

УДК 613:632.954:631.453:351.777.5/.6

**ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА  
НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ФУНГІЦИДУ ІНГІБІТОРУ  
СУКЦИНАТДЕГІДРОГЕНАЗИ II ПОКОЛІННЯ – ІЗОПІРАЗАМУ**

**Антоненко А.М., кандидат медичних наук**

Кафедра гігієни та екології Національного медичного університету імені  
О.О. Богомольця, Україна, Київ

*Були вивчені особливості токсикодинаміки нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази – ізопіразму. Було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів він відноситься до 3 класу небезпечності (помірно небезпечний). Показано, що первинним органом-мішенню дії ізопіразаму є печінка, вторинним – щитоподібна залоза. Обґрунтовано допустиму добову дозу для людини ізопіразаму на рівні 0,01 мг/кг.*

*Ключові слова: фунгіцид, ізопіразам, токсичність, небезпечність, допустима добова доза.*

*Антоненко А.Н. Особенности токсикодинамики и оценка опасности нового фунгицида ингибитора сукцинатдегидрогеназы - изопиразама / Кафедра гигиены и экологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Украина, Киев*

*Были изучены особенности токсикодинамики нового фунгицида ингибитора сукцинатдегидрогеназы – изопиразма. Было установлено, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов он отнесен к 3 классу опасности (умеренно опасный). Показано, что первичным органом-мишенью действия изопиразама является печень, вторичным – щитовидная железа. Обосновано допустимую суточную дозу для человека изопиразами на уровне 0,01 мг/кг.*

*Ключевые слова: фунгициды, изопиразам, токсичность, опасность, допустимая точная доза.*

*Antonenko A.M. Toxicodynamics peculiarities and risk assessment of new fungicide of pyrazolecarboxamide class - fluxapyroxad and penthiopyrad / Hygiene and ecology department of the National Medical University named after A.A. Bogomolets, Ukraine, Kiev*

*The toxicodynamics peculiarities of new fungicides of new fungicide of succinate dehydrogenase inhibitor – isopyrazam. It was found that in accordance with hygienic classification of pesticides it is referred to the 3rd class of hazard (moderately hazardous). It was shown that the primary target organ of isopyrazam action is liver, secondary – thyroid gland. Acceptable daily intake for humans of isopyrazam was substantiate on level of 0,01 mg/kg.*

*Keywords: fungicides, isopyrazam, toxicity, hazardous, acceptable daily dose.*

Вступ. У сучасне сільське господарство широко впроваджуються інтенсивні технології, збільшується рівень хімізації, постійно розширюється асортимент застосовуваних пестицидів. Необхідність підвищення безпечності пестицидів для здоров'я людини вимагає постійного вдосконалення препаратів, оптимізації норм витрат і технологій їх застосування [1, с. 130; 2, с. 36]. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є використання фунгіцидів з новим механізмом дії, до яких ще не розвинулась стійкість шкідників.

Але виробництво та інтенсивне застосування таких речовин в усіх сферах народного господарства робить проблему захисту навколишнього середовища та здоров'я людини однією з найважливіших в системі профілактичної медицини [2, с. 98; 3, с. 159-160]. Кожна нова молекула потребує детального вивчення механізмів її дії на теплокровних тварин та людину, а також аналізу можливості реалізації цих механізмів.

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази (СДГ) II покоління ізопіразаму, наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

Матеріали та методи. В роботі наведено гігієнічну оцінку інгібітору СДГ II покоління ізопіразаму на підставі експертно-аналітичного вивчення даних

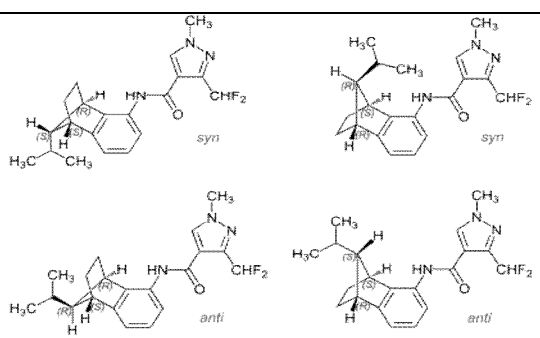
літературних джерел та інтернет-сайтів щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості.

