

Механизмы действия инсектоакарицидов.

Сообщение 1. Хлорорганические соединения (ДДТ, ГХЦГ), авермектины, фенилпиразолы, карбазаты, фосфорорганические соединения, карбаматы

Рославцева С.А., профессор, ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора, 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 18

Описаны основные механизмы действия хлор- и фосфорорганических инсектоакарицидов, карбаматов, пиритроидов, неоникотиноидов, фенилпиразолов, аминоклиптозинов, авермектинов и других структур, обладающих инсектоакарицидным действием.

Ключевые слова: инсектоакарициды, регуляторы развития насекомых, нервная система, микросомы, липиды.

В конце 30-х годов XX века на смену неорганическим инсектицидам пришел первый синтетический органический инсектоакарицид ДДТ – 4,4-дихлордифенилтрихлорметилметан, обладающий высокой биоцидной активностью. Поражение членистоногого начинается сразу после контакта с ДДТ, происходит сильное возбуждение и усиление двигательной активности, которые затем сменяются расстройством движения и параличом. Период агонии продолжается долго. Например, у постельных клопов *Cimex lectularius* L. – 4-6 суток. Предпринимались многочисленные попытки распознать механизм токсического дей-

ствия на членистоногих ДДТ. Различные гипотезы, существовавшие на начало 50-х годов, приведены в книге Н. Н. Мельникова, В. А. Набокова и Е. А. Покровского «ДДТ – свойства и применение» [5]. Однозначно предполагалось, что место действия ДДТ – нервная система, но механизм воздействия на тот период не был понятен.

Основная масса, приблизительно 75%, существующих инсектоакарицидов действует на нервную систему членистоногих, подавляя проведение нервного импульса, являясь ингибиторами нервного импульса. При этом разные группы нейроактивных соединений

ингибируют прохождение нервного импульса по различным механизмам. Одни соединения необратимо подавляют активность фермента ацетилхолинэстеразы, образуя химическую связь с активным центром фермента, или обратимо, образуя комплексы; другие соединения являются антагонистами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая контролирует функционирование хлор-ионных каналов в нейронах; третьи – действуют как модуляторы натриевых каналов в мембранах нервных клеток или как агонисты никотин-ацетилхолиновых рецепторов, или как модуляторы рианодиновых рецепторов. Некоторые соединения проявляют активность как аллостерические активаторы никотин-ацетилхолиновых рецепторов или как активаторы хлор-ионных каналов.

Из класса хлорорганических инсектицидов длительное время применялся гексахлоран (ГХЦГ), представляющий собой смесь изомеров 1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексана. Максимальной инсектицидной активностью обладает гамма-изомер – линдан. Известна также группа полихлорциклопентадиенов (инсектициды диенового синтеза): алдрин, дилдрин, изодрин, гептахлор, дилор и другие. С ГХЦГ их объединяет общий механизм действия.

У членистоногих в нервно-мышечных синапсах передача нервного импульса осуществляется не с помощью ацетилхолина, а другими трансмиттерами (медиаторами). Так, в возбуждающих синапсах медиатором является глутаминовая кислота, а в тормозящих – гамма-аминомасляная кислота. ГАМК-эргическая система состоит из ГАМК-рецептора, бензодиазепинового рецептора, пикротоксинового рецептора и хлор-ионных каналов. Бензодиазепин является модулятором, а пикротоксин – антагонистом ГАМК-рецептора [4, 11].

Многочисленные исследования показали, что ГХЦГ и инсектициды диенового синтеза имеют общий механизм действия – функциональное ингибирование синапсов, в которых медиатором является ГАМК [11].

В настоящее время в нашей стране применение ГХЦГ и линдана, как и препаратов диенового синтеза, запрещено различными приказами Министерства здравоохранения.

