

Системная оценка генотоксичности пестицидов

Илюшина Н.А.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора
141014, Россия, Московская обл., г. Мытищи, ул. Семашко, 2

Изучена генотоксичность более 200 технических продуктов (ТП) пестицидов. Разработан алгоритм оценки эквивалентности ТП оригинальным действующим веществам (ДВ) по критерию «мутагенность». Обоснована необходимость изучения генотоксической активности комбинаций ДВ пестицидов. Установлены ограничения тестов на генотоксичность, обусловленные токсичностью пестицидов разных химических классов. Выявлена зависимость ингибирующего эритропоэза действия триазоловых пестицидов от структуры ДВ. Изучено влияние и предложен общий механизм действия карбендазима на процессы кариокинеза, экструзии ядер и цитокинеза в эритроидных клетках костного мозга млекопитающих. Разработаны критерии экспертной оценки мутагенности пестицидов.

Ключевые слова: пестициды, комбинации, генотоксичность, эквивалентность, экспертная оценка

Для цитирования: Илюшина Н.А. Системная оценка генотоксичности пестицидов. *Медицинская генетика* 2020; 19(9): 67-69.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.67-69

Автор для корреспонденции: Илюшина Наталья Алексеевна; **e-mail:** Ilyushina-na@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Systemic assessment of pesticide genotoxicity

Ilyushina N.A.

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erismann of Rospotrebnadzor
Semashko str., 2, Mytishchi, Moscow region, 141014, Russian Federation

The genotoxicity of more than 200 technical grade active ingredients (TGAI) of pesticides has been studied. An algorithm for evaluating the equivalence of TGAI to the original active ingredients upon the criterion of "mutagenicity" has been developed. The necessity of studying the genotoxic activity of the combinations of pesticide active ingredients was substantiated. Limitations of the genotoxicity tests due to toxicity of pesticides of different chemical classes have been established. The dependence of the erythropoiesis-inhibiting action of triazole pesticides on the structure of the active ingredient was revealed. The effects and the general mechanism of the carbendazim action on the processes of karyokinesis, extrusion of nuclei and cytokinesis in mammalian bone marrow erythroid cells were studied. The criteria for expert evaluation of pesticide mutagenicity have been developed.

Keywords: pesticides, combinations, genotoxicity, equivalence, expert assessment

For citation: Ilyushina N.A. Systemic assessment of pesticide genotoxicity. *Medical genetics*. 2020; 19(9): 67-69. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.67-69

Corresponding author: Ilyushina Nataliya Alekseevna; **e-mail:** Ilyushina-na@mail.ru

Funding. There is no financial grant at the paper preparation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Введение

В последние годы появляются противоречивые сведения о генотоксических свойствах ряда пестицидов, что может быть обусловлено как различиями в тест-системах и протоколах экспериментов, так и экономическими причинами (конкуренцией фирм-производителей). Кроме того, мало уделяется внимания изучению сложных препаративных форм (ПФ) пестицидов, содержащих несколько действующих веществ (ДВ), и комбинаций препаратов, применяемых одновременно в виде баковых смесей. Хотя прогнозирование влияния

смесей на генетические структуры на основе исследований отдельных ДВ не представляется возможным.

Разработка научно-обоснованной системы оценки генотоксичности пестицидов, позволяющей в полной мере оценить потенциальную и реальную генетическую опасность пестицидов с учетом национальных особенностей в области обращения с пестицидами, является актуальной задачей для Российской Федерации.

Цель: научное обоснование, разработка и апробация оптимизированной системы оценки генотоксич-

ности пестицидов как одного из важнейших компонентов их токсиколого-гигиенической оценки, направленного на обеспечение генетической безопасности населения Российской Федерации.

Материалы и методы

Исследовано более 200 технических продуктов (ТП) пестицидов разных производителей. Для оценки генотоксичности использовали тест Эймса (*S. typhimurium*), микроядерный тест (эритроциты костного мозга) и метод ДНК-комет (клетки печени и костного мозга) на мышах линии CD-1.

Результаты и обсуждение

Показано, что некоторые пестициды из классов фосфорорганических соединений, трикетонов, имидазолинонов, неоникотиноидов, дитиокарбаматов, производных динитроанилинов, фенилмочевины и бензофурана проявляли разную активность в условиях *in vivo* и *in vitro*. В частности, пендиметалин, этофумезат проявляли мутагенность в тесте Эймса, но не вызывали цитогенетических нарушений в клетках мышей *in vivo*, тогда как изопротурон, имазапир, диазинон, глифосат, ацетамиприд вызывали цитогенетические эффекты *in vivo* и не индуцировали генные мутации у бактерий.

