

ОГЛЯД

УДК 613:632.954:631.453:351.777.5.6

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ФУНГІЦИДУ ІНДУКТОРУ МІКРОСОМАЛЬНИХ ФЕРМЕНТІВ СЕДАКСАНУ

Антоненко А. М.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра гігієни та екології
м. Київ, Україна

На сьогоднішній день від хвороб сільськогосподарських культур гине близько третини врожаю. Крім того, токсини грибів можуть викликати отруєння у людини та тварин. Для боротьби із вказаними проблемами широко використовують пестициди. Одним із шляхів вирішення проблеми резистентності шкідників до фунгіцидів, що часто використовуються, є використання речовин із новим механізмом дії, таких як перспективний клас фунгіцидів інгібіторів сукцинатдегідрогенази.

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління седаксану, наукове обґрунтування його допустимої добової дози. Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини проводили за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з діючою в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98). Допустиму добову дозу седаксану для людини обґрунтували згідно методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів, прийнятих в Україні.

Були вивчені особливості токсикодинаміки нового фунгіциду седаксану. Було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів його віднесено до 3 класу небезпечності (помірно небезпечний). Показано, що первинним органом-мішенню дії седаксану є печінка, вторинним – щитоподібна залоза. Встановлено, що седаксан є індуктором мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу. Обґрунтовано допустиму добову дозу для людини седаксану на рівні 0,1 мг/кг.

Ключові слова: фунгіцид, седаксан, токсичність, небезпечність, допустима добова доза.

Вступ. На сьогодні відомо, що кожна із основних розповсюджених хвороб здатна забрати до 30 % врожаю. Якщо врахувати можливість одночасного ураження рослини кількома хворобами, то втрати можуть значно зрости [1, 2]. Крім того, токсини грибів можуть викликати отруєння людей і тварин. Необхідність підвищення безпечності пестицидів для здоров'я людини вимагає постійного вдосконалення препаратів, оптимізації норм витрат і технологій їх застосування [3].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є використання фунгіцидів з новим механізмом дії, до яких ще не розвинулась стійкість шкідників. Одними із таких перспективних класів фунгіцидів є інгібітори сукцинатдегідрогенази, механізм дії яких на збудників хвороб рослин пов'язаний з порушенням тканинного дихання [4].

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління седаксану, наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

Матеріали та методи. Седаксан представник хімічного класу фунгіцидів піразолкарбоксамідів, представляє собою суміш ізомерів, кожен з яких складається з енантіомерів. Основні фізико-хімічні властивості седаксану наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини здійснено за даними

літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [5, 6]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтували відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [7, 8].

Результати досліджень. За результатами аналізу та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [9-11] щодо первинної токсикологічної оцінки седаксану (табл. 2) було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності [5] седаксан за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), за подразнюючою дією на слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює). Досліджувана речовина не проявляє алергенних властивостей – до 4 класу (не алерген).

За даними літератури [9-11] в короткострокових досліджах (28 діб та 13 тижнів) на щурах, мишах і собаках органом-мішенню була печінка. Найменша підпорогова доза (NO(A)EL) у вказаних експериментах була встановлена в субхронічному досліді (90 діб) на щурах породи Вістар на рівні 300 ppm (24,8 мг/кг для самців і 28,3 мг/кг для самок) (табл. 3).

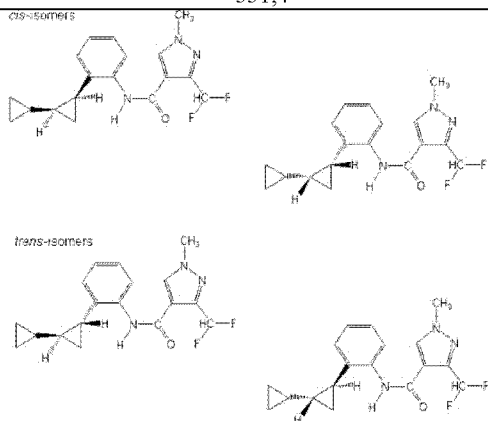
Основними відхиленнями при введенні порогових доз були: збільшення маси печінки, індукція СYP 2B ізоферментів, зниження активності лужної фосфатази (ЛФ). У собак в субхронічному досліді також були виявлені мінімально виражені одиничні випадки фолікулярноклітинної гіпертрофії щитоподібної залози.

