

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.80-81>

Цитотоксические и генотоксические эффекты фунгицида из класса фталимидов

Егорова О.В., Илюшина Н.А., Аверьянова Н.С., Горенская О.В., Котнова А.П., Демидова Ю.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

141014, Россия, Мытищи, ул. Семашко, д.2

Фунгицид из класса фталимидов проявлял цитотоксическое и генотоксическое действие на лимфоцитах периферической крови человека *in vitro*. При концентрации пестицида 2,5–25 мкг/мл наблюдали увеличение доли клеток в позднем апоптозе и некрозе. Эффект зависел от концентрации и времени экспозиции. Повышение уровня разрывов ДНК в клетках некоторых доноров отмечено уже при концентрациях 5–12,5 мкг/мл. При 25 мкг/мл статистически значимое увеличение показателя «%ДНКхв» отмечено в лимфоцитах 47 из 48 доноров.

Ключевые слова: фунгицид, фталимид, метод ДНК-комет, апоптоз, некроз, лимфоциты человека.

Для цитирования: Егорова О.В., Илюшина Н.А., Аверьянова Н.С., Горенская О.В., Котнова А.П., Демидова Ю.В. Цитотоксические и генотоксические эффекты фунгицида из класса фталимидов. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 80–81.

Автор для корреспонденции: Егорова О.В.; **e-mail:** egorova.ov@fncg.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Evaluation of the cyto- and genotoxicity of a fungicide from the phthalimide class

Egorova O.V., Ilyushina N.A., Averyanova N.S., Gorenskaya O.V., Kotnova A.P., Demidova Yu.V.

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
2, Semashko st., Mytishchi, 141014, Russian Federation

A fungicide from the phthalimide class exhibited cytotoxic and genotoxic effects on human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. At the pesticide concentration of 2.5–25 µg/ml, an increase in the pool of cells in late apoptosis and necrosis was observed. The effect depended on the concentration and the exposure time. An increase in the level of DNA damage in the cells of some donors was noted already at concentrations of 5–12.5 µg/ml. At 25 µg/ml, a statistically significant increase in the «% DNA in the tail comet» parameter was found in lymphocyte of 47 out of 48 donors.

Keywords: fungicide, phthalimide, DNA-comet assay, apoptosis, necrosis, human lymphocytes.

For citation: Egorova O.V., Ilyushina N.A., Averyanova N.S., Gorenskaya O.V., Kotnova A.P., Demidova Yu.V. Evaluation of the cyto- and genotoxicity of a fungicide from the phthalimide class. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 80–81. (In Russian).

Corresponding author: Egorova O.V.; **e-mail:** egorova.ov@fncg.ru

Funding. The study was not supported by sponsorship.

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

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

N-(трихлорметилтио)циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксимид относят к малотоксичным соединениям [1]. Однако его способность связываться с тиоловыми группами белков может вызывать окислительный стресс в клетках нецелевых организмов, и, как следствие, запускать процессы клеточной гибели. В отношении мутагенности фунгицида, а также его способности повреждать клетки человека и приводить к их гибели получены противоречивые данные [2].

Цель исследования: оценка цитотоксичности и генотоксичности N-(трихлорметилтио)циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксимида в условиях *in vitro*.

Методы

В исследовании участвовали 48 доноров. Для оценки генотоксичности лимфоциты периферической крови культивировали с пестицидом в концентрациях 2,5; 5; 10; 12,5 и 25 мкг/мл в течение 3 час в присутствии (+S9) и в отсутствие системы метаболической актив-

вации (-S9). Уровень повреждений ДНК лимфоцитов оценивали методом щелочного ДНК-кометного анализа [3]. Цитотоксические эффекты фунгицида анализировали с использованием анализатора ADAMII LS (Nano Entek) и набора реагентов Apoptosis Detection Kit (Nano Entek).

Рассчитывали среднее медианных значений показателя «% ДНК в хвосте комет» (%ДНКхв.) и средние значения долей клеток с разными типами гибели. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО.

