

А. А. Лубянов (к.б.н., доц.)¹, О. И. Яхин (к.б.н., с.н.с.)², Н. С. Ахмадиев (к.х.н., с.н.с.)³,
Р. А. Зайнуллин (д.х.н., проф.)¹, А. И. Валишина (студ.)¹, Р. Ф. Заманова (студ.)¹

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ АМИНОМЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И 2-НАФТОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТ-ОБЪЕКТА *CHLORELLA VULGARIS*

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра специальной химической технологии

450022, г. Уфа, ул. Акназарова 24 к1; e-mail: alubyanov2007@mail.ru

² Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
лаборатория молекулярных механизмов устойчивости растений к стрессам

450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: yakhin@anrb.ru

³ Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
лаборатория молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии
450075, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: nail-ahmadiev@mail.ru

A. A. Lubyaynov¹, O. I. Yakhin², N. S. Akhmadiev³, R. A. Zainullin¹, A. I. Valishina¹, R. F. Zamanova¹

TOXICITY ASSESSMENT OF AMINOMETHYLATED DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE AND 2-NAPHTHOL TO *CHLORELLA VULGARIS* AS TEST OBJECT

¹ Ufa State Petroleum Technological University

24 b1, Aknazarova Str., 450022, Ufa, Russia; e-mail: alubyanov2007@mail.ru

² Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the RAS
71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: yakhin@anrb.ru

³ Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Ufa Federal Research Center of the RAS
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia; e-mail: nail-ahmadiev@mail.ru

Проведена оценка токсичности азотсодержащих соединений 1Н-1,2,4-триазола, синтезированных моноаминометилированных производных 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-ола и N,N-диметил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метанамина для тест-объекта *Chlorella vulgaris*. В концентрации 5 мг(мл)/100 мл 1Н-1,2,4-триазол и N,N-диметил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метанамин ингибировали рост хлореллы, 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-ол оказывал острое токсическое действие, проявляя сверхвысокую токсичность. Выявлена тенденция меньшего токсического действия 1Н-1,2,4-триазола по сравнению с N,N-диметил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метанамин и 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-олом. Результаты прогнозирования биологической активности и оценки токсичности синтезируемых соединений могут быть использованы в сочетании со скрининговыми исследованиями для поиска базовых структур с целью разработки на их основе новых фунгицидов.

The toxicity of nitrogen-containing compounds 1H-1,2,4-triazole, synthesized monoaminomethylated derivatives of 1-[(dimethylamino)methyl]naphthalen-2-ol and N,N-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methanamine was assessed for the test object *Chlorella vulgaris*. At a concentration of 5 mg(ml)/100 ml, 1H-1,2,4-triazole and N,N-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methanamine inhibited the growth of *Chlorella*, 1-[(dimethylamino)methyl]naphthalen-2-ol had an acute toxic effect, demonstrating ultra-high toxicity. A tendency was revealed for 1H-1,2,4-triazole to have a lower toxic effect compared to N,N-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methanamine and 1-[(dimethylamino)methyl]naphthalen-2-ol. The results of predicting the biological activity and assessing the toxicity of the synthesized compounds can be used in combination with screening studies to search for basic structures in order to develop new fungicides on their basis.

Дата поступления 25.09.24

Ключевые слова: биотестирование; 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-ол; 1H-1,2,4-триазол; N,N-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метанамин; токсичность; *Chlorella vulgaris*.

Работа выполнена в рамках стратегического проекта УГНТУ СAE «Новая среда жизни» по программе Минобрнауки «Приоритет 2030», в соответствии с планом научно-исследовательских работ по теме FMRS-2022-0074, а также частично – по теме № 122041400162-3.

Поиск высокоэффективных малотоксичных соединений и разработка на их основе препаратов, предназначенных для борьбы с болезнями, составляют задачу исследований многих научных лабораторий в мире. При рассмотрении синтетических препаратов приоритетными являются фунгициды системного действия с известным механизмом и длительным защитным действием, а также безопасные для окружающей среды и эффективные в низких дозах¹. Предметом особого интереса может являться синтез новых молекул с выраженной антифунгальной активностью, имеющих в своем составе 1,2,4-триазольное ядро. 1H-1,2,4-Триазолы широко используются в качестве базовых реагентов для синтеза триазольных фунгицидов, проявляющих высокую противогрибковую активность за счет нарушения биосинтеза эргостерола у грибов². В то же время отмечается, что широкое применение триазольных фунгицидов может вызывать серьезные экологические проблемы в связи с их высоким потенциалом токсичности, канцерогенности, тератогенности и низкой биodeградации².

