

## **Медико-биологические аспекты безопасного применения фиторегуляторов**

В настоящей статье представлены современные взгляды на проблему токсиколого-гигиенической оценки регуляторов роста растений, в том числе природных фиторегуляторов – веществ, обладающих высокой биологической активностью. С учетом характерных особенностей предлагается схема исследований и подходы к гигиеническому нормированию, обеспечивающему безопасность их применения.

Ключевые слова: регуляторы роста растений, фиторегуляторы, гигиеническое регламентирование, схема регистрационных испытаний фиторегуляторов, вызывающие эндокринные нарушения вещества.

В целях повышения урожая в современном сельском хозяйстве применяют интенсивные технологии, предусматривающие использование регуляторов роста растений – физиологически активных веществ биогенного происхождения или синтезированных искусственно. С появлением фиторегуляторов появилась возможность направленной регуляции жизнеобеспечивающих процессов растительного организма, мобилизации потенциальных возможностей, заложенных в геноме природой и селекцией. Регуляторы роста растений отличаются разнообразием химического строения и инициируемых эффектов. Одной из характерных особенностей регуляторов роста растений является применение в чрезвычайно низких дозах – на уровне граммов или миллиграммов действующего вещества на гектар. Такая высокая биологическая эффективность обусловлена тем, что фиторегуляторы действуют как гормональные или гормоноподобные вещества.

Многие представители современных регуляторов роста растений являются аналогами фитогормонов биогенного происхождения. Известно шесть основных групп природных растительных гормонов: ауксины, гиббереллины, цитокинины, абсцизовая кислота, этилен и брассиностероиды. Применение регуляторов роста на основе природных фитогормонов априори считается экологичным. Однако следует учитывать, что ряд фитогормонов по своим физиологическим функциям соответствует гормонам животных и человека, что подтверждается данными относительно их биосинтеза [10], и, следовательно, безопасность их применения должна быть доказана.

При токсикологической оценке регуляторов роста растений, в том числе на основе природных фитогормонов, исходят из общеизвестных, широко применяемых в практике гигиенического нормирования подходов. Однако, как показывает анализ литературных данных и результаты собственных исследований, регуляторы роста растений требуют отдельного рассмотрения. Неконтролируемое производство и применение фиторегуляторов как синтетического, так и биогенного происхождения связано с риском возникновения опасных последствий для здоровья человека и окружающей среды.

Объем токсикологических исследований регулятора роста растений зависит от физико-химических свойств действующего вещества, характера препаративной формы, сферы и условий применения, масштабов производства, числа контактирующих с ним людей, актуальности для экономики страны, распространенности, стабильности в объектах окружающей среды, а также ряда других показателей, имеющих значение для оценки возможности влияния вещества на здоровье человека.

Регуляторы роста растений, как правило, являются малотоксичными соединениями с невыраженной видовой чувствительностью, слабо выраженными кумулятивными свойствами по летальным эффектам [2]. В то же время фиторегуляторы характеризуются весьма широкой зоной биологического действия (от  $9 \cdot 10^3$  до  $1 \cdot 10^6$ ) [5]. Общетокическое действие регуляторов роста на организм носит политропный характер. Интегральные и специфические биомаркеры токсического действия многочисленны и включают показатели функции печени, почек, осмотическую резистентность эритроцитов и сперматозоидов, суммационный подпороговый потенциал, показатели поведенческих реакций. Показано, что основная роль в формировании хронической интоксикации многими фиторегуляторами принадлежит нейротоксичности, мембранотоксичности, влиянию на состояние белкового обмена. Учитывая особенности токсического действия фиторегуляторов, при проведении субхронических и хронических экспериментов с целью установления пороговых и недействующих уровней рекомендуется увеличение количества испытываемых доз и интервалов между ними, а также проведение специфических тестов.

По данным отечественных и зарубежных авторов, выявленные в краткосрочных опытах нарушения часто являются лимитирующими при установлении пороговых и недействующих уровней при хроническом воздействии. Учитывая высокую стоимость и длительные сроки проведения токсиколого-гигиенической оценки регуляторов роста растений по традиционной схеме, предпринимаются попытки разработки методов обоснования базового показателя для дальнейшего обоснования гигиенических показателей – допустимой суточной дозы по данным краткосрочных экспериментов.

Нередко обнаруживается влияние регуляторов роста растений на иммунный статус организма. Основой современного подхода к оценке иммунотоксического действия является принцип этапности исследований. В соответствии с этим иммунологические методы разделены на 2 уровня – интегративные функциональные тесты, позволяющие установить сам факт иммуномодулирующего действия (1 уровень) и уточняющие тесты, которые дают возможность выявить механизм неблагоприятного действия, определить конкретную субпопуляцию клеток-мишеней.