Авермектины

В 1976 г. из Японии в лабораторию фирмы «Мерк» (США) была прислана культура МА-4680

(NRRL 8165) ранее неизвестного микроорганизма, выделенного из образца почвы. Проведенные таксономические исследования показали принадлежность этого организма к классу актиномицетов (*Actinomycetes*) и роду *Streptomyces*. Новый вид получил название *Streptomyces avermitilis*. Культура оказалась чрезвычайно эффективной в отношении нематод и гельминтов, а в дальнейшем – насекомых и клещей. В составе продуктов ферментации этого актиномицета были обнаружены вещества, обладающие нематоцидной, инсектицидной и акарицидной активностью, которые были названы авермектинами. С помощью метода тонкослойной хроматографии в ультрафиолете было обнаружено присутствие в экстракте из мицелия четырех различных компонентов, обозначенных как А₁, А₂, В₁ и В₂. Количественный анализ с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения выявил в экстракте четыре основных компонента, обозначенные буквой «а», и четыре минорных, обозначенные буквой «b». Таким образом, было установлено, что авермектиновый комплекс состоит из восьми компонентов. По своей химической структуре авермектины подобны макролидным антибиотикам, но, в отличие от последних, не обладают противомикробными свойствами. Химическая основа авермектинов – макроциклический лактон, объединенный с молекулой бензофурана и со спирокетальной системой. Также в составе молекулы авермектинов имеется дисахаридный заместитель – два последовательно соединенных друг с другом остатка α-L-олеандрозы [Цитировано по 1, 8]. Японскими учеными из актиномицетов *Streptomyces urhygroscopicus aeolactomonus* были получены вещества, близкие по строению к авермектинам, обладающие высокой акарицидностью и названные мильбемицинами [8, 12].

В настоящее время за основной механизм действия авермектинов и мильбемицинов у нематод и членистоногих принимают активацию ГАМК- и глутамат-зависимых хлор-ионных каналов в мембране мышечных клеток, то есть эти соединения являются активаторами. В результате беспозвоночные теряют подвижность, затем наступает паралич, который приводит к смерти.

Фенилпиразолы

Исследования по введению полярных и неполярных заместителей в пиразольное ядро и использование новых данных о роли ГАМК-рецепторов в нервной проводимости у насеко-

мых привели к синтезу нового класса соединений – фенилпиразолов, обладающих инсектицидной активностью и ингибирующих ГАМК-рецепторы. В 1987 г. был синтезирован новый инсектицид фипронил – 5-амино-1-(4-трифторметил)-2,6-дихлорфенил)-4-трифторметилсульфонил-3-цианопиразол [34]. Фипронил и его структурные аналоги блокируют ГАМК – контролируемые хлор-ионные каналы в мембранах нервных клеток ГАМК-рецепторов. При этом блокирование этих каналов в мембранах клеток мозга мух значительно выше, чем мозга мышей. Это обеспечивает селективность действия на насекомых [2,9,15].

По последним данным [21], фипронил является активатором глутамат-зависимых хлор-ионных каналов в мембране мышечных клеток насекомых, но не млекопитающих.

Карбазаты

Бифеназат – изопропил-3-(4-метоксибифенил-3-ил) карбазат синтезирован в 1990 г. компанией «Uniroyal Chemical» (США) [18]. Он малотоксичен для млекопитающих и обладает коротким периодом полураспада в окружающей среде. Механизм действия связан с ингибированием синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Это соединение действует на постсинаптические рецепторы ГАМК нервной системы насекомых [20,3].

Фосфорорганические инсектициды

Известной группой инсектоакарицидов являются фосфорорганические соединения (ФОС) – эфиры и амиды кислот фосфора: фосфаты, тиолфосфаты, тиофосфаты, дитиофосфаты и фосфонаты, механизм действия которых связан с необратимым ингибированием фермента ацетилхолинэстеразы в холинэргическом синапсе нервной системы членистоногих [6]. Под действием ФОС происходит реакция необратимого ингибирования активного центра ацетилхолинэстеразы (АХЭ). ФОС блокируют активный центр, фосфорилируя радикал серина, то есть образуют химическую связь. Образовавшийся комплекс гораздо прочнее ацетилированного серина, который получается при взаимодействии с ацетилхолином и распадается очень медленно. В обеспечении высокой антихолинэстеразной активности гидрофобных ФОС важное значение имеют гидрофобные участки на активной поверхности холинэстераз (ХЭ). Открытие этих участков, детальное изучение их структуры и рас-

