эфиром в муравьиной кислоте:



Пироквилон получают из хлорангидрида  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты, которым ацилируют индолин, а полученный продукт циклизуют в условиях реакции Фриделя — Крафта:

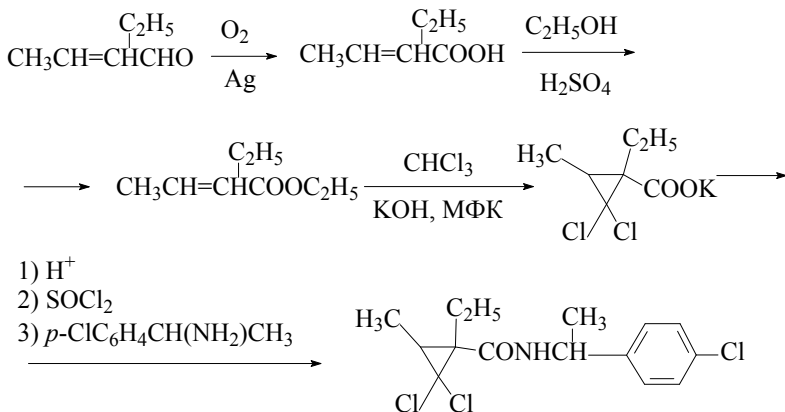


### Ингибиторы сциталон-дегидратазы

Ингибиторы сциталон-дегидратазы (МБИ-D фунгициды) используются с 1998 г. главным образом в питомниках при выращивании рассады риса для однократной обработки растений перед высадкой на плантацию и протравливания семян. Их преимущество перед МБИ-R фунгицидами заключается в более продолжительном защитном действии. Однако этот эффект приводит к возникновению риска возникновения резистентности.

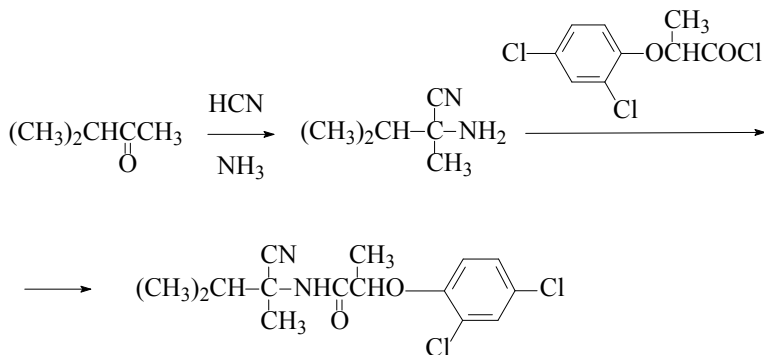
Синтез **карпропамида** (вин, аркадо, забара; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, НР 0,1–0,2 кг/га) включает взаимодействие эфира 2-этил-2-бутеновой кислоты с хлороформом в присутствии сильного основания в услови-

ях межфазного катализа; полученной кислотой ацилируют *n*-хлорфенилэтиламин:



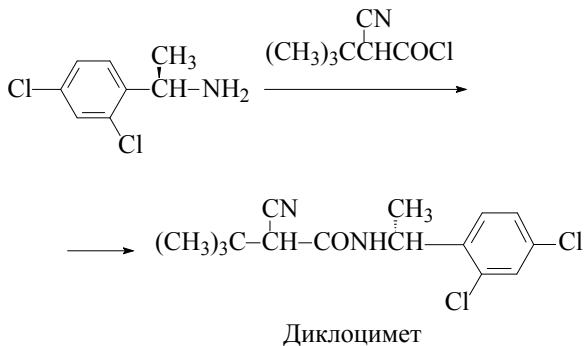
#### Карпропамид

**Феноксанил** (ачив, ачи-бу; ЛД<sub>50</sub> > 4211 мг/кг) получают взаимодействием хлорангидрида  $\alpha$ -(2,4-дихлорфенокси)пропионовой кислоты с аминонитрилом, приготовленным из метилизопропилкетона:



#### Феноксанил

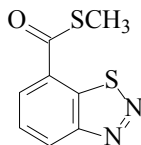
**Диклоцимет** (делаус, принс; НР 0,0015–0,25 кг/га) может быть получен из 2,4-дихлорфенилэтиламина и хлорангидрида *трет*-бутилмалоно-нитрила:



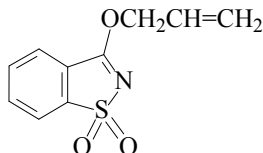
## Индукторы защитных механизмов растения

Фунгициды, входящие в эту группу, сами по себе не влияют на развитие гриба, однако способны активировать в растениях системную приобретенную устойчивость (СПУ, SAR), из-за чего по активности часто не уступают истинным фунгицидам. По этой причине они часто защищают растения не только от грибов, но также от бактериальных, вирусных болезней и нематод. Они обладают тем преимуществом, что непосредственно к ним не может развиваться резистентность патогенов. Некоторые из индукторов защитных механизмов приведены в разделе «Биофунгициды».

**Ацибензолар-S-метил** (бион; ЛД<sub>50</sub> > 2000 мг/кг, НР 0,025–0,03 кг/га) является функциональным аналогом природного активатора резистентности — салициловой кислоты и стимулирует защитные функции растений, в частности за счет инициации синтеза PR-ферментов, таких как протеиназы, хитиназы, пероксидазы. Он используется для повышения устойчивости растений к мучнистой росе, септориозу, бурой ржавчине. Из-за определенного лаг-периода, требующегося для запуска защитных механизмов растения, его следует применять профилактически или на ранних стадиях развития заболевания.



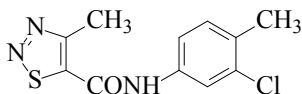
Ацибензолар-S-метил



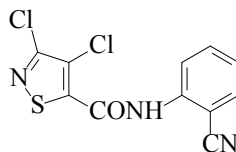
Пробеназол

Действие **пробеназола** (ориземат; ЛД<sub>50</sub> 2030 мг/кг) также связывают с повышением устойчивости растений к заболеваниям, поскольку сам препарат или продукты его распада не ингибируют рост грибов. Он активизирует выработку фунгитоксичных липидов и пероксидазы в растениях. Пробеназол используется для защиты риса, капусты, овощных культур от грибных и бактериальных заболеваний.

**Тиадинил** (ви-гет; ЛД<sub>50</sub> > 6147 мг/кг) по структуре аналогичен ингибиторам сукцинатдегидрогеназы (SDHI фунгицидам), однако, несмотря на сходство, такой тип активности не проявляет. Он используется для защиты риса и чая.



Тиадинил



Изотианил

**Изотианил** (релайбл, рутин, стоут; ЛД<sub>50</sub> > 2000 мг/кг) используют для борьбы с пирикулярриозом риса.

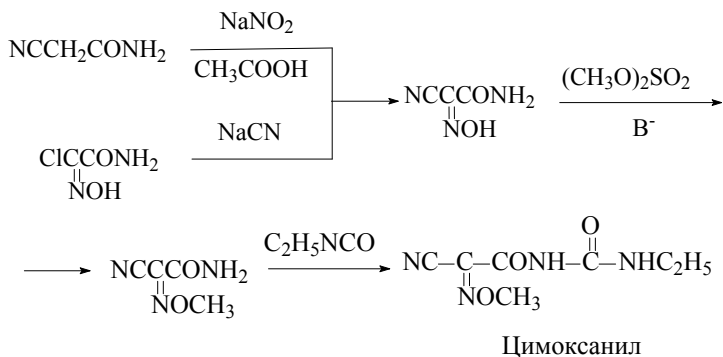
При всей привлекательности использования индукторов иммунитета нужно осознавать, что механизм этого явления малоизучен и, в частности, связан с накоплением в растении токсичных для человека соединений, таких как соланин в картофеле или фурокумарины в петрушке и сельдерее. Кроме того, активация синтеза защитных вторичных метаболитов отнимает определенную энергию, что может сказываться на урожайности.

## Фунгициды с неизвестным механизмом действия

Из-за значительных биохимических отличий так называемых настоящих грибов и оомицетов многие фунгициды широкого спектра действия не проявляют активности против последних. **Цимоксанил** (курцат, близард, пулстар, танос, актуан и др.; ЛД<sub>50</sub> 1425 мг/кг, НР 80–120 г/га в смеси с фолпетом или дитиокарбаматами) обладает системной и контактной активностью. Цимоксанил избирательно подавляет развитие возбудителей ложной мучнистой росы (*Phytophthora*, *Plasmopara*, *Peronospora*) и неактивен в отношении других грибов. Он используется на винограде, томатах, хмеле, картофеле, огурце для листовой обработки и протравливания клубней. Из-за невысокой устойчивости цимоксанил используют в смесях с другими контактными фунгицидами, с которыми он проявляет чрезвычайно высокий синергизм. В Европе практически все контактные фунгициды против ложной мучнистой росы винограда применяются вместе с цимоксанилом. Несмотря на сорокалетнюю историю применения — с середины 1970-х гг. — не замечено возникновения значимой устойчивости у *Phytophthora infestans*, но *Plasmopara viticola* стал менее чувствительным к цимоксанилу.

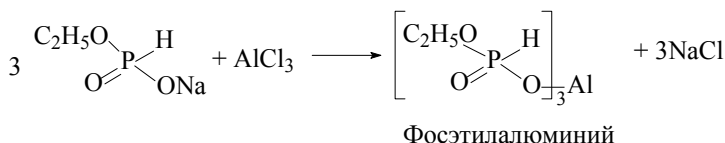
Не обнаружено влияния цимоксанила на синтез нуклеиновых кислот, белка, процесс дыхания. Механизм его действия остается неизвестным.

Цимоксанил можно получить по следующим схемам:

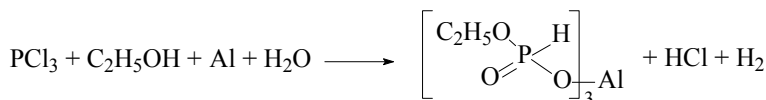


Другой фунгицид, имеющий важное экономическое значение, — этилфосфит алюминия (**фосэтилалюминий**, фосэтил, альет, микал, пробан, альянс и др.; ЛД<sub>50</sub> 5800 мг/кг, НР 0,96–4,0 кг/га) избирателен в отношении оомицетов, поэтому преимущественно используется для борьбы с возбудителями ложной мучнистой росы (*Peronospora*, *Plasmopara*, *Phytophthora*) на землянике, плодовых, цитрусовых, тропических и декоративных культурах, винограде, огурцах, табаке. Он обладает системной активностью и может оказывать профилактическое и лечебное действие. Поскольку фосэтил слабо подавляет рост мицелия в питательных средах *in vitro*, считается, что он усиливает защитные реакции самих растений, стимулируя выработку ими фитоалексинов и реакцию сверхчувствительности. В концентрации 10 мкг/мл предотвращает выход зооспор из спорангиев. Резистентность к фосэтилалюминию выработалась у весьма ограниченного числа патогенов.

Получают альет взаимодействием этилфосфита натрия с солями алюминия в водном растворе:



Другим способом его можно получить из металлического алюминия, трихлорида фосфора и этанола:

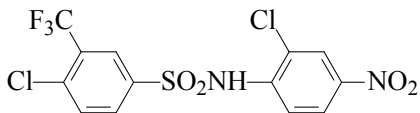


Фунгицидной активностью обладают также соли щелочных металлов фосфористой кислоты.

Немногие фунгициды с узким спектром активности коммерчески доступны. Среди таких веществ в качестве почвенного фунгицида для борьбы с плазмодиофоромицетами — *Plasmodiophora brassicae*, *Spongospora subterranea* и *Polymixa betae* — используют **флусульфамид** (небиджин; ЛД<sub>50</sub> 180 мг/кг, НР 0,6–0,9 кг/га). Он эффек-

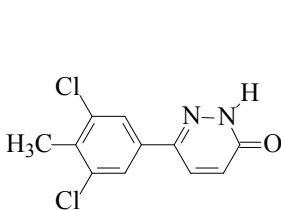


тивен также против *Pythium* spp., *Rhizoctonia* spp., *Phytophthora* spp. и *Fusarium* spp.

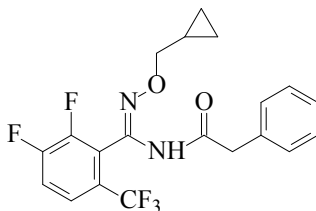


Флусульфамид

Высокой активностью против возбудителей болезней риса *Rhizoctonia solani*, *Rhizoctonia oryzae*, *Sclerotium fumigatum* и *Sclerotium oryzae-sativae* обладает **дикломезин** (монгард; ЛД<sub>50</sub> > 12 000 мг/кг, НР 0,16–0,48 кг/га).



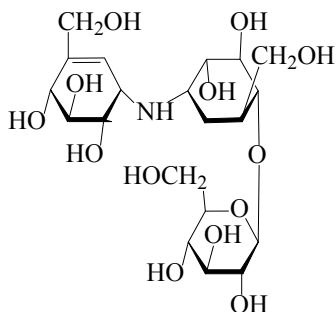
Дикломезин



Цифлуфенамид

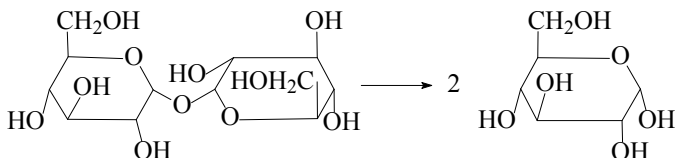
**Цифлуфенамид** (цифламид, вегас, панчо; ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг) — новый фунгицид для борьбы с мучнистой росой зерновых, огурца и земляники. Проявляет защитное и лечебное действие, обладает трансламинарной активностью, имеет высокое давление паров, но по растению перемещается плохо.

**Валидамицин** продуцируется актиномицетом *Streptomyces hygroscopicus* var. *limoneus* в виде смеси семи продуктов (валидамицины А–Г), из которых наиболее активен **валидамицин А**. Он используется против *Rhizoctonia solani* в дозах порядка 30 г/га на рисе, картофеле, овощах, хлопке и некоторых других растениях.



Валидамицин А

Хотя валидамицин отнесен FRAC к группе U, известно, что он ингибирует трегалазу — гидролитический фермент, расщепляющий трегалозу:

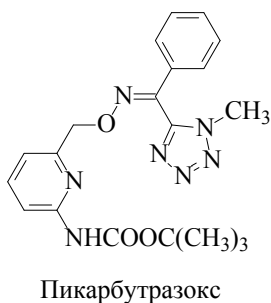
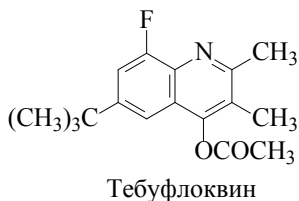


Трегалоza ( $\alpha$ -D-глюкопиранозил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид) используется грибом как запасной полисахарид. При нарушении ее гидролиза растущие гифы гриба не получают необходимой для питания глюкозы. Валидамицин не обладает системным действием и проявляет скорее фунгистатическую активность, поскольку не убивает гриб, а вызывает ненормальное ветвление гиф с последующим прекращением их роста. Как и другие аминогликозидные антибиотики, валидамицин нетоксичен ( $LD_{50} > 20\,000$  мг/кг) и не оказывает неблагоприятного действия на другие организмы и окружающую среду. Валидамицин продается под торговыми марками валидацин, валимун, солакол, мицин и вивадами.

**Тебуфлоквин** (трай) используется на рисе, сое, томатах, луке, чае для борьбы с ризоктониозом, серой гнилью, мучнистой росой, пятнистостью листьев, антракнозом. Считается, что он нарушает

процессы дыхания, связываясь с неизвестным сайтом в  $bc_1$ -цитохромоксидазном комплексе.

Новый фунгицид **пикарбутразокс** используется для защиты риса и зерновых.



## Биофунгициды

Кроме грибов, которые применяют в качестве биофунгицидов, описанных в разделе «Польза и вред грибов», для тех же целей используются некоторые бактерии. В Европе и Северной Америке ограничено применяется *Bacillus subtilis* для защиты растений от почвенных патогенов. Эта бактерия заселяет корневую систему растений, предотвращая ее поражение другими организмами. Она также выделяет антибиотик итурин, который подавляет прорастание спор. Ее культура продается под названиями кодьяк, квантум 4000 и систем 3. Компания AgraQuest выпустила фунгицидный штамм QST 713 *B. subtilis* под названием серинейд для листового применения.

*Pseudomonas cepacia*, висконсинский штамм, используется для обработки семян и саженцев для подавления широкого спектра грибов и нематод под торговыми названиями денай и интерцепт.

Разработано несколько препаратов, которые выпускают отечественные биофабрики станций защиты растений (табл. 16).

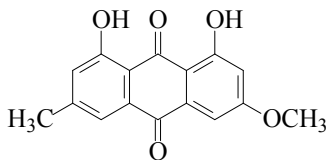
Развитие патогенных грибов подавляется также почвенными инфузориями, но эти простейшие пока не используются в защите растений.

Отечественные бактериальные препараты, применяемые для защиты растений от грибов [4]

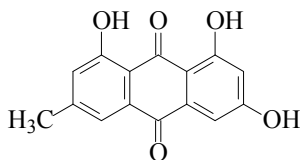
Название препарата	Бактерия — действующее начало	Применение
Планриз (ризоплан)	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , штамм AP-33	Против фузариоза, мучнистой росы, корневых гнилей, фитофтороза, бактериозов овощных, плодовых, ягодных культур
Псевдобактерин-2	<i>P. aureofaciens</i> , штамм BS-1393	Против гелиминтоспориозных, фузариозных, питиозных, ризоктониозных корневых гнилей на овощных культурах
Бактофит	<i>Bacillus subtilis</i> , штамм ИПМ 215	Против корневых гнилей томата
Алирин-Б	<i>B. subtilis</i> , штамм 10-ВИЗР	Против мучнистой росы, фитофтороза, фузариоза, пероноспороза, бактериоза овощных и цветочных культур
Гамаир	<i>B. subtilis</i> , штамм М-22-ВИЗР	Против бактериального рака и ряда грибов на томате
Алирин-С	<i>Streptomyces felleus</i> , штамм 8-ВИЗР	Против корневой гнили, мучнистой росы, аскохитоза, антракноза огурца

Для борьбы с грибными болезнями используются также растительные препараты. FRAC относит к классу F7 (деструкторы клеточной мембраны) экстракт чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*) и эфирные масла различных растений, например розмарина лекарственного (*Rosemarinus officinalis*) (**споран**), тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris*) (**промакс**), очищенные гидрофобные экстракты масла нима (*Azadirachta indica*) (**трилоджи**), хлопковое масло (*Gossypium hirsutum*) с экстрактом чеснока (*Allium sativum*) (соответственно 31% и 23% в препарате **GC-3**), масло хохобы (*Simmondsia californica*) (**е-пейз**).