Сравнение эффектов *in vitro* и *in vivo* показало, что многие пестициды, проявляющие высокую цитотоксичность на бактериях, обладают низкой токсичностью *in vivo* (МПД > 2000 мг/кг м.т.), за исключением диквата и дитианона, которые были высоко токсичными в обеих тест-системах. С другой стороны, некоторые пестициды обладают высокой токсичностью *in vivo* или специфичной токсичностью по отношению к органам-мишеням. Так, все тестируемые неоникотиноиды, фосфорорганические пестициды, пиретроиды, производные феноксикарбоновых кислот были высоко токсичными для мышей, но не проявляли цитотоксичности по отношению к бактериям. Некоторые триазолы — ципроконазол, пропиконазол и триадимефон, также не проявляли высокой цитотоксичности на бактериях, но были токсичными для мышей. Флутриафол (триазол) был высоко токсичным по отношению к органу-мишени, вызывая сильное подавление эритропоэза. Ингибирующую эритропоэз активность проявляли не все пестициды класса триазолов, а только 4, причем их активность снижалась в ряду: флутриафол→ципроконазол→тебуконазол→триконозол. Выявлена зависимость ингибирующей активности от структуры указанных пестицидов: наличия

определенных функциональных групп (4-галогенфенила, (2-1Н)-1,2,4-триазолэтанол, атомов галогенов), систем сопряжения и хиральности.

Одним из наиболее генотоксичных пестицидов — карбендазим, не только нарушал процессы карิโอкинеза, приводя к накоплению клеток с микроядрами (анеугенное действие), но и подавлял цитокинез и экструдию ядер при созревании эритроидных клеток. Предложен единый механизм воздействия этого пестицида на указанные процессы, обусловленный взаимодействием карбендазима с тубулинами микротрубочек веретена деления и цитоскелета, что приводит к неправильному расхождению хромосом; нарушению работы сократимого кольца и срединного тела, нарушению реорганизации цитоскелета и ассиметричного деления.

ТП одного и того же ДВ (например, глифосата, мезотриона, диметоата) проявляли разную генотоксическую активность, и профили такой активности отличались от профилей оригинальных ДВ. Было показано, что это обусловлено различиями в составе примесей, и в таких случаях необходимо подтверждение эквивалентности ТП оригинальным продуктам. Был разработан алгоритм оценки эквивалентности пестицидов по критерию «мутагенность», учитывающий национальные особенности в области обращения с пестицидами [1].

Комбинации пестицидов, содержащие два и более ДВ, не обладающих генотоксической активностью (имидаклоприд/имазалил/тебуконазол и этофумезат/фенмедифам/десмедифам), вызывали слабые, но статистически значимые генотоксические эффекты в условиях *in vivo*, что подтверждает необходимость проверки многокомпонентных ПФ пестицидов в отношении их генетической безопасности.

На основании анализа имеющихся литературных данных и результатов собственных экспериментов сформулированы критерии оценки результатов тестирования генотоксичности, необходимые при проведении токсиколого-гигиенической экспертизы. Материалы могут быть приняты к рассмотрению, если

- выбор тест-объектов и методов исследования позволяет оценить разные типы генетических повреждений;
- эксперимент осуществлен в соответствии с утвержденными международными и национальными протоколами исследования, актуальными на момент проведения экспертизы;
- эксперименты проведены в соответствии с принципами GLP;
- значения для отрицательного и положительного контролей не выходят за рамки диапазона, полученного таким же методом в большинстве лабораторий мира;

- проведена оценка статистической значимости результатов, зависимости эффектов от дозы и сравнение распределения полученных в эксперименте данных с распределением в историческом контроле для определения биологической значимости эффектов;

- результаты воспроизводимы в повторных экспериментах.

Решение принимается на основании результатов, полученных *in vitro* и *in vivo*. При этом более весомыми следует считать доказательства, полученные в условиях *in vivo*. Возможны следующие варианты:

- в тестах *in vitro* (по оценке генных и хромосомных мутаций) и *in vivo* (например, при цитогенетическом анализе) получены отрицательные результаты: пестицид не является мутагеном;

- в единственном проведенном или одном из двух или более тестов *in vitro* получен положительный результат, при этом в условиях *in vivo* результат отрицательный и доказано, что пестицид достиг органа-мишени, на котором проводится исследование: пестицид не является мутагеном;

- в двух или более тестах *in vitro* получен положительный результат, но *in vivo* — отрицательный. Необходим второй тест *in vivo* (например метод ДНК-комет). Если второй тест *in vivo* отрицательный, пестицид не обладает мутагенной активностью, если результат положительный, то пестицид является мутагеном;

- в одном из двух или более тестов *in vitro* получен положительный результат, в остальных тестах *in vitro* отрицательный, в условиях *in vivo* результат положительный: пестицид является мутагеном;

- все тесты дали положительный результат: пестицид является мутагеном.

Таким образом, полученные результаты позволили оптимизировать систему оценки генотоксичности пестицидов, которая была успешно апробирована в условиях Российской Федерации, а также разработать алгоритм оценки эквивалентности и критерии для вынесения экспертного заключения о генотоксических свойствах пестицидов.

Литература

1. Илюшина Н.А. Оценка эквивалентности технических продуктов пестицидов-аналогов оригинальным действующим веществам по критерию «мутагенность». *Экологическая генетика* 2019; 17(2): 101-112.

References

1. Ilyushina N.A. Ocenka ekvivalentnosti tekhnicheskikh produktov pesticidov-analogov original'nym dejstvuyushchim veshchestvam po kriteriyu «mutagennost'». [Assessment of the equivalence of technical materials of analogous pesticides to original active substances on the basis of "mutagenicity" criterion]. *Ekologicheskaya genetika [Ecological genetics]* 2019; 17(2): 101–112. (In Russ.)