положения у разных холинэстераз осуществлено большой группой советских химиков и биохимиков под руководством академика АН СССР М И Кабачника. Нередко эти участки являются главным фактором, определяющим различия между ХЭ различного происхождения. Предполагают, что эти участки облегчают взаимодействие ХЭ с субстратами и ингибиторами [7, 11]. Некоторые исследователи считают, что прямой корреляционной зависимости токсичности фосфорорганических соединений от степени ингибирования ими ацетилхолинэстеразной активности у членистоногих закономерно не проявляется, поскольку это функциональное расстройство опосредованно связано цепью промежуточных звеньев патогенеза с последовательной дегидратацией их организма [10].

В классе фосфорорганических соединений имеются официально запрещенные к применению в России инсектициды, например, ДДВФ (дихлорвос) О,О-диметил-О-(2,2-дихлорвинил) фосфат. Многие ранее известные инсектоакарициды не применяются по экономическим, экологическим, токсикологическим причинам или в связи с проблемой формирования резистентных к ним популяций вредителей.

Карбаматы

Производные карбаминовой кислоты, применяемые в качестве инсектицидов, представлены тремя основными группами: нафтиловый и бензофурановые эфиры N-метилкарбаминовой кислоты, ариловые эфиры N-метилкарбаминовой кислоты и оксимкарбаматы. Производные N-метилкарбаминовой кислоты являются структурными аналогами ацетилхолина, так как имеют в молекуле атом четвертичного азота. Атом азота производных карбаминовой кислоты, как и ацетилхолина, вступает во взаимодействие с анионным центром на поверхности холинэстеразы, образуя комплекс. Образовавшаяся в результате этого карбамоилированная ХЭ способна постепенно гидролизироваться, распадаясь на карбаминовую кислоту и активный фермент. Ингибирование карбаматами ХЭ является обратимым процессом. Следует отметить, что процесс гидролиза карбамоилированной ХЭ зависит от гидролитической стабильности инсектицидов: чем она выше, тем больше степень ингибирования фермента [11].

В следующем сообщении будут рассмотрены другие группы инсектоакарицидов.

