

**РАЗВИТИЕ АДАПТИВНОГО ОТВЕТА У *DROSOPHILA MELANOGASTER*
К ГЕНОТОКСИЧНОСТИ АЛКИЛ(АРИЛ)СУЛЬФУРНИЛ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

© 2022

Селезнева Е.С., Белоусова З.П., Исаичкин В.А.*Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва
(г. Самара, Российская Федерация)*

Аннотация. Широкое использование триазолов в сельском хозяйстве в качестве ретардантов привело к необходимости исследовать возможное мутагенное действие этих соединений на природные экосистемы, соседствующие с агроценозами. Были поставлены модельные эксперименты, в которых исследовалась способность индуцировать доминантные летальные мутации синтезированными триазидами: 1,2,4-триазолом: (1,2,4-триазол (1,2,4-TrH), N-триазолидом метансульфонокислоты ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{TrH}$), N-триазолидом бензолсульфонокислоты ($\text{PhSO}_2\text{1,2,4-Tr}$) и N-триазолидом толуолсульфонокислоты ($4\text{-CH}_3\text{ArSO}_2\text{1,2,4-Tr}$) у имаго *Drosophila melanogaster*. Исследована возможность развития адаптивного ответа к этим соединениям у *Drosophila melanogaster*. Проанализирована связь между строением и физико-химическими свойствами исследуемых алкил(арил)сульфонил 1,2,4-триазолов и их мутагенностью. Построен ряд, в котором мутагенность для имаго дрозофилы убывает в следующем порядке: $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{TrH} > 1,2,4\text{-TrH} > \text{PhSO}_2\text{1,2,4-TrH} > 4\text{-CH}_3\text{ArSO}_2\text{1,2,4-TrH}$, как при воздействии нетоксичными дозами веществ (концентрация 0,001 мг/мл), так и при воздействии соединениями в дозе LD_{50} . Установлено, что кратковременное (в течение суток) предварительное воздействие нетоксичными дозами (0,0001 мг/мл) на имаго, с последующим воздействием этими веществами в дозе LD_{50} на тех же имаго, вызывает адаптивный ответ только у самок *Drosophila melanogaster*. Долговременное воздействие (весь личиночный период жизни дрозофилы) нетоксичной дозой и затем повторное воздействие на тех же особей *Drosophila melanogaster* на стадии имаго этими же соединениями в дозе LD_{50} вызывало достоверное уменьшение числа индуцированных доминантных леталей не только у самок, но и у самцов дрозофилы. Следовательно, адаптивный ответ развивался только в тканях, где проходило активное клеточное деление. Предположено, что механизмы репарации, приводящие к развитию адаптивного ответа у имаго и личинок, различны.

Ключевые слова: доминантные летали; гетероциклические азолы; токсичность; мутагенность; адаптивный ответ; *Drosophila melanogaster*; имаго; личинки; 1,2,4-триазол; N-триазолид метансульфонокислоты; N-триазолид бензолсульфонокислоты; N-триазолид толуолсульфонокислоты.

**THE DEVELOPMENT OF AN ADAPTIVE RESPONSE OF *DROSOPHILA MELANOGASTER*
TO GENOTOXICITY OF ALKYL(ARYL)SULFURNYL 1,2,4-TRIAZOLES**

© 2022

Selezneva E.S., Belousova Z.P., Isaichkin V.A.*Samara National Research University (Samara, Russian Federation)*