Наряду с триазолами предшественниками пестицидов являются производные 2-нафтола³. Сообщалось о нематодной активности 2-нафтола из *Actephila merrilliana* против *Meloidogyne incognita*⁴. Аминометилированные производные нафтола, в частности, 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-ол, перспективны в качестве полидентатных лигандов для дизайна металлогетероциклических соединений⁵. Полученные комплексы меди(II) проявляли высокую цитотоксическую активность *in vitro* в отношении различных линий опухолевых клеток.

Направленный синтез при создании средств защиты растений предполагает использование базовых молекул, обладающих выраженной биологической активностью; последующая их функционализация направлена на усиление активности, либо на снижение побочных эффектов⁶. Корректировка молекулярной структуры влияет на такие свойства, как липофильность и растворимость, что часто оказывает положительное действие на биоло-

Key words: 1-[(dimethylamino)methyl]-naphthalen-2-ol; 1H-1,2,4-triazole; biotesting; *Chlorella vulgaris*; N,N-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methanamine; toxicity.

The work was carried out within the framework of the strategic project of USPTU SAE «New Living Environment» under the program of the Ministry of Education and Science «Priority 2030», in accordance with the plan of scientific research work on the topic FMRS-2022-0074, and also partially – on topic No. 122041400162-3.

гическую эффективность⁷. В то же время, трендом органической химии является синтез малых молекул (до 500 Да), которые могут обладать высокой проницаемостью через билипидный слой мембран и таким образом достигать внутриклеточные мишени, а также служат универсальными «building blocks» для последующих трансформаций⁸.

При создании препаратов после синтеза соответствующих соединений проводится их скрининг на биологическую активность⁹ и оценка их токсического воздействия на живые организмы¹⁰. Для этого используются различные методы, в том числе экспресс-методы биотестирования с привлечением тест-объектов, в качестве которых могут выступать одноклеточные водоросли, простейшие, микроскопические грибы, высшие растения и беспозвоночные. Биотестирование заключается в проверке токсичности соединений путем количественной оценки их воздействия на живой организм¹¹.

Широко применяемым тест-организмом для анализа токсичности большого спектра соединений в сельском хозяйстве, пищевой промышленности, фармацевтике является *Chlorella vulgaris*. Изученная голландским микробиологом М.В. Бейеринком еще в 1890 году¹² зеленая микроводоросль *C. vulgaris* широко распространена в экосистемах водоемов – в бентосе, перифитоне и нейстоне, а также на наземных субстратах и в почве; она нетребовательна к условиям обитания и способна интенсивно размножаться – этот процесс осуществляется бесполым способом путем образования автоспор, которые освобождаются из материнской клетки после разрыва клеточной стенки¹³. *C. vulgaris* имеет сферическую, субсферическую или эллипсоидную форму в виде одиночных клеток диаметром от 2 до 10 мкм, либо может образовывать колонии, состоящие не более чем из 64 клеток. Микроводоросли не имеют жгутиков, неподвижны¹².

Известно использование хлореллы в качестве модельного организма для оценки токсичности фунгицидов¹⁴. При исследовании токсического действия гербицида флорасулама было обнару-

жено значительное ингибирование роста *C. vulgaris*, а также нарушение структуры клеток, что характеризовалось потерей целостности клеточных мембран и изменениями морфологии клеток наряду с ингибированием синтеза пигментов фотосинтеза¹⁵. Оценка влияния фунгицидов (азоксистробина, флузилазола, пенконазола, триадименола) на развитие *C. vulgaris* в течение 4 сут показала негативное влияние на скорость роста и количество белка водорослей¹⁶. Метилпарабен в низких дозах стимулировал рост *C. vulgaris* и ингибировал в высоких дозах¹⁷. Было показано, что *C. vulgaris* может минерализовать и полностью обезвреживать метилпарабен; основным механизмом такого действия была биodeградация. Стифун, биостимулятор с фунгицидными свойствами^{18, 19}, проявлял стимулирующее действие в отношении ряда тест-организмов, включая *C. vulgaris*²⁰.

В Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН получена библиотека структурно разнообразных гетероциклических серо- и азотсодержащих соединений⁵, перспективных для дальнейшей разработки фунгицидов. При этом отсутствуют данные по токсичности для большинства новых веществ. В качестве модельных соединений для оценки токсичности представляют интерес малые молекулы: 1Н-1,2,4-триазол (**1**), 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-ол (**2**) и N,N-диметил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метанамин (**3**). Цель настоящего исследования – оценка токсичности аминометилированных производных 2-нафтола и 1,2,4-триазола для *Chlorella vulgaris* Beyerinck. Задачи работы включали их синтез, прогноз биологической активности и изучение влияния на рост хлореллы.

Материалы и методы исследования

Используемый в работе 1,2,4-триазол (**1**) с чистотой 98% коммерчески доступен (Sigma Aldrich). Соединения **2** и **3** получены ранее описанными методами^{5, 21}.

