ارزیابی کارکرد و پیامدهای زیست‌محیطی قارچ‌کش‌ها

مبتنی بر ساختار آزول در بخش کشاورزی

مانی جباری؛ دانشجوی کارشناسی گیاهپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم شهر

mani.jabbari.mp@gmail.com

میترا جباری؛ دانشجوی کارشناس ارشد، گروه علوم و مهندسی باغبانی، دانشکده تولید گیاهی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

دریافت: ۰۲ تیرماه ۱۴۰۵ ■ بازنگری: ۱۵ تیرماه ۱۴۰۵ ■ پذیرش: ۳۰ مردادماه ۱۴۰۵ ■ انتشار آنلاین: ۲۰ مردادماه ۱۴۰۵

doi.org/10.22059/giahpzshsj.2026.409051.1042

چکیده

ترکیبات آزول به‌دلیل کارایی بالا در مدیریت آفات و بیماری‌های قارچی، به یکی از پرکاربردترین گروه‌های آفت‌کش در سطح جهان تبدیل شده‌اند. اکثریت این ترکیبات، به‌ویژه تریازول‌ها، با هدف قرار دادن آنزیم دمتیلاز و مهار مسیر بیوسنتز ارگوسترول در غشای سلولی قارچ‌ها عمل می‌کنند. گستره کاربرد این ترکیبات از حفاظت محصولات کشاورزی و باغبانی تا صنایع غذایی و درمان عفونت‌های قارچی در پزشکی گسترش یافته است. علی‌رغم نقش کلیدی آزول‌ها در امنیت غذایی، استفاده متمرکز و مکرر از آن‌ها منجر به بروز چالش‌های زیست‌محیطی جدی، از جمله پایداری در اکوسیستم‌ها و تجمع زیستی در گونه‌های آبزی و خشکی‌زی غیرهدف شده است. با این‌وجود، به‌دلیل بازدهی مطلوب و شاخص‌های سمیت نسبتاً پایین‌تر نسبت به نسل‌های پیشین آفت‌کش‌ها، مشتقات مختلفی از این خانواده نظیر تریازول‌ها، پیرازول‌ها، ایمیدازول‌ها و اکسازول‌ها همچنان به‌عنوان اجزای فعال اصلی در فرمولاسیون محصولات حفاظت از گیاهان مورد تأیید و استفاده قرار دارند. این نوشتار ضمن بررسی مکانیسم عمل و کاربردهای این ترکیبات، به تحلیل توازن میان کارایی کشاورزی و مخاطرات اکولوژیک آن‌ها می‌پردازد.

کلمات کلیدی: پایداری محیطی، تجمع زیستی، مدیریت آفات، موجودات غیرهدف، مهارکننده‌های دمتیلاز.

مقدمه

آزول‌ها گروهی از ترکیبات هتروسیکلیک پنج عضوی هستند که ویژگی ساختاری آن‌ها وجود حداقل یک اتم نیتروژن در حلقه است؛ سایر هترواتم‌های موجود در این ساختار می‌توانند شامل اتم‌های نیتروژن (NH)، گوگرد یا اکسیژن باشند. سیستم حلقوی این ترکیبات دارای دو پیوند دوگانه است که پایداری و ویژگی‌های الکترونیکی خاصی به آن‌ها می‌بخشد. اگرچه تریازول‌ها، رایج‌ترین مشتقات این گروه محسوب می‌شوند، اما خانواده آزول‌ها شامل طیف متنوعی از ترکیبات نظیر پیرازول‌ها، ایمیدازول‌ها، تترازول‌ها، تیادیازول‌ها و اکسادیازول‌ها[1] است.

بسیاری از آزول‌های به‌کاررفته در فرمولاسیون محصولات حفاظت از گیاهان[2] (PPP)، فاقد آنالوگ‌های طبیعی مستقیم هستند؛ با این حال، به‌دلیل کاربردهای گسترده و تنوع عملکردی، این ترکیبات به‌طور فزاینده‌ای در محیط‌زیست شناسایی می‌شوند. آزول‌ها که در وهله نخست به‌عنوان عوامل ضد قارچی با کارایی بالا شناخته می‌شوند، دارای کاربردهای چندگانه در حوزه‌های مختلف هستند؛ از جمله مهار بیماری‌های قارچی در محصولات کشاورزی، درمان عفونت‌های قارچی در پزشکی انسانی و دامپزشکی و کاربردهای صنعتی به‌عنوان عوامل زیست‌کش (Biocides) در نگهدارنده‌های چوب، رنگ‌ها و محصولات آرایشی (JØrgensen and Heick, ۲۰۲۱).

1. Pyrazoles, Imidazoles, Tetrazoles, Thiadiazoles, Oxadiazoles
2. Plant Protection Products (PPPs)

مکانیسم اثر، سمیت و پیامدهای زیست‌محیطی

مکانیسم عملکردی قارچ‌کش‌های خانواده آزول بر پایه مهار آنزیم لانسترول ۱۴α-دمتیلاز (CYP۵۱) استوار است که نقشی حیاتی در مسیر بیوسنتز استرول در قارچ‌ها ایفا می‌کند. بااین‌حال، دامنه اثر مهاری این ترکیبات به قارچ‌ها محدود نشده و می‌تواند فرآیندهای سیتوکروم P۴۵۰ در پستانداران را نیز تحت‌تأثیر قرار دهد. درواقع، سمیت انتخابی، این ترکیبات تابع تفاوت در میزان تمایل پیوندی، به آنزیم هدف در قارچ‌ها در مقایسه با پستانداران است که به‌عنوان فاکتور تعیین‌کننده در ضریب ایمنی، این آفت‌کش‌ها عمل می‌کند (Tassin De Montaigu and Goulson, ۲۰۲۰; Haas and Nauen, ۲۰۲۱; Draskau and Svingen, ۲۰۲۲). بخش قابل‌توجهی از مخاطرات اکولوژیک و سمیت انسانی مرتبط با این ترکیبات، ناشی از سوءمدیریت در کاربرد، انتخاب نادرست و مصرف بیش‌از‌حد مجاز در اراضی کشاورزی است. شواهد علمی نشان می‌دهد که استفاده بی‌رویه از آزول‌ها، اثرات مخربی بر موجودات غیرهدف، به‌ویژه موجودات آبزی، بر جای گذاشته است (Bhagat et al., ۲۰۲۱; Nong et al., ۲۰۲۱). مواجهه انسان با آزول‌های کشاورزی نه‌تنها از طریق تماس مستقیم، بلکه به‌طور غیرمستقیم از راه مصرف مواد غذایی آلوده، آب آشامیدنی و محصولات دامی (به‌دلیل پایداری محیطی و پتانسیل تجمع زیستی این ترکیبات) صورت می‌پذیرد.

علاوه بر تهدیدات زیست‌محیطی، گسترش پدیده مقاومت به آزول در آفات هدف، چالش‌های مضاعفی را ایجاد کرده است. امروزه شواهد فزاینده‌ای از ظهور مکانیسم‌های مقاومت چندگانه در سویه‌های مقاوم به تریازول و بروز مقاومت متقاطع (Cross-resistance) میان آزول‌های کشاورزی و قارچ‌کش‌های پزشکی گزارش شده است که این امر، کارایی درمان‌های ضد قارچی در حوزه سلامت عمومی را با مخاطره جدی روبرو ساخته است (Jeanvoine et al., ۲۰۲۰; Kaur et al., ۲۰۲۱).

سیر تحول و نقش کاربردی آفت‌کش‌های آزولی در کشاورزی

آفت‌کش‌ها، اعم از ترکیبات مصنوعی یا با منشاء طبیعی، نهاده‌هایی کلیدی در مدیریت آفات، عوامل بیماری‌زای گیاهی و علف‌های هرز به‌شمار می‌روند که بر اساس مکانیسم عمل، ساختار شیمیایی، پروفایل سمیت و نوع کاربرد طبقه‌بندی می‌شوند (Ahmad et al., ۲۰۲۴). در میان این ترکیبات، خانواده آزول‌ها جایگاه ویژه‌ای در میان قارچ‌کش‌ها دارند و عمدتاً بر پایه مکانیسم «مهار آنزیم دمتیلاز» (DMIs) شناسایی می‌شوند (Correia et al., ۲۰۱۶). اگرچه در متون علمی، اصطلاح «قارچ‌کش‌های کونازول» غالباً برای اشاره به دو زیرگروه ایمیدازول‌ها و تریازول‌ها به کار می‌رود (Varelis, ۲۰۲۴)، اما نقش این ترکیبات فراتر از مدیریت بیماری‌های قارچی است. تریازول‌ها به‌ویژه در تنظیم‌کننده‌های رشد گیاهی (PGRs) نقش مهمی ایفا می‌کنند؛ به‌طوری که با تعدیل فرآیندهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی گیاه، به افزایش عملکرد محصول و کاهش اثرات نامطلوب

تنش‌های غیر زیستی از قبیل خشک‌سالی، شوری و نوسانات دمایی کمک شایانی می‌نمایند (Keshavarz and Khodabin, ۲۰۱۹).

تاریخچه به‌کارگیری آزول‌ها در کشاورزی به اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی باز می‌گردد؛ زمانی که ایمازالیل (Imazalil) به‌عنوان یکی از نخستین آفت‌کش‌های این گروه، جهت تیمار بذر در محصولات استراتژیک نظیر غلات و سیب‌زمینی معرفی شد. در ادامه، طی دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰، ترکیباتی نظیر تریادیمفون (Triadimefon) و پروپیکونازول (Propiconazole) جهت مهار بیماری‌های برگی در باغات و مزارع غلات به بازار عرضه شدند. در اوایل دهه ۱۹۸۰، پروکلراز (Prochloraz) به دلیل اثربخشی بالا در مقابله با سویه‌های مقاوم به بنزیمیدازول‌ها[1]، به‌سرعت در اروپا به جایگاه ویژه‌ای دست یافت. با گذشت زمان و نیاز به کارایی بیشتر، نسل‌های جدیدتر آزول‌ها از جمله تبوکونازول، دیفنوکونازول، اپوکسیکونازول، بروموکونازول و پروتیوکونازول[2] سنتز و به سبد نهاده‌های حفاظتی کشاورزی اضافه شدند (Russell, ۲۰۰۵).