Abstract. The widespread use of triazoles in agriculture as retardants has led to the need to investigate the possible mutagenic effects of these compounds on natural ecosystems adjacent to agrocoenoses. Model experiments were set up to investigate the ability to induce dominant lethal mutations by synthesized triazoles: 1,2,4-triazole: (1,2,4-triazole (1,2,4-TrH), N-triazolid methanesulfonic acid ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{TrH}$), N-triazolid benzene sulfonic acid ($\text{PhSO}_2\text{1,2,4-Tr}$) and N-triazolid toluene sulfonic acid ($4\text{-CH}_3\text{ArSO}_2\text{1,2,4-Tr}$) in *Drosophila melanogaster* adults. The possibility of developing an adaptive response to these compounds in *Drosophila melanogaster* was studied. A relationship between the structure and physicochemical properties of the studied alkyl(aryl)sulfonyl 1,2,4-triazoles and their mutagenicity was analyzed. A series was constructed in which mutagenicity for *Drosophila* adults decreases in the following order: $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{TrH} > 1,2,4\text{-TrH} > \text{PhSO}_2\text{1,2,4-TrH} > 4\text{-CH}_3\text{ArSO}_2\text{1,2,4-TrH}$, both when exposed to non-toxic doses of substances (0,001 mg/ml concentration) and when exposed to compounds at a dose of LD_{50} . It has been established that a short-term (within a day) preliminary action on adults by nontoxic doses (0,0001 mg/ml) followed by action on the same adults by these substances in LD_{50} dose causes an adaptive response only in females of *Drosophila melanogaster*. Long-term exposure (the entire larval life period of drosophila) to a nontoxic dose and then repeated exposure of the same *Drosophila melanogaster* adults to the same compounds at the LD_{50} dose caused a significant decrease in the number of induced dominant lethality in females as well as in drosophila males. Consequently, the adaptive response developed only in tissues with an active cell division. It is supposed that the repair mechanisms leading to the development of an adaptive response in adults and larvae are different.

Keywords: dominant lethal; heterocyclic azoles; toxicity; mutagenicity; adaptive response; *Drosophila melanogaster*; adults; larvae; 1,2,4-triazole; N-triazolid methanesulfonic acid; N-triazolid benzene sulfonic acid; N-triazolid toluene sulfonic acid.

Введение

Накопление в популяциях генов, позволяющих развить резистентность к тем или иным ксенобиотиками, с которыми встречается вид в процессе своего

существования, является единственным способом выживания организмов в условиях возрастающей антропогенной нагрузки на природные экосистемы. Ферменты, отвечающие за метаболизм каких-либо

ксенобиотиков, в разной степени представлены у видов, контактирующих с антропогенными поллютантами. Обычно при исследовании анализируют наличие аллелей, продукты которых в той или иной степени эффективны в процессе утилизации организмом ксенобиотиков. В настоящее время такого рода генетические системы изучены у многих прокариот и эукариот [1, с. 187–188; 2, с. 34; 3, с. 279, 293, 299; 4, с. 72–75; 5, р. 5857; 6, р. 357–359].

Показателем слабой приспособленности популяции является медленное возрастание числа организмов, устойчивых к мутагенному действию ксенобиотиков, однако постоянное использование антропогенных ксенобиотиков, например, в сельском хозяйстве, ускоряет процессы адаптиогенеза. В настоящее время ведутся исследования механизмов возникновения устойчивости как на организменном, так и на популяционном уровне. Мало исследован вопрос, касающийся роли структуры химического агента в развитии адаптивного ответа. Исследования такого рода немногочисленны и, как правило, проводятся на микроорганизмах. Между тем понимание роли структуры вещества в развитии приспособленности к нему позволит понять эволюционный механизм появления организмов, адаптивных к антропогенным ксенобиотикам как среди патогенных прокариот, так и эукариот, являющихся вредителями сельскохозяйственных культур.

Особый интерес в поисках закономерностей устойчивости представляют собой исследования с использованием соединений, широко используемых человеком как в сельском хозяйстве, в качестве различных пестицидов, так и в фармакологии, например, производных триазола [7, с. 626–630; 8, р. 963–968; 9; 10, р. 1067–1078].

Известно, что избирательность многих из них недостаточна и, следовательно, они могут вызывать негативные последствия при контакте организмов с этими соединениями. Наиболее опасны отдаленные действия таких препаратов, проявляющиеся в виде различного рода летальных или сублетальных мутаций. Это снижает плодовитость и увеличивает гибель потомства, носителей таких мутаций. Следовательно, поиски связи между физико-химическими свойствами синтетических препаратов и их способностью индуцировать летальные мутации, а также способности организмов приспособляться к их мутагенности помогут понять процессы накопления полезных мутаций в природных популяциях, контактирующих с синтетическими триазидами.

В данной работе предпринята попытка выяснить наличие зависимости между структурой синтезированных алкил(арил)сульфонил 1,2,4-триазилов и возможностью развития адаптивного ответа к их мутагенному и токсическому действию у *Drosophila melanogaster*.