Экстракт горца сахалинского (*Reynoutria sachalinensis*) (**милсана**, регалия) используется в Европе и США для подавления широкого спектра грибных и бактериальных болезней как в органическом, так и в обычном земледелии. Он особенно эффективен против мучнисторосяных грибов и применяется в теплицах и на декоративных культурах. Этот экстракт вызывает возникновение системной приобретенной устойчивости (СПУ, SAR) у растений. Главными активными элиситорами экстракта считаются **фисцион** и **эмодин**, известные антимикробными свойствами. Хотя, вероятно, основную роль играет фисцион, фотодинамическое соединение эмодин может также образовывать активные формы кислорода на солнечном свете, вызывая светозависимый окислительный стресс, что тоже приводит к появлению СПУ к патогенам.

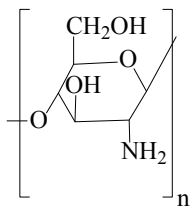


Фисцион

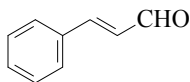


Эмодин

**Хитозан** (элекса, кейплекс; *HP* 0,5–2,5 кг/га для внесения в почву или опрыскивания, нетоксичен) — полимер  $\beta$ -D-глюкозамина — получают гидролитическим *N*-деацетилизацией хитина из наружных покровов крабов или креветок или гидролизом пекарских дрожжей. Он сам обладает фунгицидной активностью, но также вызывает СПУ растения-хозяина: стимулирует выработку фитоалексинов, ферментов хитиназ и хитозаназ, расщепляющих клеточную стенку грибов, лектинов (блокируют хитиназы гриба, из-за чего гриб теряет способность к нормальному онтогенезу), ингибирует протеиназы гриба, препятствуя процессу пищеварения, индуцирует образование в растении реакционных форм кислорода, ингибирует синтез РНК в клетках грибов, стимулирует развитие растений. Кроме того, на поверхности растений препарат образует газопроницаемую пленку, через которую не могут прорасти ростовые трубки мицелия. Пшеницу защищает от церкоспореллезной гнили корневой шейки так же эффективно, как беномил.



Хитозан



Коричный альдегид

**Коричный альдегид** (вертиго, циннакур), получаемый синтетически или из эфирного масла семян сенны туполистной (*Cassia obtusifolia*), по-видимому, ингибирует образование хитина или разрушает мембраны и используется в качестве фунгицида на различных культурах, а также репеллента от кошек и собак.

Белок **гарпин** (мессенджер; НР 0,005–0,028 кг/га) массой 40 кДа из 403 аминокислотных остатков, вырабатываемый патогенной бактерией *Erwinia amylovora*, которая вызывает бактериальный ожог яблони, также индуцирует СПУ у растений. Его производят при помощи ослабленного штамма кишечной палочки с геном *E. amylovora*. Гарпин используют для защиты растений от широкого спектра грибных, бактериальных и вирусных болезней, а также от нематод.

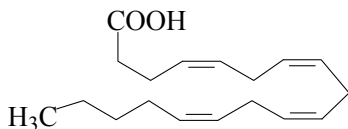
**Ламинарин**, запасной полисахарид ( $\beta$ -1,3-глюкан с  $\beta$ -1,6-связанными вставками) бурой водоросли ламинария пальчаторассеченная (*Laminaria digitata*) выпускается под названием иодус. Он проявляет свойства элиситора.

Экстракт растения маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata*) продается под названием **квел** и в тепличных условиях по активности сравним с синтетическими фунгицидами. В его состав входят многочисленные алкалоиды, но его действие может быть также связано с активацией СПУ.

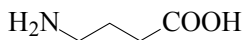
Вещество **BLAD** (Banda de Lupinus albus doce), получаемое из проростков люпина белого (*Lupinus albus*), представляет собой полипептид группы лектинов, образующийся при распаде запасного белка семян  $\beta$ -конглоутина. BLAD разрушает клеточные стенки гриба в течение нескольких часов, также влияет на мембранные переносчики ионов и обладает хелатирующими свойствами. Он производится в

виде препарата фрактур для защиты от мучнистой росы и серой гнили томатов, земляники и винограда и монилиального ожога цветов миндаля.

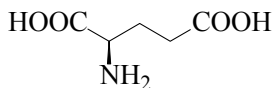
**Арахидоновая кислота** (эль-1) и ее этиловый эфир (**иммуноцитофит**) действуют как элиситоры. При концентрации  $10^{-8}$  М арахидоновая кислота снижает уровень стерина в растениях, из-за чего возникает длительная (2,5–3 месяца) неспецифическая устойчивость к различным патогенам и специфическая устойчивость к стеринзависимым оомицетам. В концентрации  $10^{-4}$  М это соединение вызывает краткосрочное повышение иммунитета, связанное с выработкой фитоалексинов. Эль-1 и иммуноцитофит используются на овощных и ягодных культурах для защиты от грибных и бактериальных болезней при НР 0,003–10 г/га.



Арахидоновая кислота



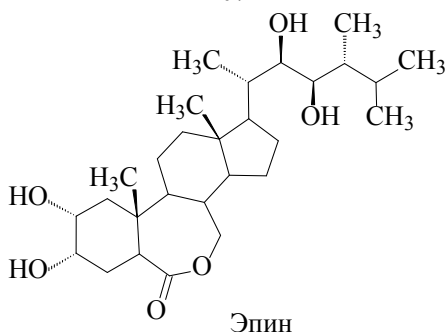
γ-Аминомасляная кислота



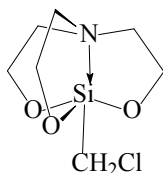
L-Глутаминовая кислота

Препарат **аукси-гро** представляет собой смесь 29,2% **γ-аминомасляной кислоты** и 36,5% **L-глутаминовой кислоты** и используется для защиты от мучнистой росы овощных, плодовых культур, винограда, декоративных растений. Он не относится в общепринятом понимании к удобрениям, фунгицидам или регуляторам роста растений, поэтому для описания его биологической функции предложен термин «метаболический праймер растений».

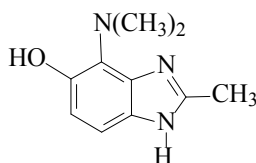
Стереоизомер природного гормона растений — брассинолида — **эпин** ( $LD_{50} > 2000$  мг/кг, НР 1–100 мг/га) применяют для повышения устойчивости к болезням и стимуляции роста различных культур.



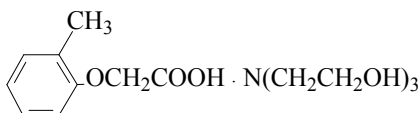
В России зарегистрировано несколько отечественных препаратов, повышающих устойчивость растений к болезням. Однако нет полной уверенности в их действительной эффективности и проведении достаточного количества исследований. Среди них **мивал** используется для стимуляции иммунитета томата в дозах 4–8 г/га. Для повышения устойчивости огурца к пероноспорозу в теплицах и открытом грунте применяют замачивание семян в растворе препарата **амбиол** (НР 0,01 г/кг). **Крезацин** применяется для увеличения устойчивости к болезням и повышения урожайности огурца, томата и винограда в дозе 15 г/га.



Мивал



Амбиол



Крезацин



**Гуминовые кислоты** образуются при разложении (гумификации) растительных остатков при помощи микроорганизмов и представляют собой сложную смесь полимерных органических кислот. Они входят в состав почв (до 10%), торфа (25–50%), бурых углей (45–60%), окисленных каменных углей (до 60%), откуда их извлекают разбавленными растворами щелочей. Гуматы натрия и калия стимулируют рост растений, подавляют развитие грибов, образование конидий и прорастание спор, в высокой концентрации фунгицидны. Их используют для опрыскивания растений (0,2–0,3 кг/га) и внесения в почву (2–3 кг/га).

## **Органическое сельское хозяйство**

Органическое сельское хозяйство — это широкий термин, под которым понимают систему как официально утвержденных, так и частных приемов, объединенных отказом от синтетических удобрений и современных средств защиты растений. Движение органического фермерства, зародившееся в 1920-х гг., стало приобретать все большую популярность с 1980-х гг. с созданием Международной федерации движений за органическое сельское хозяйство (IFOAM). В Европе с 1986 по 1996 г. число площадей, занятых под органическое земледелие увеличилось с 0,12 до более 1,3 млн га, заняв в Германии 1,6%, в Австрии — 7,6% сельскохозяйственных земель. Фермерам многих европейских стран оказывается государственная финансовая поддержка для перехода на органическое земледелие.

Однако, несмотря на широкую рекламу, которая сопровождает органическое земледелие, продажи органической продукции остаются незначительными. В 1991 г. они составляли от 1–5% всего сельскохозяйственного производства с тенденцией к росту до 10%. Причины этого точно неизвестны, но предполагается, что они могут включать высокую цену продукции (в том числе искусственно завышенную) из-за больших трудозатрат и нестабильной урожайности, непрезентабельный внешний вид овощей и фруктов, конфликт интересов розничных продавцов традиционной продукции и нишевого рынка.

Органическое земледелие опирается на мнимое представление, что натурально произведенная пища более полезная и здоровая, име-

ет более высокое качество и получается щадящими для окружающей среды способами.

При этом некоторые грибы в природе естественным образом производят микотоксины, которые могут быть высокотоксичными, канцерогенными или тератогенными. Они совсем нередки и способны контаминировать широкий диапазон культур, включая зерновые, бобовые, фрукты и овощи, встречаться в мясе и молоке. Вспышки афлатоксикозов не раз приводили к гибели десятков людей и тысяч животных; в 1960 г. от корма, содержащего зараженный арахис, в Великобритании погибло 100 000 индюшек. Патулин, вырабатываемый *Penicillium expansum* — обычным грибом, отвечающим за гниение фруктов, вызывает острые и хронические отравления животных и считается частым контаминантом фруктовых соков и напитков. *Claviceps purpurea* поражает зерновые культуры. Употребление в пищу зараженного зерна, в частности риса, который особенно чувствителен к инфекции, вызывает внутренние кровотечения, выкидыши и приводит к смерти. Уже упоминалось о том, что эпидемии эрготизма в Европе в Средневековье были широко распространены и приводили к гибели тысяч людей. Поэтому нельзя не учитывать важную роль фунгицидов в профилактике микотоксикозов. В последние годы в Европе начался новый рост заболеваемости эрготизмом, и можно делать догадки, связано ли это с прекращением использования фунгицидов в определенном секторе производства зерновых, в частности органического риса.

Однако следует заметить, что использование фунгицидов не всегда приводит к прекращению токсинообразования, как было показано в исследованиях фузариозов зерновых. *Fusarium* образует несколько микотоксинов, опасных для людей и животных. При полном искоренении гриба, безусловно, образование микотоксинов прекращается, но обработка инфицированного зерна может даже усиливать накопление того или другого токсина в зависимости от использованного вещества и его дозировки.

Помимо того, что патогенные грибы выделяют токсины, растения также откликаются на инвазию выработкой собственных ядовитых защитных веществ. Строение большинства из этих соединений неизвестно, но, например, содержание гликоалкалоидов в картофеле может повышаться до 500 мг/кг, что наложило бы запрет на его про-

дажу, если к соланину применялись бы нормы законодательства об остатках пестицидов.

Существует и ряд противоречий в рекомендациях по использованию средств защиты растений, когда вместо безопасных синтетических веществ предлагаются высокотоксичные, хотя и природные соединения. В качестве фунгицидов разрешено использовать соли меди, полисульфиды кальция и серу, и эти вещества не лишены недостатков. Помимо токсичности для человека, растений и животных, медь может необратимо загрязнять почву.

Рекламная кампания, сопровождающая органическое земледелие, разъясняет, что это грамотный и передовой опыт ведения сельского хозяйства. На самом деле, большинство методов сельского хозяйства, используемых в мире, больше похожи на органическое земледелие, чем на высокотехнологичные системы, и в прошлом органическое земледелие было единственным способом производства пищи.

Органическому земледелию свойственна нестабильная урожайность, оно чревато внезапной потерей урожая и, в критической ситуации, голодом. Всего полтора века назад европейское сельское хозяйство пострадало от панфитотии фитофтороза, изменившей ход истории, и ей нечего было противопоставить. В 1970 г. эпидемия южного гельминтоспориоза кукурузы (*Helminthosporium maydis*) в США привела к потере 20 млн т зерна, это 20–30% урожая; потери были оценены в 1 млрд долларов (более 6 млрд в современных ценах). С 1920-х по 1950-е гг. «панамская болезнь», вызываемая *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense*, уничтожила самый популярный до того времени экспортный сорт банана Гро-Мишель. Сейчас он сохранился только на небольших изолированных островах в Тихом океане. Это привело к вырубке миллионов гектаров тропических лесов и плантаций масличной пальмы для освоения новых территорий, свободных от паразита. Со временем этот сорт смогли заменить устойчивым к известному штамму культиваром Кэвендиш, но в наши дни ему тоже грозит исчезновение из-за нового штамма *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense* tropical race 4 (TR4, «тропическая раса 4»). В конце XIX в. в Шри-Ланке производство кофе сократилось на 75% из-за кофейной листовой ржавчины (*Hemileia vastatrix*), а в 2012 г. эпидемия этой болезни охватила Центральную Америку.

Органическое земледелие не ново, поэтому потенциальные опасности, связанные с ним, все так же сохраняются. В целом орга-

нические методы просто не могут обеспечить то количество и качество продукции, которое требуется современному обществу. По словам Р. Оливера и Дж. Хьюитта, «органическое земледелие представляет собой не более чем второстепенную часть общего сельскохозяйственного производства и должно таким оставаться, если мы не хотим повторения катастрофических бедствий, о которых, по крайней мере, в Европе, похоже, уже забыли».

## Часть 3

# МЕДИЦИНСКИЕ ФУНГИЦИДЫ

### Грибы — возбудители болезней человека

Грибы преимущественно развиваются на растениях, находясь с ними в симбиозе, паразитируя или питаясь их останками. В животном мире эта экологическая ниша занята в основном бактериями. Однако существуют немногочисленная группа грибов, способных паразитировать на животных и человеке. Патогенными для человека считаются около 150 видов, около 350 видов — условно патогенны, из них только 20 видов вызывают более 99% заболеваний микогенной природы. Перечислим основные группы возбудителей микозов человека.

**Дерматофиты.** Дерматофитами (правильнее — дерматомицетами) называют грибы родов *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*, которые вызывают заболевания кожи, волос и ногтей, объединяемые общими названиями «стригущий лишай» и «парша». Дерматофиты питаются белком кератином, чего не могут делать другие грибы. Лечение дерматофитий ногтей может быть довольно долгим из-за того, что гриб прорастает внутрь ногтевой пластины. Медицинские препараты предотвращают развитие гриба во вновь отрастающей ткани, но не могут проникнуть в уже выросший ноготь, пораженный грибом. Поэтому использовать лекарственные средства приходится до тех пор, пока ноготь не сменится целиком. Это занимает несколько месяцев, и не все пациенты согласны на столь длительное лечение.

**Дрожжи.** Дрожжи обычно растут в виде отдельных овальных клеток и размножаются почкованием, но способны также образовывать и гифы. Очаги роста грибов могут содержать как дрожжевидную, так и гифальную формы роста.

Наиболее обычный возбудитель дрожжевых инфекций — гриб *Candida albicans*, который иногда встречается среди нормальной микрофлоры слизистых оболочек глотки и ротовой полости, желу-

дочно-кишечного тракта и влагалища. Заболевание, называемое молочницей, может возникнуть при подавлении бактерий нормальной микрофлоры, например при антибиотикотерапии бактериальных инфекций или при изменении условий ее роста, связанном с гормональными флуктуациями, что случается, например, при беременности. *C. albicans* может поражать кожу и ногти, но такие случаи встречаются редко. У людей со здоровой иммунной системой кандидозы ограничиваются поверхностным поражением кожи и слизистых оболочек. Однако у иммунодефицитных пациентов, в особенности у больных СПИДом, *C. albicans* поражает самые разные органы, что угрожает жизни. Все чаще вызывают болезни другие виды *Candida*, например, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. glabrata*, которые менее чувствительны к лекарственным препаратам, чем *C. albicans*.

*Cryptococcus neoformans* встречается в помете птиц, в частности голубей. У людей со здоровой иммунной системой вдыхание пыли, содержащей споры этого гриба, может привести к быстро проходящему легочному заболеванию, которое ошибочно принимают за простуду и не обращаются за медицинской помощью. Напротив, у больных с ослабленным иммунитетом этот гриб может переноситься из легких в другие внутренние органы, в том числе в головной мозг. Криптококковые менингиты при отсутствии лечения обычно летальны.

**Термически диморфные грибы.** Термически диморфные грибы — это сапротрофы, которые при комнатной температуре растут в гифальной форме, а в человеческом организме при 37°C образуют почкующиеся дрожжевидные клетки. Наиболее часто вызывают болезни *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*. Заражение происходит при вдыхании пыли, содержащей споры грибов. Эти грибы в основном поражают легкие, но заболевание быстро проходит и не требует лечения. Известны, однако, случаи тяжелых легочных поражений, иногда грибы проникают во внутренние органы; системные инфекции часто летальны. В отличие от большинства патогенных грибов, являющихся космополитами, *B. dermatitidis* встречается только на юге США, *P. brasiliensis* — эндемик Южной Америки, *C. immitis* распространен в Центральной Америке.

