

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОДИНАМИКИ И ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ НОВОГО ЛИСТОВОГО ФУНГИЦИДА – ФЛУКСАПИРОКСАДА

Антоненко А.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра гигиены и экологии, г. Киев, Украина

Ключевые слова: флуксапироксад, фунгицид, класс опасности, допустимая суточная доза.

Резюме: Установлено, что флуксапироксад относится к 3 классу опасности (умеренно опасен); лимитирующий показатель – острая ингаляционная токсичность. Доказано, что при экстраполяции данных с животных на человека для обоснования допустимой суточной дозы флуксапироксада можно использовать коэффициент запаса 100. Обоснована допустимая суточная доза флуксапироксада для человека на уровне 0,02 мг/кг.

Resume: It was determine that fluxapyroxad pertain to 3 class of hazard (moderately hazard); limiting index – acute inhalation toxicity. When extrapolating the results of toxicological experiments with animals to human reserve coefficient of 100 is enough. Acceptable daily intake of fluxapyroxad was substantiated on the level of 0,02 mg/kg.

Актуальность. На сегодняшний день в мире около 842 миллионов человек не доедает. [10]. Одним из способов решения данной проблемы является увеличение урожайности сельскохозяйственных культур за счет повышения их стойкости к неблагоприятным факторам окружающей среды. Для этого в мировой сельскохозяйственной практике широко используют химические средства защиты растений [2, 7].

Но не следует забывать, что пестициды могут быть опасными для человека и окружающей среды. Именно поэтому их производители не просто ежегодно увеличивают количество препаратов, но и работают над качественным улучшением их ассортимента [1].

Одним из таких максимально эффективных при низких нормах расхода и минимально опасных для полезной флоры и фауны пестицидов является новый фунгицид из класса ингибиторов микросомальных ферментов фитопатогенов – флуксапироксад.

Цель работы было изучение особенностей токсикодинамики нового фунгицида флуксапироксада и научное обоснование его допустимой суточной дозы.

Задачами исследования были: 1. Анализ данных о токсических свойствах флуксапироксада; 2. Установление класса опасности вещества; 3. Обоснование необходимого коэффициента запаса и допустимой суточной дозы флуксапироксада.

Материалы и методы. Для достижения цели проведена экспертно-аналитическая оценка результатов экспериментальных исследований по изучению токсических свойств и отдаленных эффектов действия одного из самых современных, достаточно широко используемых во всем мире и перспективных для сельского хозяйства Украины фунгицида – флуксапироксада.

Оценку токсичности флуксапироксада для теплокровных лабораторных животных и его опасности для человека осуществляли по данным литературы и интернет-сайтов в соответствии с действующей в Украине гигиенической классификацией пестицидов [4]. Эта классификация, в отличие от классификации ВОЗ, в которой

учитывается только острая токсичность вещества при пероральном и перкутанном поступлении, подразумевает оценку также и острой ингаляционной токсичности, раздражающего и сенсибилизирующего действия, кумулятивных свойств и отдаленных эффектов действия – мутагенной и канцерогенной активности, тератогенности и эмбриотоксичности, репродуктивной токсичности [5]. Научное обоснование допустимой суточной дозы (ДСД) проводили в соответствии с методологией комплексного гигиенического нормирования пестицидов с учетом методических подходов, изложенных в [3, 6].

Результаты и их обсуждение. Анализ данных интернет-сайтов [8, 9] позволил установить, что флуксапироксад по параметрам острой пероральной и перкутанной токсичности является малоопасным (4 класс опасности), по острой ингаляционной токсичности – умеренно опасным (3 класс), слабо раздражает кожу и слизистые оболочки (3 класс), не обладает сенсибилизирующими свойствами (4 класс опасности). Следовательно, флуксапироксад можно отнести к 3 классу опасности по лимитирующему критерию – ингаляционной токсичности.

Органом-мишенью флуксапироксада у крыс в подостром и субхроническом опыте признана печень на основании многочисленных биохимических отклонений, значительного повышения абсолютной и относительной массы органа и гепатоцеллюлярной гипертрофии. Среди биохимических изменений – значительное зависимое от дозы повышение активности сывороточной гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ), снижение аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение общего белка, глобулинов, альбумина, холестерина, триглицеридов. Вторым органом-мишенью является щитовидная железа на основании повышения тиреотропного гормона в сыворотке крови и фолликулярно-клеточной гипертрофии у самцов и у самок. Указанные изменения связывают с индукцией монооксигеназных ферментов печени по фенобарбиталовому типу [8, 9].

Еще одним изменением, связанным с индукцией ферментов печени, является повышение активности фактора гемостаза, что проявляется укорочением протромбинового времени у самок.

Органом-мишенью флуксопироксада у мышей и собак в подостром и субхроническом экспериментах также признана печень.

Органом–мишенью флуксапироксада у собак в хроническом опыте длительностью 1 год признана печень на основании большого количества биохимических отклонений, повышения абсолютной и относительной массы органа, накопления железа в гепатоцитах, перипортального фиброза и других гистологических изменений. Выявленные у животных повышенные уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и ГГТ являются непрямыми показателями индукции микросомальных ферментов. Однако, учитывая гистологические изменения печени, такие как перипортальный фиброз, гиперплазия желчных протоков, незначительное воспаление, цирроз, нельзя исключить развитие синдрома холестаза, сопровождающегося увеличением активности ЩФ и массы печени, и цитолиза, проявляющегося увеличением активности АЛТ. Снижение холестерина, общего белка и альбумина, а также триглицеридов, вторично от изменения гепатоцеллюлярного метаболизма. Вторичным от снижения метаболизма белка является снижение уровня мочевины и

креатинина. Так как при определении кальция в крови учитывается также и кальций, связанный с альбумином, то со снижением альбумина снижается и уровень кальция. Снижение общего билирубина связано с его повышенной конъюгацией в печени [8, 9].