1-[(Диметиламино)метил]нафталин-2-ол (2**)**. Выход 91%, порошок розового цвета, $T_{пл.} = 72–74\text{ }^{\circ}\text{C}$ [$T_{пл.} = 74–76\text{ }^{\circ}\text{C}$, лит.⁵]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 2.31 (с, 6H, CH_3), 3.95 (с, 2H, CH_2), 7.11–7.87 (м, 6H, CH_{Ar}), 8.34 (с, 1H, OH), физико-химические характеристики соответствуют литературным данным⁵. Температура плавления соединения **2** измерена на малогабаритном нагревательном столике Боэциуса с наблюдательным устройством РНМК 05 (VEB MLW Analytik). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance III HD 500 (500 МГц).

N,N-Диметил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-метанамин (3**)**. Выход 84%, прозрачное масло.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 2.28 (с, 6H, CH_3), 5.09 (с, 2H, CH_2), 7.85 и 8.43 (с, 2H, CH), физико-химические характеристики соответствуют литературным данным²¹.

Предикторный анализ показателей экологической и острой токсичности тестируемых соединений осуществляли с применением программы GUSAR на моделях QSAR²². При прогнозировании биологической активности соединений оценку фунгицидной активности проводили с использованием программы Way2Drug AntiFun.

Хлореллу культивировали в среде Громова-6 при температуре $25 \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ при естественном освещении и продолжительности светового дня около 17 ч. Затем помещали 200 мл культуры хлореллы с тестируемыми веществами (5 мг(мл)/100 мл) в конические колбы Эрленмейера на 250 мл. Контроль – среда Громова-6. Суспензия живой культуры микроводорослей была приобретена в розничной сети (ООО «Гера», Россия). Для культивирования хлореллы использовали шейкер US-1350L и платформу UP-330. Подсчет клеток осуществляли с использованием камеры Горяева-Тома через 1, 3, 6, 8 и 13 сут с использованием аппаратно-программного комплекса (АПК), включающего микроскоп с камерой (Биомед-6 люм), компьютер с вычислительным блоком и программное обеспечение (Микро-Анализ ТСА-3) для обработки, а также хранения полученных изображений и результатов измерений и анализа. После оценки воздействия соединений **1–3** на рост хлореллы рассчитывали показатель индекса токсичности оцениваемого фактора (ИТФ)²³ по формуле $\text{ИТФ} = \text{ТФ}_0 : \text{ТФ}_k$, где ТФ_0 – величина регистрируемой тест-функции в опыте, ТФ_k – в контроле. При этом величина ИТФ изменяется от 0 до М, где М представляет любую положительную величину^{20, 23}.

Данные, полученные в ходе эксперимента, были обработаны с использованием статистических функций и таблиц в MS Excel.

Результаты и их обсуждение

1,2,4-Триазол (**1**) – вещество белого цвета, хорошо растворимое в воде. Структурная формула представлена на рис. 1.

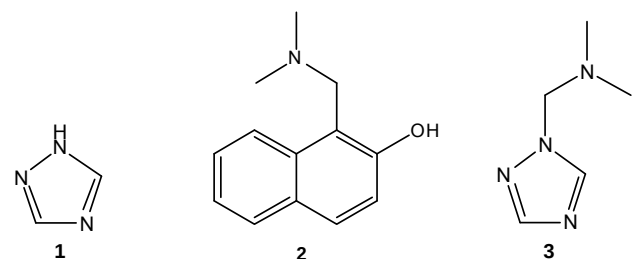


Рис. 1. Структурные формулы соединений **1–3**

Соединение (**2**) (рис. 1) – вещество розового цвета с резким запахом, плохо растворимое в воде, после растворения окрашивающееся в бледно-желтый цвет ²⁴. Аминометилированное производное 1,2,4-триазола **3** (рис. 1) с резким запахом имеет жидкое агрегатное состояние при комнатной температуре и неограниченно смешивается с водой ²⁵.

Синтез целевых соединений **2** и **3** проводили реакцией аминометилирования 2-нафтола и 1,2,4-триазола (**1**) с N,N,N',N'-тетраметилдиаминометаном в присутствии каталитического количества K₂CO₃ (рис. 2). Введение в молекулы диметиламинометиленового фрагмента способствует увеличению связывания с мишенью (рецептором) в виде солевого мостика между положительно заряженной аминогруппой и отрицательно заряженным С-концевым остатком фермента ²⁶. Образующиеся солевые мостики стабилизируют конформацию комплекса лиганд-белок, что может являться определяющим фактором прогнозирования биологической активности ²⁷. Следует отметить, что продукты реакции образуются с высокой степенью селективности и выходом, а сама реакция легко масштабируется в лабораторных условиях.

