



HAL
open science

Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового інсектициду піметрозину

M.M. Korshun, T.V. Ruda, A.V Blagaia, A.M. Antonenko

► To cite this version:

M.M. Korshun, T.V. Ruda, A.V Blagaia, A.M. Antonenko. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового інсектициду піметрозину. *Medical perspectives (Medicni Perspektivi)*, 2016, 21 (4), pp.136-145. <hal-01450965>

HAL Id: hal-01450965

<https://hal.science/hal-01450965>

Submitted on 31 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

УДК 615.285.7:613.632-616-035.2

**М.М Коршун,
Т.В Руда,
А.В Благая,
А.М Антоненко**

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ІНСЕКТИЦИДУ ПІМЕТРОЗИНУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Інститут гігієни та екології
(дир. – д. мед.н., проф. С.Т. Омельчук)
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна
Bogomolets national medical university
Institute of hygiene and ecology
Peremogy av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine
e-mail: mkorshun@ukr.net

Ключові слова: інсектициди, піметрозин, токсичність, оцінка небезпечності, допустима добова доза
Key words: insecticides, pymetrozine, toxicity, hazard assessment, acceptable daily intake

Реферат. Особенности токсикодинамики и оценка опасности нового инсектицида пиметрозина. Коршун М.М., Рудая Т.В., Благая А.В., Антоненко А.Н. Общеизвестно, что пестициды, кроме полезного действия, способны негативно влиять на человека, животных и окружающую среду. Для предотвращения такого вредного действия химических средств защиты растений обязательной является их регламентация на этапе регистрации новых пестицидов. В связи с этим целью нашей работы была оценка опасности по токсикологическим критериям и обоснование допустимой суточной дозы (ДСД) для человека инсектицида пиметрозина. Проведено экспертно-аналитическое исследование первичных и вторичных источников информации о результатах экспериментов по изучению токсичности пиметрозина на лабораторных животных. Установлено, что пиметрозин относится ко 2 классу опасности (лимитирующий показатель – ингаляционная токсичность). В хроническом эксперименте по изучению системной токсичности на крысах был установлен наименьший NOAEL – 10 ppm (0,337 мг/кг), что позволило обосновать ДСД пиметрозина для человека на уровне 0,003 мг/кг. Определение данного критерия позволит установить ряд гигиенических нормативов, при соблюдении которых будет отсутствовать вредное влияние на человека.

Abstract. Peculiarities of toxicodynamics and hazard assessment of pymetrozine, a new insecticide. Korshun M.M., Ruda T.V., Blagaia A.V., Antonenko A.M. It is well known that despite an actual efficiency pesticides can have a negative impact on humans, animals and the environment. So, new pesticides must be regulated at the stage of their registration in order to prevent such a harmful effect of chemical crop protection agents (CCPA). In this context, the aim of our study was to assess the danger by using toxicological criteria and substantiate acceptable daily intake (ADI) of pymetrozine for humans. It was performed the expert-analytical study of the primary and secondary sources of information during study of its toxicity on laboratory animals. It was established that pymetrozine is related to 2 class of hazard (limiting indication is inhalation toxicity). In chronic study the lowest NOAEL on rats was set at 10 ppm (0,337 mg/kg) for systemic toxicity, which made it possible to substantiate ADI of pymetrozine for a human at 0,003 mg/kg. The definition of this criterion will allow to set a series of hygienic standards to be followed, without any harmful effect on a human.

За визначенням експертів FAO (Food and Agriculture Organization – Продовольча та сільськогосподарська організація ООН або ФАО): пестицид – це будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначені для запобігання, знищення чи контролю за будь-якими шкідниками, включаючи переносників хвороб людини і тварин, небажаних видів рослин або тварин, що спричиняють шкоду під час процесу виробництва, переробки, зберігання, транспортування чи збуту продуктів харчування, сільськогосподарської сировини, деревини, товарів з дерева та тваринних кормів, або речовини, які можуть бути введені тваринам з метою контролю за

комахами, павукоподібними чи іншими шкідниками, що паразитують в/на їхньому тілі [9]. Але на сьогодні відомо, що, поряд з корисною дією, пестициди здатні негативно впливати на людину, тварин та навколишнє середовище [10]. Зокрема люди можуть зазнавати шкідливої дії пестицидів під час професійної діяльності, при застосуванні їх у сільському та домашньому господарствах [12]. Тому, для попередження та мінімізації такої шкоди, багато країн використовують схеми регулювання та контролю за виробництвом та застосуванням пестицидів [10]. Зокрема в Україні обов'язковою передумовою реєстрації нових хімічних засобів захисту рослин

(ХЗЗР) з метою подальшого їх безпечного використання в сільському господарстві є наукова розробка низки гігієнічних нормативів та регламентів [4]. Центральне місце в комплексному гігієнічному нормуванні ХЗЗР займає обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) для людини [3]. ДДД – це кількість хімічної речовини, що може надходити в організм людини щоденно протягом життя без відчутного ризику для її здоров'я [5]. При встановленні ДДД в якості відправної точки використовують NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – рівень дії, при якому не спостерігається шкідливий ефект) у найбільш чутливих видів експериментальних тварин під час проведення серій досліджень *in vivo* та *in vitro* [7, 18]. Для того, щоб перетворити NOAEL, який являє собою «безпечну» (максимально недіючу) дозу для експериментальних тварин, у ДДД для людини необхідно використати коефіцієнт безпеки (запасу), що враховує міжвидову та внутрішньовидову різноманітності [7, 18].