Материалы и методы

Объектом исследования служили имаго и личинки *Drosophila melanogaster* дикой линии Canton-S, которых содержали на стандартном корме [11, с. 18].

Для изучения были выбраны производные триазола алкил и арилсульфокислот. Исследовали производные 1,2,4-триазола (1,2,4-TrH): N-триазилид метансульфокислоты ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{TrH}$), N-триазилид бензолсульфокислоты ($\text{PhSO}_2\text{1,2,4-Tr}$) и N-триазилид толуолсульфокислоты ($4\text{-CH}_3\text{ArSO}_2\text{1,2,4-Tr}$). Для того, чтобы понять способы проникновения соединений в половые клетки насекомых, с помощью программы HyperChem были рассчитаны физико-химические характеристики соединений и представлены в табл. 1.

Соединения использовали в виде водных эмульсий в двух дозах: нетоксичной (концентрация 0,001 мг/мл) и дозе LD_{50} , величины которых представлены в табл. 2.

Методика анализа способности соединений индуцировать доминантные летальные мутации у *Drosophila melanogaster* [12]

Эксперимент проводился в двух сериях: в первой серии соединения испытывали в рассчитанной дозе LD_{50} для имаго дрозофилы, во второй серии соединения использовали в концентрации 0,001 мг/мл, нетоксичной для имаго дрозофилы.

Для исследования способности веществ индуцировать доминантные летали у самцов, 3–4-дневных девственных самцов (900 особей) в течение 24 часов содержали в популяционном ящике ($V = 500$ мл), куда помещали чашку Петри, диаметром 3,5 см с нанесенным на желатин раствором исследованного вещества в заданной концентрации, и затем скрещивали с 600 интактными девственными самками, того же возраста.

Для анализа способности веществ индуцировать доминантные летали у самок трех-четырёхдневных девственных самок в количестве 900 штук, подвергнутых воздействию исследуемых веществ, как и самцов в предыдущей серии, скрещивали с 600 интактными самцами.

Через сутки после скрещивания в популяционные ящики ставили чашки Петри (диаметр 3,5 см) с кормом через каждые 2 часа в течение 10 часов, после чего производили подсчет отложенных яиц в каждой чашке. Чашки с яйцами содержали в термостате при $+24^\circ\text{C}$ в течение 30 часов, затем подсчитывали число невылупившихся яиц.

Подсчет доминантных летальных мутаций (ДЛМ) проводили по формуле:

$$\text{ДЛМ} = (A / B) \times 100\%,$$

где A – количество яиц с доминантными летальными; B – общее количество отложенных яиц.

Таблица 1 – Физико-химические характеристики алкил(арил)сульфонил 1,2,4-триазилов

Исследованные соединения	1,2,4-TrH	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{TrH}$	$\text{PhSO}_2\text{1,2,4-TrH}$	$4\text{-CH}_3\text{ArSO}_2\text{1,2,4-TrH}$
Молекулярная масса, г/моль	69,07	147,15	209,22	223,25
Молекулярный объем, Å	258,91	407,04	568,12	618,7
Липофильность (LogP)	–0,12	–0,53	–0,04	0,11
Энергия гидратации	–11,48	–8,07	–8,45	–7,2
Величина дипольного момента, Дб	2,7	3,03	4,76	5,33

Таблица 2 – Величина дозы LD₅₀ исследуемых соединений для имаго *Drosophila melanogaster*

Исследуемые соединения	Самки	Самцы
1,2,4-TrH	59,63 мг/мл	53,00 мг/мл
CH ₃ SO ₂ TrH	16 мг/мл	13 мг/мл
PhSO ₂ 1,2,4-TrH	6,59 мг/мл	4,49 мг/мл
4-CH ₃ ArSO ₂ 1,2,4-TrH	0,36 мг/мл	1,25 мг/мл

*Методика анализа развития адаптивного
ответа у Drosophila melanogaster
при кратковременном воздействии
нетоксичными дозами триазолидов на имаго*

Исследования проводили в двух сериях, для самок и самцов в отдельности. Для этого 900 самок (самок) в течение 24 часов содержали в популяционных ящиках (объем – 500 мл), куда были внесены чашки Петри со стандартным кормом и нанесенным на него исследуемым соединением в концентрации 0,001 мг/мл. Затем особи *Drosophila melanogaster* подвергались суточному воздействию вещества в дозе LD₅₀, после чего их скрещивали с 500 интактными девственными самками (самцами) и подсчитывали число индуцированных доминантных летелей по описанной выше методике.