**«Плесневые» грибы.** Различные виды *Aspergillus* — космополиты и поистине вездесущи. Болезни наиболее часто вызывают *A. fumigatus*, *A. niger* и *A. flavus*. Эти грибы очень редко поражают

людей с нормальной иммунной системой, но опасны для больных с ослабленным иммунитетом. Вдыхание — наиболее обычный способ заражения этими грибами, также инфекция может проникать через раны, ожоги и медицинские инструменты. Аспергиллез — типичная госпитальная инфекция у больных лейкемией и пациентов с трансплантированными органами или костным мозгом. Аспергиллез легких поддается излечению, но при системных формах заболевания смертность достигает 45–100%.

Мукормикозами (зигомикозами) называют болезни, вызываемые «головчатыми плеснями» из родов *Mucor*, *Rhizopus* и *Absidia*. Эти почвенные грибы безобидны для людей с нормальным иммунитетом, но очень опасны для иммунодефицитных больных. Мукормикозы развиваются стремительно и часто смертельны. У пациентов с тяжелыми формами заболевания эти грибы прорастают из придаточных носовых пазух в окружающие ткани так быстро, что за 4–10 дней достигают мозга.

Некоторые из возбудителей болезней человека перечислены в таблице 17.

В последние годы микозы человека распространились значительно шире, чем прежде, возросло также число редких и глубоких микозов, в том числе вызываемых грибами, не считавшимися ранее патогенными. Росту заболеваемости способствуют СПИД и применение иммуносупрессантов, не встречавшиеся раньше. К предрасполагающим факторам микозов относят: ВИЧ-инфицирование, рак, туберкулез, диабет, алкоголизм, беременность, иммуносупрессорную терапию, использование антибиотиков.

Таблица 17

Возбудители микозов человека [17]

Телеоморфа (в скобках — анаморфа) возбудителя	Сапробный резервуар	Способ заражения	Болезнь
Basidiomycetes (Deuteromycetes)			
<i>Filobasidiella neoformans</i> ( <i>Cryptococcus neoformans</i> )	Почва, помет птиц и летучих мышей	Вдыхание	Криптококкоз

Телеоморфа (в скобках — анаморфа) возбудителя	Сапробный резервуар	Способ заражения	Болезнь
Ascomycetes (Deuteromycetes)			
<i>Ceratocystis stenoceras</i> ( <i>Sporothrix schenckii</i> )	Почва, шипы растений	Инокуляция под кожу	Споротрихоз
Различные Eurotiales ( <i>Aspergillus fumigatus</i> , другие виды <i>Aspergillus</i> и <i>Penicillium</i> )	Самые обычные грибы с широкой экологической амплитудой	Инокуляция, вдыхание	Аспергиллез (включая аспергиллому), пенициллез
<i>Arthroderma</i> spp. ( <i>Trichophyton</i> spp.), <i>Nannizzia</i> spp. ( <i>Microsporum</i> spp.)	Почва, животные, человек	Через инфицированные кожные чешуйки или волосы	Дерматофитии (трихофитии, микроспории)
<i>Ajellomyces dermatitidis</i> ( <i>Blastomyces dermatitidis</i> )	Почва (?), части растений (?)	Вдыхание	Бластомикоз
( <i>Coccidioides immitis</i> )	Почва пустынь, остатки растений (?)	Вдыхание	Кокцидиоидоз
( <i>Candida albicans</i> и другие виды <i>Candida</i> )	Животные, человек	Эндогенно	Кандидоз
( <i>Malassezia furfur</i> )	Человек	Чешуйки кожи	Разноцветный (отрубевидный) лишай
Zigomycetes			
Различные Mucorales	Самые обычные грибы с широкой экологической амплитудой	Вдыхание	Мукормикоз (зигомикоз)



Одной из главных проблем в лечении грибной инфекции является трудность ее диагностики. Признаки микозов неспецифичны, весьма разнообразны и зависят от очага, глубины поражения и сопутствующих заболеваний. В зависимости от пораженного органа возникают симптомы пневмонии, эндокардита, менингита и т. п. Поэтому диагноз ставится на основе всей клинической картины, необходимо выделение гриба и определение его в чистой культуре. Даже при полном проведении всех диагностических мероприятий микогенную природу заболевания часто удается выявить только при аутопсии.

До сравнительно недавнего времени методы лечения микозов заключались в применении препаратов отшелушивающего действия (салициловая кислота, серная, дегтярная мази), удалении пораженных волос (в том числе при помощи препаратов таллия), рентгенотерапии, хирургическом вмешательстве. Тогда как системные антибактериальные средства имеют широкий ассортимент и применяются давно (сальварсан с 1912 г., красный стрептоцид с 1935 г., пенициллин с 1940 г.), аналогичные антифунгальные препараты появились гораздо позже (гризеофульвин, нистатин, амфотерицин В — в 1960-х гг.), и только в последнее время их спектр расширяется. Отчасти это связано с тем, что в прошлом грибные болезни человека редко представляли угрозу для жизни и чаще всего проявлялись в виде поверхностных микозов кожи и слизистых оболочек. В настоящее время растет число людей со сниженным иммунитетом (после химиотерапии рака, трансплантации органов, ВИЧ-инфицированные), для которых грибы представляют серьезную опасность. С этим связана необходимость в разработке новых высокоэффективных антифунгальных препаратов.

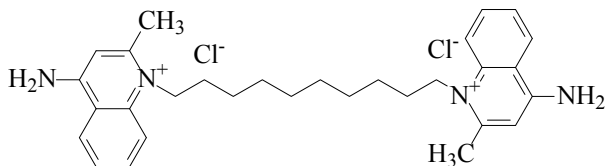
Несмотря на значительные успехи в химиотерапии грибных заболеваний, достигнутые к настоящему времени, лечение не всегда оказывается результативным; имеет значение относительно быстрое развитие резистентности грибов к используемым соединениям.

## **Препараты неспецифического действия**

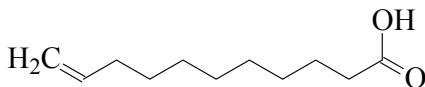
Неспецифически действующие препараты не обладают селективной активностью в отношении грибов, а проявляют общие антисептические свойства. Они обладают фунгицидной или фунгистатической активностью, обычно более низкой, чем у селективных сис-

темных препаратов. Их применяют наружно в виде растворов и мазей против поверхностных микозов кожи и слизистых оболочек.

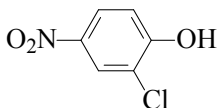
К таким соединениям относятся **декамин**, **ундециленовая кислота**, **4-нитро-2-хлорфенол** (в составе препарата нитрофунгин), **октатион**, красители вроде **бриллиантового зеленого** и **метиленового синего**, **йодная настойка**, **салициловая кислота**, **салициламид** и другие. Действие этих веществ направлено преимущественно на нарушение функций клеточных мембран; салициловая кислота и салициламид оказывают отшелушивающее действие на кожу, вследствие чего участки, пораженные грибом, удаляются механически. Несмотря на появление новых препаратов специфического действия, эти соединения не потеряли своего значения и используются в дополнение к системным противогрибковым средствам.



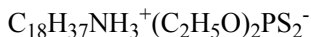
Декамин



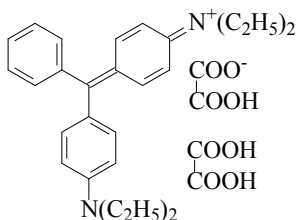
Ундециленовая кислота



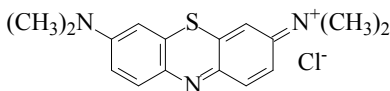
4-Нитро-2-хлорфенол



Октатион



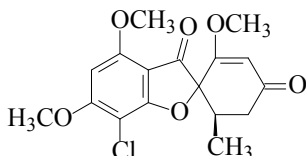
Бриллиантовый зеленый



Метиленовый синий

## Гризеофульвин

**Гризеофульвин** (Griseofulvinum) получают культивированием грибов *Penicillium griseofulvum* (*P. patulum*), в нашей стране — *P. nigricans*, который не образует токсичного патулина.



Гризеофульвин

Его используют местно в виде линимента или принимают внутрь в виде таблеток или суспензии. Он подавляет рост *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp. уже в концентрациях порядка 0,14–0,46 мкг/мл, поэтому широко используется при лечении дерматофитий, в особенности обширных. При других грибковых инфекциях малоэффективен.

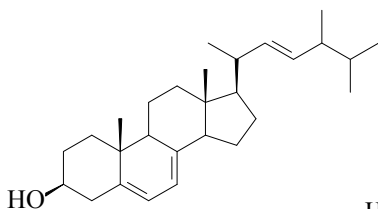
Механизм действия гризеофульвина связан с нарушением им клеточного деления из-за связывания с тубулином и синтеза РНК, при этом повреждается мембрана и клеточная стенка как следствие неизвестного первичного действия на нуклеиновые кислоты.

Гризеофульвин проявляет также высокую активность в отношении возбудителей болезней растений, прежде всего *Botrytis*, ржавчины, мучнистой росы, но не подавляет зигомицеты и оомицеты.

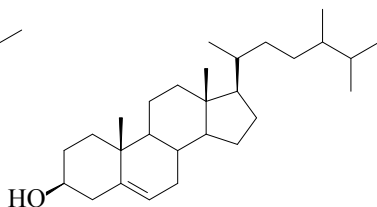
В сельском хозяйстве широкого применения не получил из-за заметной фитотоксичности.

### Полиеновые антибиотики

К этой группе соединений относят антибиотики, продуцируемые актиномицетами, среди которых применение нашли нистатин, амфотерицин В, натамицин и отечественные препараты леворин и микогептин. Эти соединения образуют комплексы с эргостерином клеточной мембраны гриба, из-за чего мембраны изменяют свои свойства и становятся проницаемыми для ионов и небольших органических молекул. Полиеновые антибиотики имеют значительно большее сродство к эргостерину грибной мембраны, несмотря на небольшие отличия его молекулы от холестерина мембран млекопитающих. В этих соединениях разнятся боковые цепи, и система колец эргостерина немного более плоская, чем у холестерина из-за дополнительной двойной связи в кольце В:



Эргостерин

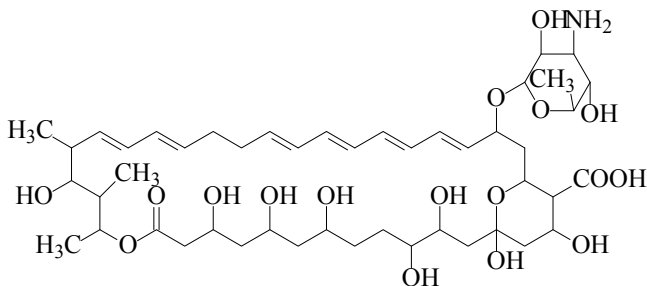


Холестерин

Молекулы полиенов способны внедряться поодиночке в эргостеринсодержащие мембраны, но для проникновения в холестеринсодержащие мембраны необходимо образование полиеновых мицелл. В последнем случае несколько молекул антибиотика собираются черепицеобразно в полые трубки, которые пронизывают мембрану. При этом полиеновой стороной молекулы обращены к гидрофобной мембране, полиольной — внутрь канала, остаток сахара остается на поверхности клетки. Через образовавшиеся отверстия происходит утечка содержимого плазмы, что приводит к гибели клетки. Сродство полиенов к эргостерину грибов значительно выше, чем к холестерину клеток млеко-

питающих, и этим обусловлена возможность их применения у человека. Полиены имеют широкий спектр фунгицидной активности.

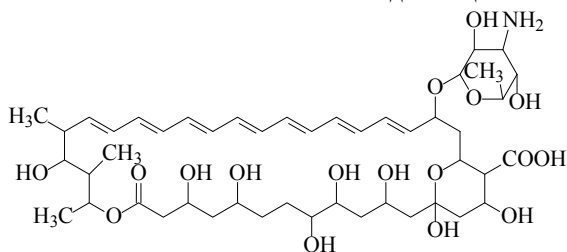
**Нистатин** (Nystatin) выделен из *Streptomyces noursei* в 1949 г., в медицинской практике применяется с 1951 г. Название препарата происходит от аббревиатуры N. Y. State (штат Нью-Йорк). Нистатин плохо всасывается при приеме через рот, поэтому его применение ограничено местной терапией кандидозов ротовой полости, пищевода, неинвазивной инфекцией кишечника и кожи. Он используется также для профилактики кандидозов при лечении антибиотиками. Липосомальная форма нистатина (ниотран) для внутривенного применения эффективна при инвазивном кандидозе и аспергиллезе, в том числе и против тех дрожжей, которые устойчивы к флуконазолу и амфотерицину В.



Нистатин

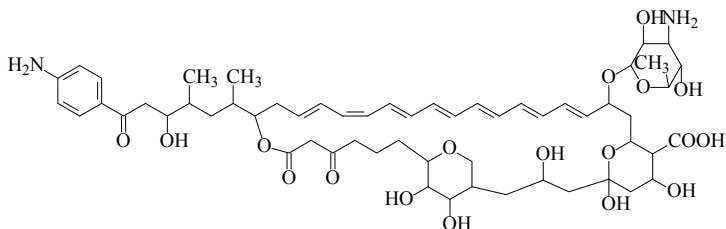
**Амфотерицин В** (Amphotericin B) выделен в 1953 г. из *Streptomyces nodosus*. Обладает активностью против широкого спектра грибов, но *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. часто оказываются устойчивыми к нему. Из желудочно-кишечного тракта амфотерицин В практически не всасывается. Несмотря на высокую токсичность амфотерицина, его внутривенное введение остается основной терапией при глубоких микозах: бластомикозе, кокцидиоидомикозе, гистоплазмозе, фузариозе, криптококковых менингитах, кандидозе, всех формах инвазивного аспергиллеза и мукормикоза. Нефротоксичность амфотерицина В связывают с его высоким сродством к холестерину клеточных мембран человека. Для уменьшения токсического действия амфотерицина В разработаны его липидный комплекс (абелсет), коллоидная дисперсия с холестерилсульфатом (амфотек, амфоцил) и ли-

посомальная форма (амбизом). Причина снижения токсичности амфотерицина в таких комплексах понятна не до конца.

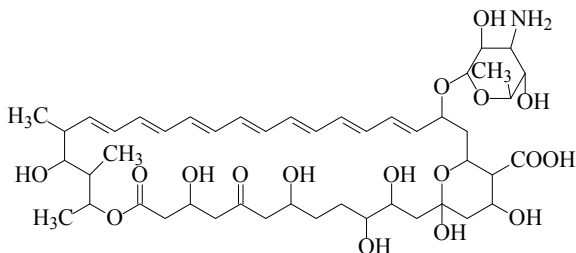


Амфотерицин В

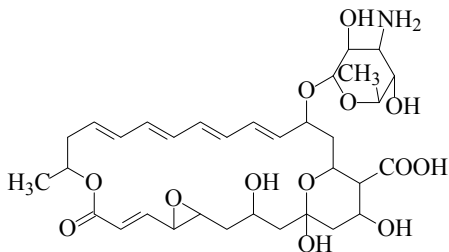
**Леворин** (Levorinum) выделен в 1956 г. из *Actinomyces levoris*, **микогептин** (Mycuheptinum) — в 1965 г. из *Streptovercillium mycoheptinicum* отечественными исследователями. Леворин используется преимущественно при лечении кандидозов, микогептин имеет более широкое применение и эффективен в отношении возбудителей глубоких системных микозов, в том числе гистоплазмоза, кокцидиоидоза, криптококкоза, аспергиллеза.



Леворин



Микогептин

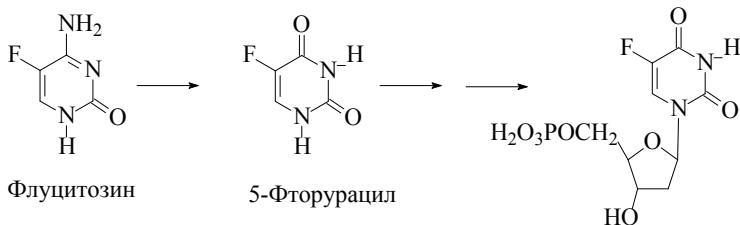


Натамицин

Для лечения микозов кожи и слизистых оболочек используется также **натамицин** (Natamycine, пимарицин), синтезируемый актиномицетами *Streptomyces natalensis* и *S. chattanoogaensis*. Он практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ранее натамицин использовался для защиты растений.

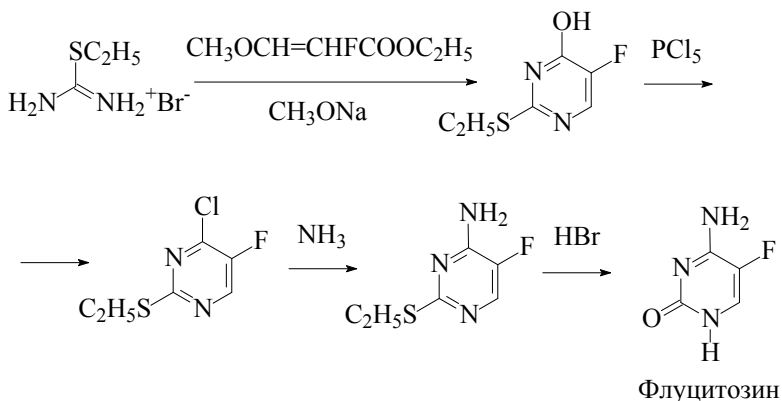
## Флуцитозин

**Флуцитозин** (Flucytosine, 5-фторцитозин, анкоцил, анкобон) был синтезирован в 1957 г. для лечения лейкемии, но из-за отсутствия цитотоксичности его не использовали для этой цели. Позднее были обнаружены его фунгицидные свойства. Механизм действия обусловлен превращением флуцитозина в **5-фторурацил** под действием грибной цитидиндезаминазы. Этот процесс не протекает в клетках млекопитающих из-за отсутствия в них такого фермента. Затем 5-фторурацил превращается в истинно токсичное для гриба вещество — 5-фтордезоксисуридинмонофосфат, который ингибирует тимидин-синтазу, чем подавляет синтез РНК и белка:



Флуцитозин применялся для лечения кандидозного эндофталмита и менингита, криптококкового менингита и инвазивного аспергиллеза, обычно в комбинации с амфотерицином В. Из-за быстрого возникновения резистентности возбудителей и слабой активности при монотерапии в настоящее время флуцитозин практически не применяется.