Аналіз даних літератури [9-11] щодо довготривалих експериментів свідчить, що основним органом-мішенню

при дії седаксану є печінка: виявлено зниження активності аланін амінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ), збільшення активності ЛФ, збільшення рівня загального білку, альбуміну та глобуліну, підвищення холестерину, підвищення активності ізоферментів пентоксирезоруфиндепентилази (ПРОД) та етоксирезоруфиндепентилази (ЕРОД), збільшення маси печінки, централобулярна гіпертрофія гепатоцитів,

Таблиця 1.

Фізико-хімічні властивості седаксану [9]

Показник	Значення
CAS №	874967-67-6
Емпірична формула	$C_{18}H_{19}F_2N_3O$
Відносна молекулярна маса	331,4
Структурна формула:	
Тиск пари, мПа	$6,5 \times 10^{-5}$
Розчинність у воді, мг/дм ³	14,0
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³	ацетон – 410; дихлорметан – 500; етилацетат – 2; гексан – 1,17; толуол – 70
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log K _{o/w})	3,3
Температура плавлення, °C	121,4

Таблиця 2.

Первинна токсикологічна оцінка седаксану [9-11]

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>5000
Гостра перкутанна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>5000
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК ₅₀ , мг/м ³	>5170
Подразнююча дія на слизові, кролі	Відсутня
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Слабка
Алергенна дія, миші	Відсутня

Таблиця 3.

Величини недіючих доз седаксану в субхронічних та хронічних дослідіх [9-11]

Вид експерименту	Вид тварин(тривалість експозиції)	NO(A)EL*, мг/кг для самців/самок
Субхронічний	Собаки, Бігль	50/50
	Щури Вістар (13 тижнів)	24,8/28,3
	Миші CD-1 (13 тижнів)	80/810
Хронічний	Собаки Бігль (52 тижні)	50/50
	Щури Вістар (104 тижні)	11/14
	Миші CD-1 (80 тижнів)	25/29
Канцерогенність	Щури Вістар (104 тижні)	67/86
	Миші CD-1 (80 тижнів)	157/185
Ембріотоксичність і тератогенність	Щури Вістар	25/25 (2)
	Кролі Новозеландські	25/25 (2)
Репродуктивна токсичність	Щури Вістар (тест 2-х поколінь)	41/17*** (2)

Примітки: * – підпорогова/порогова доза; ** – величина NO(A)EL приведена для плодів/самок; *** – величина NO(A)EL приведена для репродуктивної/загальної токсичності.

збільшення кількості випадків пігментації гепатоцитів. Показано, що індукція мікросомальних ферментів під дією седаксану відбувається по фенобарбіталовому типу.

Другим органом-мішенню у щурів була щитоподібна залоза: виявлено дифузну фолікулярноклітинну гіпертрофію та фокальну гіперплазію переважно у самців, десквамацію фолікулярного епітелію та базофілію колоїду переважно у самок [9-11].

За результатами додаткових підгострих експериментів на щурах [9-11] було вивчено токсичність цис- (компонент 1) та транс- (компонент 2) ізомерів, а також їх суміші 1:1 (компонент 3), яка за співвідношенням ізомерів відрізнялась від седаксану. При дії кожного з трьох компонентів встановлено значне збільшення активності ПРОД, тобто вони є потенційними індукторами СYP 2B ізоформ. Незначне збільшення активності печінкової ЕРОД при дії всіх трьох компонентів вказує на те, що вони є слабкими потенційними індукторами СYP 1A ізоформ. Крім того, в підгостром досліді на мишах було виявлено підвищення печінкових маркерів метаболізму ксенобіотиків: загальнопечінкового СYP, ПРОД, 12-гідроксилази лаурилової кислоти, 6в-гідроксилази тестостерону [9-11].