طیف کاربردی و مکانیسم بیوشیمیایی اثر آزول‌ها

قارچ‌کش‌های آزولی طیف گسترده‌ای از بیمارگرهای گیاهی را هدف قرار می‌دهند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به بیماری لکه چشمی (Spotted leaf) در جو و گندم، سفیدک پودری (Powdery mildew) در انگور، لکه‌های برگی در چغندرقند، لکه سیاه در سیب و کپک‌های فعال در مرکبات اشاره کرد. کارایی این ترکیبات مبتنی بر اختلال در یکپارچگی و عملکرد غشای سلولی قارچ است که از طریق تغییر در ترکیب استرول‌های غشایی محقق می‌گردد. مکانیسم اصلی عمل این ترکیبات، مهار اختصاصی آنزیم ۱۴α دمتیلاز استرول (CYP۵۱) است؛ این آنزیم عضوی از خانواده سیتوکروم P۴۵۰ بوده و نقش کاتالیزوری تعیین‌کننده‌ای در مسیر بیوسنتز ارگوسترول ایفا می‌کند. ارگوسترول برای حفظ سیالیت، پایداری ساختاری و تنظیم نفوذپذیری غشای سلولی قارچ‌ها حیاتی است (Tyndall et al., ۲۰۱۶). مهار آنزیم CYP۵۱ منجر به تجمع استرول‌های ۱۴α-متیله‌شده در غشا شده که جایگزین ارگوسترول[3] طبیعی می‌گردند. این جایگزینی نامناسب، منجر به اختلال در آرایش لیپیدی غشا، از دست رفتن تمامیت ساختاری آن و در نهایت متوقف شدن فرآیندهای انتقال غشایی می‌گردد؛ فرآیندی که در نهایت منجر به توقف رشد و از بین رفتن بیمارگر شده و از آسیب بیشتر به بافت گیاه میزبان جلوگیری می‌کند (Zhang et al., ۲۰۱۹). در استراتژی‌های مدیریت بیماری‌های گیاهی، قارچ‌کش‌های آزولی به‌صورت گسترده، هم به‌عنوان محصولات تک‌ماده و هم در ترکیب با سایر مواد فعال جهت گسترش طیف کنترل و کاهش فشار انتخاب برای مقاومت، به کار

1. Benzimidazole

2. Tebuconazole, Difenoconazole, Epoxiconazole, Bromuconazole, Prothioconazole

3. Ergosterol

می‌روند. بـا وجود مزایـای متعدد ایـن ترکیبات در افزایش بهره‌وری کشـاورزی، اسـتفاده مکرر و اغلب بیش‌ازحـد از آن‌هـا، نگرانی‌های جـدی را در مورد پیامدهـای زیسـت‌محیطی و مخاطـرات سلامت عمومـی برانگیخته اسـت؛ موضوعی کـه منجر به تشـدید نظارت‌ها در سـطح بین‌المللی در سال‌های اخیر شـده است.

نقش آزول‌ها در تنظیم رشد گیاهی و مدیریت علف‌های هرز

علاوه بر کاربردهای گسـترده در مهـار بیماری‌های قارچـی، ترکیبـات آزولی بـه دلیـل فعالیت‌های بیولوژیک متمایز، نقش قابل‌توجهـی در فیزیولوژی گیاهی به‌عنـوان تنظیم‌کننده‌های رشـد (PGRs) ایفا می‌کنند. مکانیسـم اثـر این ترکیبـات در این حوزه، عمدتاً مبتنی بر مداخله در مسـیر بیوسـنتز جیبرلین‌هـا (Gibberellins) اسـت؛ هورمون‌هایی کـه نقـش تعیین‌کننـده‌ای در مهار طویل‌شـدن سـاقه، جوانه‌زنـی بـذر، خـواب بـذور، گلدهی و فرآیندهای پیـری در برگ‌ها و میوه‌ها بـر عهده دارند (Jørgensen and Heick, ۲۰۲۱). به‌عنـوان نمونه، پاکلوبوتـرازول (Paclobutrazol) که از سـال ۲۰۰۶ به‌طور رسـمی به‌عنـوان یک تنظیم‌کننده رشـد در محصولات متنوعی از جملـه گیاهان زینتی، درختان انبه، پنبه، ذرت و انگور مورد اسـتفاده قرار می‌گیرد، با مهار بیوسـنتز جیبرلین، منجر به مدیریت ارتفاع و بهبود سـاختار مورفولوژیک گیاه می‌شـود.

در حـوزه مدیریـت علف‌هـای هـرز نیـز، حضور بخش‌هـای سـاختاری آزولـی در مولکول‌هـای علف‌کش اهمیت اسـتراتژیک دارد. اگرچه بسیاری از علف‌کش‌هـا به‌طورکلـی تحت عنـوان «آزول‌ها» طبقه‌بنـدی نمی‌شـوند، اما وجود زیرسـاخت‌های هتروسـیکلیک آزولـی در آن‌ها مشـهود اسـت. برای مثـال، هالوسـولفورون (Halosulfuron)، یک علف‌کش پس‌رویشـی کـه به‌طور تخصصـی برای مهار علف‌های هـرز پهن‌برگ یک‌سـاله اسـتفاده می‌شـود، دارای بخش سـاختاری «پیرازول» است. همچنیـن، آمیتـرول (Amitrole) به‌عنـوان یـک علف‌کش کلاسـیک از خانـواده تریازول‌هـا، برای مهـار طیف وسـیعی از علف‌هـای هـرز پهن‌برگ و چندسـاله شـناخته شده اسـت که نشـان‌دهنده تطبیق‌پذیـری این خانـواده شـیمیایی در اهداف کشـاورزی مختلف اسـت (Lewis et al., ۲۰۱۶).

ترکیبات آزولی در مدیریت حشرات و کنه‌ها

علاوه بر کاربردهـای قارچ‌کشـی و تنظیم‌کنندگی رشـد، برخـی از ترکیبات حـاوی زیرسـاخت‌های هتروسـیکلیک آزولـی در مدیریت آفـات از جمله حشـرات و کنه‌ها نیز نقـش کلیدی ایفـا می‌کنند. برای مثال، ترکیـب تبوفن‌پیـراد (Tebufenpyrad) به‌عنـوان یـک کنه‌کـش و حشـره‌کش از خانواده پیرازول‌هـا، کاربـرد گسـترده‌ای در محیط‌هـای گلخانه‌ای دارد. مکانیسـم عمل ایـن ترکیب مبتنی بر مهار انتقال الکترون در کمپلکـس I زنجیره انتقال الکترون میتوکندریایی اسـت که منجـر به اختلال در تولیـد انـرژی (ATP) و در نهایت مـرگ بیمارگر می‌شود. همچنین، تیامتوکسام (Thiamethoxam)

به‌عنوان یک حشره‌کش سیستمیک با طیف عملیاتی وسیع، از زیرساخت‌های تیازولی بهره می‌برد. این ترکیب علاوه بر کارایی بالا در مهار طیف گسترده‌ای از آفات رایج، ویژگی‌های منحصربه‌فردی به‌عنوان یک محرک زیستی (Biostimulant) از خود نشان می‌دهد؛ شواهد علمی حاکی از آن است که کاربرد این ترکیب می‌تواند منجر به افزایش توده ریشه‌ای و تقویت بنیه عمومی گیاه گردد (Lewis et al., ۲۰۱۶). این ویژگی دوگانه (مهار آفت و تحریک فیزیولوژیک)، ارزش استراتژیک این دسته از ترکیبات را در برنامه‌های مدیریت تلفات گیاهی دوچندان می کند.

پیامدهای اکوتوکسیکولوژیک و دینامیک محیطی آفت‌کش‌های آزولی

استفاده بی‌رویه و مدیریت‌نشده از آفت‌کش‌ها، منجر به آلودگی گسترده اکوسیستم‌های کشاورزی، آبی و زمینی شده است. اثرات حاد و مزمن ناشی از مواجهه با این ترکیبات، سلامت عمومی را با چالش‌های جدی مواجه کرده است؛ چرا که ماهیت عملکردی غیراختصاصی (Non-specific) بسیاری از آفت‌کش‌ها، ریسک مواجهه موجودات غیرهدف، از جمله انسان‌ها را به‌شدت افزایش می‌دهد (FAO, ۲۰۲۵).

سرنوشت محیطی و تشکیل متابولیت‌ها

پس از اعمال اولیه، سرنوشت محیطی آفت‌کش‌ها تحت تأثیر فرآیندهای فیزیکوشیمیایی نظیر

انحلال، تبخیر، نفوذ و تخریب از طریق تجزیه نوری (Photolysis) یا هیدرولیز قرار دارد. این ترکیبات می‌توانند توسط محصولات کشاورزی، جانوران و میکروارگانیسم‌ها جذب و متابولیزه شوند که این امر منجر به تشکیل محصولات تبدیلی یا متابولیت‌های جدیدی می‌گردد (Dong, ۲۰۲۴). نکته حائز اهمیت در ارزیابی ریسک این است که برخی از این متابولیت‌ها ممکن است نسبت به ترکیب مادر، سمیت، پایداری (Persistence) و تحرک (Mobility) بیشتری از خود نشان دهند که این امر خطر پایداری زیستی را دوچندان می‌کند (Zubrod et al., ۲۰۱۹).

همچنین، بقایای این ترکیبات از طریق رواناب، آبشویی (Leaching) و فاضلاب به سیستم‌های آبی منتقل شده و تهدیدی مستقیم برای اکوسیستم‌های آبی محسوب می‌شوند.

مکانیسم‌های سمیت و تجمع زیستی

بسیاری از آسیب‌های ناشی از آفت‌کش‌ها ناشی از فرآیند تجمع در طول زمان و پدیده تغلیظ زیستی (Bioconcentration) است. اثرات مخرب این ترکیبات بر سیستم‌های طبیعی، از جمله گیاهان و آبزیان (به‌ویژه از طریق سمیت عصبی و تغییرات بافتی)، به‌خوبی مستند شده است. در انسان نیز، مواجهه با این مواد با ریسک‌های جدی نظیر آسیب‌های ژنتیکی (Genotoxicity)، سرطان‌زایی (Carcinogenicity) و اختلالات تنفسی شامل آسم و حساسیت‌های آلرژیک همراه است (Villaverde et al., ۲۰۱۷; Lushchak et al., ۲۰۱۸; Pathak et al., ۲۰۲۲).