Его получают взаимодействием *S*-этилизотиоуронийбромида с этил-3-метокси-2-фторакрилатом, гидроксигруппу в полученном пиримидине замещают на галоген, а последний — на аминогруппу — и проводят гидролиз:

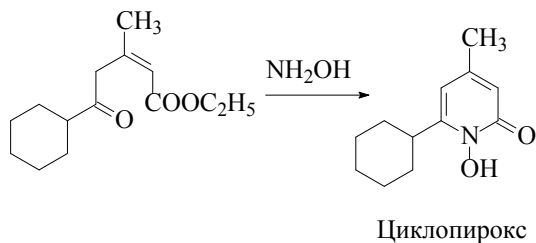


## Циклопирокс

**Циклопирокс** в виде этаноламинной соли (Ciclopirox olamine, батрафен, лопрокс (Hoechst, Marion, Roussel)) используется для местного лечения микозов кожи и ногтей. Механизм его действия основан на подавлении трансмембранного транспорта ионов калия, фосфатов и аминокислот.

Его получают из этил-5-циклогексил-3-метил-5-оксопентеноата с гидрохлоридом гидроксилamina; затем полученный циклопирокс переводят в этаноламинную соль:





## Азолы

Азолы, используемые в медицине, ингибируют С14-деметилазу грибов и по структуре близки к соединениям, используемым в защите растений. В результате их действия не образуется эргостерин, важный компонент клеточной мембраны грибов. Из-за этого изменяется проницаемость мембраны и нарушается работа мембранных белков, что в конечном итоге ведет к гибели грибной клетки. В биосинтезе мембранного стерина млекопитающих — холестерина — также принимает участие С14-деметилаза, но азолы имеют большее сродство к ферменту грибов, чем к ферменту человека. Так, концентрация кетоконазола, вызывающая 50%-е ингибирование деметилазы ( $IC_{50}$ ), для *C. albicans* составляет  $10^{-9}$  М, а для человека — порядка  $10^{-6}$  М.

Азолы имеют широкий спектр действия, однако обычно малоактивны в отношении *Candida glabrata*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и зигомикетов. Эффективность действия некоторых азолов против различных грибов показана в таблице 18.

Таблица 18

Спектр фунгицидной активности азолов

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>C. krusei</i>	+	++	+
<i>C. glabrata</i>	+	++	+
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus</i> spp.	0	+++	0
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++
<i>Penicillium marneffei</i>	+	++++	+

Обозначения: ++++ — ярко выраженное действие; +++ — выраженное действие; ++ — заметное действие; + — слабое действие; 0 — отсутствие активности.

Исторически первыми среди азолов появились **клотримазол** и **миконазол**, открытые в 1969 г. Они плохо абсорбируются при приеме через рот и используются для местного лечения орального и вагинального кандидоза и кожных микозов. Ранее выпускался препарат миконазола для внутривенного применения (дактарин), но его действие было признано не вполне оптимальным. **Кетоконазол** был открыт в 1978 г. и оказался первым синтетическим противогрибковым препаратом с системной активностью. Он обладает хорошей всасываемостью при пероральном приеме и низкой токсичностью, однако может вызывать нарушение функций печени и половых желез (снижает уровень тестостерона). Он используется в виде таблеток, крема и добавляется в шампуни для борьбы с перхотью. Замещенные имидазолы, применяемые для лечения грибных инфекций в настоящее время, приведены в таблице 19. Все препараты, приведенные в таб-

лице, используются в виде 1–2%-ных мазей и кремов для лечения микозов кожи и ногтей.

Позднее вошли в практику триазолы 1-го поколения, такие как флуконазол и итраконазол, обычно более эффективные, чем имидазолы. **Флуконазол** был открыт в 1981 г. Сейчас это один из наиболее эффективных системных препаратов для лечения кандидозов, в особенности у больных с ВИЧ-инфекцией и раком. **Итраконазол**, открытый в 1986 г., активен в том числе против *Aspergillus* spp.

В последнее десятилетие растет число штаммов *Candida* spp., устойчивых к флуконазолу. Поэтому были разработаны новые препараты, так называемые триазолы 2-го поколения — **позаконазол**, **во-риконазол** и **равуконазол**. По уровню активности и спектру действия эти соединения превосходят известные азольные препараты, причем в отношении некоторых резистентных штаммов — в десятки раз.

В последнее время все чаще встречаются штаммы *Aspergillus fumigatus*, устойчивые к азолам. Поскольку этот грибок не спороносит в человеческом организме, он не передается при контакте с больным, а возникновение устойчивости не связано с использованием лекарств. Заражение у людей с иммунной недостаточностью происходит дикими штаммами, которые могли выработать резистентность в природе при воздействии сельскохозяйственных азольных фунгицидов.

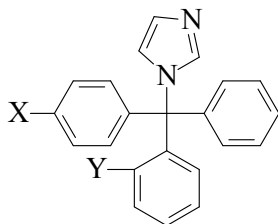
Триазолы, используемые для лечения грибных инфекций, приведены в таблице 20.

Таблица 19

Лекарственные препараты группы имидазолов

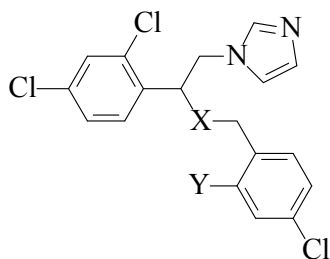
Название	Торговые названия	Производитель
Клотримазол (Clotrimazole)	Лотримин, Мицелекс	Schering, Bayer
Флутримазол (Flutrimazole)	Мицетал	J.Uriach & CIA, SA
Миконазол (Miconazole)	Микатин, Монистат	McNeil
Эконазол (Econazole)	Спектазол	Ortho Dermatological
Сулконазол (Sulconazole)	Экселдерм, Сулко-син	Westwood Squibb
Фентиконазол (Fenticonazole)	Ломексин	Effic
Изоконазол (Isoconazole)	Травоген	Schering

Название	Торговые названия	Производитель
Сертаконазол (Sertaconazole)	Моназол, Залаин	Theramex
Тиоконазол (Tioconazole)	Вагистат-1	Bristol-Myers Squibb
Кетоконазол (Ketoconazole)	Низорал	Janssen Pharmaceuticals
Бифоназол (Bifonazole)	Микоспор, амикор	Bayer, Merck
Бутоконазол (Butoconazole)	Фемстат	Bayer
Оксиконазол (Oxiconazole)	Оксистат	Glaxo Wellcome
Кроконазол (Croconazole)	Пилцин	S. S. Seiyaku
Нетиконазол (Neticonazole)	Атолант	S. S. Seiyaku
Ланоконазол (Lanoconazole)	Астат	Maruho, Iwaki Seiyaku
Омоконазол (Omoconazole)	Фонгамил, Фонгарекс	Sanofi Pharma
Хлормидазол (Chlormidazole)	Пилфунгицид	Allemagne



Клотримазол (X=H, Y=Cl)

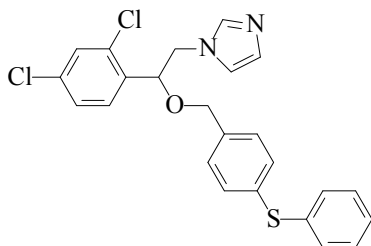
Флуотримазол (X=Y=F)



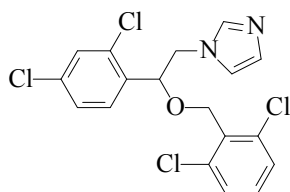
Миконазол (X=O, Y=Cl)

Эконазол (X=O, Y=H)

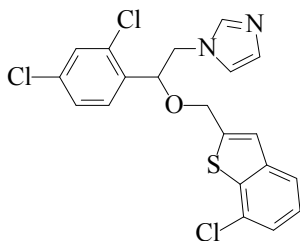
Сулконазол (X=S, Y=H)



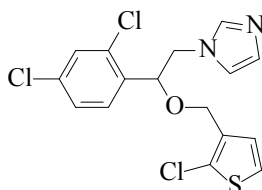
Фентиконазол



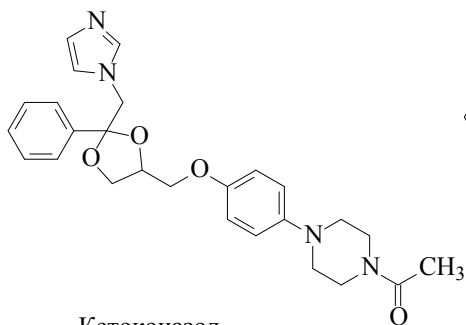
Изоконазол



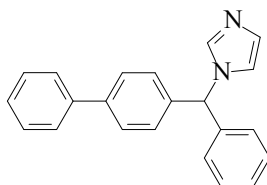
Сертаконазол



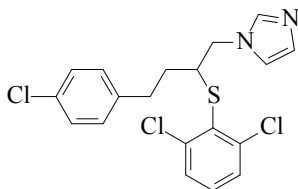
Тиоконазол



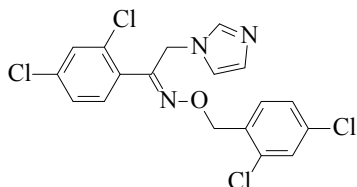
Кетоконазол



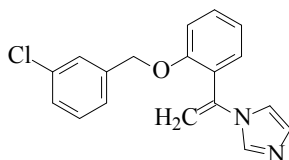
Бифоназол



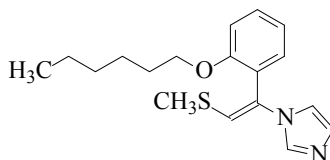
Бутконазол



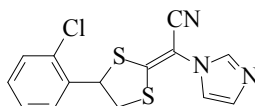
Оксиконазол



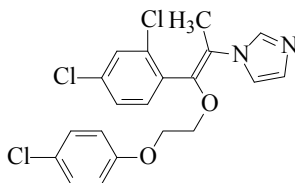
Кроконазол



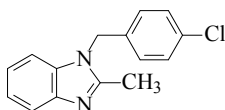
Нетиконазол



Ланоконазол



Омоконазол



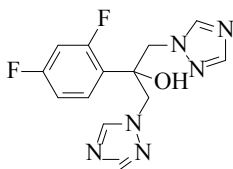
Хлормидазол

Таблица 20

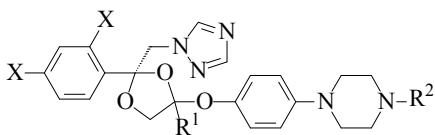
Лекарственные препараты группы триазола

Название	Торговое название	Производитель
Флуконазол (Fluconazole)	Дифлюкан	Pfizer Pharmaceuticals
Итраконазол (Itraconazole)	Споранокс	Pfizer Pharmaceuticals

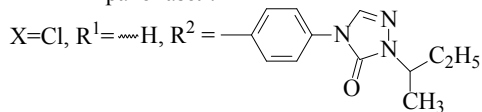
Название	Торговое название	Производитель
Саперконазол (Saperconazole)		Janssen
Терконазол (Terconazole)	Теразол	McNeil
Позаконазол (Posaconazole)	Ноксафил, позанол	Schering-Plough
Вориконазол (Voriconazole)	Вфенд	Pfizer Pharmaceuticals
Равуконазол (Ravuconazole)		Bristol-Myers Squibb
Генаконазол (Genakonazole)		Schering-Plough
Албаконазол (Albaconazole)		Actavis
Изавуконазол (Isavuconazole)		Basilea Pharmaceutica



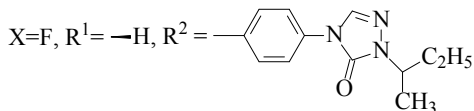
Флуконазол



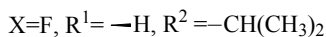
Итраконазол:



Саперконазол:



Терконазол:



C[C@H](c1ccc(F)c(F)c1)[C@@H](O)c2ncnc3c2ncn3C[C@H]1CN2C=NC=N[C@@H]2[C@H](C1)c3cc(F)c(F)cc3[C@@H]1c4cc(C#N)ccc4n5c(s4)ncn5CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C[C@H](C)C[C@@H](C)C3=CC=C(F)C=C3F)OC[C@H](C1=CC=C(C=C1)N2C=NC=C(C2)C(=O)N3C(=CC(=C3)F)C(F)=C)C4=CC=CC=C4N5C=NC=N5CNCC(=O)OCc1cccnc1N(C)C(=O)OC(C)N2C=CN=C[N+]2([Cl-])C[C@H](O)c3cc(F)ccc3F[C@@H](C)c4sc(Cc5ccc(C#N)cc5)n4

Изавуконазол

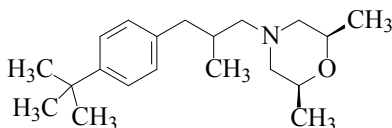
## Изавуконазол



Азолы ингибируют цитохром Р-450 человека, поэтому должны назначаться с осторожностью с препаратами, которые метаболизируются в организме при помощи этого фермента. Но при совместном применении кетоконазола с циклоспорином это свойство оказывается полезным: оно позволяет снизить дозу иммунодепрессанта.

## Морфолины

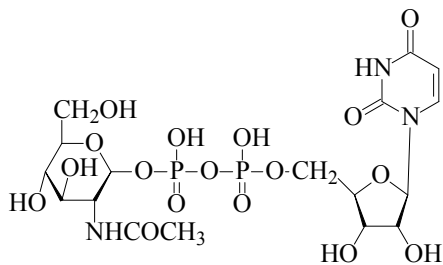
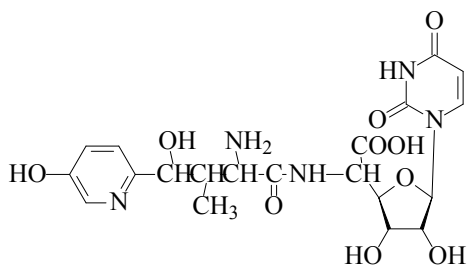
Для лечения микозов ногтей (онихомикозов) применяют **аморолфин** (Amorolfine, лоцерил (Roche Laboratories)) в виде лака. Это соединение является гомологом фенпропиморфа, используемого для защиты растений. Он ингибирует  $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -изомеразу и  $\Delta^{14}$ -редуктазу грибов, что приводит к нарушению синтеза эргостерина.



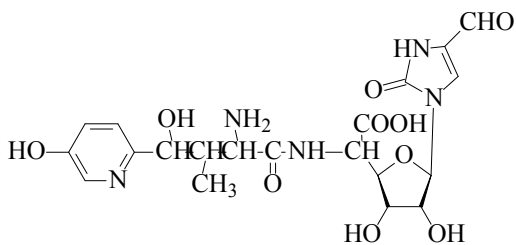
Аморолфин

## Никкомицины

Никкомицины, продуцируемые *Streptomyces tendae*, ингибируют биосинтез хитина, будучи структурными аналогами УДФ-*N*-ацетилглюкозамина (ср. полиоксины). Их название происходит от названия местности в Японии — Никки. Возможности применения **никкомицина Z** (Nikkomycin Z (Shaman Pharmaceuticals, Inc)) и **никкомицина X** в качестве инсектицидов и акарицидов изучаются фирмой Bayer. Лицензия на никкомицин Z была приобретена у Bayer в 1995 г., главным образом, с целью использования его при эндемических микозах в США — североамериканском бластомикозе и кокцидиоидозе. В настоящее время он завершает преклинические испытания.

УДФ-*N*-ацетилглюкозамин

Никкомицин Z

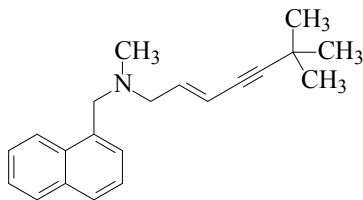


Никкомицин X

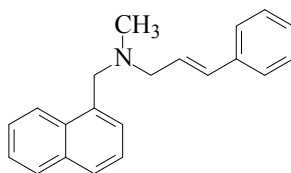
## Аллиламины и тиокарбаматы

Аллиламины и тиокарбаматы ингибируют скваленэпоксидазу — фермент, который катализирует одну из стадий превращения сквалена в ланостерин (см. табл. 13). При этом, во-первых, не образуется достаточное количество стерина для клеточной мембраны гриба, а во-вторых, в клетках накапливается сквален, который сам по себе токсичен для гриба в избыточной концентрации. Скваленэпоксидаза млекопитающих значительно слабее ингибируется аллиламинами, например тербинафин в 2500 раз эффективнее ингибирует скваленэпоксидазу *C. albicans*, чем тот же фермент из печени крысы.

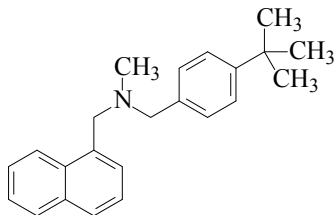
Среди аллиламинов применение нашли **тербинафин** (Terbinafine, ламизил (Novartis Pharmaceuticals)) и **нафтифин** (Naftifine, нафтин (Allergan)), а также их изостерный аналог — **бутенафин** (Butenafine, ментакс (Penederm)) в виде гидрохлоридов. Нафтифин используется только для местного применения, тербинафин — также в виде таблеток в основном для лечения заболеваний кожи и ногтей. При приеме внутрь он концентрируется в роговом слое кожи, волосяных фолликулах, ногтевом ложе. Бутенафин по активности в отношении дерматофитов и *Candida albicans* превосходит тербинафин, нафтифин, клотримазол, бифоназол и толнафтат. Он используется в виде крема.