Таким чином, седаксан та його ізомери викликають індукцію мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу.

Мутагенна активність вивчена в тестах *in vitro* (тест Еймса, тест на генні мутації та тест на хромосомні аберації в культурі клітин ссавців) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на мишах, тест на позаплановий синтез ДНК в гепатоцитах щурів) [9-11]. Мутагенної дії не виявлено в жодному з тестів, тому по даному критерію седаксан може бути віднесений до 4 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [5].

При оцінці результатів вивчення канцерогенної активності [9-11] було встановлено, що речовина в максимальних досліджуваних концентраціях (3600 ppm для щурів та 7000 ppm для мишей) викликала у щурів підвищення в порівнянні з паралельним контролем, але в межах історичного контролю, частоти аденокарцином матки, а у мишей аденом та аденокарцином печінки. Враховуючи відсутність у седаксана генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (3 *in vitro*, 2 *in vivo*), епігеномний механізм канцерогенезу в печінці, частоту аденокарцином матки в межах історичного контролю, появу пухлин при максимальних досліджуваних концентраціях седаксану в кормі, пороговий характер вказаних ефектів, за даним критерієм речовину можна віднести до 3 класу небезпечності [5].

Також виявлено, що седаксан не здійснює вибіркового впливу на репродуктивні параметри [8-10] та за даним критерієм віднесений до 3 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [5].

При оцінці даних щодо ембріо- та фетотоксичності седаксану [9-11] на щурах і кролях було встановлено, що у плодів виявляли незначні відхилення в високих дозах, токсичних для організму вагітної самки, що дозволяє віднести речовину к 3 класу небезпечності [5].

В таблиці 3 наведені значення NO(A)EL (1) для седаксану з даних літератури [9-11]. Однак, при аналізі матеріалів досьє фірми-виробника нами, на основі методичних

підходів, що існують в Україні [12], за результатами окремих дослідів були обгрунтовані дещо нижчі значення NO(A)EL (2).

Також при аналізі даних літератури [9-11] встановлено, що седаксан не впливає на нервову систему тварин (дослід на щурах) та не володіє імунотоксичним впливом навіть в максимальних досліджуваних дозах (миші).

При обгрунтування допустимої добової дози (ДДД) седаксану виходили з найменшої величини NOAEL 11 мг/кг, встановленої в досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності на щурах. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими, коефіцієнт запасу складає 100.

Таким чином, ДДД седаксану 0,1 мг/кг затверджена у чинному законодавчому порядку із статусом "постійна". При такій величині ДДД коефіцієнт запасу відносно NOAEL по ембріофетотоксичності складає 250, відносно NOEL по канцерогенності – 670, відносно NOEL по репродуктивній токсичності – 410.

Варто відмітити, що Всесвітня організація з охорони здоров'я рекомендує величину допустимого добового надходження (ADI) седаксану на рівні 0,11 мг/кг виходячи з величини NOAEL 11 мг/кг, встановленої в досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності на щурах, та коефіцієнту запасу 100 [10, 11]. Така же величина референтної дози (RfD) встановлена Агенцією з охорони навколишнього середовища США EPA [9].

Висновки.

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності седаксан за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює), алергенною дією – 4 клас (не алерген).

2. Основним органом-мішенню впливу седаксану визнано печінку, вторинним – щитоподібну залозу. Встановлено, що седаксан та його ізомери викликають індукцію мікросомальних ферментів по фенобарбіталовому типу.