نقش انانتیومرگزینی در سمیت (Enantioselectivity)

یک جنبه بسیار مهم در بررسی سمیت آفت‌کش‌های تریازول، ماهیت کایرال (Chiral) آن‌هاست. بسیاری از این ترکیبات دارای یک اتم کربن با جایگزینی نامتقارن هستند که منجر به تشکیل جفت انانتیومرها می‌شود. از آنجا که معمولاً تنها یکی از این انانتیومرها دارای فعالیت بیولوژیک اصلی است، رفتار سمیت آن‌ها برای موجودات غیرهدف و محیط زیست باید با رویکرد انانتیومرگزینی مورد بررسی قرار گیرد. مطالعات متعددی بر روی ترکیبات مختلف نظیر پروپیکونازول[۴] (Pan et al., ۲۰۱۸)، تبوکونازول[۵] (Li et al., ۲۰۱۵; Cui et al., ۲۰۱۸)، میکلوبوتانیل[۶] (Li et al., ۲۰۱۵)، هگزاکونازول[۷] (Han et al., ۲۰۱۳)، فلوتریافول[۸] (Zhang et al., ۲۰۱۵) و فلوفیپرول[۹] (Tian et al., ۲۰۱۶) نشان داده‌اند که تفکیک اثرات انانتیومرهای مختلف در ارزیابی دقیق سمیت محیطی ضروری است. با این حال، طبق طبقه‌بندی پایگاه داده خواص آفت‌کش‌ها (PPDB, ۲۰۲۵)، اکثر آفت‌کش‌های آزول تأیید شده در دسته ترکیبات با خطر متوسط برای محیط زیست قرار می‌گیرند.

4. Propiconazole
5. Tebuconazole
6. Myclobutanil
7. Hexaconazole
8. Flutriafol
9. Flufiprole

اثرات اکوتوکسیکولوژیک آفت‌کش‌های آزولی بر اکوسیستم‌های آبی

استفاده بی‌رویه از آفت‌کش‌های مبتنی بر ساختار آزول، منجر به تجمع این ترکیبات در زیستگاه‌های آبی شده و ریسک‌های جدی برای گونه‌های غیرهدف ایجاد می‌کند (Alkimin et al., ۲۰۲۰). حضور این ترکیبات در محیط‌های آبی از طریق رواناب و آبشویی، به‌خوبی مستند شده است؛ به‌طوری‌که ارزیابی‌های اتحادیه اروپا تأیید کرده‌اند که قارچ‌کش‌هایی نظیر تبوکونازول، پروپیکونازول و اپوکسیکونازول به‌طور گسترده در دریاچه‌ها، رودخانه‌ها و مناطق ساحلی اروپا یافت می‌شوند (Mohaupt et al., ۲۰۲۰). همچنین، مطالعات مربوط به خاک‌های کشاورزی در اروپای مرکزی نشان داد که قارچ‌کش‌های کونازول به دلیل پایداری بالا و خاصیت آب‌گریزی (Hydrophobicity)، یکی از فراوان‌ترین آلاینده‌های محیطی محسوب می‌شوند (Hvežzdova et al., ۲۰۱۸).

اثرات بر فیزیولوژی و توسعه جانوران آبزی

مطالعات تجربی نشان می‌دهند که آفت‌کش‌های آزولی از طریق مداخلات بیوشیمیایی، توسعه و سلامت جانوران آبزی را مختل می‌کنند:

- **اختلالات عصبی و حرکتی:** استفاده از ماهی زبرا (Danio rerio) به‌عنوان یک مدل آزمایشگاهی، نشان داد که قرار گرفتن در معرض اپیکونازول (Epoxiconazole) حتی در غلظت‌های پایین، منجر به اختلال در هموستاز میتوکندریایی، افزایش تنش اکسیداتیو و آسیب به توسعه نورون‌های مهاری گاباارژیک (GABAergic inhibitory neurons) در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. این تغییرات مولکولی در نهایت با ایجاد ناهماهنگی در انتقال عصبی، منجر به کاهش فعالیت حرکتی می‌گردد (Li et al., ۲۰۲۲).
- **ناهنجاری‌های تکوینی و اسکلتی:** در بررسی اثرات ترکیبات سیپروکونازول، پاکلوبوترازول و تریادیمنول[10] بر جنین‌ها و لاروهای ماهی زبرا، مشخص شد که این ترکیبات از طریق سرکوب بیان ژن‌های مرتبط با استخوان‌سازی (Osteogenesis) و غضروف‌سازی (Chondrogenesis)، منجر به بروز ناهنجاری‌های اسکلتی می‌شوند. علاوه بر این، این مواد می‌توانند پتانسیل القای آدیپوژنز (Adipogenesis) یا تشکیل سلول‌های چربی را هم در شرایط in vitro و هم in vivo داشته باشند (Tricavala et al., ۲۰۲۳).
- **تغییرات رفتاری و بافتی:** در موجودات بی‌مهرگان مانند کرم آب شیرین (Tubifex tubifex)، ترکیب دیفنوکونازول[11] با القای تنش اکسیداتیو و تغییر در فعالیت آنزیم‌های مقابله با تنش، منجر به تغییرات بافتی، اختلال در رفتارهای طبیعی و کاهش نرخ بقا شده است (Saha et al., ۲۰۲۵).

10. Cyproconazole, Paclobutrazol, Triadimenol

11. Difenoconazole

سمیت بر میکروارگانیسم‌ها و گیاهان آبزی

آزول‌ها فراتر از مهره‌داران، طیف وسیعی از موجودات پایه زنجیره غذایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند:

- گیاهان آبزی: ترکیبات تریازولی نظیر متکونازول و تتراکونازول[12] با مهار فرآیندهای فتوسنتزی و سیستم‌های سم‌زدایی سلولی، رشد گیاهان آبزی (مانند Lemna minor) را مهار می‌کنند (Boros et al., ۲۰۲۴).
- میکروارگانیسم‌ها و بی‌مهرگان: تبوکونازول[13] در اکثر گونه‌های آزمایش‌شده، از جمله بی‌مهرگان آب شیرین (Daphnia magna) و گیاهان آبزی (Spirodela polyrhiza)، سمیت بالایی نشان داده است. این ترکیب به‌ویژه نسبت به گونه‌های آب شیرین حساسیت بیشتری دارد و دارای سمیت انتخابی بر روی میکروارگانیسم‌هاست، به‌طوری که باکتری‌های گرم مثبت و مخمرها را به‌شدت مهار می‌کند (Tofan et al., ۲۰۲۳; Man et al., ۲۰۲۳).

دینامیک تجمع زیستی و کایرالیته

یک جنبه بسیار مهم در ارزیابی ریسک محیطی، رفتار کایرال، این ترکیبات است. به‌عنوان مثال، بررسی رفتار تجمع زیستی در ماهی زبرا نشان داده است که انانتیومر (R−)-تبوکونازول نسبت به سایر اشکال، با تجمع ترجیحی و نرخ تخریب کندتری در بافت‌ها مواجه می‌شود (Liu et al., ۲۰۱۶). این امر نشان می‌دهد که بررسی سمیت بر پایه ترکیب راسمیک (Racemic mixture) ممکن است منجر به ارزیابی نادرست ریسک‌های اکولوژیک شود.

اثرات اکوتوکسیکولوژیک آفت‌کش‌های آزولی بر سلامت خاک و موجودات خاک‌زی

اکوسیستم‌های خاکی به‌عنوان زیربنای اصلی تولید محصولات کشاورزی، نقشی حیاتی در چرخه‌های بیوژئوشیمیایی و سلامت خاک ایفا می‌کنند. ورود آفت‌کش‌های آزولی به این بستر از طریق عملیات محلول‌پاشی، ضدعفونی بذر و جابجایی‌های خاکی، تعادل میکروبی و سلامت بی‌مهرگان خاک‌زی را با چالش‌های ساختاری و عملکردی مواجه می‌سازد (Nielsen et al., ۲۰۱۵).

اختلال در جوامع میکروبی و آنزیم‌های خاک

تحقیقات نشان می‌دهد که آفت‌کش‌های آزولی نه‌تنها ترکیب گونه‌های باکتریایی را تغییر می‌دهند، بلکه فعالیت آنزیمی خاک را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند.

- **تغییر در ساختار جامعه میکروبی:** ترکیباتی نظیر تتراکونازول و تبوکونازول با تغییر ساختار جوامع باکتریایی، پویایی اکولوژیکی ریزوسفر را مختل می‌کنند (Sułowicz et al., ۲۰۱۶; Storck et al., ۲۰۱۸). این سمیت می‌تواند بر عوامل مهار زیستی (Biocontrol agents) نیز تأثیر منفی گذاشته و رشد سویه‌های مفیدی

12. Metconazole-Tetraconazole
13. Tebuconazole

نظیر Bacillus velezensis را به‌شـــدت مهار کند (Vörös et al., ۲۰۱۹).

• **اثرات استریوشـــیمیایی بر آنزیم‌ها:** به دلیل کایرال بودن بســـیاری از ایـــن قارچ‌کش‌ها (مانند تریتیکونازول و میکلوبوتانیل)، استریوایزومرهای آن‌هـــا تمایـــل پیونـــدی متفاوتی بـــا مکان‌های کاتالیـــزوری آنزیم‌های خاک دارنـــد. برای نمونه، انانتیومر (S)-تریتیکونازول پتانســـیل ســـمیت بالاتری نســـبت به (R)-تریتیکونازول در تداخل با دهیدروژنازهای خاک نشـــان می‌دهد (Roman et al., ۲۰۲۲; Liu et al., ۲۰۲۲).

• **شـــاخص‌های زیســـتی:** در انتخاب مدل‌های ارزیابی ریســـک، ضرورت اســـتفاده از گروه‌های حســـاس نظیر قارچ‌هـــای میکوریز آربوســـکولار و باکتری‌های اکســـیدکننده آمونیـــاک به دلیل نقش حیاتی آن‌ها در اکوسیســـتم ضروری است (Karpouzas et al., ۲۰۲۲).