Одним з різновидів пестицидів є інсектициди, призначення яких полягає у знищенні, відлякуванні чи зменшенні кількості шкідливих комах. Ці речовини діють у різних напрямках [8]. Більшість сучасних інсектицидів є нейроактивними речовинами, здатними вражати нервову

систему комах внаслідок перешкоджання нормальному функціонуванню нейронів, що, як правило, призводить до їх загибелі [19].

Одним з представників нових сучасних інсектицидів є піметрозин – діюча речовина препарату Пленум 50 WG, ВГ. Піметрозин – це селективний інсектицид системної дії з контактною та кишковою активністю, що належить до хімічного класу піридинових азометинів. За механізмом дії піметрозин є нейроінгібітором харчової активності сисних комах; пригнічення харчування досягається шляхом унеможливлення введення комахами своїх стилетів у судинну систему рослини [6, 19]. В Україні препарати на основі піметроzinу раніше не були зареєстровані, а тому його гігієнічна регламентація здійснюється вперше.

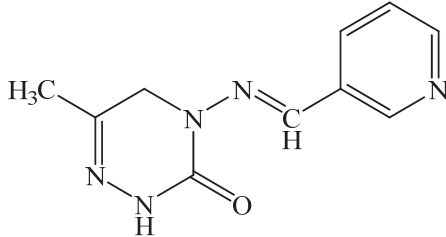
Враховуючи вищевказане, метою нашої роботи була оцінка небезпечності піметроzinу за токсикологічними критеріями та обґрунтування його ДДД для людини на підставі експертно-аналітичного дослідження первинних та вторинних джерел інформації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Піметрозин являє собою білий дрібнодисперсний порошок без запаху. Основні фізико-хімічні властивості сполуки наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості піметроzinу [11, 15, 16]

Ознака	Піметрозин
Назва за ІЮПАК	(Е)-6-метил-4-[(піридин-3-ілметил)-аміно]-4,5-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазин-3-он
Емпірична формула	$C_{10}H_{11}N_5O$
Хімічна формула	
Молекулярна маса, а.о.м.	217,2
Точка плавлення, °С	217
Тиск насиченої пари (25 °С), Па	$< 4 \times 10^{-6}$
Константа Генрі (25 °С), Па·м ³ /моль	$< 3 \times 10^{-6}$
Коефіцієнт розподілу K_{ow} (25 °С), logP	-0,18
Розчинність у воді (рН 6,5; 25 °С), г/л	0,29

Токсикологічна оцінка піметрозину була здійснена на підставі аналізу матеріалів досьє фірми-виробника, даних літературних джерел та Інтернет-сайтів про результати гострих, субхронічних та хронічних токсикологічних дослідів на різних видах тварин з різними шляхами надходження речовини до організму, а також експериментів з вивчення віддалених наслідків дії.

Класифікацію піметрозину за ступенем небезпечності проведено відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [1]; обґрунтування ДДД для людини здійснено згідно з [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз доступних джерел інформації засвідчив, що всі експериментальні дослідження з вивчення токсичних властивостей піметрозину проведені з дотриманням міжнародних вимог та принципів GLP.

Встановлено, що піметрозин за середньо-смертельною дозою (ЛД₅₀) при одноразовому введенні у шлунок та нанесенні на шкіру (табл. 2) є мало небезпечним пестицидом (IV клас), за параметрами гострої інгаляційної токсичності – небезпечним (II клас), не подразнює шкіру (IV клас), слабо подразнює слизові оболонки (III клас) та володіє слабкими сенсibiliзуючими властивостями в максимізаційному тесті Магнуссона і Клігмана (III клас небезпечності). Таким чином, піметрозин за параметрами гострої токсичності належить до II класу небезпечності; лімітуючий критерій – гостра інгаляційна токсичність.

У таблиці 3 відображені дані відкритих джерел інформації про недіючі дози, отримані в дослідях різної тривалості (підгострих, субхронічних, хронічних) та при вивченні віддалених ефектів дії піметрозину.

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності піметрозину [11, 13, 15]

Показник	Вид (стать) тварин	Значення показника
ЛД ₅₀ , per os, мг/кг	Щури (самці та самки)	> 5000
ЛД ₅₀ на шкіру, мг/кг	Щури (самці та самки)	> 2000
ЛК ₅₀ , мг/м ³	Щури (самці та самки)	> 1800
Подразнююча дія на шкіру	Кролі	Не подразнює
Подразнююча дія на слизові оболонки очей	Кролі	Слабка
Сенсibiliзуюча дія	Морські свинки	Слабка

Підгострі експерименти були проведені на двох видах тварин – щурах лінії Tif:RAIf (SPF) та собаках породи Бігль при пероральному та перкутанному (тільки щури) надходженні.

У досліді на щурах, які отримували піметрозин з кормом у концентрації 10000 ppm, спостерігали оборотні почервоніння вух та пілоерекцію; зміни біохімічних, гематологічних та уринологічних показників, що вказували на анемію та токсичне ураження печінки; некроз гепатоцитів та централобулярну гіпертрофію, венозне повнокрів'я селезінки, жирову дегенерацію кори наднирників і атрофію тимуса. Сперматогенез та кількість сперматозоїдів у придатках сім'яників були знижені [13]. NOAEL

встановлено на рівні 2000 ppm (203 мг/кг)¹, оскільки при надходженні піметрозину в цій дозі спостерігали незначні зниження маси тіла, споживання корму та об'єму сечі, NOEL (No Observed Effect Level) на нашу думку – 500 ppm (55 мг/кг).

В іншому досліді при пероральному введенні щурам піметрозину в дозах 100 мг/кг та 600 мг/кг відмічали централобулярну гіпертрофію гепатоцитів, атрофію тимуса в самців та гіперплазію білої пульпи селезінки у тварин обох статей. При 600 мг/кг спостерігали зниження

¹ Тут і надалі в дужках зазначено результат перерахунку концентрації піметрозину в кормі (в ppm) у відповідну дозу речовини в мг на 1 кг маси тіла тварини (мг/кг).