Ізопіразам представник хімічного класу фунгіцидів піразолкарбоксамідів, представляє собою суміш ізомерів, кожен з яких складається з енантіомерів. Основні фізико-хімічні властивості ізопіразаму наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності ізопіразаму для теплокровних лабораторних тварин та їх небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [4, с. 5-8, 5, с. 4-7]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтовували відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [6, с. 5-200, 7, с. 55-57].

Таблиця 1

### Фізико-хімічні властивості ізопіразаму [8]

Показник	Значення
CAS №	ізопіразам (SYN520453) – 881685-58-1; син-ізомер (SYN534969) – 683777-13-1; анти-ізомер (SYN534968) – 683777-14-2
Емпірична формула	$C_{20}H_{23}F_2N_3O$
Відносна молекулярна маса	359,4
Структурна формула:	
Тиск пари, мПа	$1,3 \times 10^{-4}$
Розчинність у воді, мг/дм <sup>3</sup>	0,55
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм <sup>3</sup>	ацетон – 314; дихлорметан – 330; етилацетат – 179; гексан – 1,17; метанол – 119; октанол – 44,1; толуол – 77,1
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log Ko/w)	4,25
Температура плавлення, °C	137

Результати досліджень. За результатами аналізу та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [8-10] щодо первинної токсикологічної оцінки ізопіразаму (табл. 2) було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності ізопіразам за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), за подразнюючою дією на слизові оболонки – до класу (слабо подразнює). Досліджувана речовина проявляє алергенні властивості в тесті локального лімфатичного вузла на мишах.

Таблиця 2

### Первинна токсикологічна оцінка ізопіразаму [8-10]

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	>2000
Гостра перкутанна токсичність, щури, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	>5000
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup>	>5280
Подразнююча дія на слизові, кролі	Відсутня
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Слабка
Алергенна дія, миші	Алерген

За даними літератури [8-10] короткострокові експерименти з вивчення токсичних властивостей проведені з двома різними формами ізопіразаму (при співвідношенні ізомерів 93:7 та 89:11), а також із син- та анти-ізомерами та їх сумішшю у співвідношенні 50:50.

За результатами додаткових експериментів було встановлено, що характер дії ізопіразаму (направленість змін та їх дозо-ефектна залежність) практично не змінювались при зміні співвідношення ізомерів [8-10]. Відповідно, збільшення в технічному продукті питомої ваги анти-ізомеру, більш токсичного в гострому досліді, не підвищує токсичності та не змінює характер ефектів при багаторазовому надходженні речовини в організм піддослідних тварин.

Встановлено, що основний орган-мішень при дії всіх речовин на щурів, мишей і собак – печінка: виявлено підвищення активності аланін амінотрансферази (АЛТ) та гама-глутаматтрансферази (ГГТ), зниження рівня загального білку та альбуміну, підвищення холестерину, підвищення активності загального цитохрому Р450, ізоферментів 7-етоксирезорурфин-О-деетилази (ЕРОД) а 7-пентоксирезорурфин-О-депентилази (ПРОД), збільшення маси печінки, централобулярна гіпертрофія гепатоцитів. Також було показано, що індукція мікросомальних ферментів під дією ізопіразаму та його ізомерів відбувається за фенобарбіталовим типом [9-10].

На основі розрахунків коефіцієнтів чутливості нами було встановлено, що найбільш чутливими до дії ізопіразаму були щури, найбільш резистентними – миші.

За результатами хронічних дослідів [9-10] на трьох видах тварин (щурах, мишах та собаках) було встановлено, що зміни в організмі піддослідних тварин (підвищення активності АЛТ, ГГТ, зниження загального білку та альбуміну, збільшення маси печінки та гіпертрофія гепатоцитів) були однонаправлені змінам, виявленим в короткострокових дослідях. Основним органом-мішенню також визнано печінку.

Крім того, у щурів було виявлено ще два додаткових органи-мішені – нирки та щитоподібну залозу.