3. Обгрунтовано ДДД для людини седаксану на рівні 0,1 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на щурах досліді з вивчення хронічної токсичності/канцерогенності речовини – 11 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

ЛІТЕРАТУРА

1. Про головні проблеми захисту зернових колосових культур в титанях та відповідах (Практичні рекомендації) / Зозуля О.Л., Бойко І.О., Макаренко М.Г. [Електронний ресурс]. – Електронні дані. – Режим доступу: http://agromage.com/stat_id.php?id=277. – Назва з екрану.
2. Сергієнко В. Фунгіциди для захисту овочевих культур / В.Сергієнко // *Агрономія сьогодні*. – <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/490-fungitsydy-dlia-zakhystu-ovochevykh-kultur.html>. – Назва з екрану.
3. Вавріневич О.П. Порівняльна гігієнічна оцінка безпечності застосування сумішевих пестицидів Натіво 75 WG та Корнет 300 SC на сільськогосподарських культурах / О.П. Вавріневич, В.Г. Бардов, С.Т. Омелчук // *Український журнал з проблем медицини праці*. – № 2 (26). – 2011. – С. 36–41.
4. *Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins* / P.C. Mowery, D.J. Steenkamp, B.A.C. Ackrell [et al] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – Vol. 178. – Copyright Elsevier B.V., 2015. – P. 495-506.
5. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] // 36. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249–266.

6. Проданчук Н.Г. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук. – *Современные проблемы токсикологии*. – 2003. – № 4. – С. 4–9.
7. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.
8. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка. – *Гигиена и санитария*. – 2005. – № 1. – С. 55–58.
9. Sedaxane [Электронный ресурс]: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Электронні дані. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1665.htm>.
10. SEDAXANE // JMPR. – 2012. – P. 769–839.
11. Sedaxane [Электронный ресурс]: FAO. – Электронні дані. – Режим доступу: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf.
12. Общая токсикология [под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А.]. – М.: «Медицина», 2002. – 607 с.: ил., табл.

REFERENCES

1. Zozulya O.L., Boyko I.O., Makarenko M.H. Pro holovni problemy zakhystu zernovykh kolosovykh kul'tur v pytanyakh ta vidpovidyakh (Praktychni rekomendatsiyi) [On the main problem of cereals protecting in questions and answers (Practice directions)] Retrieved February 11, 2016, from http://agromage.com/stat_id.php?id=277 [in Ukrainian].
2. Serhiyenko V. Fungitsydy dlya zakhystu ovochevykh kul'tur [Fungicides for the protection of vegetables] *Ahronomiya s'ohodni* [Agriculture today] Retrieved February 10, 2016, from <http://www.agro-business.com.ua/agronomiya-sihodni/490-fungitsydy-dlya-zakhystu-ovochevykh-kulturn.html> [in Ukrainian].
3. Vavrinych O.P., Bardov V.H., Omel'chuk S.T. (2011) Porivnyal'na hihiyenichna otsinka bezpechnosti zastosuvannya sumishevykh pestytsydiv Nativo

75 WG ta Koronet 300 SC na sil's'kohospodars'kykh kul'turakh [Comparative hygienic assessment of safety of pesticides mixtures Nativo WG 75 and Koronet 300 SC application for agricultural crops] *Ukrayins'ky zhurnal z problem medytsyny pratsi* [Ukrainian Journal of the problems of Occupational Medicine], 2 (26), 36–41 [in Ukrainian].

4. Mowery P.C., Steenkamp D.J., Ackrell B.A.C. [et al] (2015) Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 178, 495–506 [in English].
5. Pestytsydy. Klasyfikatsiya za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98 [Pesticides. Classification of the degree of danger: STATE STANDARDS 8.8.1.002-98] Approved 28.08.98. Kyiv, 2000. 9, 249–266 [in Ukrainian].
6. Prodanchuk N.G., Spynu Ye.I., Kravchuk A.P. Printsipy ustanovleniya integralnogo klassa opasnosti ksenobiotikov [Principles of establishing of an integral hazard class of xenobiotics] *Sovremennye problemy toksikologii* [Modern problems of toxicology], 2003, 4, 4–9 [in Russian].
7. Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoj otsenke novykh pestitsidov: MU № 4263-87 [Guidelines on the sanitary assessment of new pesticides: MR № 4263-87] Approved 13.03.87, Kyiv: Ministry of health, 1988 [in Russian].
8. Prodanchuk N.G., Spynu Ye.I., Chayka Yu.G. Sistemnyy printsip pri ustanovlenii dopustimoy sutochnoy dozy pestitsidov dlya cheloveka [Systemic principle in establishing of the acceptable daily intake of pesticides for humans] *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2005, 1, 55–58 [in Russian].
9. Sedaxane: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. Retrieved February 10, 2016, from <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1665.htm> [in English].
10. SEDAXANE. JMPR, 2012, 769–839 [in English].
11. Sedaxane: FAO. Retrieved February 10, 2016, from http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf [in English].
12. Kurlyandskiy B.A., Filova V.A. (2002). *Obshchaya toksikologiya* [General toxicology]. Moscow: Meditsina [Medicine] [in English].