Тербинафин

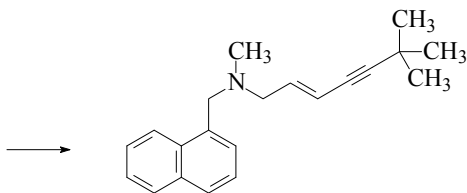
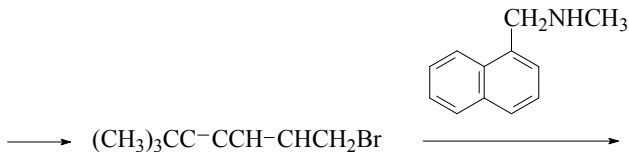
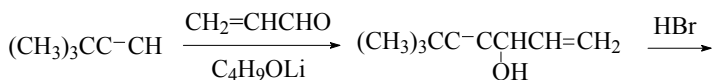


Нафтифин



Бутенафин

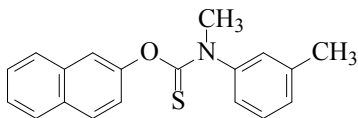
Аллилбромид для синтеза тербинафина можно получить разными способами, один из которых заключается в конденсации диметилбутина с акролеином; при взаимодействии полученного спирта с бромоводородом происходит перегруппировка, и полученный аллилбромид вводят в реакцию с метиламинотолунафтином:



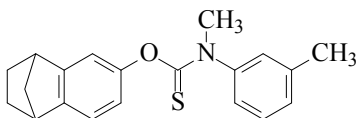
Тербинафин

**Толнафгат** (Tolnaftat, Абтат (Shering-Plough)) и **толциклат** (Tolcyclat) используют местно для лечения заболеваний кожи.

Эти соединения получают конденсацией соответствующего фенола, *N*-метилтолуидина и тиофосгена.



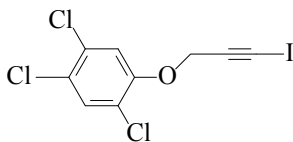
Толнафат



Толциклат

## Галопрогин

**Галопрогин** (Haloprogin, галотекс (Westwood Squibb)) применяется только наружно против дерматофитов. Механизм его действия неясен, но известно, что галопрогин неспецифически нарушает многие метаболические процессы, в том числе биосинтез ДНК и клеточное дыхание.

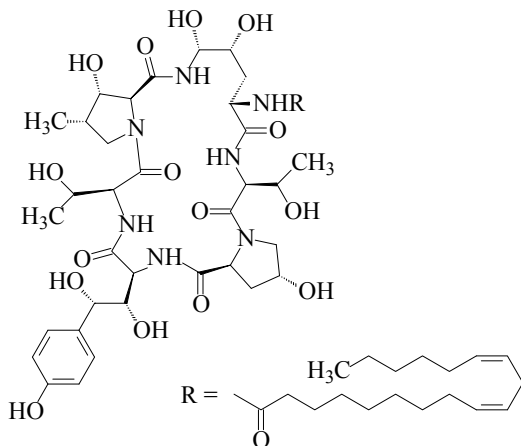


Галопрогин

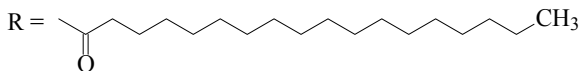
## Эхинокандины и пневмокандины

Эхинокандины и пневмокандины — группа циклических липопротеиновых фунгицидных агентов, которые нарушают синтез одного из важнейших компонентов клеточной стенки грибов — 1,3-β-D-глюкана за счет ингибирования 1,3-β-D-глюкансинтетазы. Поскольку у млекопитающих отсутствуют глюкансинтезирующие ферменты, эта мишень оказывается весьма привлекательной для создания фунгицидов. Такое ингибирование высокоспецифично, и даже короткая экспозиция препарата ведет к гибели клетки гриба.

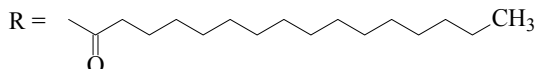
Впервые их получили культивированием различных грибов, например *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus*, *A. nidulans* var. *roseus*, *A. rugulosus* и *A. aculeatus*. Название «пневмокандины» связано с тем, что они обладают активностью против дрожжевидного гриба *Pneumocystis carinii*, вызывающего пневмонии, на который не действуют обычные антимикотики. К природным соединениям относятся, например, эхинокандин В, тетрагидроэхинокандин В и акулеацин А.



Эхинокандин В



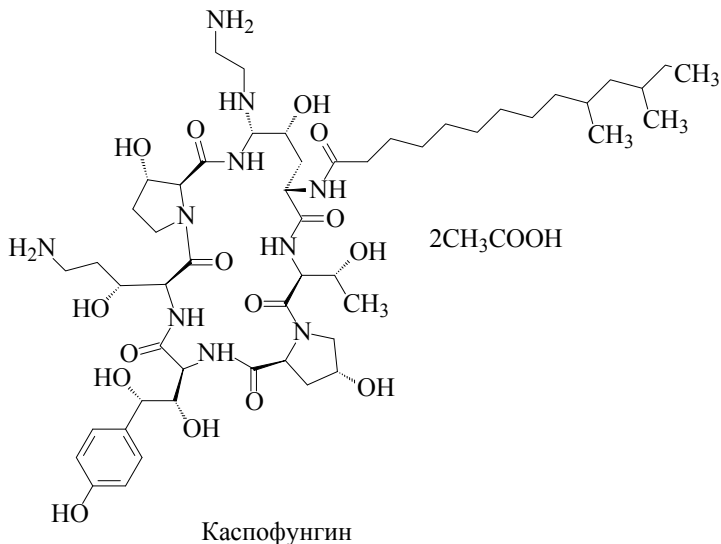
Тетрагидроэхинокандин В



Акулеацин А

Полусинтетические эхинокандины-пневмокандины получают гидролизом природных продуктов при помощи микроорганизмов *Actinoplanes utahensis*, *A. missouriensis*, *Streptosporangium roseum* var. *hollandensis* и др. (неацилированный циклопептид, или «ядро», фунгицидной активности не проявляет) и последующим введением подходящего кислотного остатка.

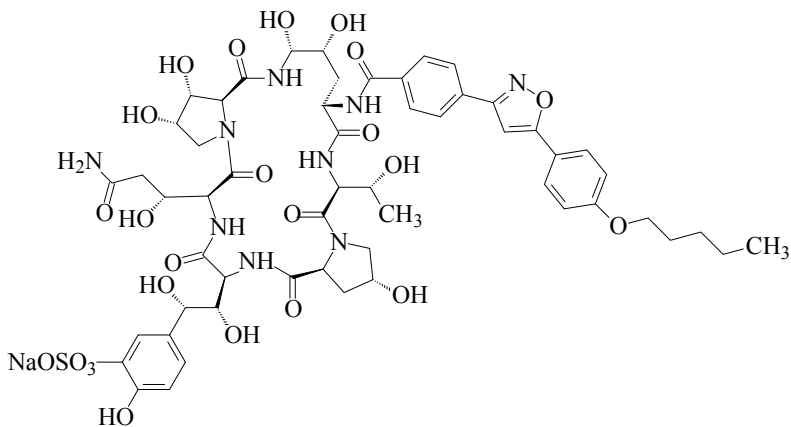
**Каспофунгин** (Caspofungin, Cancidas, МК-0991, кансайдас) фирмы Merck — первый препарат этого ряда, разрешенный к применению.



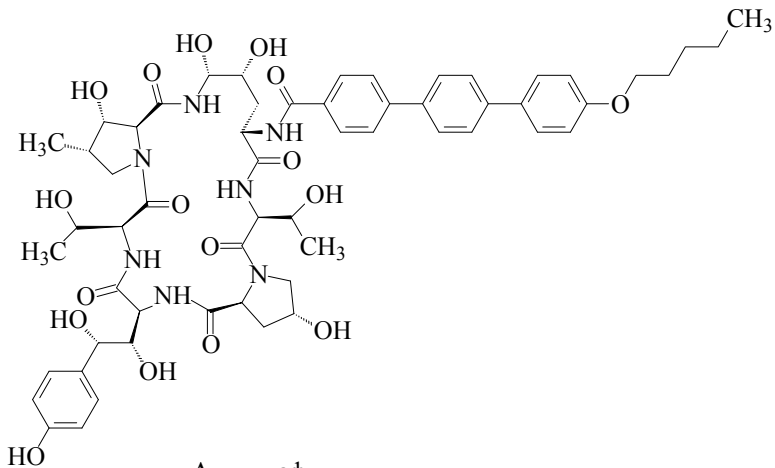
**Микафунгин** (Micafungin, FK463, микамин (Fujisawa Healthcare Inc)) и **анидулафунгин** (Anidulafungin, LY303366, V-эхинокандин, эраксис (Eli Lilly Pharmaceuticals)) недавно получили одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), а **аминокандин** находятся на последней стадии клинических испытаний. Эхинокандины проявляют высокую активность против *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., но неэффективны при криптококкозах. Однако отмечено, что каспофунгин повышает чувствительность *Cryptococcus neoformans* к амфотерицину В и флуконазолу. Все кандины разработаны в виде форм для внутривенного применения и используются в низких дозах (для каспофунгина — 35–70 мг в день). Активность и широта действия микафунгина в сравнении с другими антимикотиками приведена в таблице 21.

Недостатками этих препаратов оказываются их низкая растворимость и невозможность использования для перорального приме-

ния. К тому же из-за сложной структуры они имеют очень высокую стоимость.



Микафунгин



Анидулафунгин



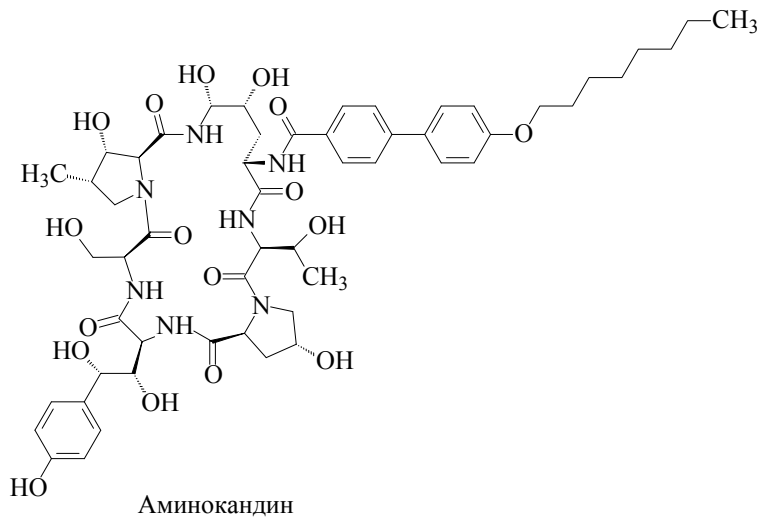


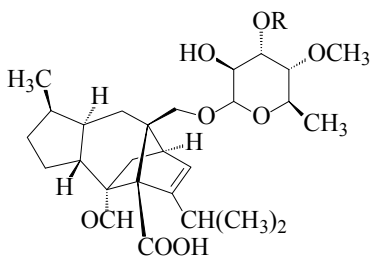
Таблица 21

Активность микафунгина в сравнении с основными системными  
антимикотиками

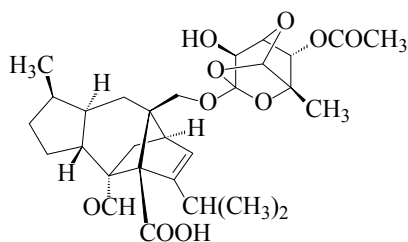
Гриб	$ED_{50}$ мг/кг/день		
	микафунгин	флуконазол	амфотерицин В
<i>Candida albicans</i>	0,14	2,15	0,08
<i>C. glabrata</i>	0,30	6,27	0,11
<i>C. tropicalis</i>	0,28	3,71	0,07
<i>C. krusei</i>	0,77	9,52	0,26
<i>C. parapsilosis</i>	1,00	10,9	0,06
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,25	>20	0,11

## Сордарины

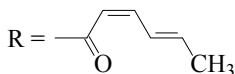
Сордарины — группа фунгицидных антибиотиков, подавляющих синтез белка за счет ингибирования фактора элонгации 2 (EF-2), который катализирует реакцию трансляции. Несмотря на большое сходство EF-2 у грибов и человека (85%), **сордарин** и его производные могут селективно ингибировать грибной фактор элонгации, стабилизируя его комплекс с рибосомой. Первое сообщение о сордарине появилось в 1969 г. Он выделен из аскомицета *Sordaria araneosa*. Аналогичны ему по структуре **зофимарин**, полученный из *Zopfiella tarina*, и антибиотик **BE-31405** из *Penicillium* sp. В настоящее время исследуются полусинтетические аналоги сордаринов, которые активны против *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* и некоторых других грибов. Сордарины предложено использовать также для защиты растений.



R = H  
Сордарин



BE-31405

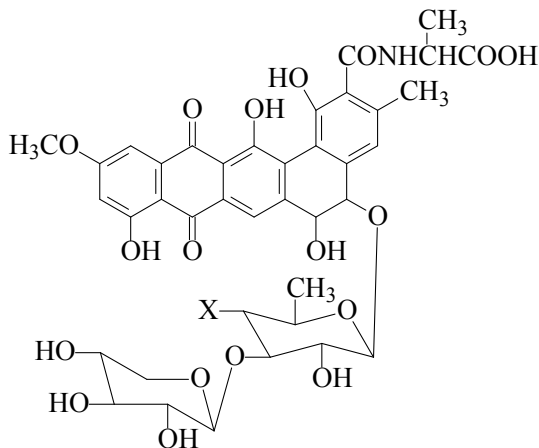


Зофимарин

## Бенаномицины и прадимицины

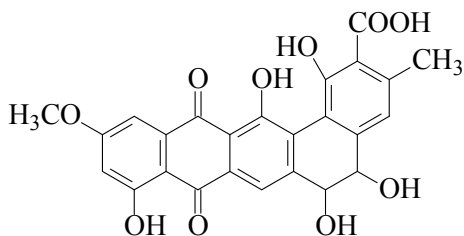
Бенаномицины и прадимицины — новый класс фунгицидных антибиотиков, производные бензо[*a*]нафтацена. Они связываются в кальциевозависимом механизме с маннозопротеинами плазматической мембраны, что вызывает ее повреждение и осмотический лизис клеток, приводящий к вытеканию их содержимого и гибели. Кальциезависимое влияние на клетки млекопитающих у них не обнаружено.

**Бенаномицины А и В** впервые выделены из культуральной среды *Actinomyces* sp., штамм МН193-16F4, **прадимицин Q** — культивированием *Actinoadura verrucosospora subsp. neohibisca* в конце 1980-х — начале 1990-х гг.



Бенаномицин А (R=OH)

Бенаномицин В (R=NH<sub>2</sub>)



### Прадимидин Q

Бенаномидины-прадимидины фунгицидны для многих грибов, поэтому в настоящее время ведутся исследования некоторых соединений из этой группы. Клинические испытания антибиотика BMS-181184 были прерваны из-за обнаружившейся у него гепатотоксичности.

## Заключение

Грибы играют неоценимую роль в биосфере и жизнедеятельности человека. При определенных условиях они могут наносить серьезный вред людям — вызывая неурожаи и голод, отравления и болезни, превращая в прах почти любые материалы. Чтобы снизить ущерб, приносимый грибами, используются специальные средства для борьбы с ними — фунгициды. Несмотря на то, что все больше людей с опаской смотрят на любые синтетические химические соединения, до настоящего времени адекватной замены фунгицидам не придумано.

Поучительный пример привел Ю. Г. Пуцыкин, рецензент этой книги. Этилмеркурхлорид, токсичное и небезопасное с экологической точки зрения соединение, в настоящее время повсеместно запрещается. Но в годы Великой Отечественной войны только с его помощью удалось спасти советский парк деревянных самолетов от разрушения грибами. Готовили этилмеркурхлорид тогда в Научно-исследовательском институте по удобрениям и инсектофунгицидам (НИУИФ) вручную, на открытом балконе.

Сейчас имеется широкий арсенал средств борьбы с грибами (чему свидетельство — настоящее издание), который может использоваться для самых разнообразных целей — от защиты древесины до лечения микозов человека. Однако сохраняются (появляются) вредоносные грибы, малочувствительные к современным средствам. Поэтому в обозримом будущем снижения спроса на новые фунгицидные препараты не предвидится.