приросту маси тіла, пов'язане зі зниженням споживання корму, та підвищення споживання води. Гематологічні (анемія зі схильністю до макроцитозу та гіперхромазії, що пов'язані зі збільшенням кількості ретикулоцитів; незначне підвищення кількості лейкоцитів) та біохімічні

(підвищення в плазмі рівнів білірубину, альбуміну та холестерину; зниження рівнів хлоридів) зміни відмічали в групах високих доз у тварин обох статей [13]. NOAEL був обґрунтований на рівні 10 мг/кг маси тіла.

Таблиця 3

Параметри хронічної токсичності та віддалені ефекти дії піметрозину [11, 13, 14, 17]

Характер дії	Тривалість дослідження, шлях введення	Вид тварин	NOAEL
Токсичність у підгострому експерименті	28 днів, з кормом	Щури	2000 ppm (203 мг/кг)
	28 днів, перорально	Щури	10 мг/кг
	28 днів, дермально	Щури	1000 мг/кг
	28 днів, з кормом	Собаки	100 ppm (2,8 мг/кг)
Токсичність у субхронічному експерименті	90 днів, з кормом	Щури	500 ppm (33 мг/кг – самці, 34 мг/кг – самки)
	90 днів, з кормом	Миші	NOAEL < 1000 ppm
	90 днів, з кормом	Собаки	100 ppm (3,1 мг/кг)
Токсичність у хронічному експерименті	2 роки, з кормом	Щури	[13]: 100 ppm (3,7 мг/кг – самці, 4,5 мг/кг – самки); [11]: самці 10 ppm (0,377 мг/кг), самки 100 ppm (4,48 мг/кг)
	1 рік, з кормом	Собаки	[13]: 20 ppm (0,57 мг/кг – для самців та самок) [11]: 200 ppm (5,33 мг/кг – для самців та самок)
	78 тижнів, з кормом	Миші	100 ppm (12 мг/кг - самці, 11 мг/кг – самки)
Канцерогенна дія	2 роки, з кормом	Щури	1000 ppm (39 мг/кг – самці, 47 мг/кг – самки)
	78 тижнів, з кормом	Миші	100 ppm (12 мг/кг – самці; 11 мг/кг – самки)
Тератогенна та ембріотоксична дія	3 6 по 15 день гестації, у шлунок	Щури	Материнська токсичність – [13]: 100 мг/кг, [11]: 30 мг/кг Ембріотоксичність – 100 мг/кг
	3 7 по 19 день гестації, у шлунок	Кролі	Материнська токсичність – 10 мг/кг Ембріотоксичність – 10 мг/кг
Репродуктивна токсичність	Тест двох поколінь, з кормом	Щури	Репродуктивна токсичність: 2000 ppm (137 мг/кг – самці, 152 мг/кг – самки) Батьківська токсичність: [13]: 200 ppm (14 мг/кг – самці, 16 мг/кг – самки) [11, 17]: 20 ppm (1,4 мг/кг – самці, 1,6 мг/кг – самки) Токсичність для плоду: 200 ppm
Нейротоксичність	Одноразово, у шлунок	Щури	NOEL < 125 мг/кг
	13 тижнів, з кормом	Щури	1000 ppm (68 мг/кг – самці) – по системній токсичності та нейротоксичності
	Інформація відсутня	Щури	8,1 мг/кг (материнська токсичність); < 8,1 мг/кг (нейротоксичність для плоду)

Примітка. Концентрація піметрозину в кормі наведена в ppm, в дужках – доза в перерахунку на 1 кг маси тіла тварин в мг/кг.

У дослідженнях перкутанної дії піметрозину на щурах (експозиція тривалістю 6 годин 5 разів на тиждень 4 тижні) NOAEL встановлений на рівні найвищої випробуваної дози – 1000 мг/кг,

оскільки були відсутні ознаки системної чи дермальної токсичності [13, 14].

У підгострому досліді на собаках NOAEL обґрунтовано на рівні 100 ppm (2,8 мг/кг),

оскільки при 500 ppm спостерігали зниження маси тимусу в самок, а при 2500 ppm – атрофію тимусу, втрату маси тіла, зниження споживання корму, підвищення активності лужної фосфатази та кількості лейкоцитів [13].

Субхронічні та хронічні експерименти були проведені на щурах, мишах і собаках при щоденному надходженні піметрозину в організм з кормом.

У щурів лінії Tif:RAIf (SPF), які впродовж 90 днів отримували речовину в концентрації 5000 ppm, спостерігали зниження маси тіла, споживання корму та води, оборотне збільшення кількості лейкоцитів; збільшення рівнів білірубину та холестерину в плазмі, підвищення активності лужної фосфатази у тварин обох статей; зниження рівнів глюкози та калію, незначне підвищення альбуміно-глобулінового коефіцієнту в самців. Зміни більшості біохімічних параметрів були оборотними. Зафіксовано наявність білірубину в сечі в самок і незначне зниження об'єму сечі в самців. Спостерігали збільшення відносної маси печінки, зниження маси тимуса і збільшення відносної маси селезінки в самців і самок; гіпертрофію гепатоцитів та незначну вогнищеву кальцифікацію нирок у самців, атрофію тимуса у тварин обох статей. NOAEL встановлений на рівні 500 ppm (33 мг/кг для самців та 34 мг/кг – для самок) [13, 14].