سمیت برای بی‌مهرگان خاک‌زی و سمیت ژنتیکی

ارزیابی ریســـک برای بی‌مهـــرگان (مانند کرم‌های خاکـــی) در دو دهه اخیر بـــا تغییر پارادایـــم روبرو بوده است.

• **از ســـمیت حاد به اثرات مزمـــن:** درحالی‌که مطالعـــات اولیـــه (مانـــند Van Leemput et al., ۱۹۸۹) بـــر اســـاس تســـت‌های اســـتاندارد OECD، ایمازالیـــل را به دلیل فراهمی زیســـتی پایین و ســـمیت حاد ناچیز، ترکیبـــی ایمن برای کرم‌های خاکی تلقی می‌کردنـــد، مطالعات اخیر (Pereira et al., ۲۰۲۰) نشـــان داد که قرار گرفتن طولانی‌مـــدت در معـــرض این ترکیـــب، اگرچه کشنده نیســـت، اما منجر به آســـیب‌های سلولی تجمعی، اختلال در سیســـتم ایمنـــی و تغییرات رفتاری در Eisenia andrei می‌شـــود.

• **اثرات ژنوتوکســـیک مخلوط‌های آفت‌کش:** اســـتفاده از ترکیبـــات تجـــاری ترکیبـــی (مانند تبوکونـــازول، پروتیوکونـــازول و ســـایپروکونازول) خطـــرات بزرگ‌تری را بـــه همـــراه دارد. مطالعات بر روی گونه Eisenia foetida نشـــان داده اســـت کـــه ایـــن فرمولاســـیون‌ها بـــا القای ســـمیت ژنتیکی (تغییـــرات DNA) و ایجاد عـــدم تعادل در گونه‌هـــای فعال اکســـیژن (ROS)، سیســـتم ایمنی بی‌مهرگان را در ســـطوح مولکولی به‌شدت تضعیف می‌کنند (Campani et al., ۲۰۲۴). این شـــواهد مؤید آن اســـت کـــه ارزیابی بر اســـاس تک‌ماده، قـــادر به بازنمایی واقعیت سم‌شناســـی درشـــرایط مزرعه نیســـت (Hussain et al., ۲۰۰۹).

پایش بقایای آفت‌کش‌ها و مخاطرات برای حشرات گرده‌افشان

توزیع و پایداری بقایای آفت‌کش‌ها در اکوسیستم‌های کشاورزی

مطالعـــات گســـترده در مقیـــاس اروپایـــی، حضور همه‌جانبـــه‌ی بقایـــای آفت‌کش‌هـــا را در مـــزارع گندم، هم در سیســـتم‌های کشـــاورزی مرسوم و هم در مـــزارع ارگانیک، تائیـــد کرده‌اند. اگرچـــه مزارع

ارگانیک غلظت‌های کمتری را نشان می‌دهند، اما حضور مواد ممنوعه در آن‌ها به دلیل پایداری بالا و انتقال محیطی غیرقابل انکار است (Rodriguez-Seijo et al., ۲۰۲۵). در ارزیابی ریسک اکولوژیک این مطالعه، ترکیبی نظیر اپوکسیکونازول (Epoxiconazole) به دلیل ماندگاری بسیار بالا در محیط، علی‌رغم ممنوعیت استفاده از آن در سال ۲۰۲۰، به‌عنوان یکی از عوامل پرخطر برای موجودات خاک شناسایی شد. همچنین، درحالی‌که تبوکونازول در اکثر مناطق سطح خطر پایینی را نشان داد، حضور مداوم آن در طیف وسیعی از مزارع، پتانسیل اثرات بلندمدت را حفظ می‌کند (Rodriguez-Seijo et al., ۲۰۲۵).

سمیت هم‌افزایی (Synergism) و مخاطرات برای زنبورهای عسل

یکی از بحرانی‌ترین جنبه‌های استفاده از آفت‌کش‌های آزولی، تعامل آن‌ها با سایر گروه‌های شیمیایی در محیط و اثرات مخرب آن‌ها بر گرده‌افشان‌ها، به‌ویژه زنبورهای عسل (Apis mellifera) است (Cunningham et al., ۲۰۲۲).

- **اختلالات متابولیک و عصبی**: ترکیبات آزولی نظیر تبوکونازول، از طریق ایجاد تنش اکسیداتیو و اختلال در هموستاز ردوکس و پروفایل اسیدهای چرب، سلامت سیستم عصبی زنبورها را هدف قرار می‌دهند. این تغییرات متابولیک در سطوح زیرکشنده (Sublethal)، می‌توانند منجر به فروپاشی کلنی (Colony Collapse) از طریق کاهش بقا و اختلال در الگوهای تغذیه‌ای شود (Tosi et al., ۲۰۱۷; Mackei et al., ۲۰۲۳).
- **مکانیسم مهار سیتوکروم P۴۵۰**: علت اصلی سمیت بسیار بالای مخلوط‌های شیمیایی، پدیده هم‌افزایی (Synergism) است. آفت‌کش‌های آزولی با مهار آنزیم‌های سیتوکروم P۴۵۰ مونواکسیژناز در زنبورها، فرآیند سم‌زدایی (Detoxification) مواد شیمیایی دیگر را مختل می‌کنند (Berenbaum and Johnson, ۲۰۱۵). از آنجایی که این آنزیم‌ها مسئول تجزیه حشره‌کش‌ها و حتی ترکیبات دفاعی گیاهان هستند، مهار آن‌ها توسط آزول‌ها، سمیت حشره‌کش‌هایی نظیر نئونیکوتینوئیدها (مانند ایمیداکلوپرید و استامی‌پراید) و پیرتروئیدها را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد (Iwasaki and Hogendoorn, ۲۰۲۱; Pal et al., ۲۰۲۲).
- **شواهد تجربی بر اثرات ترکیبی**
- **استفاده از سنجش‌های مبتنی بر فلورسانس** برای ارزیابی فعالیت آنزیمی، همبستگی مستقیمی را بین مهار آزمایشگاهی سیتوکروم P۴۵۰ توسط آزول‌ها و افزایش سمیت حاد در زنبورهای زنده نشان داده است (Haas and Naon, ۲۰۲۱).
- به عنوان نمونه، ترکیب حشره‌کش کلرانترانیلی‌پرول با قارچ‌کش پروپیکونازول، سمیت را در زنبورهای بالغ بیش از هفت برابر افزایش داده و باعث کاهش شدید نرخ ظهور لاروها می‌گردد (Wade et al., ۲۰۱۹).

اثرات بر حیات وحش، سلامت انسان و راهکارهای مدیریت پایدار

۱. مخاطرات برای حیات وحش و پرندگان

آفت‌کش‌های آزولی فراتر از هدف اصلی خود، بر زنجیره غذایی و حیات وحش نیز اثرات مخربی بر جای می‌گذارند. مطالعات نشان می‌دهند که پستانداران کوچک وحشی در مناظر کشاورزی، در معرض مخلوط‌های پیچیده‌ای از آفت‌کش‌های ممنوعه و مجاز قرار دارند که آلودگی فراگیر آن‌ها را در اکوسیستم مستند می‌کند (Frech et al., ۲۰۲۲). در میان پرندگان، نگرانی‌های عمده بر اختلالات تولیدمثلی (Reproductive Toxicity) متمرکز است. ترکیبات تریازول با خاصیت استروئیدوژنز (Steroidogenesis)، از طریق اختلال در سنتز تستوسترون و سایر هورمون‌های جنسی، کیفیت اسپرم و عملکردهای بیولوژیک پرندگان نر را با مخاطرات جدی مواجه می‌کنند (Sera et al., ۲۰۲۳). به‌طور مشخص، تبوکونازول با ایفای نقش به‌عنوان یک مسدودکننده کانال کلسیم، می‌تواند منجر به تغییر در تحرک اسپرم، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و القای آپوپتوز در سلول‌های جنسی شود (Napierkovska et al., ۲۰۲۵). علاوه بر این، توانایی آزول‌ها در تغییر فعالیت آنزیم‌های سیتوکروم P۴۵۰ کبدی، پتانسیل آن‌ها را در تضعیف مکانیسم‌های دفع سم در پرندگان افزایش می‌دهد (Tassin De Montaigu and Goulson, ۲۰۲۰; Katagi and Fujisawa, ۲۰۲۱).

۲. آلودگی هوایی و مخاطرات برای سلامت انسان

آفت‌کش‌های آزولی از طریق مسیرهای مختلفی از جمله تبخیر (Volatilization)، فرسایش بادی خاک و انتشار گازهای ناشی از فرآیندهای تولید، به‌صورت ذرات معلق، مایع یا گاز در جو منتشر شده و کیفیت هوای مناطق کشاورزی را کاهش می‌دهند (Nascimento et al., ۲۰۱۷; Boonupara et al., ۲۰۲۳). این آلودگی هوایی، کارگران کشاورزی و جوامع مجاور را در معرض ریسک‌های حاد و مزمن قرار می‌دهد.

- **سمیت کبدی و تداخلات گیرنده‌ای:** مطالعات درون‌تنی بر روی مدل‌های جوندگان نشان داده است که مخلوط‌های سه‌تایی از آزول‌ها (مانند سیپروکونازول، اپوکسیکونازول و پروکلراز) اثرات هپاتوتوکسیک (Hepatotoxic) بسیار قوی‌تری نسبت به تک‌ماده‌ها بر وزن کبد و بیان ژن دارند (Hayes et al., ۲۰۱۸). این سمیت می‌تواند ناشی از فعال‌سازی گیرنده‌های هسته‌ای حسگر بیگانه (Xenobiotic Sensing Nuclear Receptors) باشد که منجر به هیپرتروفی سلول‌های کبدی، اختلالات چربی و پتانسیل تومورزایی می‌گردد. بااین‌حال، تفاوت‌های گونه‌ای در پاسخ‌دهی این گیرنده‌ها، ارزیابی دقیق ریسک برای انسان را با چالش مواجه می‌کند (Marx-Stoelting et al., ۲۰۲۰; Knebel et al., ۲۰۲۲).
- **اختلال در سیستم غدد درون‌ریز (Endocrine Disruption):** ترکیبات آزولی پتانسیل بالایی در اختلال در محور تیروئید

دارند؛ مشاهده کاهش تیروکسین (T۴) سرم و افزایش جبرانی هورمون محرک تیروئید (TSH) همراه با هیپرپلازی فولیکولی، نشان‌دهنده این تداخل است (Kadik et al., ۲۰۲۴).