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОДИНАМИКИ И ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ НОВОГО ФУНГИЦИДА ИНДУКТОРА МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ СЕДАКСАНА

Антоненко А.Н.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Известно, что на сегодняшний день от болезней сельскохозяйственных культур гибнет около трети урожая. Кроме того, токсины грибов могут вызывать отравления у человека и животных. Для борьбы с указанными проблемами широко используют пестициды. Одним из путей решения проблемы резистентности вредителей к часто используемым фунгицидам является использование веществ с новым механизмом действия, таких как перспективный класс фунгицидов ингибиторов сукцинатдегидрогеназы.

Целью работы была гигиеническая оценка опасности по токсикологическим критериям нового фунгицида ингибитора сукцинатдегидрогеназы II поколения седаксана, научное обоснование его допустимой суточной дозы.

Оценку токсичности для теплокровных лабораторных животных и опасности для человека проводили по данными литературы и интернет-сайтов согласно действующей в Украине гигиенической классификации пестицидов по степени опасности (ДСанПиН 8.8.1.002-98). Допустимую суточную дозу седаксана для человека обосновывали согласно методологии комплексного гигиенического нормирования пестицидов, принятых в Украине.

Были изучены особенности токсикодинамики нового фунгицида седаксана. Было установлено, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов он отнесен к 3 классу опасности (умеренно опасный). Показано, что первичным органом-мишенью действия седаксана является печень, вторичным – щитовидная железа. Установлено, что седаксан является индуктором микросомальных ферментов по фенобарбиталовому типу. Обосновано допустимую суточную дозу для человека седаксана на уровне 0,1 мг/кг.

Ключевые слова: фунгицид, седаксан, токсичность, опасность, допустимая суточная доза.

TOXICODYNAMICS PECULIARITIES AND RISK ASSESSMENT OF NEW MICROSOMAL ENZYMES INDUCTOR FUNGICIDE SEDAXANE

A.M. Antonenko

Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. It is known that today from diseases dying about a third of the crop. Furthermore, fungal toxins can cause poisoning of humans and animals. For combating these problems pesticides are widely used. One of the way of solving the problem of pest resistance to commonly used fungicides is the use of substances with a novel mechanism of action, such as a promising class of fungicides succinate dehydrogenase inhibitors.

The aim of the work was hygienic risk assessment on toxicological criteria of the new fungicide inhibitor of succinate dehydrogenase II generation sedaxan, scientific substantiation of its acceptable daily intake.

Assessment of toxicity to warm-blooded laboratory animals and the danger to humans was carried out by the literature and websites according to the current in Ukraine hygienic classification of pesticides by hazard (DSanPin 8.8.1.002-98). Acceptable daily dose of sedaxane for humans substantiated according to the methodology of integrated hygienic regulation of pesticides, adopted in Ukraine.

The toxicodynamics peculiarities of new fungicides sedaxane were studied. It was found that in accordance with hygienic classification of pesticides it is referred to the 3rd class of hazard (moderately hazardous). It was shown that the primary target organ of sedaxane action is liver, secondary – thyroid gland. It was established that sedaxan is microsomal enzyme inducer of phenobarbital type. Acceptable daily dose for humans of sedaxane was substantiate on level of 0,1 mg/kg.

Key words: fungicides, sedaxane, toxicity, hazardous, acceptable daily dose.