У мишей самців лінії Tif:MAGf (SPF), які три місяці отримували піметрозин у концентраціях 7000 та 3000 ppm, відмічали зниження приросту маси тіла. Слід відзначити, що споживання корму в самців знижувалось лише при 7000 ppm, а при 3000 та 1000 ppm – підвищувалось. Отже, дефіцит маси тіла залежав не тільки від зниження споживання корму. В усіх групах тварин відмічали дозозалежне підвищення відносної та абсолютної маси печінки, центрлобулярну гіпертрофію гепатоцитів, зростання випадків вогнищевих некрозів гепатоцитів та лімфоцитарної інфільтрації в печінці, ознаки екстрамедулярного гемопоезу в селезінці різної тяжкості. Отже, в цьому дослідженні NOAEL не був обґрунтований. Більш того, при найменшій дозі – 1000 ppm (143 мг/кг для самців і 252 мг/кг для самок) спостерігали підвищення випадків гепатоцелюлярного некрозу в самок [13, 14].

У субхронічному експерименті на собаках породи Бігль NOAEL був встановлений на рівні 100 ppm (3,1 мг/кг для самців та 2,8 мг/кг для самок). У групах тварин з високими рівнями впливу (500 та 2500 ppm) спостерігали зниження маси тіла та споживання корму; зниження кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну та гема-

токриту. Тяжка анемія в самок була пов'язана з мікроцитозом, гіперхромазією еритроцитів та підвищенням кількості ретикулоцитів. Рівень протеїнів плазми підвищувався з 8 тижня у самок при 500 та 2500 ppm внаслідок підвищення фракції глобулінів. Відмічали білірубінурію, яка корелювала з підвищенням рівня білірубину в плазмі. Спостерігали збільшення маси печінки при 500 ppm та 2500 ppm та маси селезінки при 2500 ppm, зниження маси яєчок у самців та маси серця, тимуса і щитоподібної залози у тварин обох статей. У групах з високими дозами також спостерігали гепатоцелюлярний некроз, фіброз та запальні зміни печінки; екстрамедулярний гемопоез, гемосидероз та холестаза; запальні та дегенеративні зміни скелетних м'язів, стінок шлунково-кишкового тракту, тестикулярну тубулярну атрофію та зниження сперматогенезу [13, 14].

У собак породи Бігль, які отримували піметрозин з кормом впродовж 1 року в концентрації 1000 ppm, спостерігали оборотне зниження споживання корму та маси тіла. В жодній групі не були відмічені офтальмологічні зміни. При 200 ppm та 1000 ppm спостерігали зниження параметрів червоної крові в самців, підвищення рівнів холестерину та фосфоліпідів плазми в самок, збільшення маси печінки у тварин обох статей, зниження маси яєчок у самців. При 1000 ppm відмічали міопатію, зростання випадків запальної клітинної інфільтрації в печінці в самців, пов'язане з фокальним фіброзом; у деяких тварин спостерігали гемосидероз печінки та селезінки, у самців – односторонню атрофію сів'яиносної протоки яєчка, двосторонню появу гігантських клітин у сперматогенному епітелії, а також атрофію тканини простати [13]. NOAEL був встановлений фахівцями EPA (US) на рівні 200 ppm (5,33 мг/кг – для самців та самок) [14], в ЕС – 20 ppm (0,57 мг/кг – для самців та самок) [13], що, на нашу думку, є більш виправданим.

У щурів лінії Tif:RAIf (SPF), які впродовж 2 років отримували піметрозин з кормом у концентрації 3000 ppm, спостерігали зниження приросту маси тіла в самців та самок. Поряд з цим реєстрували зниження споживання корму в самок при 1000 ppm та у тварин обох статей при 3000 ppm. Жодних офтальмологічних змін у тварин не спостерігали. Відмічали зниження рівнів натрію у тварин обох статей в усіх групах, але без чіткої залежності від дози. Спостерігали збільшення маси печінки, нирок та селезінки у тварин обох статей при 3000 ppm та в самців при 1000 ppm; збільшення відносної маси яєчок у самців при 1000 ppm; зростання випадків

гепатоцелюлярної гіпертрофії у тварин обох статей при 1000 та 3000 ppm, частоти фокальних клітинних змін у печінці у тварин обох статей при 3000 ppm та в самок при 1000 ppm, гепатоцелюлярних аденом та біліарних кист у самок при 3000 ppm. У тварин при 1000 та 3000 ppm спостерігали гіперплазію фолікулярного епітелію щитоподібної залози. Статистично значущим було зростання розширення матки в самок при 3000 ppm. NOAEL був встановлений на рівні 100 ppm (3,7 мг/кг – самці та 4,5 мг/кг – самки) [13]. Спеціалістами EPA (US) найменший NOAEL був обґрунтований на рівні 10 ppm (0,377 мг/кг) для самців; для самок найменший NOAEL становив 100 ppm (4,48 мг/кг) [11, 14]. Згодом (у 2010 р.) фахівці EPA (US) переглянули значення NOAEL для самців та визначили його на рівні 100 ppm (3,7 мг/кг) [13]. На нашу думку, концентрація 10 ppm, що відповідає дозі 0,377 мг/кг для самців та 0,45 мг/кг для самок, має бути визнана як NOEL.