- **خطرات دوران بارداری و سلامت تولیدمثلی**: یکی از نگران‌کننده‌ترین جنبه‌ها، تداخل آزول‌ها با آنزیم‌های CYP پستانداران در مدیریت هورمون‌های استروئیدی است. قرار گرفتن در معرض این ترکیبات، به‌ویژه در دوران بارداری، می‌تواند منجر به ناهنجاری‌های جنینی و اختلال در تکامل دستگاه تناسلی (مانند کاهش فاصله آنوژنیتال) در نسل‌های بعدی شود (Draskau and Svingen, ۲۰۲۲).

در مقابل، تلاش برای توسعه ترکیبات با سمیت کمتر، نظیر اکونازول، نیترات ایزوکونازول و کلوتریمازول که کارایی بالا در برابر بیمارگرهای گیاهی اما سمیت پایین برای پستانداران دارند، مسیر امیدوارکننده‌ای برای نسل بعدی قارچ‌کش‌ها محسوب می‌شود (An et al., ۲۰۲۳).

۳. مدیریت پایدار و توصیه‌ها

برای کاهش اثرات زیست‌محیطی و بهداشتی، گذار از مدیریت شیمیایی صرف به سمت مدیریت تلفیقی آفات (Integrated Pest Management - IPM) و روش‌های غیرشیمیایی ضروری است. اقدامات استراتژیک پیشنهادی شامل موارد زیر است:

- **آموزش و آگاهی‌بخشی**: ارتقای دانش فنی کاربران، مشاوران و توزیع‌کنندگان درباره مخاطرات سمیت و روش‌های کاربرد صحیح.
- **کنترل و نظارت**: بازرسی دوره‌ای تجهیزات سم‌پاشی و نظارت بر محدودیت‌های استفاده در مناطق حساس اکولوژیک.
- **مقررات**: ممنوعیت سم‌پاشی هوایی در مناطق مسکونی و حساس و محدود کردن استفاده از ترکیبات با ماندگاری بالا.

نانوآفت‌کش‌های مبتنی بر آزول: فرصت‌ها و چالش‌های زیست‌محیطی

۱- فرمولاسیون آفت‌کش‌ها

نانوآفت‌کش‌ها به‌عنوان جایگزین‌های راهبردی برای فرمولاسیون‌های سنتی ظهور کرده‌اند تا محدودیت‌های زیست‌محیطی آفت‌کش‌های رایج را مرتفع سازند. این سیستم‌ها که در ابعاد کمتر از ۱۰۰ نانومتر طراحی می‌شوند، از نانوحامل‌های پلیمری، لیپیدی یا معدنی برای حفاظت از ماده مؤثره استفاده می‌کنند (Ali et al., ۲۰۲۳; Asmawi et al., ۲۰۲۴). ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نظیر نسبت سطح به حجم بالا، پتانسیل نفوذ بهینه در بافت‌های گیاهی و کوتیکول حشرات و قابلیت آزادسازی کنترل‌شده (Controlled Release)، منجر به افزایش کارایی و کاهش دوز مصرفی در مقایسه با روش‌های مرسوم شده است (Asmawi et al., ۲۰۲۴). با این حال، تغییر در خواص واکنش‌پذیری و ماندگاری این ذرات در محیط، پرسش‌های نوینی را در خصوص سمیت بالقوه برای گونه‌های غیرهدف مطرح می‌کند (Pandey et al., ۲۰۱۸).

۲-پیشرفت‌های اخیر در نانوفرمولاسیون‌های آزولی

مطالعات متعدد بـر بهبود عملکـرد قارچ‌کش‌های آزولی از طریق مهندسـی نانـو تأکید دارند:

- **تنـوع در نانوحامل هـا:** اسـتفاده از نانوامولسـیون‌های کتوکونازول (Ahmad et al., ۲۰۲۳)، نانوپراکندگی‌هـای هگزاکونازول (Roy et al., ۲۰۱۸) و نانوچارچوب‌هـای فلزی-آلـی (MOFs) برای تثبیت تبوکونـازول (Tang et al., ۲۰۱۹; Zhao et al., ۲۰۲۲) و دینیکونازول (Shan et al., ۲۰۲۰)، نشان‌دهنده انعطاف‌پذیری بالای این ترکیبات اسـت.
- **آزادسـازی پاسـخ‌گو به محرک (Stimuli-Responsive Release):** به کارگیـری حامل هـای حسـاس بـه دمـا، ماننـد نانوحامل‌هـای پلی‌دوپامین-گرافـن اکسـید برای هایمکسـازول، امـکان آزادسـازی ماده مؤثـره را هم‌زمـان بـا دوره‌هـای اوج فعالیت قارچـی (دماهـای گرم‌تر) فراهم کرده اسـت که علاوه بـر مهـار بیمارگـر، به رشـد بهینه محصول کمـک‌می‌کنـد (Tong et al., ۲۰۱۸).
- **افزایـش حلالیـت و فراهمـی زیسـتی:** کمپلکس‌هـای گنجانـدن، مبتنـی بـر بتا-سیکلودکسترین، به‌طور مؤثری حلالیت و فعالیت ضد قارچی دیفنوکونـازول را در برابـر گونه‌های Gibberella ارتقـا داده‌انـد (Gao et al., ۲۰۲۱).

۳. ارزیابی اثرات اکوتوکسیکولوژیک و کشاورزی پایدار

سیسـتم‌های نانو-رسـانش، پتانسـیل بالایـی در ارتقای کشـاورزی پایدار دارند. برای نمونه، استفاده از پلیمرهای سـتاره‌ای برای حمـل ایمیداکلوتیس (Imidaclotis)، ضمـن بهبود چشـمگیر فعالیت در برابر آفات هدف (شـته‌های سـبز هلو)، بـا افزایش سـرعت تجزیه بیولوژیک در بافت گیاه، میزان بقایای سـمی را در محصول کاهش داده و اثرات نامطلوب بر گونه‌های غیرهدف نظیر کفشـدوزک‌های شکارچی را محدود کرده اسـت (Jiang et al., ۲۰۲۲).

۴. ملاحظات و چشم‌اندازهای نظارتی

علیرغـم پتانسـیل های مذکـور، انتقـال از فرمولاسـیون‌های مرسـوم به نانوفرمولاسـیون‌ها با چالش‌هـای فنـی و ایمنـی همـراه اسـت:

- **پایداری فرمولاسـیون:** دستیابی به حامل‌های بهینه که پایداری ذرات را در شـرایط متغیر محیطی (pH و دمـا) تضمین کنند، همچنـان یک چالش هزینه‌بـر و زمان‌بـر در تحقیق و توسـعه اسـت (Asmawi et al., ۲۰۲۴).
- **ابهامـات در سـمیت بلندمـدت:** بزرگ‌ترین نگرانـی، پیامدهای ناخواسـته حاصـل از بهبود زیست‌دسترسـی نانوذرات اسـت. ممکن اسـت ویژگی‌هایـی که باعـث افزایـش کارایـی علیه بیمارگـر می‌شـوند، هم‌زمان باعث نفوذ بیشـتر ذرات به بافت‌هـای موجودات غیرهـدف و ایجاد سـمیت‌های مزمن ناشـناخته گردند.
- **ضرورت پروتکل‌های جدید ارزیابی ریسـک:** قبل از تجاری‌سازی گسـترده، تدوین پروتکل‌های جامع ارزیابی ریسـک کـه فراتـر از آزمایش‌های اسـتاندارد عمل کرده و اثـرات نانومقیـاس را در مقایسـه دقیق با آنالوگ‌های معمولی بسـنجند، یـک الـزام فـوری بـرای حفاظـت از سلامت اکوسیسـتم است.

نتیجه‌گیری

طی پنج دهه گذشته، آفت‌کش‌های مبتنی بر آزول به‌عنوان ترکیبات اصلی مهار بیماری‌های قارچی و تضمین‌کننده امنیت غذایی جهانی مطرح بوده‌اند. بااین‌حال، تحلیل داده‌های اکوتوکسیکولوژیک نشان می‌دهد که توازن میان کارایی کشاورزی و سلامت زیست‌بوم به‌شدت به نفع مخاطرات زیست‌محیطی تغییر یافته است. علیرغم وضع مقررات سخت‌گیرانه و حذف برخی ترکیبات پرخطر از بازار، پایداری بقایای این مواد در شرایط محیطی (خاک، آب‌وهوا) همچنان یک چالش بزرگ باقی‌مانده است.

وضعیت کنونی نشان‌دهنده یک پارادوکس مدیریتی است: وابستگی عمیق سامانه‌های کشاورزی مدرن به آزول‌ها از یک سو و شواهد فزاینده از سمیت آن‌ها برای گونه‌های غیرهدف، سیستم غدد درون‌ریز پستانداران و تعادل جوامع میکروبی از سوی دیگر. تا زمانی که جایگزین‌های عملیاتی و مقرون‌به‌صرفه با طیف اثرگذاری مشابه توسعه نیابند، حذف کامل این ترکیبات با مخاطرات اقتصادی و کاهش عملکرد محصول همراه خواهد بود. بااین‌وجود، گذار به سمت کشاورزی پایدار تنها از طریق رویکردهای چندجانبه ممکن است:

۱. نوآوری در فرمولاسیون: به‌کارگیری نانوآفت‌کش‌های پاسخ‌گو به محرک، برای کاهش دوز مصرفی و به حداقل رساندن پراکندگی محیطی، مسیری امیدبخش برای بازتعریف استانداردهای ایمنی است.

۲. بازنگری در استراتژی‌های مدیریت تلفیقی (IPM): کاهش اتکا به سموم شیمیایی و اولویت‌بندی روش‌های بیولوژیک و زراعی، ضروری است.

۳. توسعه پروتکل‌های نظارتی: ضرورت دارد سازمان‌های نظارتی بر اساس یافته‌های نوین در مورد سمیت مزمن و اثرات تراتوژنیک، استانداردهای جدیدی برای ارزیابی ریسک (Risk Assessment) تدوین کنند که فراتر از آزمایش‌های کلاسیک باشد.