Будучи малотоксичными веществами, регуляторы роста растений представляют опасность в плане инициирования отдаленных эффектов воздействия. Среди них влияние на репродуктивную функцию. По некоторым данным [1], около 90% синтетических фиторегуляторов обладает гонадотоксичностью. Кроме того, 30% препаратов вызывает значимое уменьшение массы и размеров плодов, свидетельствующее о наличии эмбриотоксического эффекта.

Поскольку многие регуляторы роста растений способны воздействовать на активность генетического аппарата растений, они нередко обладают мутагенными свойствами. Выраженность цитогенетической активности и способность вызывать генные мутации у регуляторов роста неодинакова. Для выявления мутагенного потенциала рекомендуется проведение не менее трех тестов, включая тесты *in vivo* на млекопитающих.

Фиторегуляторы природного происхождения представляют привлекательную альтернативу дорогостоящим и потенциально опасным химическим пестицидам, в первую очередь для применения в личном подсобном хозяйстве. К сожалению, существует неверное представление о том, что по своему существу регуляторы роста растений природного происхождения безопасны. Рост и размножение растений регулируется при участии растительных гормонов, которые являются непептидными соединениями и поэтому не атакуются протеиназами кишечника. За исключением цитокининов, гидролизующихся в пищеварительном тракте, фитогормоны после всасывания могут поступать в организм человека. В том случае, если в организме имеется регулирующая система, использующая в качестве собственных сигналов это же или близкое по структуре соединение, возможен перенос семантической информации между соседними звеньями пищевой цепи. Подтверждением может служить широко известный пример нарушений эстрального цикла у животных, получавших клеверную диету с высоким содержанием эстрогеноподобных флавоноидов [8]. Наряду с фитоэстрогенами, в растениях доказано присутствие фитоандрогенов, фитогестагенов. С другой стороны, в лабораторных экспериментах обнаружено, что ряд фиторегуляторов на основе фитогормонов обладает эстрогенной активностью и другими имеющими к ней отношение эффектами. Что касается других форм эндокринных нарушений, вызываемых фитогормонами и не связанных с репродуктивным здоровьем, накопленных знаний для обсуждения недостаточно.

Применение новых методов испытаний *in vivo* и *in vitro* для определения эстрогенной или андрогенной активности веществ, модификация и расширение существующих методов подобных испытаний на млекопитающих [9] позволит выявлять вещества, способные вызывать эндокринные расстройства и оказывать неблагоприятные эффекты на репродуктивное здоровье человека и животных.

Чтобы определить наличие гормональной активности вещества, наиболее адекватный подход при испытаниях на позвоночных животных состоит в увеличении объема существующих исследований. Исходя из практических соображений, чтобы выиграть в сроках проведения исследований, акцент следует делать на расширении программы субхронических экспериментов. В экспериментах на животных для веществ, которые могут обладать гормональной активностью, предлагается обязательное проведение следующих тестов в ходе субхронических и/или хронических экспериментов: определение массы и гистологическое исследование гонад, измерение уровня половых гормонов в крови, детальная оценка сперматогенеза и/или качества спермы, изучение эстральных циклов. Следует предусмотреть обязательное патоморфологическое изучение потомства, оценку физического развития и поведенческих реакций. При получении неясных или отрицательных результатов должно быть проведено

изучение действия на функцию воспроизводства с выявлением возможного эмбриотоксического, гонадото

ксического и тератогенного действия классическими методами.

Необходимость сведений об отдаленных последствиях токсического действия определяется с учетом структуры, групповой принадлежности вещества, результатов субхронических экспериментов и тестов на мутагенность. Влияние на пролиферативную активность вызывает необходимость проведения экспериментов на наличие бластомогенной активности.

Рекомендуемая схема токсиколого-гигиенической оценки фиторегуляторов биогенного происхождения представляется поэтапной [7]. Первый этап включает определение основных параметров острой токсичности, раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки, сенсибилизирующего действия, мутагенных свойств по результатам не менее трех тестов, иммунотоксичности, субхронической токсичности при различных путях воздействия, тератогенности. Проведение второго этапа зависит от результатов исследований первого этапа и предполагает изучение мутагенности на млекопитающих, иммунного ответа (иммуномодулирующее, антигенное и аллергенное действие на гуморальное и клеточное звено иммунитета). Третий этап заключается в проведении эксперимента по изучению хронической токсичности и онкогенности, если необходимо по результатам исследований первого или второго этапа.

Итогом проведения токсикологических исследований регуляторов роста растений является определение ведущего признака вредного действия и установление пороговой дозы или концентрации. Выбор неадекватного критерия вредности может повлечь как неоправданно высокие риски для здоровья работающих, так и недооценку реальной опасности. Сложность состоит в том, что формально вредное действие заключается в изменениях, выходящих за пределы физиологических приспособительных реакций или скрытой патологии. Однако критерий избирательного биологического эффекта не всегда может быть критерием вредности. По мнению некоторых авторов [3], следует использовать уровень адаптивности организма по состоянию метаболизирующих систем, рассматривая это состояние одновременно как индикатор вредного действия и показатель адаптивности организма.