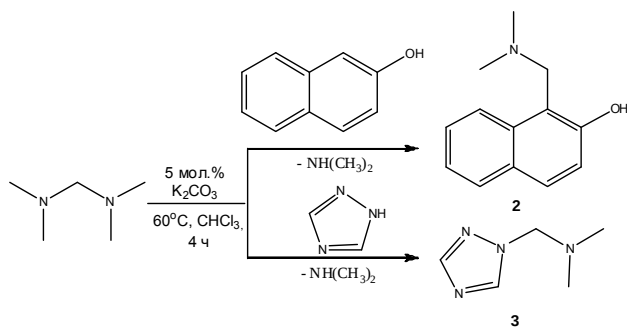


Рис. 2. Схема реакции получения тестируемых соединений **2** и **3**

При проведении предикторного анализа прогнозирования *in silico* значений LD₅₀ для крыс (табл. 1) при четырех типах введения (внутрибрюшинно (IP), внутривенно (IV), перорально (Oral), подкожно (SC)) показало, что моноаминометилированные производные **2** и **3** могут относиться к 3 и 4 классу опасности согласно системы классификаций OECD.

Таблица 1
Оценка токсичности для соединений **2** и **3**

Соед-е	LD ₅₀ , мг/кг (класс токсичности)			
	IP	IV	Oral	SC
2	296.1 (4)	29.07 (3)	90.93 (3)	241.4 (4)
3	146.2 (4)	50.79 (4)	170.9 (3)	96.52 (3)

Расчет количественного индекса экотоксичности (табл. 2) показал, что вещества **2** и **3** потенциально не опасны, так как прогнозируемые значения коэффициента биоаккумуляции ниже Log₁₀BCF < 3.67 ²⁸.

Таблица 2
Прогнозируемая экологическая токсичность соединений **2** и **3**

Соед-е	Фактор биоаккумуляции Log ₁₀ (BCF)	<i>Daphnia magna</i> LC ₅₀ -Log ₁₀ (моль/л)
2	1.218	4.909
3	0.173	3.6

BCF – фактор биоконцентрации

При оценке потенциала фунгицидной активности (табл. 3) синтезированных моноаминометилированных производных было показано, что наибольшее фунгицидное действие прогнозируется для соединения **3** в отношении мицелиального гриба-дерматофита *Epidermophyton floccosum* с надежностью 0.5312 и при соблюдении условия, что вероятность активности больше вероятности неактивности $P_a > P_i$.

На рис. 3 представлены результаты оценки токсического действия соединений **1–3** на тест-объекте *C. vulgaris*.

Установлено, что соединение **1** в исследуемой концентрации незначительно увеличивало рост хлореллы на 8 и 13 сут. При этом показатели были существенно ниже контроля через 3–13 сут. В то же время в контроле на протяжении 13 сут наблюдалось развитие хлореллы в линейной динамике. При действии соединения **2** количество клеток хлореллы уже в первые сутки после экспозиции было значительно меньше по сравнению с другими вариантами (рис. 3). Скорее всего, это было связано с гибелью клеток хлореллы. Соответственно, дальнейший рост хлореллы в последующие сутки при анализе вещества **2** не наблюдался. Соединение **3** подавляло рост хлореллы сильнее, чем **1** через 3, 6 и 8 сут (рис. 3).

В контексте настоящей работы следует отметить аспект сравнения действия пестицидов на целевые и нецелевые организмы. Так, была проведена оценка токсичности протиоконазола на пяти целевых патогенах и трех нецелевых распространенных водных организмах *Daphnia magna*, *Chlorella pyrenoidosa*, *Lemna minor* L. ²⁹. В совокупности полученных данных было установлено, что (–)-энантиомер протиоконазола оказался более активным по отношению к патогенам и менее токсичным для тестируемых водных растений, и сделан вывод, что замена рацемата на (–)-протиоконазол может снизить дозировку этого фунгицида и ущерб водным экосистемам.

При оценке токсичности важным показателем может являться индекс токсического фактора (ИТФ), который позволяет получить сопоставимые результаты для разных объектов ^{20, 23}. При оценке ИТФ было обнаружено, что соединения **1**

Прогнозирование ингибирования роста грибов-дерматофитов соединениями 1–3

Соед-е	Штамм грибка	$P_a > P_i$ (вероятность > 0)	Описание
1	Нет активности	0	-
2	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.4876	Гриб, вызывающий стригущий лишай у животных [Way2Drug AntiFun]
3	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.5312	Мицелиальный гриб, вызывающий инфекции кожи и ногтей у людей [Way2Drug AntiFun]

* P_a и P_i – вероятность активности: P_a – фармакологически активный; P_i – фармакологически неактивный