در نهایت، دستیابی به امنیت غذایی و سودآوری اقتصادی نباید به قیمت تضعیف خدمات اکوسیستمی و سلامت عمومی تمام شود. استمرار پژوهش‌ها در جهت تولید آزول‌های دوستدار محیط‌زیست و بهینه‌سازی سیستم‌های رهایش، نه‌تنها منافع اقتصادی کشاورزان و ثبات بازارهای جهانی غذا را تأمین می‌کند، بلکه ضامن بقای کیفیت زندگی و سلامت نسل‌های آینده خواهد بود. گذار از مدل مصرف‌گرایی شیمیایی به مدیریت هوشمند و پایدار، ضرورتی اجتناب‌ناپذیر برای تداوم کشاورزی در قرن بیست و یکم است.

REFERENCES

منابع

- Ahmad Aljafree, N.F.; Ahmad, M.F.; Abd Aziz, U.; Borzehandani, M.Y.; Mohamad Jaafar, A.; Asib, N.; Nguyen, H.L.; Mohamed Tahir, M.I.; Mohammad Latif, M.A.; Cordova, K.E.; et al. Calcium L -Malate and D -Tartarate Frameworks as Adjuvants for the Sustainable Delivery of a Fungicide. ACS Appl. Mater. Interfaces 17683–17672 ,17 ,2025.
- Ahmad, I.; Farheen, M.; Kukreti, A.; Afzal, O.; Akhter, M.H.; Chitme, H.; Visht, S.; Altamimi, A.S.A.; Alossaimi, M.A.; Alsulami, E.R.; et al. Natural Oils Enhance the Topical Delivery of Ketoconazole by Nanoemulgel for Fungal Infections. ACS Omega 28248–28233 ,8 ,2023.
- Ahmad, M.F.; Ahmad, F.A.; Alsayegh, A.A.; Zeyaullah, M.; AlShahrani, A.M.; Muzammil, K.; Saati, A.A.; Wahab, S.; Elbendary, E.Y.; Kambal, N.; et al. Pesticides Impacts on Human Health and the Environment with Their Mechanisms of Action and Possible Countermeasures. Heliyon 10 ,2024, e29128.
- Ali, S.; Ahmad, N.; Dar, M.A.; Manan, S.; Rani, A.; Alghanem, S.M.S.; Khan, K.A.; Sethupathy, S.; Elboughdiri, N.; Mostafa, Y.S.; et al. Nano-Agrochemicals as Substitutes for Pesticides: Prospects and Risks. Plants 109 ,13 ,2023.
- Alkimin, G.D.D.; Santos, J.; Soares, A.M.V.M.; Nunes, B. Ecotoxicological Effects of the Azole Antifungal Agent Clotrimazole on the Macrophyte Species Lemna minor and Lemna gibba. Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol. 108835 ,237 ,2020.
- An, J.-X.; Ma, Y.; Zhao, W.-B.; Hu, Y.-M.; Wang, Y.-R.; Zhang, Z.-J.; Luo, X.-F.; Zhang, B.-Q.; Ding, Y.-Y.; Liu, Y.-Q. Drug Repurposing Strategy II: From Approved Drugs to Agri-Fungicide Leads. J. Antibiot. 182–131 ,76 ,2023.
- Asmawi, A.A.; Adam, F.; Mohd Azman, N.A.; Abdul Rahman, M.B. Advancements in the Nanodelivery of Azole-Based Fungicides to Control Oil Palm Pathogenic Fungi. Heliyon 10 ,2024, e37132.
- Berenbaum, M.R.; Johnson, R.M. Xenobiotic Detoxification Pathways in Honey Bees. Curr. Opin. Insect Sci. ,2015 58–51 ,10.
- Bhagat, J.; Singh, N.; Nishimura, N.; Shimada, Y. A Comprehensive Review on Environmental Toxicity of Azole Compounds to Fish. Chemosphere 128335 ,262 ,2021.
- Boonupara, T.; Udomkun, P.; Khan, E.; Kajitvichyanukul, P. Airborne Pesticides from Agricultural Practices: A Critical Review of Pathways, Influencing Factors, and Human Health Implications. Toxics 858 ,11 ,2023.
- Boros, B.V.; Roman, D.L.; Isvoran, A. Evaluation of the Aquatic Toxicity of Several Triazole Fungicides. Metabolites 197 ,14 ,2024.
- Campani, T.; Casini, S.; Maccantelli, A.; Tosoni, F.; D'Agostino, A.; Caliani, I. Oxidative Stress and DNA Alteration on the Earthworm Eisenia fetida Exposed to Four Commercial Pesticides. Environ. Sci. Pollut. Res. 35978–35969 ,31 ,2024.
- Chen, H.; Shan, Y.; Cao, L.; Zhao, P.; Cao, C.; Li, F.; Huang, Q. Enhanced Fungicidal Efficacy by Co-Delivery of Azoxystrobin and Diniconazole with Cauliflower-Like Metal–Organic Frameworks NH2-Al-MIL-101. Int. J. Mol. Sci. 10412 ,22 ,2021.
- Correia, M.; Rodrigues, M.; Paíga, P.; Delerue-Matos, C. Fungicides. In Encyclopedia of Food and Health; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; pp. 176–169, ISBN 3-384953-12-0-978.
- Cui, N.; Xu, H.; Yao, S.; He, Y.; Zhang, H.; Yu, Y. Chiral Triazole Fungicide Tebuconazole: Enantioselective Bioaccumulation, Bioactivity, Acute Toxicity, and Dissipation in Soils. Environ. Sci. Pollut. Res. 25475–25468 ,25 ,2018.
- Cunningham, M.M.; Tran, L.; McKee, C.G.; Ortega Polo, R.; Newman, T.; Lansing, L.; Griffiths, J.S.; Bilodeau, G.J.; Rott, M.; Marta Guarna, M. Honey Bees as Biomonitors of Environmental Contaminants, Pathogens, and Climate Change. Ecol. Indic. 108457 ,134 ,2022.

REFERENCES

- Dong, B. A Comprehensive Review on Toxicological Mechanisms and Transformation Products of Tebuconazole: Insights on Pesticide Management. Sci. Total Environ. 168264 ,908 ,2024.
- Dong, J.; Chen, W.; Feng, J.; Liu, X.; Xu, Y.; Wang, C.; Yang, W.; Du, X. Facile, Smart, and Degradable Metal–Organic Framework Nanopesticides Gated with FeIII -Tannic Acid Networks in Response to Seven Biological and Environmental Stimuli. ACS Appl. Mater. Interfaces 19520–19507 ,13 ,2021.
- Draskau, M.K.; Svingen, T. Azole Fungicides and Their Endocrine Disrupting Properties: Perspectives on Sex Hormone Dependent Reproductive Development. Front. Toxicol. 883254 ,4 ,2022.
- European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); European Chemicals Agency (ECHA); European Environment Agency (EEA); European Medicines Agency (EMA); European Commission's Joint Research Centre (JRC). Impact of the Use of Azole Fungicides, Other than as Human Medicines, on the Development of Azole-resistant Aspergillus spp. EFSA J. 23 ,2025, e9200.
- FAO. Pesticides Use and Trade 2023–1990; Analytical Briefs, No. 109; FAO: Rome, Italy, 2025. Available online: https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cd5968en (accessed on 7 November 2025).
- Fritsch, C.; Appenzeller, B.; Burkart, L.; Coeurdassier, M.; Scheifler, R.; Raoul, F.; Driget, V.; Powolny, T.; Gagnaison, C.; Rieffel, D.; et al. Pervasive Exposure of Wild Small Mammals to Legacy and Currently Used Pesticide Mixtures in Arable Landscapes. Sci. Rep. 15904 ,12 ,2022.
- Fukamachi, K.; Konishi, Y.; Nomura, T. Disease Control of Phytophthora Infestans Using Cyazofamid Encapsulated in Poly Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) Nanoparticles. Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp. 322–315 ,577 ,2019.
- Gao, S.; Jiang, J.; Li, X.; Ye, F.; Fu, Y.; Zhao, L. An Environmentally Safe Formulation with Enhanced Solubility and Fungicidal Activity: Self-Assembly and Characterization of Difenoconazole-β-CD Inclusion Complex. J. Mol. Liq. 114874 ,327 ,2021.
- Haas, J.; Nauen, R. Pesticide Risk Assessment at the Molecular Level Using Honey Bee Cytochrome P450 Enzymes: A Complementary Approach. Environ. Int. 106372 ,147 ,2021.
- Han, J.; Jiang, J.; Su, H.; Sun, M.; Wang, P.; Liu, D.; Zhou, Z. Bioactivity, Toxicity and Dissipation of Hexaconazole Enantiomers. Chemosphere 2527–2523 ,93 ,2013.
- Heise, T.; Schmidt, F.; Knebel, C.; Rieke, S.; Haider, W.; Geburek, I.; Niemann, L.; Marx-Stoelting, P. Hepatotoxic Combination Effects of Three Azole Fungicides in a Broad Dose Range. Arch. Toxicol. 872–859 ,92 ,2018.
- Hussain, S.; Siddique, T.; Saleem, M.; Arshad, M.; Khalid, A. Chapter 5 Impact of Pesticides on Soil Microbial Diversity, Enzymes, and Biochemical Reactions. In Advances in Agronomy; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2009; Volume 102, pp. 200–159, ISBN 8-374818-12-0-978.
- Hveˇzdová, M.; Kosubová, P.; Košíková, M.; Scherr, K.E.; Šimek, Z.; Brodský, L.; Šudoma, M.; Škulcová, L.; Sánˇka, M.; Svobodová, M.; et al. Currently and Recently Used Pesticides in Central European Arable Soils. Sci. Total Environ. 370–361 ,614–613 ,2018.
- Iwasaki, J.M.; Hogendoorn, K. Non-Insecticide Pesticide Impacts on Bees: A Review of Methods and Reported Outcomes. Agric. Ecosyst. Environ. 107423 ,314 ,2021.
- Jeanvoine, A.; Rocchi, S.; Bellanger, A.P.; Reboux, G.; Millon, L. Azole-Resistant Aspergillus fumigatus: A Global Phenomenon Originating in the Environment? Médecine Mal. Infect. 395–389 ,50 ,2020.
- Jiang, Q.; Peng, M.; Yin, M.; Shen, J.; Yan, S. Nanocarrier-Loaded Imidaclothiz Promotes Plant Uptake and Decreases Pesticide Residue. Int. J. Mol. Sci. 6651 ,23 ,2022.