*Методика создания преадаптации
нетоксичной дозой триазолов
к их генотоксичности в дозе LD₅₀ в течение
онтогенеза Drosophila melanogaster*

Для анализа использовались девственные самки и самцы в возрасте семи дней, которые раздельно содержались на стандартном корме. Далее самок и самцов совместно помещали в пробирки с кормом, в котором содержалось исследуемое вещество в дозе 0,001 мг/мл для откладки яиц в течение суток.

Через 24 часа имаго удаляли, а пробирки (с веществом в дозе 0,001 мг/мл) и отложенными яйцами помещали в термостат при +24°C для развития личинок. По мере вылета имаго проводился отбор девственных самок и самцов. Отобранных девственных самок и самцов раздельно на сутки помещали в стаканы объемом 0,5 л по 900 особей, туда же ставилась чашка Петри диаметром 3,5 см с кормом, на который было нанесено исследуемое соединение в дозе LD₅₀. Через 24 часа чашка с кормом и нанесенным на него веществом изымалась, а в стаканы для спаривания добавляли интактных особей противоположного пола по 500 штук.

Определяли число индуцированных доминантных летелей по описанной выше методике.

Полученные данные сравнивали с результатами прямого действия соединений на имаго в дозе LD₅₀. Достоверность различий между генотоксичным действием веществ, их физико-химическими свойствами и чувствительностью имаго разных полов к генотоксикантам определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента, определяемого по методу «выборочных долей» [13, с. 113–128, 159–195].

Результаты и обсуждения

Результаты анализа мутагенности соединений в нетоксичной дозе (0,001 мг/мл) представлены в табл. 3.

Все исследованные гетероциклические азолы достоверно индуцируют доминантные летели по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Проведенный полный

двухфакторный дисперсионный анализ показал, что в нетоксичной дозе все соединения достоверно не различаются по мутагенности для имаго обоих полов. Метод сравнения выборочных долей позволил выявить, что сульфурильные производные триазола, содержащие беззольные кольца: PhSO₂1,2,4-TrH и 4-CH₃ArSO₂1,2,4-TrH, более слабые мутагены, чем 1,2,4-TrH и CH₃SO₂TrH ($p < 0,04$).

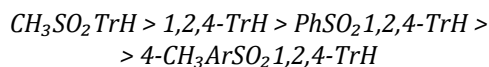
Проведенный однофакторный дисперсионный анализ показал, что определяющим в развитии мутагенного ответа у самок и самцов дрозофилы при воздействии нетоксичными дозами является величина липофильности. У самок, у которых образование яйцеклеток идет в течение всей жизни, на мутагенность соединений достоверно влияет и величина дипольного момента синтезированных триазолов.

Можно предположить, что триазолы, способные быстро проходить через мембраны клеток, способны привести к накоплению в популяциях организмов, устойчивых к их действию, так создадут вектор устойчивости.

Использование триазолов в дозе LD₅₀, традиционно используемой токсикологами, в сущности отражает реакцию всего генотипа сопротивляться к их мутагенному действию.

Анализ мутагенности исследуемых соединений в дозе LD₅₀ выявило различия в мутагенности исследуемых веществ ($p < 0,01$) см. табл. 4.

Проведенный двухфакторный дисперсионный анализ показал, что соединения достоверно различаются по способности индуцировать доминантные летели у имаго *Drosophila melanogaster* ($p < 0,01$). Однако различий в чувствительности имаго разных полов к мутагенному действию не выявлено. Мутагенность исследуемых соединений убывает в следующем ряду:



Однофакторный дисперсионный анализ выявил, что среди проанализированных физико-химических свойств определяющими в развитии мутагенного ответа у имаго дрозофилы являются величины липофильности и дипольного момента исследуемых триазолов.