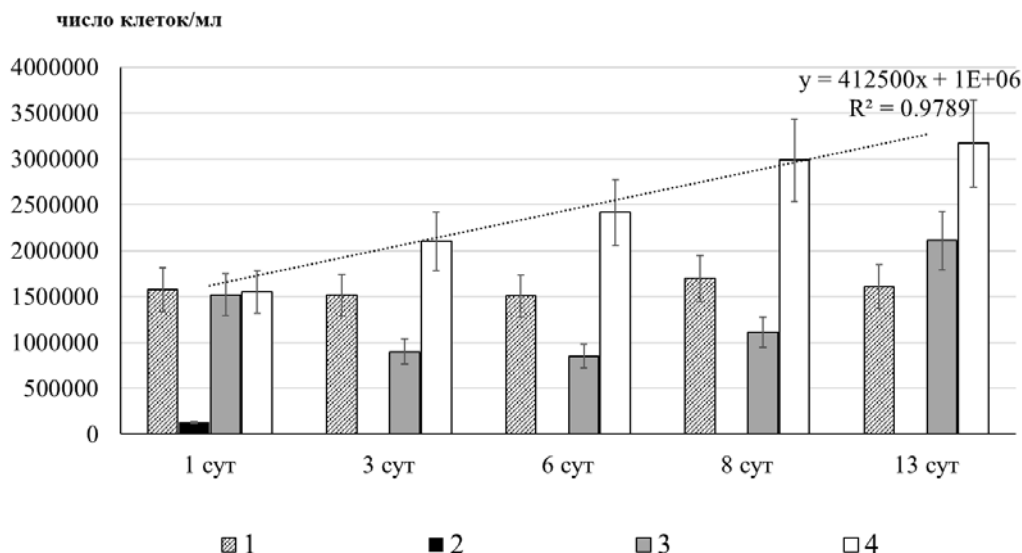


Рис. 3. Влияние соединений 1–3 на рост *C. vulgaris*, 4 – контроль

и 3 через сутки не оказывали острого токсического действия на хлореллу (табл. 4), в то время как вещество 2 обладало сверхвысокой токсичностью согласно шкале токсичности, разработанной исследователями²³. На третьи сутки для соединения 1 наблюдалась низкая токсичность, а, начиная с 6-х суток – средняя (табл. 4). Соединение 3, начиная с 3 сут показывало высокую степень токсичности, а к 13 сут – среднюю степень.

Таблица 4

**Индексы токсического фактора
для исследуемых соединений**

Соед-е	Время воздействия				
	1 сут	3 сут	6 сут	8 сут	13 сут
1	1.02	0.72	0.62	0.57	0.51
2	0.08	-	-	-	-
3	0.98	0.43	0.35	0.37	0.67

Механизм токсического действия препаратов на основе азольных соединений ранее был рассмотрен в ряде работ. Так, на 4 и 7 сут воздействия в высоких концентрациях азольных фунгицидов на *Chlorella pyrenoidosa* коэффициент ингибирования роста микроводоросли был тесно связан с коэффициентами ингибирования антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, содержанием общего белка и хлорофилла³⁰. При этом авторы цитируемой работы отмечали, что азольные фунгициды увеличивали актив-

ность СОД у *C. pyrenoidosa*, демонстрируя сильную связь «время–концентрация–эффект».

Таким образом, в настоящей работе впервые была проведена оценка токсичности аминотетрациклиновых производных 2-нафтола 2 и 1,2,4-триазола 3 для *Chlorella vulgaris* Beyerinck при воздействии 1–13 сут. Предварительно соединения 2 и 3 были синтезированы в условиях лаборатории и проведен прогноз их биологической активности. Полученные результаты могут представлять важную информацию при оценке экологического риска изучаемых соединений для нецелевых водных организмов. С учетом значимости оценки механизма и хронической токсичности синтезируемых соединений в контексте систематической оценки риска для окружающей среды²⁹, начатая нами работа имеет перспективы дальнейшего развития в рамках данной концепции с анализом при этом и биохимических процессов. В будущих работах планируется обеспечить развитие концепции разработки новых малотоксичных фунгицидов синтетического и природного происхождения, основанной на поиске перспективных базовых структур и их модификации, использовании прогностических подходов для оценки биологической активности на целевых и токсичности – на нецелевых объектах, а также соответствующих скрининговых исследованиях.