У мишей лінії Tif:MAGf (SPF), самців та самок, які щоденно впродовж 78 тижнів отримували піметрозин з кормом у концентрації 5000 ppm, відмічали зниження маси тіла. У тварин обох статей при 2000 та 5000 ppm спостерігали зміни з боку відносної маси печінки, нирок та селезінки; збільшення кількості випадків та тяжкості гіпертрофії гепатоцитів, що корелювало зі зростанням випадків доброякісних та злоякісних пухлин печінки в самців та самок при 5000 ppm та злоякісних пухлин – у самців при 2000 ppm. Також відмічали хронічне запалення шлункових залоз та гіперплазію слизової оболонки шлунка в самців при 5000 ppm, гемосидероз селезінки в самців при 5000 ppm та самок при 2000 та 5000 ppm, екстрамедулярний гематопоез у селезінці в самців та самок при 2000 та 5000 ppm, збільшення кількості паренхіматозних клітин у кістковому мозку в самців при 2000 та 5000 ppm та в самок при 5000 ppm. При дії піметрозину в дозах 2000 та 5000 ppm частота виникнення доброякісних та злоякісних пухлин у легнях у самців не відрізнялась від такої в контрольній групі, а в самок – була статистично вищою. NOAEL був встановлений на рівні 100 ppm (12 мг/кг та 11 мг/кг для самців та самок відповідно) [13, 14].

Піметрозин не проявив генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів *in vitro* (тест Еймса на генні мутації на штаммах *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535 і TA 1537 та *Escherichia coli* WP2uvrA; тест на генні мутації в клітинах V79 китайського хом'яка; тест на позаплановий синтез ДНК у гепа-

тоцитах шурів; тест на хромосомні аберації в оваріоцитах китайського хом'яка CCL 61) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на мишах TifIbm:MAG (самці та самки) та тест на позаплановий синтез ДНК на мишах B6C3F1 (самці)) [11, 13, 14]. Отже, за мутагенною активністю піметрозин відносимо до IV класу небезпечності.

Канцерогенна активність була вивчена на мишах та щурах у тих самих хронічних експериментах, в яких досліджували системну токсичність. NOAEL за канцерогенним ефектом у щурів встановлений на рівні 1000 ppm (39 мг/кг – самці, 47 мг/кг – самки), оскільки при 3000 ppm спостерігали статистично значуще зростання (7 проти 0 у контролі) гепатоцелюлярних аденом у самок [13]. Але при 1000 ppm у самок виявили 2 аденоми печінки [13]. Тому, на нашу думку, в цьому експерименті NOEL за канцерогенністю співпадає з NOAEL за системною токсичністю та становить 100 ppm.

У досліді на мишах NOEL за канцерогенністю встановлений на рівні 100 ppm (12 мг/кг – самці та 11 мг/кг – самки), оскільки при 2000 ppm спостерігали збільшення частоти гепатоцелюлярних карцином у самців та аденом і карцином легень у самок [13, 14]. Тобто NOEL за канцерогенністю співпадає з NOAEL за системною токсичністю.

З метою уточнення наявності в піметрозині онкогенного потенціалу та вивчення його механізмів були проведені додаткові дослідження на щурах та мишах. Так, в експерименті на самцях щурів лінії F344, які попередньо отримували одноразову внутрішньоочеревинну ін'єкцію N-нітрозодіетиламіну в дозі 100 мг/кг та впродовж 2 тижнів з водою – 0,1 % дигідрокси-ди-N-пропілнітрозаміну, піметрозин при надходженні з кормом впродовж наступних 18 тижнів не проявив канцерогенної та промоторної дії на печінку в жодній досліджуваній концентрації включно з найвищою – 1000 ppm [13]. Поряд з цим був виявлений промоторний потенціал піметрозину для щитоподібної залози, що проявлялось підвищенням частоти гіперплазії фолікулярного епітелію при 1000 ppm та фолікулярно-клітинних аденом при 100 та 1000 ppm [13].

У підгострому експерименті на самках щурів лінії Tif:RAIf (SPF) піметрозин при надходженні з кормом у концентрації 3000 ppm призводив до збільшення відносної маси печінки, двох- та трикратного підвищення активності мікросомальних 7-етоксирезорифін- та 7-пентоксирезорифін-О-деалкілаз (ЕРОД та ПРОД), уридиндіфосфат-глюкуронозилтрансферази (УДФ-ГТ) та цитозольної глутатіон-S-трансферази (ГСТ); при

1000 ppm – приблизно дворазового підвищення УДФ-ГТ. Зміни активності ферментів печінки були оборотними та супроводжувались помірною оборотною проліферацією гладкої ендоплазматичної сітки. Піметрозин не стимулював проліферацію гепатоцитів. У концентраціях 1000 та 3000 ppm призводив до підвищення рівнів тиреотропного гормону гіпофізу та трийодтироніну (T_3) відповідно. Таким чином, піметрозин був визнаний помірним індуктором печінкових ферментів другої фази метаболізму ксенобіотиків [13].

У підгострому експерименті на самцях мишей лінії Tif: MAGf (SPF) піметрозин при надходженні з кормом у концентраціях 5000 і 2000 ppm призводив до збільшення відносної маси печінки, статистично вірогідного підвищення рівня мікосомального цитохрому P 450, індукції ізоферментів родини CYP3A, активності мікосомальних ЕРОД та УДФ-ГТ, цитозольної ГСТ (тільки при 5000 ppm). Зазначені зміни були частково оборотними та при 5000 ppm супроводжувались проліферацією гладкої ендоплазматичної сітки [13]. Крім того, при імуногістохімічних дослідженнях печінки самців мишей, які зазнали впливу піметрозину в концентраціях 2000 та 5000 ppm впродовж 14 або 42 днів, виявили реакцію проліферації, що проявлялось значним підвищенням фракції ДНК-синтетази гепатоцитів у S-фазі. Такий ефект був оборотним та відсутнім при 500 ppm і нижче [13]. Тобто піметрозин у концентрації 2000 ppm та вище індуктує метаболізм ксенобіотиків у печінці та викликає тривалу, але оборотну стимуляцію гепатоцитів у мишей.