Максимальной липофильностью обладает 4-CH₃ArSO₂1,2,4-TrH, и, следовательно, данное соединение способно проникать внутрь клеток, растворяясь в билипидном слое наружных мембран. В то время как 1,2,4-TrH и CH₃SO₂TrH, имеющие меньшую липофильность и самую низкую молекулярную массу, способны связываться как с рецепторами, которые узнают лиганды, включающие в себя кольцо триазола, так и с имидазолиновыми рецепторами [14, р. 22–42]. Таким образом, можно предположить, что подобные соединения быстрее проникают внутрь клетки и влияют на её метаболизм. Мутагенный ответ зависит и от преобразования мембран, подвергшихся воздействию триазолов, на что указывает связь меж-

ду числом доминантных леталей и величиной дильного момента исследуемых веществ.

По-видимому, различия в мутагенности при прямом воздействии зависят как от скорости достижения веществами «клеток-мишеней» (в нашем случае ооциты и сперматозоиды дрозофилы), так и от метаболических процессов, после которых исследуемые соединения подвергаются трансформации.

Чтобы выяснить механизм развития адаптивного ответа, провели две серии экспериментов, результаты которых суммированы табл. 5.

При кратковременной преадаптации исследуемыми ксенобиотиками в нетоксичной дозе и последующем воздействием этими же соединениями в дозе LD₅₀ количество индуцированных ДЛМ у самок было достоверно ниже, чем количество ДЛМ индуцированных при прямом действии производных триазола в дозе LD₅₀, то есть наблюдается адаптивный ответ у самок ($p < 0,05$). При преадаптации самцов такой ответ не наблюдается. Кроме того, при преадаптации наблюдаются достоверные различия в действии соединений, самый слабый адаптивный ответ наблюдается у соединений имеющих бензольное кольцо ($p < 0,03$). По-видимому, развитие адаптивного ответа к триазиолидам возможно только в активно делящихся клетках, а так как у самцов имаго сперматогенез происходит только на личиночной стадии, то исследуемые вещества воздействовали на полностью дефинитивные сперматозоиды.

В серии экспериментов с длительным воздействием нетоксичными дозами триазиолов в личи-

ночный период жизни были получены иные результаты. У самок длительное воздействие на личиночный период жизни привело к тому, что последующее воздействие на имагинальную стадию соединениями в дозе LD₅₀ достоверно уменьшило число индуцированных доминантных леталей ($p < 0,05$), как и при кратковременном воздействии, а количество индуцированных доминантных леталей достоверно не отличается от количества ДЛМ, индуцированных нетоксичной дозой. Это позволяет нам предположить, что в любой делящейся ткани, в частности в будущей герментативной ткани, активируются репаративные системы. Это также подтверждается и тем, что у самцов после длительного преадаптации развивается адаптивный ответ у имаго, так как число индуцированных ДЛМ после преадаптации этого типа достоверно меньше ($p < 0,03$), чем при прямом воздействии. Выявленные нами достоверные отличия в числе индуцированных ДЛМ у имаго дрозофилы после кратковременной и длительного преадаптации ($p < 0,04$) позволяют говорить о том, что активируются репаративные системы различного типа. Наши эксперименты не позволяют точно сказать, какие именно механизмы репарации, но можно предположить, что при кратковременной преадаптации активируются механизмы пострепликативной репарации, с активацией ферментов типа гликозилаз и трансфераз, в то время как при длительной преадаптации активируются ферменты дорепликативной репарации.

Таблица 3 – Способность триазиолов в нетоксичной дозе (0,001 мг/мл) индуцировать ДЛМ у имаго *Drosophila melanogaster*

Исследуемые соединения	Число индуцированных ДЛМ, %	
	у самок	у самцов
1,2,4-TrH	11,50 ± 1,06	9,30 ± 0,96
CH ₃ SO ₂ TrH	19,90 ± 1,33	18,90 ± 1,31
PhSO ₂ 1,2,4-TrH	7,10 ± 0,84	12,10 ± 1,09
4-CH ₃ ArSO ₂ 1,2,4-TrH	5,13 ± 0,74	9,50 ± 0,99
Контроль	2,29 ± 0,49	5,23 ± 0,74

Таблица 4 – Способность исследуемых триазиолов в дозе LD₅₀ индуцировать ДЛМ у имаго *Drosophila melanogaster*