Литература

1. Ul Haq I., Sarwar, M. K., Faraz, A., & Latif, M. Z. Synthetic Chemicals: Major Component of Plant Disease Management // Plant Disease Management Strategies for Sustainable Agriculture through Traditional and Modern Approaches.– Cham: Springer International Publishing.– 2020.– V.13.– Pp.53-81.
2. Wu H., Sun Q., Sun Y., Zhou Y., Wang J., Hou C., Jiang X., Liu X., Shen J. Co-metabolic enhancement of 1H-1,2,4-triazole biodegradation through nitrification // Bioresource Technology.– 2019.– V.271.– Pp. 236-243.
3. Gunasunderi R., Mas Haris M.R.H. Adsorption and diffusion characteristics of 2-naphthol from aqueous media by chitosan-ENR biocomposites // Asean J. Sci. Technol. Dev.– 2017.– V.34, №2.– Pp.95-105.
4. Zhang X., Hu Z., Wang S., Yin F., Wei Y., Xie J., Sun R. Discovery of 2-naphthol from the leaves of *Actephila merrilliana* as a natural nematicide candidate // J. Agr. Food Chem.– 2023.– V.71, №36.– Pp.13209-13219.
5. Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Mescheryakova E.S., Akhmadiev N.S., Abdullin M.F., Ibragimov A.G. Synthesis of novel N- and S-derivatives of 2-naphthol - promising ligands for the binuclear copper complexes // Polyhedron.– 2020.– V.187.– P.114678.
6. Song H., Wang S., Cai Q., Chen J. Research progress of triazole derivatives in the discovery of agricultural chemicals // J. Heterocyclic Chem. – 2024.– V.61, №2.– Pp.365-386.
7. Devendar P., Yang G.-F. Sulfur-containing agrochemicals // Top. Curr. Chem. (Z).– 2017.– V.375, №82.– Pp.1-44.
8. Ахметова В.Р., Ахмадиев Н.С., Ибрагимов А.Г. Каталитическое мультимолекулярные реакции 1,3-дикарбонильных СН-кислот с CH_2O , S- и N-нуклеофилами // Изв. АН. Сер. хим.– 2016.– №7.– С.1653-1665.
9. Kaiser M., Wetzel S., Kumar K., Waldmann H. Biology-inspired synthesis of compound libraries // Cell. Mol. Life Sci.– 2008.– V.65, №7-8.– Pp.1186-1201.
10. Crawford S.E., Hartung T., Hollert H., Mathes B., Van Ravenzwaay B., Steger-Hartmann T., Studer C., Krug H.F. Green Toxicology: a strategy for sustainable chemical and material development // Environ Sci. Eur.– 2017.– V.29, №1.– P.16.
11. Kuczynska A., Wolska L., Namiesnik J. Application of biotests in environmental research // Crit. Rev. in Analyt. Chem. - 2005. - V.35, №2. Pp. 135-154.
12. Ru I.T.K., Sung Y.Y., Jusoh M., Wahid M.E.A., Nagappan T. *Chlorella vulgaris*: A perspective on its potential for combining high biomass with high value bioproducts // Appl Phycol.– 2020.– V.1, №1.– Pp.2-11.
13. Аужанова Н.Б. Морфологическая и систематическая характеристика хлореллы. Ее производство и применение // Научный вестник.– 2014.– Т.1, №1.– С. 113-126.
14. Xi J., Shao J., Wang Y., Wang X., Yang H., Zhang X., Xiong D. Acute toxicity of triflumizole to freshwater green algae *Chlorella vulgaris* // Pesticide Biochemistry and Physiology.– 2019.– V.158.– Pp.135-142.
15. Jiao Q., Mu Y., Deng J., Yao X., Zhao X., Liu X., Li X., Jiang X., Zhang F. Direct toxicity of the herbicide florasulam against *Chlorella vulgaris*: An integrated physiological and metabolomic analysis // Ecotoxicology and Environmental Safety.– 2022.– V.246.– P.114135.