Враховуючи 1) здатність піметрозину викликати пухлини у щурів (лише в самок і тільки аденоми печінки) та мишей (у тварин обох статей гепатоцелюлярні аденоми і карциноми та аденоми і карциноми легень), у щурів – тільки в дозах на рівні максимально переносної (МПД) за критерієм зниження маси тіла і споживання корму, у мишей – на рівні МПД і нижче; 2) відсутність у піметрозину генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (4 *in vitro* та 2 *in vivo*); 3) епігеномний механізм канцерогенезу в печінці, вважаємо можливим віднести піметрозин до II класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98. Спеціалісти EPA (US) в 1999 р. класифікували піметрозин як вірогідний канцероген для людини [14]. У 2010 р. був визначений канцерогенний ризик піметрозину для населення США на рівні $1,8 \times 10^{-6}$ [17].

Репродуктивну токсичність вивчали на щурах лінії Tif:RAIf (SPF) в тесті двох поколінь. NOAEL за загальнотоксичною дією на бать-

ківські покоління та потомство встановлено на рівні 200 ppm [13], оскільки при 2000 ppm спостерігали зниження маси тіла та гістопатологічні зміни печінки, селезінки та тимуса у тварин обох батьківських поколінь; зниження маси тіла та затримку відкривання очей у щурят [13, 14]. На нашу думку, концентрація 200 ppm є LOAEL за збільшенням маси печінки та частоти гепатоцелюлярної гіпертрофії; NOAEL за загальнотоксичною дією на батьківські покоління та нащадків має бути на рівні 20 ppm, що відносно батьківських поколінь співпало з думкою експертів EPA (US) [11, 17]. NOAEL за впливом на репродуктивні параметри був встановлений на рівні 2000 ppm [11, 13, 14, 17]. На нашу думку, NOEL за репродуктивною токсичністю – 200 ppm, базуючись на зміні маси яєчок та яєчників при 2000 ppm. За репродуктивною токсичністю піметрозин можна віднести до III класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98.

При дослідженні тератогенної та ембріотоксичної дії на щурах лінії Tif:RAIf (SPF) NOAEL за материнською токсичністю був встановлений на рівні 30 мг/кг, базуючись на зниженні маси тіла, приросту маси тіла та споживання корму при 100 і 300 мг/кг; NOAEL за ембріотоксичністю був встановлений на рівні 100 мг/кг, оскільки спостерігали зростання випадків скелетних аномалій (у тому числі й вад розвитку) при 300 мг/кг [13, 14]. На нашу думку, NOEL за ембріо- та фетотоксичною дією становить 30 мг/кг на основі статистично достовірного збільшення деяких аномалій і варіацій розвитку в групі 100 мг/кг.

При дослідженні тератогенної та ембріотоксичної дії на кролях лінії Chbb:HM NOAEL за материнською токсичністю був встановлений на рівні 10 мг/кг, оскільки при 75 і 125 мг/кг спостерігали втрату початкової маси тіла, зниження приросту маси тіла та споживання корму. NOAEL за ембріо- та фетотоксичністю був встановлений на рівні 10 мг/кг, базуючись на збільшенні частоти неправильного розташування передніх кінцівок, появи 13-ї пари ребер та зменшеної лобкової кістки при 75 і 125 мг/кг [11, 13, 14]. За ембріо- та фетотоксичністю піметрозин можна віднести до III класу небезпечності.

При вивченні нейротоксичності піметрозину в гострому експерименті на щурах лінії CrI:CD(SD)BR NOAEL менший за мінімальну досліджувану дозу 125 мг/кг на основі залежного від дози зниження локомоторної активності при відсутності гістопатологічних змін у структурі нервової та м'язової тканин [13, 14]. У субхронічному експерименті (тривалістю 13 тиж-

нів) на щурах лінії Crl:CD(SD)BR VAF/plus NOAEL за системною токсичністю та нейротоксичністю був встановлений на рівні 1000 ppm (68 мг/кг для самців, 81 мг/кг для самок), оскільки при 3000 ppm спостерігали зниження маси тіла, зміни поведінки та деякі оборотні клінічні ознаки нейротоксичності за відсутності морфологічних змін [13, 14, 17].

При дослідженні нейротоксичності піметрозину для плоду встановлено, що ефекти у щурят проявлялись за нижчих доз, ніж у батьківського покоління [17]. У групі тварин, які отримували найвищу дозу – 173,1 мг/кг, спостерігали клінічні ознаки інтоксикації (виснаження, пригнічення поведінки) та повну втрату приплоду, в зв'язку з чим усі самки цієї групи були достроково виведені з експерименту, а плоди не досліджувались. NOAEL для материнського організму був встановлений на рівні 8,1 мг/кг, LOAEL – 38,7 мг/кг. У щурят при низькій та середній дозах спостерігали зміни морфометричних показників головного мозку; NOAEL за токсичністю на плід не був встановлений, LOAEL – 8,1 мг/кг [17].

Метаболізм піметрозину вивчали в двох токсикокінетичних дослідженнях на щурах лінії Tif:RAIf та Sprague-Dawley з речовиною, яка мала радіоактивну мітку по [6-¹⁴C]триазиновому або [5-¹⁴C]піридиновому кільцю. Мічену речовину вводили одноразово перорально в дозах 0,5 мг/кг (низька доза) та 100 мг/кг (висока доза) декільком групам інтактних самців та самок щурів, включаючи тварин з канюлями в жовчних шляхах, а також одноразово в малій дозі після 14 введень неміченої речовини (багаторазове введення) [13].