Исследуемые соединения	Число индуцированных ДЛМ, %	
	у самок	у самцов
1,2,4-TrH	23,90 ± 1,19	21,20 ± 1,05
CH ₃ SO ₂ TrH	41,20 ± 1,54	39,7 ± 1,53
PhSO ₂ 1,2,4-TrH	13,92 ± 1,15	18,30 ± 1,29
4-CH ₃ ArSO ₂ 1,2,4-TrH	10,24 ± 1,01	17,37 ± 1,26
Контроль	2,29 ± 0,49	5,23 ± 0,74

Таблица 5 – Способность *Drosophila melanogaster* адаптироваться к генотоксичности триазиолов

Исследуемые соединения	Величина ДЛМ, %			
	Кратковременная преадаптация 0,001 мг/мл (имаго) + LD ₅₀ (имаго)		Долговременная преадаптация 0,001 мг/мл (личинки) + LD ₅₀ (имаго)	
	самки	самцы	самки	самцы
1,2,4-TrH	12,33 ± 1,17	12,68 ± 1,11	11,01 ± 1,12	7,69 ± 0,89
CH ₃ SO ₂ TrH	26,11 ± 1,49	26,60 ± 1,47	23,44 ± 1,47	23,60 ± 1,42
PhSO ₂ 1,2,4-TrH	9,02 ± 1,05	15,49 ± 1,20	8,32 ± 0,97	14,73 ± 1,18
4-CH ₃ ArSO ₂ 1,2,4-TrH	7,09 ± 0,98	13,75 ± 1,15	6,43 ± 0,83	7,41 ± 0,87

Раннее было показано, что триазолы способны вмешиваться в метаболизм пуринов [15, с. 12–21], последствием чего и является мутагенный ответ, наблюдаемый нами в эксперименте. Известно, что метаболизм пуринов в клетке включает в себя большое количество химических реакций, наиболее энергетически затрачиваемая из которых является реакция циклизации, в результате которой возникает имидазольное кольцо. Появление свободного триазола способно ускорить этот процесс, в результате чего появляется аналог гуанина, или аденина, которые будут способны встраиваться в реплицирующуюся ДНК. В зависимости от активности ферментов типа пуринтрансфераз и специфических гликозилаз, химерные нуклеотиды будут эффективно или неэффективно устраняться, приводя к появлению мутаций, с заменой пар оснований. В зависимости от того, в каком из генов, отвечающих за процессы регуляции оогенеза или сперматогенеза, произошла мутация, наблюдается появление доминантных летальных мутаций.

Полученные нами результаты частично не совпадают с результатами по исследованиям мутагенности имидазолидов [16, с. 750], которые не обнаружили развития адаптивного ответа у имаго дрозофилы при кратковременной преадаптации. Известно, что деградация ксенобиотиков, осуществляемая тремя путями: окислительно-восстановительным, гидролитическим и трансферазным – происходит только на определенных стадиях онтогенеза насекомых и тесно взаимосвязана со структурными особенностями ксенобиотиков [2, с. 34]. Возможно, полученные различия связаны с физико-химическими отличиями триазолидов от имидазолидов. Известно, что 1,2,4-триазол обладает более выраженными ароматическими свойствами, чем имидазолиды. Взаимодействие сопряженной системы и отдельных атомов в этой молекуле выражены резче, чем в имидазоле, поэтому триазол имеет более выраженную основность и участвует в иных метаболических шунтах, чем имидазол.

Триазолиды более токсичны, чем имидазолиды. Как показали фармакологические исследования, все производные триазола – фунгициды – имеют общий механизм действия: нарушают синтез эргостерола, основного компонента мембран грибов и ингибируют цитохром P₄₅₀-зависимого фермента [17, с. 465]. Есть данные, что триазолы усиливают неспецифическую проницаемость мембран не только патогенных грибов, но и растений, что в конечном итоге изменяет метаболизм клеток [18, с. 52]. Однако триазолы метаболизируют медленнее, чем имидазолиды и, по видимому, поэтому более длительно воздействуют на репаративные системы, что используется для получения высокоэффективных пестицидов. Наблюдаемое нами явление снижения мутагенной активности при введении в структуру гетероциклического аналога триазола добавочного высоколипофильного бензольного ядра связано с торможением процессов клеточного деления, что позволяет активировать добавочные механизмы репарации.