## Приложение

Лидеры мировых продаж среди средств защиты растений в 2002, 2005, 2007, 2014 и 2015 гг. (по данным агентства Agranova и British Crop Protection Council)

Таблица П.1

№	Активный ингредиент	Активность	Всемирные продажи, долл. США, млн	Всемирное производство, т
2002 г.				
1	Глифосат	Гербицид	4 705	178 600
2	Имидаклоприд	Инсектицид	920	1 840
3	<b>Азоксистробин</b>	Фунгицид	472	3 310
4	Малатион	Инсектицид	412	35 100
5	<b>Крезоксим-метил</b>	Фунгицид	408	3 050
6	Паракват-дихлорид	Гербицид	405	10 630
7	Фипронил	Инсектицид	366	805
8	Пендиметалин	Гербицид	350	15 220
9	Ацефат	Инсектицид	330	17 800
10	2,4-Д	Гербицид	325	10 850
11	Глуфосинат-аммоний	Гербицид	310	2 720
12	Ацетохлор	Гербицид	304	16 000
13	Дикват дибромид	Гербицид	301	3 570
14	Хлорпирифос	Инсектицид	295	9 850
15	Трифлуралин	Гербицид	294	22 400
16	Карбофуран	Инсектицид	283	8 750
17	Имазетапир	Инсектицид	282	380
18	Атразин	Гербицид	280	45 600
19	Лямбда-цигалотрин	Инсектицид	275	480
20	Перметрин	Инсектицид	270	1 800
21	S-метолахлор	Гербицид	244	8 200
22	Дельгаметрин	Инсектицид	238	510
2005 г.				
1	Глифосат	Гербицид	5 250	182 000
2	Имидаклоприд	Инсектицид	730	1 846
3	<b>Азоксистробин</b>	Фунгицид	635	4 750
4	Мезотрион	Гербицид	425	7 385
5	<b>Пиракlostробин</b>	Фунгицид	420	3 720
6	Фипронил	Инсектицид	420	925
7	<b>Тебуконазол</b>	Фунгицид	410	2 100

№	Активный ингредиент	Активность	Всемирные продажи, долл. США, млн	Всемирное производст- во, т
2005 г.				
8	Паракват-дихлорид	Гербицид	400	11 230
9	Хлорпирифос	Инсектицид	395	28 200
10	<b>Крезоксим-метил</b>	Фунгицид	394	3 310
11	2,4-Д	Гербицид	390	56 000
12	Тиаметоксам	Инсектицид	375	1 010
13	Лямбда-цигалотрин	Инсектицид	350	690
14	Ацетохлор	Гербицид	338	35 000
15	<b>Хлорталонил</b>	Фунгицид	320	33 500
16	S-метолахлор	Гербицид	300	14 500
17	Глуфосинат-аммоний	Гербицид	290	2 900
18	Дикват дибромид	Гербицид	289	3 550
19	Ацефат	Инсектицид	275	10 065
20	<b>Эпоксиконазол</b>	Фунгицид	270	1 350
21	<b>Трифлуксистробин</b>	Фунгицид	260	1 500
22	<b>Сера</b>	Фунгицид	250	175 000
23	Дельтаметрин	Инсектицид	250	575
2007 г.				
1	Глифосат	Гербицид	5 900	465 000
2	Имидаклоприд	Инсектицид	1 140	4 900
3	<b>Азоксистробин</b>	Фунгицид	800	5 800
4	<b>Пиракlostробин</b>	Фунгицид	650	5 600
5	Фипронил	Инсектицид	485	1 250
6	Тиаметоксам	Инсектицид	480	1 250
7	Мезотрион	Гербицид	475	8 250
8	Паракват-дихлорид	Гербицид	470	24 400
9	2,4-Д	Гербицид	420	60 000
10	<b>Тебуконазол</b>	Фунгицид	405	2 120
11	Хлорпирифос	Инсектицид	400	29 000
12	<b>Хлорталонил</b>	Фунгицид	362	37 000
13	Глуфосинат-аммоний	Гербицид	350	3 500
14	<b>Трифлуксистробин</b>	Фунгицид	350	2 000
15	Лямбда-цигалотрин	Инсектицид	347	830
16	Ацетохлор	Гербицид	340	35 000
17	Клотианидин	Инсектицид	335	360
18	<b>Крезоксим-метил</b>	Фунгицид	320	2 700

№	Активный ингредиент	Активность	Всемирные продажи, долл. США, млн	Всемирное производство, т
19	Ацефат	Инсектицид	312	11 400
20	S-метолахлор	Гербицид	305	14 300
21	<b>Сера</b>	Фунгицид	280	194 500
2014 г.				
1	Глифосат	Гербицид	6 575	
2	<b>Азоксистробин</b>	Фунгицид	1 935	
3	Тиаметоксам	Инсектицид	1 740	
4	Имидаклоприд	Инсектицид	1 735	
5	<b>Пиракlostробин</b>	Фунгицид	1 590	
6	Хлорантранилипрол	Инсектицид	1 350	
7	<b>Манкоцеб</b>	Фунгицид	1 090	
8	Абамектин	Инсектицид	1 085	
9	<b>Трифлуксистробин</b>	Фунгицид	1 030	
10	Мезотрион	Гербицид	890	
11	Паракват-дихлорид	Гербицид	825	
12	Фипронил	Инсектицид	785	
13	<b>Протиоконазол</b>	Фунгицид	750	
14	<b>Хлорталонил</b>	Фунгицид	740	
15	Клотианидин	Инсектицид	675	
16	Лямбда-цигалотрин	Инсектицид	640	
17	Глуфосинат-аммоний	Гербицид	615	
18	Хлорпирифос	Инсектицид	563	
19	2,4-Д	Гербицид	548	
20	<b>Тебуконазол</b>	Фунгицид	537	
2015 г.				
1	Глифосат	Гербицид	5 560	
2	<b>Азоксистробин</b>	Фунгицид	1 740	
3	Имидаклоприд	Инсектицид	1 508	
4	Тиаметоксам	Инсектицид	1 481	
5	<b>Пиракlostробин</b>	Фунгицид	1 405	
6	Хлорантранилипрол	Инсектицид	1 260	
7	<b>Манкоцеб</b>	Фунгицид	1 185	
8	<b>Трифлуксистробин</b>	Фунгицид	1 085	
9	Абамектин	Инсектицид	1 060	
10	Мезотрион	Гербицид	870	
11	<b>Хлорталонил</b>	Фунгицид	800	



## Литература

### Справочники и базы данных

1. *Белан, С. Р.* Новые пестициды : справочник / А. Ф. Грапов, Г. М. Мельникова. — М. : Грааль, 2001. — 196 с.
2. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Ч. I. Пестициды. — М. : Минсельхоз России, 2017. — 961 с.
3. *Грапов, А. Ф.* Химические средства защиты растений XXI века : справочник. — М. : ВНИИХСЗР, 2006. — 402 с.
4. Защита растений от болезней в теплицах : справочник / под ред. А. К. Ахатова. — М. : Товарищество научных изданий КМК, 2002. — 464 с.
5. Пестициды и регуляторы роста растений : справ. изд. / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан — М. : Химия, 1995. — 576 с.
6. FRAC Code List 2017: Fungicides sorted by mode of action (including FRAC Code numbering). — 12 p. — Режим доступа: <http://www.frac.info/docs/default-source/publications/frac-code-list/frac-code-list-2017-final.pdf?sfvrsn=2>.
7. PAN Pesticide Database. — Режим доступа: <http://www.pesticideinfo.org/>
8. The Pesticide Manual. Ed. C. D. S. Tomlin. — 13<sup>th</sup> ed. — Hampshire: BCPC, 2003. — 1606 p.
9. The PPDB: Pesticide Properties DataBase: University of Hertfordshire. — Режим доступа: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm>.
10. *Wood, A.* Compendium of pesticides common names. Fungicides. — Режим доступа: [http://www.alanwood.net/pesticides/class\\_fungicides.html](http://www.alanwood.net/pesticides/class_fungicides.html)

### К части 1

11. *Дементьева, М. И.* Фитопатология. — М. : Агропромиздат, 1985. — 397 с.
12. *Дьяков, Ю. Т.* Введение в альгологию и микологию. — М. : Изд-во МГУ, 2000. — 192 с.

13. *Дьяков, Ю. Т.* Грибы и их значение в жизни природы и человека // Соросовский образовательный журнал. 1997. — № 3. — С. 38–45.
14. *Дьяков, Ю. Т.* Фитоиммунитет : учебник. — М. : ИНФРА-М, 2017. — 178 с.
15. *Медведев, С. С.* Физиология растений : учебник. — СПб. : БХВ-Петербург, 2012. — 512 с.
16. Мир растений : в 7 т. / редкол. А. Л. Тахтаджян [и др.] — 2-е изд., перераб. — М. : Просвещение, 1991. — Т. 2. Грибы / под ред. М. В. Горленко. — 476 с.
17. *Мюллер, Э.* Микология / Э. Мюллер, В. Лёффлер. — М. : Мир, 1995. — 343 с.
18. *Переведенцева, Л. Г.* Агариковые грибы — представители царства *Mycota* // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 3. — С. 69–74.
19. *Переведенцева, Л. Г.* Микология: грибы и грибоподобные организмы : учебник. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб. : Лань, 2012. — 272 с.
20. *Aly, A. H.* Fifty years of drug discovery from fungi / A. H. Aly, A. Debbab, P. Proksch // *Fungal Diversity*. — 2011. — V. 50. — P. 3–19.
21. *Comprehensive and molecular phytopathology* / ed. Yu. T. Dyakov, V. G. Dzhavakiya, T. Korpela. — Amsterdam et al. : Elsevier, 2007. — 484 pp.
22. *Duffy, T. J.* Toxic Fungi in Western North America. Published by MycoWeb. — 166 pp. — Режим доступа: [www.mycoweb.com](http://www.mycoweb.com)
23. *Money, N. P.* Mr. Bloomfield's orchard: the mysterious world of mushrooms, molds and mycologists. — Oxford et al. : Oxford University Press, 2004. — 208 pp.
24. *Money, N. P.* Carpet monsters and killer spores: a natural history of toxic molds. — Oxford et al. : Oxford University Press, 2004. — 178 pp.
25. *Money, N. P.* The triumph of the fungi: a rotten history. — Oxford, N. Y. : Oxford University Press, 2007. — 198 pp.
26. *Webster, J.* Introduction to Fungi / J. Webster, R. Weber. — N. Y. : Cambridge University Press, 2007. — 842 pp.

27. *Албертс, Б.* Молекулярная биология клетки : в 3 т. / Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Дж. Уотсон. — Т. 1–2. — М. : Мир, 1994. — 1056 с.
28. *Гольшин, Н. М.* Фунгициды. — М. : Колос, 1993. — 319 с.
29. *Захарычев, В. В.* Ингибиторы клеточного дыхания — природные соединения группы стробилурина и их синтетические аналоги / В. В. Захарычев, Л. В. Коваленко // Успехи химии. — 1998. — Т. 67. — № 6. — С. 595–605.
30. *Захарычев, В. В.* Аналоги стробилуринов в защите растений / В. В. Захарычев, А. М. Марцынкевич // Агрохимия. — 2013. — № 12 — С. 64–74.
31. Защита растений в устойчивых системах землепользования : в 4 кн. / под ред. Д. Шпаара. — Торжок : Вариант, 2003. — Т. 1–4. — 1456 с.
32. *Мельников, Н. Н.* Пестициды: химия, технология и применение. — М. : Химия, 1987. — 712 с.
33. Нормативные требования ИФОАМ для системы органического производства и переработки. — Режим доступа: [http://ecounion.ru/wp-content/uploads/2014/08/ifoam\\_norms\\_version\\_2012\\_rus.pdf](http://ecounion.ru/wp-content/uploads/2014/08/ifoam_norms_version_2012_rus.pdf)
34. *Попов, С. Я.* Основы химической защиты растений / С. Я. Попов, Л. А. Дорожкина, В. А. Калинин ; под ред. С. Я. Попова. — М. : Арт-Лион, 2003. — 208 с.
35. *Тютерева, С. Л.* Механизм действия фунгицидов на фитопатогенные грибы. — СПб. : Нива, 2010. — 172 с.
36. *Фрир, Д.* Химия инсектицидов и фунгицидов. — М. : Гос. изд-во иностр. литературы, 1948. — 364 с.
37. *Хорсфолл, Д. Г.* Фунгициды и их действие. — М. : Гос. изд-во иностр. литературы, 1948. — 402 с.
38. *Copping, L. G.* Biopesticides: a review of their action, applications and efficacy / L. G. Copping, J. J. Menn // Pest Management Science. — 2000. — V. 56. — P. 651–676.

39. *Copping, L. G.* Natural products that have been used commercially as crop protection agents / L. G. Copping, S. O. Duke // *Pest Manag. Sci.* — 2007. — V. 63. — P. 524–554.
40. *Dayan, F. E.* Natural products in plant protection / F. E. Dayan, Ch. L. Cantrell, S. O. Duke // *Bioorg. Med. Chem.* — 2009. — V. 17. — P. 4022–4034.
41. Fungicide Resistance Action Committee. — Режим доступа : <http://www.frac.info/>
42. *Jeschke, P. O.* Progress of modern agricultural chemistry and future prospects // *Pest Manag. Sci.* — 2016. — V. 72. — P. 433–455.
43. *Leroux, P.* Recent developments in the mode of action of fungicides // *Pestic. Sci.* — 1996. — V. 47. — P. 191–197.
44. *Noon, R.* New developments in fungicides: 2004 edition. — Surrey et al. : PJB Publications, 2004. — 252 pp.
45. *Oliver, R. P.* Fungicides in crop protection / R. P. Oliver, H. G. Hewitt. — 2<sup>nd</sup> ed. — Oxfordshire, Boston : CABI, 2014. — 190 pp.
46. *Sauter, H.* Strobilurine: Evolution einer neuen Wirkstoffklasse / H. Sauter, W. Steglich, T. Anke // *Angewandte Chemie.* — 1999. — Bd. 111. — S. 1416–1438.
47. *Zirnhubl, L.* Antifungal azoles: a comprehensive survey of their structures and properties. — Weinheim et al.: WILEY-VCH, 1998. — 266 pp.

### К части 3

48. *Griffin, R.* Antifungal drugs / R. Griffin, T. Tracy // In: D. A. Williams, Th. L. Lemke. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. — Philadelphia et al. : Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 891–903.
49. *Kathiravan, M. K.* The biology and chemistry of antifungal agents / M. K. Kathiravan, A. B. Salake, A. S. Chothe [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* — 2012. — V. 20. — P. 5678–5698.
50. *Wills, E. A.* New potential targets for antifungal development / E. A. Wills, R. R. Redinbo, J. R. Perfect, Del M. Poeta // *Emerging Therapeutic Targets.* — 2000. — Vol. 4. — No. 3. — P. 1–32.

## Указатель латинских названий организмов

- Absidia* 214  
*Acetobacter xylinum* 23  
*Actinomadura verrucosopora* subsp.  
  *neohibisca* 242  
*Actinomyces levoris* 221  
*Actinomyces* sp. штамм  
  MH193-16F4 242  
*Actinoplanes missouriensis* 237  
— *utahensis* 237  
*Aeschynomene virginica* 31  
Agaricales 18  
*Agaricus* 33  
— *bisporus* 22  
*Ajellomyces dermatitidis* 215  
*Allium sativum* 203  
*Alternaria* 44, 45  
— *alternata* 44  
*Amanita* 35  
— *muscaria* 33, 34, 36, 39  
— *pantherina* 33, 35  
— *phalloides* 18, 33, 35  
— *regalis* 33  
— *verna* 33, 35  
— *virosa* 33, 35  
*Anthonomus grandis* 31  
Aphylophorales 18  
*Armillaria matsutake* 22  
— *mellea* 22, 32  
*Arthroderma* 215  
Ascomycota 17  
*Aspergillus* 17, 19, 24, 44, 213, 215,  
  224, 225, 226, 238  
— *aculeatus* 237  
— *flavus* 41, 42, 213  
— *fumigatus* 19, 213, 215, 240  
— *nidulans* 70  
— — var. *echinulatus* 237  
— — var. *roseus* 237  
— *niger* 28, 213  
— *oryzae* 23, 24  
— *parasiticus* 41, 42  
— *rugulosus* 237  
— *soyae* 24  
— *tereus* 27  
*Azadirachta indica* 203  
*Bacillus subtilis* 202, 203  
Basidiomycota 18  
*Beauveria bassiana* 31  
— *brongniartii* 31  
*Blastomyces dermatitidis* 213, 215, 225  
*Blumeria graminis* 46  
*Boletus* 33  
— *edulis* 18  
*Botrytis* 30, 45, 218  
— *cinerea* 46, 47, 131  
*Brassica napus* 59  
*Candida* 24, 238, 241  
— *albicans* 48, 212, 215, 224, 234, 240  
— *kefyr* var. *kumis* 23  
— *krusei* 48, 213, 225, 240  
— *glabrata* 213, 224, 240  
— *immitis* 213  
— *oleophila* 31  
— *parapsilosis* 213, 225, 240  
— *tropicalis* 213, 224, 240  
*Cantharellus cibarius* 18  
*Cassia obtusifolia* 205  
*Cephalosporium acremonium* 25  
*Ceratocystis stenoceras* 215  
*Cercospora personata* 47  
*Chondrostereum purpureum* 32  
Chytridiomycetes 16  
Chytridiomycota 16  
*Cladonia* 19  
*Cladosporium* 44  
— *herbarum* 45  
*Claviceps purpurea* 6, 17, 26, 40, 41  
— *africana* 40  
— *paspali* 40  
*Clitocybe* 33  
— *dealbata* 34  
*Clostridium botulinum* 39

- Coccidioides immitis* 213, 215, 225  
*Cochliobolus* 50  
*Colletotrichum gloesporioides* f. sp. *aeschynomene* 31  
*Coniothyrium minitans* 30  
*Conocybe cyanopus* 39  
*Coprinus atramentarius* 34, 38  
*Cordyceps sinensis* 27  
*Cortinarius orellanus* 34, 38  
— *rubellus* 34, 38  
*Cryphonectria parasitica* 30  
*Cryptococcus* 18  
— *neoformans* 213, 214, 225, 241  
*Cylindrocarpon lucidum* 26
- Deuteromycota 15, 19  
*Didymella* 30
- Emiricella* 17  
*Endothia parasitica* 7, 30  
*Entoloma* 32  
Enthomophthorales 17  
*Epidermophyton* 25, 212, 218  
— *floccosum* 48  
*Eremothecium ashbyi* 28  
*Erwinia amylovora* 205  
Erysiphales 17  
*Erysiphe graminis* 46  
*Eupenicillium* 17  
*Everinia prunastri* 19
- Filobasidiella neoformans* 214  
*Flammulina velutipes* 22  
*Fomes* 44  
— *fomentarius* 18  
Fungi 11  
— imperfecti 15, 19  
*Fusarium* 19, 30, 31, 47, 51, 220, 224  
— *graminearum* 42  
— *nivale* 4729 31  
— — f. sp. *cubeense* 210  
— *sambucinum* 27  
— *solani* 42  
— *venenatum* 24  
*Fusidium coccineum* 25
- Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* 60, 124  
*Galerina marginata* 33  
*Ganoderma applanatum* 44  
*Gibberella fujikuroi* 28, 50  
*Gliocladium catenulatum* 30  
*Gossypium hirsutum* 203  
*Gyromitra* 18, 33  
— *esculenta* 37  
— *gigas* 37
- Hansenula* 24  
*Helminthosporium* 30, 47, 50  
— *maydis* 210  
— *oryzae* 6  
— *sativum* 50  
*Hemileia vastatrix* 8, 210  
*Hepilia fabricius* 27  
*Heterobasidion annosum* 31  
*Histoplasma capsulatum* 213, 225  
*Hoplohelus marginalis* 31
- Inocybe* 33  
— *geophylla* 34  
*Inonotus obliquus* 27
- Lactarius* 32, 33  
*Laminaria digitata* 205  
*Lentinus edodes* 22, 27  
*Lepiota* spp. 33  
*Leptosphaeria maculans* 13  
— *nodorum* 46  
*Lupinus albus* 205
- Macleaya cordata* 205  
*Malassezia furfur* 215  
*Melaleuca alternifolia* 203  
*Melolanthia melolanthia* 32  
*Metarhizium anisopliae* 32  
— *flavoviride* 33  
*Microsporium* 19, 25, 48, 212, 215, 218  
— *canis* 49  
*Monascus purpureus* 27  
*Monilia* 45  
— *fructigena* 47