Далее для решения вопроса широкого применения фиторегулятора необходимо обоснование допустимой суточной дозы. Низкие нормы расхода препарата не гарантируют полное отсутствие остаточных количеств в сельскохозяйственной продукции. Кроме того, возможно негативное влияние регулятора роста растений на качество выращиваемой продукции, что вызывает необходимость проведения органолептических испытаний и биологических экспериментов, таких как вскармливание крысят-отъемышей или культивирование инфузорий *Tetrahymina rugiformis* [4]. Целесообразно проводить анализ химического состава продуктов питания, выращенных с применением регуляторов роста растений, с целью определения их пищевой ценности. Как показывает опыт [6], технологии применения фиторегуляторов должны разрабатываться с учетом сортовых особенностей культур, и такие факторы, как климатические условия, сортовые реакции в отдельных случаях ограничивают применение фиторегуляторов.

Гигиенические нормативы могут быть определены расчетным путем или, в зависимости от ряда факторов, экспериментально. Отсутствие необходимости разработки гигиенических нормативов должно быть научно обосновано.

Важным этапом является гигиеническая оценка условий труда при применении препарата с учетом максимальных норм расхода, кратности и технологии применения, обоснование сроков безопасного выхода на работы.

С целью проведения контроля над уровнями остаточных количеств регуляторов роста растений в продукции, соответствия уровня содержания соединения в воздухе, почве и воде гигиеническим нормативам, должны быть разработаны адекватные методики определения в продуктах питания и объектах окружающей среды.

Чтобы правильно оценить опасность регулятора роста растений, требуются материалы о метаболизме вещества в организме теплокровных животных и объектах окружающей среды. В том случае, если для фиторегуляторов биогенного происхождения необходимость в изучении метаболизма отсутствует, это должно быть научно обосновано.

В настоящее время все большее внимание уделяется экологическим аспектам применения регуляторов роста растений. Поэтому огромный интерес представляют данные о воздействии на нецелевые объекты (птиц, рыб, растения, насекомые, беспозвоночные) и сведения об экологических эффектах.

Завершающим этапом токсиколого-гигиенической оценки регулятора роста растений является отнесение к тому или иному классу опасности согласно существующей классификации и присвоение кодов риска.

На основе предложенной схемы оценки регуляторов роста растений была разработана и утверждена Постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь № 219 от 31.12.2003 г. Инструкция 1.1.11-12-210-2003 «Токсиколого-гигиеническая оценка регуляторов роста растений».

#### Литература

1. Асмангулян А.А. Актуальные вопросы токсикологических исследований регуляторов роста растений // Тези доповідей I з'їзду Токсикологів України 11-13 жовтня 2001 року – Київ, 2001. – С. 18.
2. Асмангулян А.А. Исследование соотношения интегральных и специфических реакций организма при оценке риска воздействия регуляторов роста растений // 2-й съезд токсикологов России. Тезисы докладов. – М.: МЗ РФ, РАМН, ВООТ, 2003. – С. 56–57.
3. Козырева Ф.У., Семенова В.В, Сидорин Г.И. Критерии безопасности биологически активных веществ и проблемы их гигиенического регламентирования // 2-й съезд токсикологов России. Тезисы докладов – М.: МЗ РФ, РАМН, ВООТ, 2003. – 133–134.
4. Методические рекомендации «Гигиеническая оценка качества продуктов питания, выращенных по новым технологиям», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 10 февраля 1998 года, № 107-9711.
5. Повякель Л.И., Любинская Л.А., Сергеев С.Г. Медико-экологические аспекты при применении регуляторов роста растений // Матеріали науково-практичної

конференції «Актуальні проблеми екологієни і токсикології» - Київ, 1998. – Ч. 1. – С. 205-209.

6. Регуляторы роста растений / Под ред. акад. ВАСХНИЛ В.С. Шевелухи. – М.: Агропромиздат, 1990. – С. 6-35.

7. EPA, 40 CFR (Code of Federal Regulations), the Office of Pesticide Programs (OPP), - Chapter I – Part 158.

8. Harborne J.B, Williams C.A. Advances in flavonoid research since 1992 // Phytochemistry.- 2000.- Vol.55, N6.- P.481-504.

9. OECD Environment Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment № 21. Detailed Review Paper. Appraisal of Test Methods for Sex Hormone Disrupting Chemicals. OECD, 2002.

10. Rosati F, Danza G, Guarna A, Cini N, Racchi ML, Serio M. New evidence of similarity between human and plant steroid metabolism: 5alpha-reductase activity in *Solanum malacoxylon*. // Endocrinology. – 2003 Jan. - 144(1). - 220-9.