Широкое использование в сельском хозяйстве фунгицидов, производных триазола, выявило ряд неожиданных эффектов как у защищаемых растительных культур, так и у насекомых, как вредителей полей, так в соседних экосистемах, многие из этих эффектов оказались негативными [17, с. 466]. Однако

никогда ранее не исследовались возможности растений и насекомых приспосабливаться к генотоксическому действию соединений. Возникает вопрос о потенциальной экологической опасности подобного рода ксенобиотиков. Решение этой проблемы упирается в количественную оценку негативного воздействия. Предложенная нами моделирование возможных адаптаций в искусственных условиях, с последующим учётом доминантных летальных мутаций, позволяет отчасти решить эту проблему, что совпадает с мнением некоторых авторов [19, с. 137]. Негативное воздействие ксенобиотиков на природные экосистемы связано и с тем, что они какое-то время находятся на поверхности растения, подвергаясь воздействию климатических изменений и, следовательно, усиливая или ослабляя своё действие в зависимости от строения, что также влияет на скорость проникновения их в растительные и животные организмы, создавая условия для возникновения адаптаций к ним в следующих поколениях [20, с. 64].

Заключение

Исследуемые триазолы способны индуцировать доминантные летальные мутации у имаго дрозофилы как в нетоксичной дозе, так и в дозе LD₅₀ и представляют собой известную экологическую опасность для экосистем, соседствующих с агроценозами. На число доминантных мутаций влияет как строение соединений (сульфурильные производные триазола производные триазола, содержащие бензольные кольца, менее мутагенны, чем сам триазол и триазолил метансульфонокислоты), так и их липофильность.

Анализируемые триазолы в нетоксичных дозах способны вызывать развитие адаптивного ответа, выражающегося в достоверном уменьшении числа индуцированных ими доминантных леталей у *Drosophila melanogaster*. На способность развивать адаптивный ответ достоверно влияют величины липофильности и дипольного момента. Адаптивный ответ к генотоксическому действию триазола и его сульфурильных производных возможен только в тканях с высокой пролиферативной активностью.

В связи с этими исследованиями можно предположить, что любое попадание в экосистемы даже небольших количеств гетероциклических азолов создаёт возможности для активации у насекомых механизмов адаптации к ксенобиотикам подобного рода, выступая в качестве фактора селекции, приводящей к появлению популяций насекомых, устойчивых к пестицидам.

Список литературы:

1. Засухина Г.Д., Кузьмина Н.С., Васильева И.М., Шагинова Ж.М. Количественное изучение генетического полиморфизма как новый подход в исследованиях механизмов защиты клеток человека от мутагенов // Фундаментальные науки – медицине: мат-лы конф. М., 2007. С. 186–189.
2. Романова И.Г. Сравнительное исследование ферментативных механизмов резистентности к пиретроиду у насекомых: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04. М., 2004. 150 с.
3. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. 2004. Т. 44. С. 263–306.
4. Соколянская М.П., Беньковская Г.В., Николенко А.Г. Динамика формирования резистентности личинок ком-

натной мухи к стресс-факторам различной природы // Агрохимия. 2005. № 9. С. 70–75.

5. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria // Journal of Bacteriology. 1996. Vol. 178, № 20. P. 5853–5859. DOI: 10.1128/jb.178.20.5853-5859.1996.

6. Fluit A.C., Florijn A., Verhoef J., Schmitz F.-J. High-level gentamicin resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* blood culture isolates from 23 European university hospitals // International Journal of Antimicrobial Agents. 2003. Vol. 21, iss. 4. P. 357–359. DOI: 10.1016/s0924-8579(02)00386-2.

7. Прусакова Л.Д., Чижова С.И., Павлова В.В. Оценка ретардантной активности триазолов в α-амилазном биотесте на эндосперме ярового ячменя // Физиология растений. 2004. Т. 51, № 4. С. 626–630.

8. Hussain S., Sharma J., Amir M. Synthesis and antimicrobial activities of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives of 5-amino-2-hydroxybenzoic acid // E-Journal of Chemistry. 2008. Vol. 5, № 4. P. 963–968. DOI: 10.1155/2008/924734.