References

1. Ul Haq I., Sarwar, M. K., Faraz, A., & Latif, M. Z. [Synthetic Chemicals: Major Component of Plant Disease Management]. *Plant Disease Management Strategies for Sustainable Agriculture through Traditional and Modern Approaches*. Cham: Springer International Publishing, 2020, vol.13, pp.53-81.
2. Wu H., Sun Q., Sun Y., Zhou Y., Wang J., Hou C., Jiang X., Liu X., Shen J. [Co-metabolic enhancement of 1H-1,2,4-triazole biodegradation through nitrification]. *Bioresource Technology*, 2019, vol.271, pp.236-243.
3. Gunasunderi R., Mas Haris M.R.H. [Adsorption and diffusion characteristics of 2-naphthol from aqueous media by chitosan-ENR biocomposites]. *Asean J. Sci. Technol. Dev.*, 2017, vol.34, no.2, pp.95-105.
4. Zhang X., Hu Z., Wang S., Yin F., Wei Y., Xie J., Sun R. [Discovery of 2-naphthol from the leaves of *Actephila merrilliana* as a natural nematicide candidate]. *J. Agr. Food Chem.*, 2023, vol.71, no.36, pp.13209-13219.
5. Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Mescheryakova E.S., Akhmadiev N.S., Abdullin M.F., Ibragimov A.G. [Synthesis of novel N- and S-derivatives of 2-naphthol – promising ligands for the binuclear copper complexes]. *Polyhedron*, 2020, vol.187, p.114678.
6. Song H., Wang S., Cai Q., Chen J. [Research progress of triazole derivatives in the discovery of agricultural chemicals]. *J. Heterocyclic Chem.*, 2024, vol.61, no.2, pp.365-386.
7. Devendar P., Yang, G.-F. [Sulfur-containing agrochemicals]. *Top. Curr. Chem. (Z)*, 2017, vol.375, no.82. pp.1-44.
8. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Ibragimov A.G. [Catalytic multimolecular reactions of 1,3-dicarbonyl CH-acids with CH_2O and S- and N-nucleophiles]. *Rus. Chem. Bull.*, 2016, vol.65, no.7, pp.1653-1666.
9. Kaiser M., Wetzel S., Kumar K., Waldmann H. [Biology-inspired synthesis of compound libraries]. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2008, vol.65, no.7-8. pp.1186-1201.
10. Crawford S.E., Hartung T., Hollert H., Mathes B., Van Ravenzwaay B., Steger-Hartmann T., Studer C., Krug H.F. [Green Toxicology: a strategy for sustainable chemical and material development]. *Environ Sci. Eur.*, 2017, vol.29, no.1. p.16.
11. Kuczynska A., Wolska L., Namiesnik J. [Application of biotests in environmental research]. *Crit. Rev. in Analyt. Chem.*, 2005, vol.35, no.2. pp.135-154.
12. Ru I.T.K., Sung Y.Y., Jusoh M., Wahid M.E.A., Nagappan T. [*Chlorella vulgaris*: A perspective on its potential for combining high biomass with high value bioproducts]. *Appl. Phycol.*, 2020, vol.1, no.1. pp.2-11.
13. Auzhanova N.B. *Morfologicheskaya i sistematicheskaya kharakteristika khlorelly. Eyo proizvodstvo i primeneniye* [Morphological and systematic characterization of chlorella. Its production and use]. *Nauchnyy vestnik* [Scientific Bulletin], 2014, vol.1, no.1, pp.113-126.
14. Xi J., Shao J., Wang Y., Wang X., Yang H., Zhang X., Xiong D. [Acute toxicity of triflumizole to freshwater green algae *Chlorella vulgaris*]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2019, vol.158, pp.135-142.
15. Jiao Q., Mu Y., Deng J., Yao X., Zhao X., Liu X., Li X., Jiang X., Zhang F. [Direct toxicity of the herbicide florasulam against *Chlorella vulgaris*: An integrated physiological and metabolomic analysis]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, vol.246. p.114135.