В достатньому наборі тестів (*in vitro*: тест Еймса, тест на індукцію генних мутацій в культурі клітин лімфоми мишей, цитогенетичний тест в культурі клітин людських лімфоцитів та *in vivo*: мікронуклеарний тест на кістковому мозку щурів, тест на дослідження позапланового синтезу ДНК в печінці щурів) [8-10] було встановлено, що ізопіразам не володіє генотоксичним потенціалом та по мутагенній активності віднесений до 4 класу небезпечності, згідно гігієнічної класифікації пестицидів.

В дослідях з вивчення канцерогенної активності ізопіразаму встановлено, що у щурів речовина викликала збільшення числа випадків ендометріальної аденокарциноми матки та гепатоцелюлярної аденоми печінки у самок,

фолікулярноклітинних аденом щитоподібної залози – у самців в максимальних досліджуваних концентраціях [8-10]. В дослідях на щурах збільшення кількості новоутворень не спостерігали в жодній піддослідній групі тварин [8-10].

Враховуючи, що ізопіразам викликав появу пухлин тільки у одного виду тварин (щури) в концентраціях на рівні та вище максимально переносимої за критерієм зниження маси тіла та приросту маси тіла, а також відсутність генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (3 in vitro, 2 in vivo) та, відповідно, епігеномний механізм розвитку гепатоцелюлярних аденом та фолікулярноклітинних аденом щитоподібної залози, однак, до кінця не з'ясований механізм формування ендометріальних аденокарцином матки, відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 досліджувану речовину віднесено до 2 класу небезпечності за критерієм канцерогенна активність.

Також виявлено, що ізопіразам не здійснює вибіркового впливу на репродуктивні параметри [8-10] та за цим критерієм віднесений до 3 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98. Однак слід відмітити, що для батьківських поколінь щурів у вказаному дослідженні були встановлені ті ж органи-мішені, що і в короткострокових та хронічних слідженнях – печінка та щитоподібна залоза (збільшення маси печінки та щитоподібної залози, біохімічні зміни в аналізі крові та гістологічні аномалії) [8-10]

На основі аналізу даних літератури [8-10] було встановлено, що у самок в експериментах з вивчення ембріотоксичності на щурах та кролях органомішенню також була печінка. Ізопіразам за даним критерієм віднесено до 3 класу небезпечності (у плодів від самок, що отримували речовину в максимальних концентраціях, були виявлені поодинокі аномалії [8-10]).

В таблиці 3 наведені значення NO(A)EL (1) для ізопіразаму з даних літератури [8-10]. Однак, при аналізі матеріалів досьє фірми-виробника нами, на основі методичних підходів, що існують в Україні [11, с. 10-590], за результатами окремих дослідів були обґрунтовані дещо нижчі значення NO(A)EL (2).

**Величини недіючих доз флуксапіроксаду та пентіопіраду в  
субхронічних та хронічних дослідях [8-10]**

Вид експерименту	Вид тварин (тривалість експозиції)	NO(A)EL*, мг/кг для самців/самок	
		1	2
Субхронічний	Собаки, Бігль	30/30	30/30
	Щури Вістар (13 тижнів)	23,8/21,3	20,3/20,8
	Миші C57BL/10JfCD-1 (13 тижнів)	76,5/87,2	76,5/87,2
Хронічний	Собаки Бігль (1 рік)	25/25	25/25
	Щури Вістар (2 роки)	5,5/6,9	5,5/6,9
	Миші C57BL/10JfCD-1 (1,5 роки)	7,8/9,9	7,8/9,9
Канцерогенність	Щури Вістар (2 роки)	5,5/6,9	34,9/34,9
	Миші C57BL/10JfCD-1 (1,5 роки)	432,6/553,6	432,6/553,6
Ембріотоксичність і тератогенність	Щури	75/20**	75/20**
	Кролі Гімалайські	100/100**	150/150**
	Кролі Новозеландські	30/30**	500/150**
Репродуктивна токсичність	Щури	47/9,3***	239,1/8,1***

Примітки: \* - підпорогова/порогова доза;

\*\* - величина NO(A)EL приведена для плодів/самок;

\*\*\* - величина NO(A)EL приведена для репродуктивної/загальної токсичності.