9. Li J., Zhang J. The antibacterial activity of 1,2,3-triazole- and 1,2,4-triazole-containing hybrids against *Staphylococcus aureus*: an updated review (2020 – present) // Current Topics in Medicinal Chemistry. 2022. Vol. 22, iss. 1. P. 41–63. DOI: 10.2174/156802662166621111160332.

10. Strushkevich N., Usanov S.A., Park H.-W. Structural basis of human CYP51 inhibition by antifungal azoles // Journal of Molecular Biology. 2010. Vol. 397, iss. 4. P. 1067–1078. DOI: 10.1016/j.jmb.2010.01.075.

11. Быстракова Н.Б., Ермаков О.А., Титов С.В. Руководство к практическим занятиям по генетике: учеб.-метод. пособие. Пенза: Изд-во Пензенского гос. пед. ун-та им. В.Г. Белинского, 2011. 72 с.

12. Белоконь Е.М. Методические указания к определению мутагенной активности химических препаратов на дрозофиле. Львов: ЛГУ, 1984. 26 с.

13. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.

14. Ernsberger P., Graves M.E., Graff L.M., Zakieh N., Nguyen P., Collins L.A., Westbrooks K.L., Johnson G.G. I-imidazoline receptors. Definition, characterization, distribution and transmembrane signaling // Annals of the New York Academy of Sciences. 1995. Vol. 763, iss. 1. P. 22–42. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32388.x.

15. Падейская Е.Н., Бакланова О.В. Синтетические химиотерапевтические препараты для лечения микозов (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 1993. № 4. С. 12–21.

16. Селезнева Е.С., Теньгаев Е.И., Шпилько А.В. Физико-химические свойства имидазолидов, их мутагенность, и способность *Drosophila melanogaster* адаптироваться к ним // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009. Т. 11, № 1–4. С. 747–751.

17. Побежимова Т.П., Корсукова А.В., Дорофеев Н.В., Грабельных О.И. Физиологические эффекты действия на растения фунгицидов триазольной природы // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2019. Т. 9, № 3. С. 461–476.

18. Юрин В.М., Дитченко Т.И. Механизмы модификации ион-транспортных свойств плазматической мембраны растительной клетки под действием фунгицида пропиконазола // Агрохимия. 2009. № 9. С. 43–53.

19. Тарасов В.А., Тарасов А.В., Любимова И.К., Асланян М.М. Проблема количественной оценки опасности химических соединений в генетической токсикологии // Успехи современной биологии. 2002. Т. 122, № 2. С. 136–147.

20. Орлин Н.А., Гарновесов А.П. Влияние антропогенных факторов на эффективность фунгицидов // Современные наукоемкие технологии. 2013. № 3. С. 63–64.

Информация об авторе(-ах):	Information about the author(-s):
Селезнева Екатерина Сергеевна , кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и биоинженерии; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва (г. Самара, Российская Федерация). E-mail: catana7@yandex.ru.	Selezneva Ekaterina Sergeevna , candidate of biological sciences, associate professor of Biochemistry, Biotechnology and Bioengineering Department; Samara National Research University (Samara, Russian Federation). E-mail: catana7@yandex.ru.
Белоусова Зоя Петровна , доктор химических наук, доцент, профессор кафедры неорганической химии; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва (г. Самара, Российская Федерация). E-mail: zbelousova@mail.ru.	Belousova Zoya Petrovna , doctor of chemical sciences, professor of Inorganic Chemistry Department; Samara National Research University (Samara, Russian Federation). E-mail: zbelousova@mail.ru.
Исаичкин Вадим Александрович , магистрант кафедры биохимии, биотехнологии и биоинженерии; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва (г. Самара, Российская Федерация). E-mail: vadim.isaichkin.99@mail.ru.	Isaichkin Vadim Aleksandrovich , master student of Biochemistry, Biotechnology and Bioengineering Department; Samara National Research University (Samara, Russian Federation). E-mail: vadim.isaichkin.99@mail.ru.

Для цитирования:

Селезнева Е.С., Белоусова З.П., Исаичкин В.А. Развитие адаптивного ответа у *Drosophila melanogaster* к генотоксичности алкил(арил)сульфурнил 1,2,4-триазолов // Самарский научный вестник. 2022. Т. 11, № 4. С. 121–126. DOI: 10.55355/snv2022114118.