Встановлено швидко та повну абсорбцію (> 80 %) радіоактивної речовини зі шлунково-кишкового тракту в кров'яне русло. Незалежно від мітки, максимальні концентрації в крові спостерігали через 15 хвилин та 4 години після введення низької та високої доз відповідно. Висока концентрація обох міток була визначена в печінці та нирках. Мічена речовина швидко виводилась із сечею (50-75 % через 24 години). Біліарна екскреція становила 12-30 % у загальній циркуляції [13]. Кінетика, екскреція вихідного матеріалу, розподіл у тканинах радіоактивності та метаболічний профіль були схожими для обох радіоактивних міток при обох дозах. З метою порівняння були проведені дослідження на мишах, в яких не виявили значних відмінностей метаболічного профілю порівняно зі щурами [13].

Дермальна абсорбція радіоактивно міченого піметрозину в самців щурів через 24 години після нанесення речовини в дозах 0,08; 0,5 та 5,0 мг була мінімальною – 0,05%; 0,01% та <0,05% відповідно [14].

Таким чином, основним органом-мішенню дії піметрозину для всіх видів тварин була печінка, що проявлялось збільшенням її маси, гепатоцелюлярною гіпертрофією, некрозом, гіперплазією та розвитком гепатоцелюлярних аденом та карцином (у щурів та мишей). Вивчення ферментативної активності печінки у мишей та щурів показало, що піметрозин викликав оборотну стимуляцію активності деяких Р 450 ферментів та підвищення гепатоцелюлярної проліферації. Також у тварин усіх видів спостерігали зниження маси тимусу та його атрофію, вплив на селезінку та сім'яники. Зниження приросту маси тіла часто було пов'язане зі зниженням споживання корму [13].

Спеціалісти Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR – Спільна нарада FAO/BOOЗ щодо залишків пестицидів) встановили ADI (ДДД) для піметрозину на рівні 0,03 мг/кг, виходячи з величини NOAEL 3,1 мг/кг в комбінованому (90 днів та 1 рік) експерименті на собаках, що співпадала з величиною NOAEL 3,7 мг/кг у 2-річному досліді на щурах, та враховуючи коефіцієнт запасу 100 [13].

Спеціалістами EPA (US) у 1999 р. була встановлена chronic RfD на рівні 0,0038 мг/кг, базуючись на значенні найменшого NOAEL 0,377 мг/кг у хронічному експерименті на щурах та враховуючи коефіцієнт запасу 100 [11, 14]. У 2010 р. експерти EPA (US) переглянули значення NOAEL для щурів у 2-річному досліді та визначили його на рівні 3,7 мг/кг [17]. Крім того, в цей час були отримані результати з вивчення нейротоксичності піметрозину для плоду, згідно з якими морфометричні зміни мозку щурят були визнані найзагрозливішим ефектом, за яким NOAEL не був встановлений, а LOAEL визначено на рівні 8,1 мг/кг. На основі цих даних фахівцями EPA (US) встановлена chronic RfD піметрозину на рівні 0,008 мг/кг, виходячи з LOAEL 8,1 мг/кг та коефіцієнту запасу 1000 [17].

На нашу думку, при обґрунтуванні ДДД піметрозину треба виходити з найменшого NOEL, який нами обґрунтовано на рівні 0,37 мг/кг у хронічному 2-річному дослідженні на щурах. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими при токсиколого-гігієнічній оцінці піметрозину, при обґрунтуванні ДДД для людини можна використати коефіцієнт запасу – 100. Отже, ДДД піметрозину для людини становить 0,003 мг/кг. При цьому коефіцієнт запасу відносно LOAEL за

нейротоксичністю для плоду становить 2700. При ДДД 0,003 мг/кг допустиме добове надходження (ДДН) піметрозину до організму людини вагою 60 кг з усіх середовищ становитиме 0,18 мг. Цю величину враховували при обґрунтуванні гігієнічних нормативів піметрозину в харчових продуктах, воді джерел господарсько-питного водопостачання та атмосферному повітрі.

ВИСНОВКИ

1. Інсектицид піметрозин при пероральному надходженні в організм щурів є малотоксичним; має слабку шкірно-резорбтивну токсичність, не

подразнює шкіру та слабо подразнює слизові оболонки очей, проявляє слабку алергенну дію. Інтегральний клас небезпечності – 2; лімітуючий показник – гостра інгаляційна токсичність. Віддалені ефекти дії при токсикологічній оцінці та обґрунтуванні ДДД не є лімітуючими.

2. Найменший NOEL піметрозину встановлений за системною токсичністю в хронічному експерименті на щурах – 10 ppm (0,377 мг/кг), що дозволило обґрунтувати величину ДДД піметрозину для людини на рівні 0,003 мг/кг з урахуванням коефіцієнту запасу 100.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. – Київ.: МОЗ України, 1998. – 20 с.

2. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – Київ, 1988. – 210 с.

3. Проданчук Н.Г. Современные проблемы комплексного токсиколого-гигиенического регламентирования пестицидов / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну // Соврем. проблемы токсикологии. – 2000. – № 1. – С. 3-5.

4. Чмиль В.Д. К проблеме соответствия отечественных нормативов, регулирующих проведение государственных испытаний средств защиты растений, их регистрацию и использование в сельском хозяйстве, требованиям Европейского Союза / В.Д. Чмиль // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – № 1/2 (64/65). – С. 10-26.

5. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals: Current as of 31 December 2014 [Електронний ресурс]: The department of health. – Режим доступу: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/ocs-adi-list.htm>. – Назва з екрану.

6. Electrical penetration graph evidence that pymetrozine toxicity to the rice brown planthopper by inhibition of phloem feeding / Y. He, L. Chen, J. Chen, J. Zhang [et al.] // Pest. Manag. Science. – 2011. – Vol 67. – P. 483-491.

7. Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised) [Електронний ресурс]. Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, Geneva (1997). – Режим доступу: http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/pesticide_en.pdf. – Назва з екрану.

8. Insecticides [Електронний ресурс]: NPIC: National Pesticide Information Center. – Режим доступу: <http://npic.orst.edu/ingred/ptype/insecticide.html>. – Назва з екрану.

9. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides [Електронний ресурс]: Food and

Agriculture Organization of the United Nations Rome, 2003. – Режим доступу: <http://www.fao.org/docrep/005/y4544e/y4544e00.htm>. – Назва з екрану.

10. Occupational exposure to permethrin during its use as a public hygiene insecticide / D.M. Llewellyn, A. Brazier, R. Brown, J. Cocker [et al.] // Ann. Occup. Hyg. – 1996. – Vol. 40, N 5. – P. 499-509.

11. Pesticide Fact Sheet: pymetrozine [Електронний ресурс]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2000. – Режим доступу: http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-101103_01-Aug-00.pdf. – Назва з екрану.

12. Pesticide Exposure and Health Related Issues in Male and Female Reproductive System / Sifakis S., Mparmpas M., Soldin O.P. and Tsatsakis A. // [Електронний ресурс]: Pesticides – Formulations, Effects, Fate, Prof. Margarita Stoytcheva (Ed.). – Режим доступу: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/13024.pdf>. – Назва з екрану.

13. PYMETROZINE, Chemicals Regulation Directorate, York, England, United Kingdom, Federal Food Safety and Veterinary Office, Zurich, Switzerland// JMPR. – 2014. – P. 407-450.

14. Pymetrozine; Pesticide Tolerance [Електронний ресурс]. Environmental Protection Agency; 1999. – Режим доступу: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1999-09-29/pdf/99-25311.pdf>. – Назва з екрану.

15. Pymetrozine [Електронний ресурс]: PubChem / OPEN CHEMISTRY DATABASE. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9576037#section=Top>. – Назва з екрану.

16. Pymetrozine [Електронний ресурс]: PPDB: Pesticide Properties Data Base – Режим доступу: <http://rupest.ru/ppdb/pymetrozine.html>. – Назва з екрану.

17. Pymetrozine [Електронний ресурс]. United States Environmental Protection Agency. Washington, D.C. 20460. Memorandum, 4/2/2010. – Режим доступу: http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/R181956.pdf. – Назва з екрану.

18. Renwick A.G. Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterization (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI) / A.G. Renwick // *Pest. Manag. Science*. – 2002. – Vol. 58. – P. 1073-1082.

19. The insecticide pymetrozine selectively affects chordotonal mechanoreceptors / J. Ausborn, H. Wolf, W. Mader, H. Kayser // *J. Experim. Biology*. – 2005. – Vol. 208. – P. 4451-4456.

REFERENCES

1. [Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger: DSanPiN 8.8.1.002-98]. – Kiiiv.: MOZ Ukraïni, 1998;20.

2. [Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides]: MU N 4263-87. K., 1988;210.

3. Prodanchuk NG, Spynu EI. [Modern problems of complex toxicological-hygienic regulation of pesticides]. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2000;1:3-5. Russian.

4. Chmil' VD. [On the problem of compliance national standards that governing the conduct of state testing of plant protection products, their registration and use in agriculture with the European Union requirements]. *Suchasni problemi toksikologii, kharchovoï ta khimichnoï bezpeki*. 2014;1/2(64/65):10-26. Russian.

5. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals. Current as of 31 December 2014. The department of health; 2014. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/ocs-adi-list.htm>

6. He Y, Chen L, Chen J, Zhang J, Chen Liezhong, Shenc J, et al. Electrical penetration graph evidence that pymetrozine toxicity to the rice brown planthopper by inhibition of phloem feeding. *Pest Manag Sci*. 2011;67:483–91.

7. Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised) [Internet]. Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, Geneva; 1997. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/pesticide_en.pdf

8. Insecticides [Internet]. NPIC: National Pesticide Information Center. Available from: <http://npic.orst.edu/ingred/ptype/insecticide.html>

9. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides. Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome; 2003. Available from: <http://www.fao.org/docrep/005/y4544e/y4544e00.htm>

10. Llewellyn DM, Brazier A, Brown R, Cocker J, Evans ML, Hampton J, et al. Occupational exposure to

permethrin during its use as a public hygiene insecticide. *Ann. occup Hyg*. 1996;40(5):499-509.

11. Pesticide Fact Sheet: pymetrozine [Internet]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2000. Available from: http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-101103_01-Aug-00.pdf

12. Sifakis S, Mparmpas M, Soldin OP, Tsatsakis A. Pesticide Exposure and Health Related Issues in Male and Female Reproductive System. *Pesticides Formulations, Effects, Fate, Prof. Margarita Stoytcheva (Ed.)*; 2011. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/13024.pdf>

13. PYMETROZINE, Chemicals Regulation Directorate, York, England, United Kingdom, Federal Food Safety and Veterinary Office, Zurich, Switzerland. *JMPR*, 2014;407-50.

14. Pymetrozine; Pesticide Tolerance [Internet]. Environmental Protection Agency; 1999. Available from: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1999-09-29/pdf/99-25311.pdf>

15. Pymetrozine [Internet]. PubChem: OPEN CHEMISTRY DATABASE. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9576037#section=Top>

16. Pymetrozine [Internet]. PPDB: Pesticide Properties Data Base. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/562.htm>

17. Pymetrozine [Internet]. United States Environmental Protection Agency. Washington, DC 20460. Memorandum 4/2/2010. Available from: http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/R181956.pdf

18. Renwick AG. Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterization (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI). *Pest Manag Sci*. 2002;58:1073-82.

19. Ausborn J, Wolf H, Mader W, Kayser H. The insecticide pymetrozine selectively affects chordotonal mechanoreceptors. *The Journal of Experimental Biology*. 2005;208:4451-6.

Стаття надійшла до редакції
25.03.2016