Результаты

В контроле доля живых клеток была на уровне 90,5%, доля клеток в позднем апоптозе и некрозе суммарно не превышала 1,5%, доля клеток в раннем апоптозе составила $8,0 \pm 0,01\%$. После инкубации в присутствии фунгицида (2,5; 10,0 и 25,0 мкг/мл; экспозиция 15 мин) число живых клеток уменьшалось в зависимости от концентрации до 30% от исходного уровня при 25,0 мкг/мл. Количество клеток в раннем апоптозе возрастало в 2-3 раза по сравнению с сопутствующим контролем ($p \leq 0,05$).

Увеличение времени экспозиции с фунгицидом до 60 мин приводило к снижению числа живых клеток до 35% (25 мкг/мл) от сопутствующего контроля с ростом доли клеток в раннем апоптозе. При концентрации 2,5 и 10 мкг/мл число клеток в позднем апоптозе и некрозе находилось на уровне контроля, в то время как инкубация с фунгицидом в концентрации 25 мкг/мл приводила к увеличению доли лимфоцитов в позднем апоптозе и некрозе в 3,2 и 9,5 раз, соответственно. Культивирование лимфоцитов с фунгицидом в течение 180 мин сопровождалось снижением числа живых клеток до 50% (25 мкг/мл). Доля клеток в раннем и позднем апоптозе, некрозе, по сравнению с контролем повысилась в 2,6; 13,2 и 21,6 раз, соответственно при концентрации 25 мкг/мл.

Статистически значимые ДНК-повреждающие эффекты фунгицида обнаружены на лимфоцитах 47 доноров (97,9%) в отсутствие S9. В лимфоцитах 17 доноров (35,4%) образование разрывов и щелочнолабильных сайтов в молекуле ДНК отмечали в присутствии фунгицида, начиная с концентрации 5 мкг/мл. У остальных доноров (62,5%) статистически значимое увеличение уровня повреждений ДНК в лимфоцитах наблюдали только при максимальной концентрации – 25 мкг/мл. Показана ста-

тически значимая зависимость уровня повреждений ДНК от концентрации пестицида. ДНК-повреждающее действие фунгицида в присутствии S9 было слабо выражено и биологически не значимо.

Обсуждение

В условиях *in vitro* на лимфоцитах человека показано, что производное фталемидов индуцирует развитие процессов апоптоза и некроза, что согласуется с некоторыми литературными данными [4, 5]. В условиях *in vitro* подтверждена способность производного фталемидов повреждать ДНК в клетках человека в отсутствие S9, что свидетельствует о прямом генотоксическом действии.

Заключение

Цитотоксическое действие производного фталемидов проявляется уже после 15 мин культивирования лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*, при возрастании концентрации и увеличении длительности воздействия доля лимфоцитов в позднем апоптозе и некрозе возрастает. Показана способность фунгицида индуцировать повреждения ДНК в лимфоцитах в концентрации 25,0 мкг/мл у 97,9% доноров, при этом у 35,4% показатель «%ДНКхв» статистически значимо возрастает по сравнению с контролем уже при концентрациях фунгицида 5-12,5 мкг/мл.

Литература/References

1. Федорова Н. Е., Березняк И. В., Бондарева Л. Г., и др. Каптан – проблемы определения в объектах окружающей среды и пищевой продукции. Пути решения. Химическая безопасность. 2022; 6(2): 227 – 242. <https://doi.org/10.25514/CHS.2022.2.23015>
2. Arce G.T., Gordon E.B., Cohen S.M., Singh P. Genetic toxicology of folpet and captan. Crit Rev Toxicol. 2010;40(6):546-74. doi: 10.3109/10408444.2010.481663.
3. МР 4.2.0014–10. Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет *in vitro*: Методические рекомендации. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011. 16 с. <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293808/4293808552.pdf>
4. Moo-Muñoz A.J., Azorín-Vega E.P., Ramírez-Durán N., Moreno-Pérez P.A. Evaluation of the cytotoxic and genotoxic potential of the captan-based fungicides, chlorothalonil-based fungicides and methyl thiophanate-based fungicides in human fibroblasts BJ. J Environ Sci Health B. 2021;56(10):877-883. doi: 10.1080/03601234.2021.1972721.
5. Scariot F.J., Jahn L., Delamare A.P.L., Echeverrigaray S. Necrotic and apoptotic cell death induced by Captan on *Saccharomyces cerevisiae*. World J Microbiol Biotechnol. 2017;33(8):159. doi: 10.1007/s11274-017-2325-3.