16. Bedil B., Cetin A.K. Toxicity of four fungicides to the growth and protein amount of *Chlorella vulgaris* // *Fresenius Environmental Bulletin*.– 2017.– V.26, №2a.– Pp.1778-1783.
17. Chang X., He Y., Song L., Ding J., Ren S., Lv M., Chen L. Methylparaben toxicity and its removal by microalgae *Chlorella vulgaris* and *Phaeodactylum tricornutum* // *J. Hazard. Mater.*– 2023.– V.454.– P.131528.
18. Яхин И.А., Яхин О.И., Вакуленко В.В. Стифун – новый регулятор роста растений с фунгицидной активностью // *Защита и карантин растений*.– 2000.– №4.– С.19.
19. Yakhin O.I., Lubyantsev A.A., Yakhin I.A., Brown P.H. Biostimulants in Plant Science: A Global Perspective // *Front. Plant Sci.*– 2017.– V.7.– P.2049.
20. Яхин О.И., Лубянов А.А., Яхин И.А., Гареева Г.Б., Маркелова Е.М., Кабиров Р.Р., Ханисламова Г.М., Фазлутдинова А.И. Использование многокомпонентной тест-системы для экологической оценки регулятора роста растений стифуна // *Агрохимия*.– 2013.– №3.– С.65-71.
21. Патент РФ №2157369 С1. Способ получения N-(диметиламинометилена)-1,2,4-триазола / Кириченко Г.Н., Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хуснутдинов Р.И., Глазунова В.И., Кириченко В.Ю., Сергеева М.В., Гиниятуллина А.Р. // *Опубл.* 10.10.2000.
22. <https://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html> (доступ 21.05.2024)
23. Кабиров Р.Р., Сагитова А.Р., Суханова Н.В. Разработка и использование многокомпонентной тест-системы для оценки токсичности почвенного покрова городской территории // *Экология*.– 1997.– №6.– С.408-411.
24. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Dimethylamino_methyl_-2-naphthol (доступ 21.05.2024)
25. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3738644> (доступ 21.05.2024)
26. Spassov D.S., Atanasova M., Doytchinova I. A role of salt bridges in mediating drug potency: A lesson from the N-myristoyltransferase inhibitors // *Front. Mol. Biosci.*– 2023.– V.9.– P.1066029.
27. Лужков В.Б. Молекулярное моделирование и расчеты свободных энергий связывания белков и биологически активных соединений // *Успехи химии*.– 2017.– Т.86, №3.– Pp. 211-230.
28. Sosnin S., Misin M., Fedorov M.V. Predicting bioaccumulation using molecular theory: A machine learning approach // *arXiv preprint arXiv:1710.08174*.– 2017.
29. Zhai W., Zhang L., Cui J., Wei Y., Wang P., Liu D., Zhou Z. The biological activities of prothioconazole enantiomers and their toxicity assessment on aquatic organisms // *Chirality*.– 2019.– V.31, №6.– Pp.468-475.
30. Nong Q.Y., Liu Y.A., Qin L.T., Liu M., Mo L.Y., Liang Y.P., Zeng H.H. Toxic mechanism of threeazole fungicides and their mixture to green alga *Chlorella pyrenoidosa* // *Chemosphere*.– 2021.– V.262.– Art.127793.
16. Bedil B., Cetin A.K. [Toxicity of four fungicides to the growth and protein amount of *Chlorella vulgaris*]. *Fresenius Environmental Bulletin*, 2017, vol.26, no.2a, pp.1778-1783.
17. Chang X., He Y., Song L., Ding J., Ren S., Lv M., Chen L. [Methylparaben toxicity and its removal by microalgae *Chlorella vulgaris* and *Phaeodactylum tricornutum*]. *J. Hazard. Mater.*, 2023, vol.454, pp.131528.
18. Yakhin I.A., Yakhin O.I., Vakulenko V.V. *Stifun – novyy regulyator rosta rasteniy s fungitsidnoy aktivnost'yu* [Stifun – a new plant growth regulator with fungicidal activity]. *Zashchita i karantin rasteniy* [Plant protection and quarantine], 2000, no.4, p.19.
19. Yakhin O.I., Lubyantsev A.A., Yakhin I.A., Brown P.H. [Biostimulants in Plant Science: A Global Perspective]. *Front. Plant Sci.*, 2017, vol.7, p.2049.
20. Yakhin O.I., Lubyantsev A.A., Yakhin I.A., Gareeva G.B., Markelova E.M., Kabirov R.R., Khanislamova G.M. *Ispol'zovanie mnogokomponentnoy test-sistemy dlya ekologicheskoy otsenki regulyatora rosta rasteniy stifuna* [Ecological evaluation of plant growth regulator stifun with the use of a multi-component test system]. *Agrokimiya* [Agrochemistry], 2013, no.3. pp.65-71.
21. Kirichenko G.N., Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G., Khushnutdinov R.I., Glazunova V.I., Kirichenko V.Yu., Sergeeva M.V., Giniyatullina A.R. *Sposob polucheniya N-(dimetilaminometilen)-1,2,4-triazola* [Method of preparing N-(dimethylaminomethylene)-1,2,4-triazole]. Patent RF no. 2157369, 2000.
22. <https://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html> (Accessed 21.05.2024)
23. Kabirov R.R., Sagitova A.R., Sukhanova N.V. [Development and use of a multicomponent test system for evaluating the toxicity of soil in an urban territory]. *Russian Journal of Ecology*, 1997, vol.28, no.6. pp.360-363.
24. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Dimethylamino_methyl_-2-naphthol (Accessed 21.05.2024)
25. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3738644> (Accessed 21.05.2024)
26. Spassov D.S., Atanasova M., Doytchinova I. [A role of salt bridges in mediating drug potency: A lesson from the N-myristoyltransferase inhibitors]. *Front. Mol. Biosci.*, 2023, vol.9, p.1066029.
27. Luzhkov V.B. [Molecular modelling and free-energy calculations of protein-ligand binding]. *Russ. Chem. Rev.*, 2017, vol.86, no. 3. pp.211-230.
28. Sosnin S., Misin M., Fedorov M.V. [Predicting bioaccumulation using molecular theory: A machine learning approach]. *arXiv preprint arXiv:1710.08174*, 2017.
29. Zhai W., Zhang L., Cui J., Wei Y., Wang P., Liu D., Zhou Z. [The biological activities of prothioconazole enantiomers and their toxicity assessment on aquatic organisms]. *Chirality*, 2019, vol.31, no. 6. pp.468-475.
30. Nong Q.Y., Liu Y.A., Qin L.T., Liu M., Mo L.Y., Liang Y.P., Zeng H.H. [Toxic mechanism of threeazole fungicides and their mixture to green alga *Chlorella pyrenoidosa*]. *Chemosphere*, 2021, vol.262, art.127793.