REFERENCES

- Jørgensen, L.N.; Heick, T.M. Azole Use in Agriculture, Horticulture, and Wood Preservation—Is It Indispensable? Front. Cell. Infect. Microbiol. 730297 ,11 ,2021.
- Kadic, A.; Oles, P.; Fischer, B.C.; Reetz, A.E.; Sylla, B.S.; Feiertag, K.; Ritz, V.; Heise, T.; Marx-Stoelting, P.; Tralau, T.; et al. In Vitro and in Vivo Investigation of a Thyroid Hormone System-Specific Interaction with Triazoles. Sci. Rep. 6503 ,14 ,2024.
- Kah, M.; Kookana, R.S.; Gogos, A.; Bucheli, T.D. A Critical Evaluation of Nanopesticides and Nanofertilizers against Their Conventional Analogues. Nat. Nanotechnol. 684–677 ,13 ,2018.
- Karnaš Babic´, M.; Majic´, I.; Dandic´, A.; Rastija, V. The Future of Azoles in Agriculture—Balancing Effectiveness and Toxicity. Appl. Sci. 12902 ,15 ,2025.
- Karpouzas, D.G.; Vryzas, Z.; Martin-Laurent, F. Pesticide Soil Microbial Toxicity: Setting the Scene for a New Pesticide Risk Assessment for Soil Microorganisms (IUPAC Technical Report). Pure Appl. Chem. 1194–1161 ,94 ,2022.
- Katagi, T.; Fujisawa, T. Acute Toxicity and Metabolism of Pesticides in Birds. J. Pestic. Sci. 321–305 ,46 ,2021.
- Kaur, H.; Yadav, A.; Wadhwa, K.; Jain, K.; Ghorai, S.M. Azoles Used in Agriculture as Possible Cause of Azole-Resistance in Clinical Candida Isolates. Biosci. Biotechnol. Res. Asia 799–789 ,17 ,2021.
- Keshavarz, H.; Khodabin, G. The Role of Uniconazole in Improving Physiological and Biochemical Attributes of Bean (Phaseolus vulgaris L.) Subjected to Drought Stress. J. Crop Sci. Biotechnol. 168–161 ,22 ,2019.
- Knebel, C.; Süssmuth, R.D.; Hammer, H.S.; Braeuning, A.; Marx-Stoelting, P. New Approach Methods for Hazard Identification: A Case Study with Azole Fungicides Affecting Molecular Targets Associated with the Adverse Outcome Pathway for Cholestasis. Cells 3293 ,11 ,2022.
- Lee, G.; Banik, A.; Eum, J.; Hwang, B.J.; Kwon, S.-H.; Kee, Y. Ipconazole Disrupts Mitochondrial Homeostasis and Alters GABAergic Neuronal Development in Zebrafish. Int. J. Mol. Sci. 496 ,24 ,2022.
- Lewis, K.A.; Tzilivakis, J.; Warner, D.J.; Green, A. An International Database for Pesticide Risk Assessments and Management. Hum. Ecol. Risk Assess. Int. J. 1064–1050 ,22 ,2016.
- Li, Y.; Dong, F.; Liu, X.; Xu, J.; Han, Y.; Zheng, Y. Enantioselectivity in Tebuconazole and Myclobutanil Non-Target Toxicity and Degradation in Soils. Chemosphere 153–145 ,122 ,2015.
- Liu, N.; Dong, F.; Xu, J.; Liu, X.; Zheng, Y. Chiral Bioaccumulation Behavior of Tebuconazole in the Zebrafish (Danio rerio). Ecotoxicol. Environ. Saf. 84–78 ,126 ,2016.
- Liu, R.; Deng, Y.; Zhang, W.; He, R.; Fan, J.; Zhu, W.; Zhou, Z.; Diao, J. Risk Assessment of the Chiral Fungicide Triticonazole: Enantioselective Effects, Toxicity, and Fate. J. Agric. Food Chem. 2721–2712 ,70 ,2022.
- Lushchak, V.I.; Matviishyn, T.M.; Husak, V.V.; Storey, J.M.; Storey, K.B. Pesticide Toxicity: A Mechanistic Approach. EXCLI J. 1101 ,17 ,2018.
- Machado, T.O.; Beckers, S.J.; Fischer, J.; Müller, B.; Sayer, C.; De Araújo, P.H.H.; Landfester, K.; Wurm, F.R. Bio-Based Lignin Nanocarriers Loaded with Fungicides as a Versatile Platform for Drug Delivery in Plants. Biomacromolecules 2763–2755 ,21 ,2020.
- Mackei, M.; Sebo˝k, C.; Vöröházi, J.; Tráj, P.; Mackei, F.; Oláh, B.; Fébel, H.; Neogrády, Z.; Mátis, G. Detrimental Consequences of Tebuconazole on Redox Homeostasis and Fatty Acid Profile of Honeybee Brain. Insect Biochem. Mol. Biol. 103990 ,159 ,2023.
- Man, Y.; Sun, T.; Wu, C.; Liu, X.; He, M. Evaluating the Impact of Individual and Combined Toxicity of Imidacloprid, Cycloxaprid, and Tebuconazole on Daphnia magna. Toxics 428 ,11 ,2023.

REFERENCES

- Marx-Stoelting, P.; Knebel, C.; Braeuning, A. The Connection of Azole Fungicides with Xeno-Sensing Nuclear Receptors, Drug Metabolism and Hepatotoxicity. Cells 1192 ,9 ,2020.
- Mohaupt, V.; Völker, J.; Altenburger, R.; Birk, S.; Kirst, I.; Kühnel, D.; Küster, E.; Semerádová, S.; Šubelj, G.; Whalley, C. Pesticides in European Rivers, Lakes and Groundwaters—Data Assessment; Technical Report; European Topic Centre on Inland, Coastal and Marine Waters: Magdeburg, Germany, 2020.
- Napierkowska, S.; Froment, P.; Dupont, J.; Płuciennik, N.; Babapour, A.; Krywko-Valencia, S.; Niz˙an´ski, W.; Kowalczyk, A.; Partyka, A. Consequences of in Vitro Exposure of Chicken Spermatozoa to the Fungicide Tebuconazole. Poult. Sci. 105134 ,104 ,2025.
- Nascimento, M.M.; Da Rocha, G.O.; De Andrade, J.B. Pesticides in Fine Airborne Particles: From a Green Analysis Method to Atmospheric Characterization and Risk Assessment. Sci. Rep. 2267 ,7 ,2017.
- Nielsen, U.N.; Wall, D.H.; Six, J. Soil Biodiversity and the Environment. Annu. Rev. Environ. Resour. 90–63 ,40 ,2015.
- Nong, Q.-Y.; Liu, Y.-A.; Qin, L.-T.; Liu, M.; Mo, L.-Y.; Liang, Y.-P.; Zeng, H.-H. Toxic Mechanism of Three Azole Fungicides and Their Mixture to Green Alga Chlorella pyrenoidosa. Chemosphere 127793 ,262 ,2021.
- Pal, E.; Almasri, H.; Paris, L.; Diogon, M.; Pioz, M.; Cousin, M.; Sené, D.; Tchamitchian, S.; Tavares, D.; Delbac, F.; et al. Toxicity of the Pesticides Imidacloprid, Difenoconazole and Glyphosate Alone and in Binary and Ternary Mixtures to Winter Honey Bees: Effects on Survival and Antioxidative Defenses. Toxics 104 ,10 ,2022.
- Pan, X.; Cheng, Y.; Dong, F.; Liu, N.; Xu, J.; Liu, X.; Wu, X.; Zheng, Y. Stereoselective Bioactivity, Acute Toxicity and Dissipation in Typical Paddy Soils of the Chiral Fungicide Propiconazole. J. Hazard. Mater. 202–194 ,359 ,2018.
- Pandey, S.; Giri, K.; Kumar, R.; Mishra, G.; Raja Rishi, R. Nanopesticides: Opportunities in Crop Protection and Associated Environmental Risks. Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B Biol. Sci. 1308–1287 ,88 ,2018.
- Pathak, V.M.; Verma, V.K.; Rawat, B.S.; Kaur, B.; Babu, N.; Sharma, A.; Dewali, S.; Yadav, M.; Kumari, R.; Singh, S.; et al. Current Status of Pesticide Effects on Environment, Human Health and It's Eco-Friendly Management as Bioremediation: A Comprehensive Review. Front. Microbiol. 962619 ,13 ,2022.
- Pennati, R.; Groppelli, S.; Zega, G.; Biggiogero, M.; De Bernardi, F.; Sotgia, C. Toxic Effects of Two Pesticides, Imazalil and Triadimefon, on the Early Development of the Ascidian Phallusia mammillata (Chordata, Ascidiacea). Aquat. Toxicol. 212–205 ,79 ,2006.
- Pereira, P.C.G.; Soares, L.O.S.; Júnior, S.F.S.; Saggioro, E.M.; Correia, F.V. Sub-Lethal Effects of the Pesticide Imazalil on the Earthworm Eisenia andrei: Reproduction, Cytotoxicity, and Oxidative Stress. Environ. Sci. Pollut. Res. ,2020 33485–33474 ,27.
- Piggott, J.J.; Townsend, C.R.; Matthaei, C.D. Reconceptualizing Synergism and Antagonism among Multiple Stressors. Ecol. Evol. 1547–1538 ,5 ,2015.
- PPDB: Pesticide Properties DataBase. Available online: https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/search.htm (accessed on 2 December 2025).
- Rodríguez-Seijo, A.; Pérez-Rodríguez, P.; Arias-Estévez, M.; Gómez-Armesto, A.; Conde-Cid, M.; Santás-Miguel, V.; Campillo-Cora, C.; Ollio, I.; Lloret, E.; Martínez-Martínez, S.; et al. Occurrence, Persistence and Risk Assessment of Pesticide Residues in European Wheat Fields: A Continental Scale Approach. J. Hazard. Mater. 138291 ,494 ,2025.
- Roman, D.L.; Voiculescu, D.I.; Matica, M.A.; Baerle, V.; Filimon, M.N.; Ostafe, V.; Isvoran, A. Assessment of the Effects of Triticonazole on Soil and Human Health. Molecules 6554 ,27 ,2022.
- Roy, I.; Thapa, M.; Goswami, A. Nanohexaconazole: Synthesis, Characterisation and Efficacy of a Novel Fungicidal

Nanodispersion. IET Nanobiotechnol. 868–864 ,12 ,2018.