Список использованной литературы

1. **Алексеев М. А.** Исследование скорости развития резистентности к авермектинам в лабораторных условиях на примере комнатной мухи, Мусцадоместица л. (Диптера, Мусцидае). Дисс. на соиск. уч.ст. к.б.н. ФБУН НИИДезинфектологии. М. 2009. 142 с.
2. **Грапов А. Ф.** Новые достижения в химии инсектицидов//Агрохимия. 2003. №7. С. 77-82
3. **Грапов А. Ф.** Химические средства защиты растений ХХИ века. Справочник. ВНИИХСЗР. 2006. 400 с.
4. **Манделштам Ю. Е.** Нейрон и мышца насекомого (Структурная и функциональная организация нейромоторных систем насекомых). - Л. Наука. 1983. 169 с.
5. **Мелников Н. Н, Набоков В. А., Покровский Е. А.** – ДДТ свойства и применение. Гошмиздат. М. 1954. 204 с.
6. **О"Брайн Р.** Токсичные эфиры фосфора. М. «Мир». 1964. 631 с.
7. **Розенгард В. И., Шерстобитов О. Е.** Избирательная токсичность фосфорорганических инсектицидов. Л. Наука. 1978. 174 с.
8. **Рославцева С. А.** Новая группа инсектоакарицидов и нематоцидов//Агрохимия. 1987. № 7. С. 130–134.
9. **Рославцева С. А.** Инсектицидная активность фенилпиразолов // Агрохимия. – 2000. – № 3. – С. 101–105.
10. **Сундуков О. В.** Этиология острой токсичности инсектоакарицидов и физиологические факторы, определяющие избирательность их действия на членистоногих. Санкт-Петербург. «НАУКА». 2012. 183 с.
11. **Физиолого-биохимические основы** действия средств борьбы с вредными членистоногими. Под ред. Ю.Б.Филипповича. М. Итоги науки и техники. Серия Энтомология Т. 8.1988. 193 с.
12. **Aoki A., Nishida A., Ando M., Yoshikawa H.** Development of a new acaricide, milbemectin// J. Pest. Sci.. – 1994. – V.19. № 3. – P. 245-247.13. Beugnet F., Franc M. Insecticide and acaricide molecules and/or combination to prevent pet infestation by ectoparasites//Trends Parasitol. – 2012. – V.28. №7. P. 267 – 279.
13. **Brown A. E.** Mode of action of structural pest control chemicals. Pesticide Information Leaflet. 2006. №41. 8 p. <http://pesticide.umd.edu>.
14. **Bushey D. F., Chalmers A. E., Gant D. B. et al.** Fipronyl as a new broad spectrum insecticide witch acts on the GABA regulated chloride channel// Proc. XX Intern. Cong. Entomol., Firenze. Italy. 1996. 19-016.
15. **Chang C. P., Plapp F. W.** DDT and pyrethroids: receptor binding and mode of action in the house fly //Pest. Biochem.Physiol. 1983. V. 20. № 1. P. 76-85
16. **Chang C. P., Plapp F. W.** DDT and pyrethroids: receptor binding in relation to knockdown resistance (Kdr) in the house fly //Pestic. Biochem.Physiol. 1983. V. 20. № 1. P. 85-91
17. **Dekeyser M. A.** Acaricide mode of action// Pest Management Science. – 2005. – V. 61. №2. P. 103 – 110.
18. **Ke Dong Voltage-gated** sodium channels as insecticide target. Chemistry of crop protection. Progress and Prospects in Science and Regulation. Ed. By G. Voss and G.Ramos.WILEY-VCH. 2002. P.167-176
19. **Kim S. S., Seo S. G.** Relative toxicity of some acaricides to the predatory mite, *Amblyseuswamersteyi* and the twospotted spider mite, *Tetranychusurticae* (Acari: Phytoseiidae, Tetranychidae)//Appl. Entomol. Zool. – 2001. – V. 36. № 4. – P. 509 – 514.
20. **Narahashi T., Zhao X., Ikeda T. et al.** Glutamate-activated chloride channels: unique fipronil targets present in insects but not mammals// Pestic. Biochem.Physiol. – 2010. – V. 97. № 2. – P. 149 – 152.
21. **Nauen R., Bretschneider T., Benet, Buchholz J., Fisher R.** Spirodiclofen and spiromesifen – novel acaricidal and Insecticidal tetronic acid derivatives with a new mode of action//Inter. J. Chem. 2003. V. 57. № 11. P. 697 – 701.
22. **Tunaz H., Uygun N.** Insect growth regulators for insect pest control//Turkish J. of Agriculture and Forestry. – 2004. – V. 28. № 6. – P. 377-387.

Mechanisms of insectoacaricides actions. Report 1. Organochlorinecompounds(DDT, HChCH), avermectins, phenylpyrazoles, carbazate, organophosphates, carbamates

*Roslavtseva S.A. , professor . Scientific Research
Disinfectology Institute by Pospotreb nadzor,
Nauchny pr., 18, Moscow, 117246*

The main mechanisms of organochlorine and organophosphorous insectoacaricides actions, as well as carbamates, pyrethroids, neonicotinoids, phenylpyrazoles, aminohydrazones, avermectins and other compounds with insectoacaricides effect are described.

References

1. **Alekseev M. A.** *Issledovanie skorosti razvitiya rezistentnosti k avermektinam v laboratornyx usloviyax*

na primere komnatnoj muxi, *Musca domestica* L. (Diptera, Muscidae). Diss. na soisk. uch.st. k.b.n. FBUN NIIDezinfektologii. M. 2009. 142 s.