- Monotropa uniflora* 20  
*Morchella esculenta* 18  
*Morrenia odorata* 31  
*Mucor* 24, 214  
Mucorales 17, 215  
Mycetalia 11  
Mycophyta 11  
*Mycosphaerella fijiensis* 47  
Mycota 11  
*Myrothecium verrucaria* 33  
Myxomycota 15  
  
*Nannizzia* 215  
*Neosartorya* 17  
*Nettia* 20  
*Neurospora crassa* 70, 80  
  
*Olpidium brassicae* 16  
Oomycetes 16  
Oomycota 15, 16  
*Ophystoma ulmi* 7  
*Ostrina nubialis* 31  
*Oudemansiella mucida* 99  
  
*Paecilomyces fumosoroseus* 28, 32  
*Panaeolus* 33  
*Paracoccidioides brasiliensis* 13, 213, 225  
*Paxillus involutus* 34, 38  
*Pellicularia filamentosa* 13, 47  
*Penicillium* 17, 19, 44, 215, 241  
— *camemberti* 23  
— *chrysogenum* 19, 24  
— *expansum* 42  
— *griseofulvum* 25, 218  
— *marneffeii* 225  
— *notatum* 24  
— *patulum* 218  
— *nigricans* 25, 218  
— *ochraceus* 42  
— *roqueforti* 23  
— *viridicatum* 42  
*Peronospora* 16, 45, 46  
*Phlebiopsis gigantea* 31  
*Phoma lingam* 13  
  
*Physoderma alfalfae* 16  
— *maydis* 16  
*Phytophthora* 16, 29, 45, 46  
— *cynnamomi* 7  
— *infestans* 6, 45  
— *palmivora* 31  
*Pichia* 28  
*Piptoporus betulinus* 44  
*Pithomyces chartarum* 17  
*Plasmodiophora brassicae* 16, 46  
Plasmodiophoromycota 15  
*Plasmopara viticola* 46, 72  
*Pleurotus ostreatus* 22, 27, 44  
*Pneumocystis carinii* 237, 241  
*Podosphaera* 17  
— *leucotricha* 46  
Protozoa 15  
*Pseudallescheria boidii* 225  
*Pseudomonas cepacia* 202  
— *aureofaciens* 203  
— *fluorescens* 203  
— *pyrrrocinia* 133  
*Pseudoperonospora* 16, 46  
*Psilocybe* 33  
— *mexicana* 39  
*Puccinia graminis* 18, 45, 47, 48, 60  
— *dispersa* 47  
— *glumarum* 18, 47  
— *sorghii* 47  
— *tritricina* 18, 47  
*Pyricularia oryzae* 47, 70  
*Pyronema domesticum* 44  
*Pythium* 16, 29, 30  
— *debarianum* 46  
— *insidiosum* 16  
— *oligandrum* 30  
  
*Raphanus sativus* 59  
*Reynoutria sachalinensis* 204  
*Rhizoctonia* 29, 30  
— *oryzae* 47  
— *solani* 13, 47, 200  
*Rhizopus* 24, 214  
— *stolonifer* 17  
*Rhodothorula* 28

- Rosemarinus officinalis* 203  
*Russula* 32, 33  
  
*Saccharomyces* 24  
   — *cerevisiae* 18, 22, 23, 27  
*Schizosaccharomyces ludwigii* 23  
*Sclerotinia* 30, 45  
   — *sclerotiorum* 29, 46  
*Septoria nodorum* 46  
*Serpula lacrymans* 44  
*Simmondsia californica* 203  
*Sordaria araneosa* 241  
*Sphaerotheca* 17  
   — *mors-uvae* 46  
*Spilocaea pomi* 45  
*Spongospora subterranea* 16, 45, 46  
*Sporothrix schenckii* 215, 225  
*Stachybotrys alternans* 41  
*Stigmatella aurantia* 112  
*Streptobacterium plantarum* 23  
*Streptococcus lactis* 23  
*Streptomyces cacaoi* var. *asoensis* 185  
   — *chattanoogensis* 149, 222  
   — *felleus* 203  
   — *griseochromogenes* 129  
   — *hygroscopicus* var. *limoneus* 200  
   — *kasugaensis* 130  
   — *natalensis* 149, 222  
   — *nodosus* 220  
   — *noursei* 220  
   — *tendae* 232  
*Streptosporangium roseum* var.  
   *hollandensis* 237  
*Streptoverticillium mycoheptanicum*  
   221  
   — *rimofaciens* 130  
*Strobilurus tenacellus* 99  
*Synchytrium endobioticum* 16  
  
*Talaromyces* 17  
*Taphrina deformans* 17, 46  
*Thanateforus cucumeris* 13  
  
*Thymus vulgaris* 203  
*Tilletia caries* 18, 47  
Tilletiales 18  
*Torulopsis* 24  
   — *kefir* 23  
*Trametes versicolor* 27  
*Trichoderma* 29  
   — *harzianum* 29  
   — *polysporum* 26  
   — *virens* 29  
   — *viridae* 29, 30  
*Tricholoma* 33  
Trichomycetes 16  
*Trichophyton* 19, 25, 48, 212, 215, 218  
   — *mentagrophytes* 49  
   — *verrucosum* 49  
   — *rubrum* 48  
*Trichosporon* 220  
*Triticum aestivum* 59  
*Tuber aestivum* 18  
   — *brumale* 18  
   — *melanosporum* 18  
  
Uredinales 18  
Ustilaginales 18  
*Ustilago* 29  
   — *hordei* 47, 70  
   — *maydis* 18, 47, 70  
   — *tritici* 18, 47  
  
*Venturia inaequalis* 17, 45, 46, 70, 131  
   — *pirina* 131  
*Verticillium* 19, 29  
   — *albo-atrum* 47, 51  
   — *lecanii* 32  
  
*Zopfiella marina* 241  
Zygomycetes 16, 225  
Zygomycota 16



## Указатель названий препаратов

- |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| Аатерра 147                 | Арахидоновая кислота 206 |
| Абелсет 220                 | Араши 101                |
| Абир 136                    | Ардент 101               |
| Абтат 235                   | Аркадо 194               |
| Аварт 159                   | Астат 227                |
| Авиатор 117                 | Атлас 136                |
| Агора 101                   | Атолант 227              |
| Адерио 140                  | Аттительюд 101           |
| Азакназол 157, 164          | Аукси-гро 206            |
| Азоксистеробин 100, 106     | Афуган 145               |
| Азоцен 158                  | Аффет 118                |
| Азоценол 158                | Ацибензолар-S-метил 196  |
| Аканто 101                  | Ачи-бу 195               |
| Акварель 183                | Ачив 195                 |
| Акробат 187                 |                          |
| Актуан 198                  | Бавистин 138             |
| Албакназол 230              | Байкор 158               |
| Алиос 160                   | Байлетон 158             |
| Алирин-Б 203                | Баймат 158               |
| Алирин-С 203                | Байтан 158               |
| Аллегро 101                 | Байфидан 158             |
| Альет 199                   | Бактофит 203             |
| Альто 159                   | Банол 148                |
| Альянс 199                  | Баритон 101              |
| Алюминия этилфосфит 199     | Баситак 116              |
| Амбизом 221                 | Батон 116                |
| Амбиол 207                  | Батрафен 223             |
| Аметокрадин 112             | Белтанол 75              |
| Амикор 227                  | Беналаксил 88            |
| Аминокандин 238             | Беналаксил-М 90          |
| Амистар 100                 | Бенаномидины А и В 242   |
| Амисулбром 113              | Бензовиндифлупир 117     |
| Аморолфин 232               | Бензотиостеробин 102     |
| Амфотек 220                 | Бенлат 138               |
| Амфотерицин В 216, 220, 240 | Беноданил 116, 121       |
| Амфоцил 220                 | Бенодил 116              |
| Анвил 158                   | Беномил 137, 138, 139    |
| Анидулафунгин 238           | Берет 133                |
| Анилазин 85                 | Бентиаваликкарб 189      |
| Анкобон 222                 | Бефран 86                |
| Анкоцил 222                 | Биксафен 117             |

Бим 193  
 Бинапакрил 125  
 Био-мет 123  
 Бион 196  
 Битертанол 158, 166  
 Бифенил 68, 146  
 Бифоназол 227  
 Бла-S 129  
 Бласин 127  
 Бластицидин S 129  
 Бласцид 193  
 Близард 198  
 Блок 180  
 БМК 138, 139  
 Бонtima 117  
 Бордоская жидкость 72  
 Боскалид 117, 122  
 Ботран 147  
 Браво 83  
 Брестан 123  
 Брестанид 123  
 Бриллиантовый зеленый 217  
 Брио 101, 175  
 Бромазил 174  
 Бромуконазол 157  
 Бупиримат 92  
 Бургундская жидкость 73  
 Бутенафин 234  
 Бутиобат 178  
 Бутоконазол 227  
  
 Вагистат-1 227  
 Валидамицин 200  
 Валидацин 201  
 Валимун 201  
 Валифеналат 189  
 Вангард 88, 131  
 Вегас 200  
 Велум 117  
 Вертиго 205  
 Вертисан 118  
 Вибранс 118  
 Вивадами 201  
 Вивандо 143  
 Вивид 101

Ви-гет 197  
 Виджил 158  
 Вин 194  
 Винклозолин 135  
 Винцит 159  
 Виртуоз 183  
 Виста 161  
 Витавакс 116  
 Вода Гризона 71  
 Вориконазол 226, 230  
 Воронит 138  
 Вфенд 230  
  
 Гавел 140  
 Галакринат 76  
 Галлано 161  
 Галопротин 236  
 Галотекс 236  
 Гальбен 88  
 Гамаир 203  
 Гарден 101  
 Гарпин 205  
 Гаучо орге 175  
 Гейзер 157  
 Гексаконазол 158, 167, 168  
 Гелиос 136  
 Генаконазол 230  
 Гимексазол 93  
 Гликофен 134  
 Глиодин 85  
 Гонор 101, 117  
 Гранозан 74  
 Гранозан М 74  
 Гризеофульвин 216, 218  
 Гуазатин 86  
  
 Дайнон 148  
 Даконил 83  
 Дактарин 225  
 Двелл 147  
 Декабан 112  
 Декамин 217  
 Декстор 101  
 Делаус 195  
 Дельволан 149

- Демосан 146  
 Денай 202  
 Денарин 181  
 Денмерт 178  
 Десмел 157  
 Джаз 157  
 Дивиденд 157  
 Диклоаминостробин 101  
 Дикломезин 200  
 Диклоцимет 195  
 Диметахлон 136  
 Диметиримол 92  
 Диметоморф 187  
 Димоксистробин 101  
 Диниконазол 158, 166  
 Динитро-*о*-крезол 125  
 Диокап 125  
 Динсянцзюньчжи 102  
 Динцзюньэцзуо 179  
 Дискус 101  
 Дитианон 84  
 Дитранил 147  
 Дифеноконазол 157, 164  
 Дифлуметорим 96  
 Дифлюкан 229  
 Дихлобутразол 158, 166  
 Дихлон 83  
 Дихлоран 147  
 Дихлофлуанид 80  
 Дизтофенкарб 140  
 ДНОК 125  
 Додеморф 182  
 Додецилгуанидина ацетат 85  
 Додин 70, 85  
 Дорадо 179  
 Доциос 113  
 Дразоксолон 127  
  
 Е-рейз 203  
  
 Железа диметилдитиокарбамат 77  
  
 Забара 194  
 Залаин 227  
 Зампро 112  
  
 Зато 101  
 Зенон 183  
 Зест 101  
 Зоксамид 140  
 Зоксиум 140  
 Зорвек 149  
  
 Изавуконазол 230  
 Известково-серный отвар 71  
 Изоконазол 226  
 Изопиразам 117  
 Изопропиолан 145  
 Изотианил 197  
 Изофетамид 117  
 Икаруга 116  
 Имазалил 70, 174, 176  
 Имибенконазол 160  
 Иминоктадин 86  
 Иммуноцитифит 206  
 Импакт 159  
 Импульс 183  
 Инабл 159  
 Инvento 189  
 Инициум 112  
 Интерцепт 202  
 Инфинито 141, 142  
 Иодокарб 148  
 Иодус 205  
 Ипконазол 160, 167, 172  
 Ипробенфос 144  
 Ипроваликарб 189  
 Ипродион 134  
 Ифентрифлуконазол 161  
 ИСО 71  
 Итраконазол 224, 225, 226, 229  
  
 Кабрио 101  
 Каликсин 182  
 Калирус 116  
 Калифорнийская жидкость 71  
 Кампогран 117  
 Кансайдас 238  
 Кантус 117  
 Капитан 160  
 Каптан 80

- Каптафол 80  
 Карамба 160  
 Каратан 125  
 Карбаморф 77  
 Карбендазим 137, 138, 139  
 Карбоксин 116, 121  
 Карпропамид 194  
 Каспофунгин 238  
 Касугамин 130  
 Касугамицин 70, 130  
 Касумин 130  
 Кателлан 161  
 Квадрис 100  
 Квантум 4000 202  
 Квел 205  
 Квинтоцен 146  
 Кейплекс 204  
 Кетоконазол 224, 225, 227, 232  
 Киралаксил 90  
 Китацин П 144  
 Клиппер 158  
 Клотримазол 225, 226  
 Кобан 147  
 Кодиак 202  
 Коллис 101, 117  
 Комет 101  
 Компасс 101  
 Консенто 102  
 Коратоп 193  
 Корбел 182  
 Коричный альдегид 205  
 Корус 131  
 Крезацин 207  
 Крезоксим-метил 101, 107  
 Кристал 136  
 Кроконазол 227  
 Ксемиум 117  
 Кумоксистробин 102  
 Купрохин 76  
 Курамил 145  
 Курцат 198  
  
 Ламизил 234  
 Ламинарин 205  
 Ланоконазол 227  
  
 Латитьюд 124  
 Леворин 221  
 Легенд 136  
 Линкс 158  
 Ломексин 226  
 Лопрокс 223  
 Лотримин 226  
 Лоцерил 232  
 Луна 117  
 Люидинцзюньчи 102  
  
 Максим 133  
 Мандестробин 102, 110  
 Мандипропамид 190  
 Манеб 79  
 Манкоцеб 79  
 Масло нима 203  
 — хохобы 203  
 Меди гидроксид 73  
 — гемиоксид 73  
 — закись 73  
 — комплексы 73  
 — оксинат 76  
 — нафтенат 73  
 — 8-оксихинолят 73  
 — октаноат 73  
 — сульфат 73  
 — трихлорфенолят 73  
 — хлорокись 73  
 Медлей 102  
 Мелоди 189  
 Мелталокс 182  
 Мельбан 182  
 Ментакс 234  
 Ментор 101  
 Мепанипирим 131  
 Мепронил 116, 121  
 Мессенджер 205  
 Металаксил 87, 88  
 Металаксил-М 90  
 Метам 80  
 Метам-натрий 80  
 Метиленовый синий 217  
 Метирам 79  
 Метконазол 160, 167, 171

- Метоминостробин 101, 107  
 2-Метоксиэтилмеркурсиликат 74  
 2-Метоксиэтилмеркурхлорид 74  
 Метрафенон 143  
 Метсульфовакс 116, 122  
 Мефеноксам 90  
 Мефентрифлуконазол 161  
 Мивал 207  
 Микал 199  
 Микамин 238  
 Микатин 226  
 Микафунгин 238, 240  
 Миклобутанил 159, 169  
 Микогептин 221  
 Миконазол 225, 226  
 Микоспор 227  
 Милдикат 113  
 Милдиомицин 130  
 Милдотан 139  
 Милкарб 92  
 Милсана 204  
 Милфурам 88  
 Мильго 92  
 Милькол 127  
 Миравис 118  
 Миссил 145  
 Мистрал 182  
 Митос 131  
 Мицелекс 226  
 Мицетал 226  
 Мицин 201  
 Модем 101  
 Моназол 227  
 Монгард 200  
 Монистат 226  
 Монкут 116  
 Монсерен 141  
 Морестан 85  
 МЭМС 74  
 МЭМХ 74  
 Мэнидж 160  
 Набам 79  
 Натамицин 149, 222  
 Нафтин 234  
 Нафтифин 234  
 Небиджин 199  
 Нельпрекс 85  
 Неон 183  
 Нетиконазол 227  
 Низонит 157  
 Низорал 227  
 Никеля диметилдитиокарбамат 77  
 Никкомицин X 232  
 Никкомицин Z 232  
 Нимрод 92  
 Ниотран 220  
 Нистатин 216, 220  
 Нитропентахлорбензол 146  
 4-Нитро-2-хлорфенол 217  
 Ноксафил 230  
 Нуаримол 180  
 Нустар 160  
 Оксадиксил 88  
 Оксатиапипролин 149  
 Оксикарбоксин 116, 121  
 Оксиконазол 227  
 Оксин 75  
 Оксистат 227  
 Окспоконазол 175  
 Октатион 217  
 Олимп 160  
 Омега 175  
 Омоконазол 227  
 Опера 101  
 Оптимом 101  
 Опус 160  
 Орвего 112  
 Орибrait 101  
 Ориземат 197  
 Орик 136  
 Орисастробин 101, 108  
 Орондис 149  
 Офурас 88  
 Паклобутразол 158, 174  
 Паноктин 86  
 Панолин 86  
 Панорам 116