- Russell, P.E. A Century of Fungicide Evolution. J. Agric. Sci. 25–11 ,143 ,2005.
- Saha, S.; Saha, S.; Pastorino, P.; Saha, N.C. Effects of Difenoconazole on Tubifex Tubifex: Antioxidant Activity, Insights from GUTS Predictions, and Multi-Biomarker Analysis. Biology 302 ,14 ,2025.
- Schuhmann, A.; Schmid, A.P.; Manzer, S.; Schulte, J.; Scheiner, R. Interaction of Insecticides and Fungicides in Bees. Front. Insect Sci. 808335 ,1 ,2022.
- Serra, L.; Bourdon, G.; Estienne, A.; Fréville, M.; Ramé, C.; Chevaleyre, C.; Didier, P.; Chahnamian, M.; Ganier, P.; Pinault, F.; et al. Triazole Pesticides Exposure Impaired Steroidogenesis Associated to an Increase in AHR and CAR Expression in Testis and Altered Sperm Parameters in Chicken. Toxicol. Rep. 427–409 ,10 ,2023.
- Shan, Y.; Xu, C.; Zhang, H.; Chen, H.; Bilal, M.; Niu, S.; Cao, L.; Huang, Q. Polydopamine-Modified Metal–Organic Frameworks, NH2-Fe-MIL-101, as pH-Sensitive Nanocarriers for Controlled Pesticide Release. Nanomaterials ,2020 2000 ,10.
- Snelders, E.; Camps, S.M.T.; Karawajczyk, A.; Schaftenaar, G.; Kema, G.H.J.; Van Der Lee, H.A.; Klaassen, C.H.; Melchers, W.J.G.; Verweij, P.E. Triazole Fungicides Can Induce Cross-Resistance to Medical Triazoles in Aspergillus fumigatus. PLoS ONE 7 ,2012, e31801.
- Storck, V.; Nikolaki, S.; Perruchon, C.; Chabanis, C.; Sacchi, A.; Pertile, G.; Baguelin, C.; Karas, P.A.; Spor, A.; Devers-Lamrani, M.; et al. Lab to Field Assessment of the Ecotoxicological Impact of Chlorpyrifos, Isoproturon, or Tebuconazole on the Diversity and Composition of the Soil Bacterial Community. Front. Microbiol. 1412 ,9 ,2018.
- Sułowicz, S.; Cycon´, M.; Piotrowska-Seget, Z. Non-Target Impact of Fungicide Tetraconazole on Microbial Communities in Soils with Different Agricultural Management. Ecotoxicology 1060–1047 ,25 ,2016.
- Tang, J.; Ding, G.; Niu, J.; Zhang, W.; Tang, G.; Liang, Y.; Fan, C.; Dong, H.; Yang, J.; Li, J.; et al. Preparation and Characterization of Tebuconazole Metal-Organic Framework-Based Microcapsules with Dual-Microbicidal Activity. Chem. Eng. J. 232–225 ,359 ,2019.
- Tassin De Montaigu, C.; Goulson, D. Identifying Agricultural Pesticides That May Pose a Risk for Birds. PeerJ ,2020 8, e9526.
- Thrikawala, S.; Mesmar, F.; Bhattacharya, B.; Muhsen, M.; Mukhopadhyay, S.; Flores, S.; Upadhyay, S.; Vergara, L.; Gustafsson, J.-Å.; Williams, C.; et al. Triazole Fungicides Induce Adipogenesis and Repress Osteoblastogenesis in Zebrafish. Toxicol. Sci. 130–119 ,193 ,2023.
- Tian, M.; Zhang, Q.; Hua, X.; Tang, B.; Gao, B.; Wang, M. Systemic Stereoselectivity Study of Flufiprole: Stereoselective Bioactivity, Acute Toxicity and Environmental Fate. J. Hazard. Mater. 494–487 ,320 ,2016.
- Tofan, L.; Nit, ă, V.; Nenciu, M.; Coatu, V.; Lazăr, L.; Damir, N.; Vasile, D.; Popoviciu, D.R.; Brotea, A.-G.; Curtean-Bănăduc, A.M.; et al. Multiple Assays on Non-Target Organisms to Determine the Risk of Acute Environmental Toxicity in Tebuconazole-Based Fungicides Widely Used in the Black Sea Coastal Area. Toxics 597 ,11 ,2023.
- Tong, Y.; Shao, L.; Li, X.; Lu, J.; Sun, H.; Xiang, S.; Zhang, Z.; Wu, Y.; Wu, X. Adhesive and Stimulus-Responsive Polydopamine-Coated Graphene Oxide System for Pesticide-Loss Control. J. Agric. Food Chem. 2622–2616 ,66 ,2018.
- Tosi, S.; Nieh, J.C.; Sgolastra, F.; Cabbri, R.; Medrzycki, P. Neonicotinoid Pesticides and Nutritional Stress Synergistically Reduce Survival in Honey Bees. Proc. R. Soc. B Biol. Sci. 20171711 ,284 ,2017.
- Tyndall, J.D.A.; Sabherwal, M.; Sagatova, A.A.; Keniya, M.V.; Negroni, J.; Wilson, R.K.; Woods, M.A.; Tietjen, K.; Monk, B.C. Structural and Functional Elucidation of Yeast Lanosterol 14β-Demethylase in Complex with Agrochemical

REFERENCES

Antifungals. PLoS ONE 11 ,2016, e0167485.

- Van Leemput, L.; Swysen, E.; Woestenborghs, R.; Michielsen, L.; Meuldermans, W.; Heykants, J. On the Terrestrial Toxicity of the Fungicide Imazalil (Enilconazole) to the Earthworm Species Eisenia foetida. Ecotoxicol. Environ. Saf. 320–313 ,18 ,1989.
- Varelis, P. Conazoles. In Encyclopedia of Food Safety; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2024; pp. 479–476, ISBN 2-822520-12-0-978.
- Villaverde, J.J.; Sevilla-Morán, B.; López-Goti, C.; Alonso-Prados, J.L.; Sandín-España, P. Computational Methodologies for the Risk Assessment of Pesticides in the European Union. J. Agric. Food Chem. 2018–2017 ,65 ,2017.
- Vörös, M.; Manczinger, L.; Kredics, L.; Szekeres, A.; Shine, K.; Alharbi, N.S.; Khaled, J.M.; Vágvölgyi, C. Influence of Agro environmental Pollutants on a Biocontrol Strain of Bacillus velezensis. MicrobiologyOpen 8 ,2019, e00660.
- Wade, A.; Lin, C.-H.; Kurkul, C.; Regan, E.R.; Johnson, R.M. Combined Toxicity of Insecticides and Fungicides Applied to California Almond Orchards to Honey Bee Larvae and Adults. Insects 20 ,10 ,2019.
- Wang, D.; Saleh, N.B.; Byro, A.; Zepp, R.; Sahle-Demessie, E.; Luxton, T.P.; Ho, K.T.; Burgess, R.M.; Flury, M.; White, J.C.; et al. Nano-Enabled Pesticides for Sustainable Agriculture and Global Food Security. Nat. Nanotechnol. ,2022 360–347 ,17.
- Zhang, J.; Li, L.; Lv, Q.; Yan, L.; Wang, Y.; Jiang, Y. The Fungal CYP51s: Their Functions, Structures, Related Drug Resistance, and Inhibitors. Front. Microbiol. 691 ,10 ,2019.
- Zhang, Q.; Hua, X.; Shi, H.; Liu, J.; Tian, M.; Wang, M. Enantioselective Bioactivity, Acute Toxicity and Dissipation in Vegetables of the Chiral Triazole Fungicide Flutriafol. J. Hazard. Mater. 72–65 ,284 ,2015.
- Zhang, Y.; Zeng, D.; Li, L.; Hong, X.; Li-Byarlay, H.; Luo, S. Assessing the Toxicological Interaction Effects of Imidacloprid, Thiamethoxam, and Chlorpyrifos on Bombus Terrestris Based on the Combination Index. Sci. Rep. 6301 ,12 ,2022.
- Zhao, P.; Cao, L.; Wang, C.; Zheng, L.; Li, Y.; Cao, C.; Huang, Q. Metabolic Pathways Reveal the Effect of Fungicide Loaded Metal-Organic Frameworks on the Growth of Wheat Seedlings. Chemosphere 135702 ,307 ,2022.
- Zubrod, J.P.; Bundschuh, M.; Arts, G.; Brühl, C.A.; Imfeld, G.; Knäbel, A.; Payraudeau, S.; Rasmussen, J.J.; Rohr, J.; Scharmüller, A.; et al. Fungicides: An Overlooked Pesticide Class? Environ. Sci. Technol. 3365–3347 ,53 ,2019.

Evaluation of the performance and environmental consequences of azole-based fungicides in agriculture

Abstract

Azole compounds have become one of the most widely used pesticide groups worldwide due to their high efficacy in the management of fungal pests and diseases. The majority of these compounds, especially triazoles, act by targeting the demethylase enzyme and inhibiting the ergosterol biosynthesis pathway in the cell membrane of fungi. The range of applications of these compounds has expanded from the protection of agricultural and horticultural crops to the food industry and the treatment of fungal infections in medicine. Despite the key role of azoles in food security, their concentrated and repeated use has led to serious environmental challenges, including persistence in ecosystems and bioaccumulation in non-target aquatic and terrestrial species. However, due to their favorable efficacy and relatively lower toxicity indices compared to previous generations of pesticides, various derivatives of this family such as triazoles, pyrazoles, imidazoles and oxazoles are still approved and used as the main active ingredients in the formulation of plant protection products. This article, while reviewing the mechanism of action and applications of these compounds, analyzes the balance between agricultural efficiency and their ecological risks.

Keywords: Environmental sustainability, bioaccumulation, pest management. Non-target organisms, demethylase inhibitors.