Другими органами-мишенями у собак признаны: селезенка (массивное накопление железа, диффузная атрофия красной пульпы), желчный пузырь (накопление коричневого пигмента в эпителии) и простата (снижение веса и атрофия без изменения железистой структуры) [8, 9].

Основным органом-мишенью флуksапироксада в хроническом опыте на крысах, также как и в подостром и субхроническом экспериментах, признана печень, дополнительными – щитовидная железа и костная ткань. Биохимические изменения были аналогичны таковым в предыдущих экспериментах [8, 9].

Одним из эффектов действия флуksапироксада в опытах на крысах и мышах было изменение окраски зубов – побеление резцов преимущественно нижней и гораздо реже верхней челюсти. Этот эффект наблюдали на уровне высоких доз. Было показано, что белая окраска зубов связана со снижением депонирования желтого железосодержащего пигмента в зоне созревания и пигментной зоне эмали. Подобные изменения зубов могут быть ранним проявлением флюороза [8, 9].

Флуksапироксад не обладает генотоксическим потенциалом в достаточном наборе тестов (3 *in vitro* и 2 *in vivo*) и по мутагенной активности может быть отнесен к 4 классу опасности в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов.

Канцерогенное действие флуksапироксада у крыс и мышей проявлялось достоверным увеличением частоты гепатоцеллюлярных опухолей (аденом и карцином) только в высоких дозах. У самок крыс эти эффекты наблюдали в дозах, превышающих максимально переносимую по критерию снижения массы и прироста массы тела; у самцов крыс и мышей обоих полов – в дозах как превышающих, так и на уровне максимально переносимой. При этом у самок мышей, также как и у самцов крыс в дозах, ниже максимально переносимой, наблюдали незначительное и недостоверное увеличение частоты только гепатоцеллюлярных аденом [8, 9]. Отсутствие у флуksапироксада мутагенной активности в широком наборе тестов в совокупности с неопластическими изменениями в печени подтверждает эпигеномный механизм развития опухолей. Изложенное позволяет отнести флуksапироксад по канцерогенной активности к 3 классу опасности в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов.

Тератогенных и эмбриотоксических эффектов действия у флуksапироксада не выявили. Вещество не оказывает избирательной репродуктивной токсичности [8, 9].

В США установлена референтная доза (RfD) флуksапироксада 0,021 мг/кг [9], исходя из порогового уровня в хроническом эксперименте на крысах 2,1 мг/кг и коэффициента запаса 100, поскольку вещество по классификации EPA (Агентство по охране окружающей среды) не является вероятным канцерогеном для человека. В странах ЕС в качестве допустимого суточного поступления (ADI) флуksапироксада утверждена та же величина – 0,021 мг/кг [8].

Анализ данных об уровнях пороговых и подпороговых доз в различных экспериментах свидетельствует, что наименьший NOAEL флуksапироксада установлен

по системной токсичности в хроническом эксперименте на крысах – 50 ppm или 2,1 мг/кг для самцов и 2,7 мг/кг для самок [8, 9]. Поскольку отдаленные эффекты действия флуксапироксада не являются лимитирующими при его токсикологической оценке, при экстраполяции данных с животных на человека для обоснования ДСД достаточно использовать коэффициент запаса 100. На основании изложенного нами обоснована величина ДСД флуксапироксада на уровне 0,02 мг/кг, которая была утверждена в установленном в Украине порядке и использована при обосновании гигиенических нормативов флуксапироксада в продуктах питания, атмосферном воздухе и воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения.

Выводы: 1. Установлено, что флуксапироксад с учетом всех токсикологических критериев можно отнести к умеренно опасным веществам (3 класс опасности) в соответствии с принятой в Украине гигиенической классификацией пестицидов. 2. Выявлено, что основными органами-мишенями воздействия флуксапироксада являются печень и щитовидная железа. Флуксапироксад у теплокровных животных вызывает индукцию микросомальных ферментов печени по фенобарбиталовому типу; 3. Доказано, что при экстраполяции данных с животных на человека для обоснования допустимой суточной дозы флуксапироксада можно использовать коэффициент запаса 100.

Литература

1. Капранов С.В. Принципиальная схема влияния факторов среды жизнедеятельности на организм человека // *Environment and health*. – 2011. – № 2. – С. 23–26.
2. Мельник П.П. Інноваційна діяльність в сфері захисту рослин // *Агринком*. – 2007. – № 9–10. – С. 63–65.
3. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов от 13.03.87, № 4263-87 // К.: М-во здравоохранения СССР. – 1988.
4. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності от 28.08.98, ДСанПін 8.8.1.002-98 // 3б. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249–266.
5. Проданчук Н.Г., Спыну Е.И., Кравчук А.П. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков // *Современные проблемы токсикологии*. – 2003. – № 4. – С. 4–9.
6. Проданчук Н.Г., Спыну Е.И., Чайка Ю.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека // *Гигиена и санитария*. – 2005. – № 1. – С. 55–58.
7. Торопова Е.Ю., Чулкин В.А., Слепов Г.Я. Пестициды в интегральной защите растений // *Агрохимия*. — 2008. — № 11. — С. 29—33.
8. Fluxapyroxad // *FAO Report*. – 2012. – P. 659–934: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Fluxapyroxad.pdf. (дата обращения на сайт: 24.09.14).
9. Pesticide Fact Sheet // *United States Environmental Protection Agency*: http://epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-138009_02-May-12.pdf. (дата обращения на сайт: 24.09.14).
10. WFP: Всемирная продовольственная программа ООН. Борьба с голодом во всем мире, 2014.