2. **Grapov A. F.** *Agroximiya*. 2003. №7. S. 77-82
3. **Grapov A. F.** *Ximicheskie sredstva zashhity rastenij XXI veka. Spravochnik. VNII XSR. 2006. 400 s.*
4. **Mandelshtam Yu. E.** *Nauka*. 1983. 169 s.
5. **Melnikov N. N., Nabokov V. A., Pokrovskij E. A.** *Gosximizdat*. M. 1954. 204 s.
6. **O" Brajn R.** *Toksichnye efiry fosfora*. M. «Mir». 1964. 631 s.
7. **Rozengard V. I., Sherstobitov O. E.** *Izбирatel'naya toksichnost fosfororganicheskix insekticidov*. L. Nauka. 1978. 174 s.
8. **Roslavceva S. A.** *Agroximiya*. 1987. №7. S. 130–134.
9. **Roslavceva S. A.** *Agroximiya*. 2000. №3. S. 101–105.
10. **Sundukov O. V.** *Etiologiya ostroy toksichnosti insektoakaricidov i fiziologicheskie faktory, opredelyayushhie izбирatel'nost ix dejstviya na chlenistonogix*. Sankt-Peterburg. «NAUKA». 2012. 183 s.
11. *Itogi nauki i texniki. Seriya Entomologiya*. T. 8. 1988. 193 s.
12. **Aoki A., Nishida A., Ando M., Yoshikawa H.** Development of a new acaricide, milbemectin// *J. Pest. Sci.* – 1994. – V.19. № 3. – P. 245-247.13. Beugnet F., Franc M. Insecticide and acaricide molecules and/or combination to prevent pet infestation by ectoparasites//*Trends Parasitol.* – 2012. – V.28. №7. P. 267 – 279.
13. **Brown A. E.** Mode of action of structural pest control chemicals. Pesticide Information Leaflet. 2006. №41. 8 p. <http://pesticide.umd.edu>.
14. **Bushey D. F., Chalmers A. E., Gant D. B. et al.** Fipronyl as a new broad spectrum insecticide witch acts

on the GABA regulated chloride channel// *Proc. XX Intern. Cong. Entomol.*, Firenze. Italy. 1996. 19-016.

15. **Chang C. P., Plapp F. W.** DDT and pyrethroids: receptor binding and mode of action in the house fly // *Pest. Biochem. Physiol.* 1983. V. 20. № 1. P. 76-85.
16. **Chang C. P., Plapp F. W.** DDT and pyrethroids: receptor binding in relation to knockdown resistance (Kdr) in the house fly // *Pestic. Biochem. Physiol.* 1983. V. 20. № 1. P. 85-91
17. **Dekeyser M. A.** Acaricide mode of action// *Pest Management Science.* – 2005. – V. 61. №2. P. 103 – 110.
18. **Ke Dong Voltage-gated sodium channels as insecticide target.** Chemistry of crop protection. Progress and Prospects in Science and Regulation. Ed. By G. Voss and G.Ramos. WILEY-VCH. 2002. P.167-176.
19. **Kim S. S., Seo S. G.** Relative toxicity of some acaricides to the predatory mite, *Amblyseus wamersteyi* and the twospotted spider mite, *Tetranychus urticae* (Acari: Phytoseiidae, Tetranychidae)// *Appl. Entomol. Zool.* – 2001. – V. 36. № 4. – P. 509 – 514.
20. **Narahashi T., Zhao X., Ikeda T. et al.** Glutamate-activated chloride channels: unique fipronil targets present in insects but not mammals// *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2010. – V. 97. № 2. – P. 149 – 152
21. **Nauen R., Bretschneider T., Benet, Buchholz J., Fisher R.** Spirodiclofen and spiromesifen – novel acaricidal and Insecticidal tetronic acid derivatives with a new mode of action// *Inter. J. Chem.* 2003. V. 57. № 11. P. 697 – 701.
22. **Tunaz H., Uygun N.** Insect growth regulators for insect pest control// *Turkish J. of Agriculture and Forestry.* – 2004. – V. 28. № 6. – P. 377-387.