- Панч 160  
 Паринол 179  
 Парнон 179  
 Пассворд 184  
 Патрол 183  
 Паумил 140  
 Пенконазол 159, 169  
 Пентиопирад 118  
 Пенфлуфен 118  
 Пенцикурон 141  
 Персулон 160  
 Пефуразоат 175  
 Пидифлуметофен 118  
 Пикарбутразокс 202  
 Пиксио DF 184  
 Пиктор 101  
 Пилфунгицид 227  
 Пилцин 227  
 Пимарицин 149, 222  
 Пинпоинт 102  
 Пипералин 183  
 Пиразифлумид 118  
 Пиразофос 145  
 Пиракарболид 116  
 Пиракlostробин 101, 108  
 Пираметостробин 101  
 Пираоксистробин 101  
 Пирибенкарб 102  
 Пирибутикарб 185  
 Пиризоксазол 179  
 Пирикут 96  
 Пириметанил 131  
 Пириморф 187  
 Пириофенон 143  
 Пирифенокс 179  
 Пироквалон 193  
 Пироквилон 193, 194  
 Пирролнитрин 133  
 Планет 158  
 Планриз 203  
 Плантвакс 116  
 Подигрол 179  
 Позаконазол 226, 230  
 Позанол 230  
 Позитрон 189  
 Поликарбацин 79  
 Полимарцин 79  
 Полиоксины 185  
 Прадимидин Q 242  
 Практик 157  
 Превикур 148  
 Превикур N 148  
 Премис 160  
 Прилюд 175  
 Принс 195  
 Пробан 199  
 Пробеназол 197  
 Провакс 116  
 Проквиназид 136  
 Прокуд 175  
 Пролайн 161  
 Пролектус 184  
 Промакс 203  
 Промо 148  
 Пропамокарб 148  
 Проперти 143  
 Пропиконазол 157, 164  
 Проппинеб 79  
 Проспер 183  
 Протиоккарб 148  
 Протиоконазол 161, 173  
 Профайлер 142  
 Прохлораз 175, 177  
 Процимидон 136  
 Псевдобактерин-2 203  
 Пулсор 116  
 Пулстар 198  
 Рабенд 193  
 Равуконазол 226, 230  
 Радар 157  
 Раксил 158  
 Раксил S 175  
 Ралли 159  
 Ранман 113  
 Реал 160  
 Ревисол 161  
 Ревус 190  
 Регалия 204  
 Резон 102

- Рекс С 160  
 Релайбл 197  
 Репоил 88  
 Респленд 112  
 Рибидин 180  
 Ривал 175  
 Ридомил 88  
 Ризоплан 203  
 Рипост 88  
 Ритацин 144  
 Рицид 144  
 Рицид П 144  
 Ровраль 134  
 Родевод 157  
 Розмарин лекарственный 203  
 Роксам 140  
 Рондо 179  
 Ронилан 135  
 Рубиган 180  
 Рутин 197
- Салициламид 217  
 Салициловая кислота 217  
 Сальвадор 148  
 Саммит 158  
 Сандофан 88  
 Саперконазол 230  
 Сапрол 181  
 Сафетрай 157  
 Свифт 101  
 Сеговис 149  
 Седаксан 118  
 Селест 133  
 Сенна туполистная 205  
 Сера 71  
 Серинейд 202  
 Сертаконазол 227  
 Сибутол 158  
 Сикарол 116  
 Силтиофам 124  
 Симеконазол 160  
 Систане 175  
 Систем 3 202  
 Скала 131  
 Скор 157
- Солакол 201  
 Солатенол 117  
 Сонакс 157  
 Сордарин 241  
 Спартцид 84  
 Спектазол 226  
 Спироксамин 183  
 Споран 203  
 Споранокс 229  
 Спортак 175  
 Спотлесс 158  
 Стере 131  
 Стигмателлин 112  
 Сtimo 140  
 Стоут 197  
 Стратего 101  
 Строби 101  
 Сулконазол 226  
 Сулкосин 226  
 Суми-8 158  
 Сумилекс 136  
 Сценик 101
- Талендо 136  
 Талиус 136  
 Танос 102, 198  
 Тачигарен 93  
 ТБТО 123  
 Твист 101  
 Тебуконазол 158, 167  
 Тебуфлоквин 201  
 Тега 101  
 Текто 138  
 Телдор 184  
 Теннектин 149  
 Теразол 230  
 Тербинафин 234  
 Терконазол 230  
 Терагард 175  
 Терразол 147  
 Терсел 101  
 Тетраконазол 159  
 Тетраметилтиурамдисульфид 77  
 Техлид 160  
 Тиабендазол 137, 138, 139

- Тиадинил 197  
 Тилт 157  
 Тимьян обыкновенный 203  
 Тиоконазол 227  
 Тиофанат-метил 139  
 Типтор 159  
 Тирам 77  
 Тифлузамид 116  
 ТМТД 77  
 Тозонит 158  
 Толилфлуанид 81  
 Толклофос-метил 147  
 Толнафат 235  
 Толпрокарб 193  
 Толфенпирад 97  
 Толциклат 235  
 Топаз 159  
 Топсин М 139  
 Торч 183  
 Травоген 226  
 Трай 201  
 Триадименол 158, 165  
 Триадиимефон 158, 165  
 Триазоксид 175  
 Триаримол 180  
 Трибутилоловооацетат 123  
*бис*-(Трибутилолово)оксид 123  
 Тридеморф 182  
 Триклопирикарб 102  
 Трилоджи 203  
 Тримидан 180  
 Триминол 180  
 Триморфамид 181  
 Тритиконазол 160  
 Трифенилоловооацетат 123  
 Трифенилоловогидроксид 123  
 Трифлуксистробин 101  
 Трифлумизол 175  
 Трифмин 175  
 Трифон 157  
 Трифоран 181  
 Трифорин 181  
 Трициклазол 193, 194  
 Тукана 101
- Узген 138  
 Ундециленовая кислота 217  
 Уникат 140
- Фадеморф 181  
 Фалкон 183  
 Фамоксадон 102, 111  
 Фамоксат 102  
 Фанданго 101  
 Фемстат 227  
 Фенамакрил 142  
 Фенамидон 102, 112  
 Фенапанил 175  
 Фенаримол 180  
 Фенбуконазол 159, 169  
 Фенгексамид 184  
 Фенетанил 159  
 Фенилмеркурацетат 74  
*о*-Фенилфенол 68, 146  
 Феноксанил 195  
 Феноловогидроксид 123  
 Фенололовооацетат 123  
 Феноминостробин 101  
 Фенпиклонил 133  
 Фенпиразамин 184  
 Фенпропидин 183  
 Фенпропиморф 182, 232  
 Фентиконазол 226  
 Фентинацетат 123  
 Фентингидроксид 123  
 Фенфурам 116  
 Фербам 77  
 Феримзон 127  
 Ферракс 159  
 Филан 117  
 Флексити 143  
 Флинт 101  
 Флуазинам 127  
 Флудиоксонил 133  
 Флузилазол 160  
 Флукконазол 224, 225, 226, 229, 240  
 Флуксапироксад 117  
 Флуморф 187  
 Флуоксастробин 101, 110  
 Флуопиколид 141



Флуопирам 117  
 Флусульфамид 199  
 Флутоланил 121, 116  
 Флутриафол 159, 167  
 Флутримазол 160, 226  
 Флуфеноксистробин 102  
 Флухинконазол 161  
 Флуцитозин 222  
 ФМА 74  
 Фоликур 158  
 Фолпет 80  
 Фолцидин 138  
 Фонгамил 227  
 Фонгарекс 227  
 Фонгарид 88  
 Фонгорен 193  
 Форбел 182  
 Формальдегид 85  
 Фортресс 136  
 Форум 187  
 Фосэтил 199  
 Фосэтилалюминий 199  
 Фрактур 206  
 Фраунцид 127  
 Фрешгард 174  
 Фрупики 131  
 Фгалан 80  
 Фталид 193  
 Фторимид 84  
 5-Фторцитозин 222  
 Фуберидазол 138, 139  
 Фуджион 145  
 Фудзуньяманчи 102  
 Фунбас 182  
 Фунгилекс 181  
 Фундазол 138  
 Фурадо 179  
 Фуралаксил 87, 88  
 Фураметпир 117  
 Фуркарбанил 116  
 Фурконазол-цис 158  
 Фурмециклокс 117

Хелзид 175  
 Херитадж 100

Хинозол 78  
 Хиноксифен 136  
 Хинометтионат 85  
 Хиносан 144  
 Хитозан 204  
 Хлозолинат 135  
 Хлопковое масло 203  
 Хлормидазол 227  
 Хлоронеб 146  
 Хлорталонил 83  
 Хоггар 183  
 ХОМ 73  
 Хоризон 158  
 Хэдлайн 101

Церезан 74  
 Цзоаньцзюньчжи 101  
 Цзоцзюньчжи 101  
 Циазофамид 113  
 Цикломорф 182  
 Циклопирокс 223  
 Цимоксанил 198  
 Цинеб 79  
 Цинка диметилдитиокарбамат 77  
 Циннакур 205  
 Ципендазол 138  
 Ципрекс 85  
 Ципродинил 131  
 Ципроконазол 159, 167  
 Ципрофурам 88  
 Цирам 77  
 Цифламид 200  
 Цифлуфенамид 200

Ширлан 127

Эдифенфос 144  
 Эклер 101  
 Эконазол 226  
 Экселдерм 226  
 Экстракт горца сахалинского 204  
 — чайного дерева 203  
 — чеснока 203  
 Элевейт 184  
 Элекса 204

- Электис 140  
 Эль-1 206  
 Эмералд 117  
 Эместо 118  
 Эндура 117  
 Энервин 112  
 Энестробурин 101  
 Эниконазол 174  
 Эноккастробин 101  
 Эпоксиконазол 160, 172  
 Эраксис 238  
 Эристо 136  
 Эстробнин 101  
 Этабоксам 140  
 Этазол 147  
 Этаконазол 157, 164  
 Этилмеркурхлорид 74  
 Этиримол 92  
 Этридиазол 147  
 Эупарен 81  
 Эупарен М 81  
 V-Эхинокандин 238  
 Эхломезол 147  
  
 Ява 189  
  
 Amorolfi 247  
 Amphotericin B 234  
 Andermatt 32  
 Anidulafungin 254  
 AQ10 30  
  
 BE-31405 257  
 Betel 32  
 Bifonazole 241  
 BioBlast 32  
 Biochon 32  
 Biofit 30  
 BLAD 218  
 BMS-181184 258  
 BotaniGard 32  
 Butenafine 249  
 Butoconazole 241  
  
 Cancidas 238  
  
 Caspofungin 253  
 CGA-80000 92  
 Chlormidazole 241  
 Ciclopirox olamine 237  
 Clotrimazole 240  
 Collego 32  
 Contans 31  
 CornGard 32  
 Croconazole 241  
  
 DeVine 32  
 DiTera 33  
  
 Econazole 240  
  
 Fenticonazole 240  
 FK463 254  
 Fluconazole 244  
 Flucytosine 236  
 Flutrimazole 240  
 Fusaclean G 31  
 Fusaclean L 31  
  
 GC-3 217  
 Genakonazole 244  
 Green Muscle 33  
 Griseofulvinum 231  
  
 Haloprogin 251  
 Harzan 30  
  
 Isoconazole 240  
 Itraconazole 244  
  
 Ketoconazole 240  
  
 LAB-149202F 92  
 Lanoconazole 227  
 Levorinum 221  
 LY303366 254  
  
 Meta-guard 32  
 Micafungin 254  
 Miconazole 240  
 MK-0991 253

Mycoheptinum 234  
Mycotal 32  
Mycotrol 32  
  
Naftifine 249  
Naturalis-L 32  
Naturalis-O 32  
Naturalis-T 32  
Neticonazole 241  
Nikkomycin Z 247  
Nystatin 233  
  
Omoconazole 241  
Ostrinil 32  
Oxiconazole 241  
  
Posaconazole 244  
PreFeRal 33  
Primastop 31  
  
Ravuconazole 244

Rotstop 31  
  
Saperconazole 244  
Sertaconazole 240  
SoilGard 30  
SSF-109 170  
Sulconazole 240  
  
Terbinafine 249  
Terconazole 244  
Tioconazole 240  
Tolcyclat 250  
Tolnaftat 250  
Trichodex 30  
  
Vertalec 32  
Voriconazole 244  
  
ZX 107

## Оглавление

Предисловие .....	3
Введение .....	5
Часть 1. ГРИБЫ И ГРИБНЫЕ БОЛЕЗНИ РАСТЕНИЙ	
Особенности строения и биологии грибов .....	11
Систематика грибов .....	14
Царство Protozoa .....	15
Отдел Oomycota .....	16
Отдел Chytridiomycota .....	16
Отдел Zygomycota .....	16
Отдел Ascomycota (сумчатые грибы) .....	17
Отдел Basidiomycota (базидиевые грибы) .....	18
Отдел Deuteromycota, или Fungi imperfecti (несовершенные грибы) .....	19
Польза и вред грибов .....	19
Симбиозы .....	19
Сапробиоз .....	20
Использование грибов в пищу .....	21
Хлебопечение .....	22
Винокурение и пивоварение .....	22
Производство этилового спирта .....	23
Другие пищевые продукты .....	23
Кормовые дрожжи .....	24
Производство ферментов .....	24
Производство лекарственных препаратов .....	24
Производство других соединений .....	28
Защита растений .....	28
Отравления грибами .....	32
Галлюциногенные грибы .....	39
Микотоксикозы .....	40
Аллергии .....	44
Разрушение древесины и других материалов .....	44
Порча пищевых продуктов .....	44
Болезни растений .....	45
Микозы человека .....	48
Микозы животных .....	49
Патогенез грибных болезней растений .....	49
Иммунитет растений .....	51
Способы защиты растений от грибов .....	60
Часть 2. СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ ФУНГИЦИДЫ	
Классификация фунгицидов .....	62
Методы использования фунгицидов .....	68
Резистентность грибов к фунгицидам .....	68

Неорганические фунгициды .....	71
Ртутьорганические соединения .....	74
Оксихинолины .....	75
Производные дитиокарбаминовой кислоты .....	77
Сульфенамиды .....	80
Другие вещества с мультиферментной активностью .....	83
Амидины .....	85
Ингибиторы биосинтеза нуклеиновых кислот .....	87
Фениламины .....	87
Гидроксипиримидины .....	92
Изоксазолы .....	93
Ингибиторы клеточного дыхания .....	94
Механизм клеточного дыхания .....	94
Ингибиторы комплекса I .....	96
Ингибиторы комплекса III .....	97
Ингибиторы сукцинатдегидрогеназы (комплекса II) .....	115
Ингибиторы синтеза АТФ .....	123
Разобщители окислительного фосфорилирования .....	125
Ингибиторы синтеза аминокислот и белка .....	128
Фунгицидные антибиотики .....	128
Анилопириимидины .....	131
Вещества, действующие на сигнальную трансдукцию .....	133
Фенилпирролы .....	133
Дикарбоксимиды .....	134
Азанафталины .....	136
Ингибиторы организации цитоскелета и моторных белков .....	137
Бензимидазолы .....	137
Амиды .....	140
Флуопиколоид .....	141
Фенамакрил .....	142
Бензофеноны .....	143
Вещества, влияющие на функционирование мембран .....	143
Ингибиторы биосинтеза фосфолипидов .....	143
Активаторы перекисного окисления липидов .....	146
Вещества, увеличивающие проницаемость мембран .....	148
Вещества, связывающиеся с эргостерином .....	148
Оксатиапипролин .....	149
Ингибиторы биосинтеза стероидов .....	150
Ингибиторы деметилазы (ИБС: группа I, G1) .....	155
Ингибиторы $\Delta^{14}$ -редуктазы и $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -изомеразы (ИБС: группа II, G2) .....	182
Ингибиторы 3-кеторедуктазы (ИБС: группа III, G3) .....	184
Ингибиторы сквален-эпоксидазы (ИБС: группа IV, G4) .....	185

Ингибиторы биосинтеза клеточной стенки .....	185
Полиоксины .....	185
Карбоксамиды .....	187
Ингибиторы биосинтеза меланина .....	190
Ингибиторы поликетид-синтазы .....	193
Ингибиторы 1,3,6,8-тетрагидрокси-нафталин-редуктазы .....	193
Ингибиторы сциталон-дегидратазы .....	194
Индукторы защитных механизмов растения .....	196
Фунгициды с неизвестным механизмом действия .....	198
Биофунгициды .....	202
Органическое сельское хозяйство .....	208
<b>Часть 3. МЕДИЦИНСКИЕ ФУНГИЦИДЫ</b>	
Грибы — возбудители болезней человека .....	212
Препараты неспецифического действия .....	216
Гризеофульвин .....	218
Полиеновые антибиотики .....	219
Флуцитозин .....	222
Циклопирокс .....	223
Азолы .....	224
Морфолины .....	232
Никкомицины .....	232
Аллиламины и тиокарбаматы .....	234
Галопротин .....	236
Эхинокандины и пневмокандины .....	236
Сордарины .....	241
Бенаномидины и прадиомидины .....	242
Заключение .....	244
Приложение .....	245
Литература .....	248
Указатель латинских названий организмов .....	252
Указатель названий препаратов .....	257

*Владимир Владимирович ЗАХАРЫЧЕВ*

## **ГРИБЫ И ФУНГИЦИДЫ**

*Учебное пособие*

**Издание третье, стереотипное**

**Редакция естественнонаучной литературы**

**ЛР № 065466 от 21.10.97**

**Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028  
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб**

**Издательство «ЛАНЬ»**

**lan@lanbook.ru; www.lanbook.com**

**196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, 1, лит. А.**

**Тел.: (812) 412-92-72, 336-25-09.**

**Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71**

**Подписано в печать 10.12.19.**

**Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>.**

**Печать офсетная. Усл. п. л. 9,25. Тираж 100 экз.**

**Заказ № 818-19.**

**Отпечатано в полном соответствии**

**с качеством предоставленного оригинал-макета  
в АО «Т8 Издательские технологии».**

**109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.**