Таким чином, в усіх дослідях найбільш чутливим видом тварин були щури; найменша NOAEL – 5,5 мг/кг – встановлена в хронічному досліді. Ізопіразам не проявив генотоксного потенціалу та не володіє вибірковою репродуктивною токсичністю. В той же час NOEL по канцерогенній активності для щурів співпадає з NOAEL по системній токсичності, а в експериментах з вивчення ембріотоксичності на щурах та кроликах встановлені величини порогових доз, а не підпорогових. Саме тому, при обґрунтуванні ДДД для людини доцільно ввести додатковий коефіцієнт запасу – 5. Відповідно, загальний коефіцієнт складе 500, а ДДД – 0,01 мг/кг. Коефіцієнт запасу відносно порогової дози по ембріотоксичності для щурів (20 мг/кг) складе 670, для кроликів (30 мг/кг) – 1000.

Таким чином у встановленому порядку було затверджено постійну величину ДДД ізопіразаму на рівні 0,01 мг/кг.

Слід відмітити, що в 2011 році Агенцією з охорони навколишнього середовища США була прийнята величина хронічної референтної дози (RfD) на рівні 0,055 мг/кг [9], а в 2012 році в Європейському Союзі прийнята величина допустимого добового надходження (ADI) ізопіразаму на рівні 0,035 мг/кг [8, 10], виходячи з тієї ж величини найменшої підпорогової дози, встановленої в хронічному досліді (5,5 мг/кг), але з меншим коефіцієнтом запасу (в першому випадку – 100, в другому – 200).

#### Висновки:

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності ізопіразам за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру та слизові оболонки – до 4 класу (не подразнює), алергенною дією – 4 клас (не алерген).

2. Основним органом-мішенню впливу ізопіразму визнано печінку, вторинним – щитоподібну залозу.

3. Обґрунтовано ДДД для людини ізопіразму на рівні 0,01 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на щурах досліді з вивчення хронічної токсичності речовини – 5,5 мг/кг, коефіцієнт запасу 500).

#### *Література*

1. Вавріневич О.П. Порівняльна гігієнічна оцінка безпечності застосування сумішевих пестицидів Натіво 75 WG та Коронет 300 SC на сільськогосподарських культурах / О.П. Вавріневич, В.Г. Бардов, С.Т. Омельчук // Український журнал з проблем медицини праці. – № 2 (26). – 2011. – С. 36–41.

2. Комплексные токсиколого-гигиенические исследования по обоснованию предельно допустимой концентрации диметаклора в воде водных объектов хозяйственно питьевого водопользования / Т.Н. Зинченко, С.М.



Ткаченко, Е.П. Вавриневич [и др.] // Гигиена населенны мест. – Выпуск 60. – 2012. – С. 98–106.

3. Ключкова О.П. Токсикологические исследования новых фунгицидов / О.П. Ключкова // Здоровье и окружающая среда. – Минск. – 2014. – Том 1, Выпуск 24. – С. 159–160.

4. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] // Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. — Київ, 2000. — Т. 9. — Ч. 1. — С. 249—266.

5. Проданчук Н.Г. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук. – Современные проблемы токсикологии. – 2003. – № 4. – С. 4–9.

6. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.

7. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка. – Гигиена и санитария. – 2005. – № 1. – С. 55–58.

8. Isopyrazam [Електронний ресурс]: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1449.htm>. – Назва з екрану.

9. Isopyrazam [Електронний ресурс]: EPA: Pesticide Fact Sheet. – Електронні дані. – Режим доступу: [http://www.epa.gov/opp00001/chem\\_search/reg\\_actions/pending/fs\\_PC-129222\\_05-Oct-11.pdf](http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/reg_actions/pending/fs_PC-129222_05-Oct-11.pdf). – Назва з екрану.

10. Isopyrazam [Електронний ресурс]: FAO. – Електронні дані. – Режим доступу: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Report11/Isopyrazam.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Report11/Isopyrazam.pdf). – Назва з екрану.

11. Общая токсикология [под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А.]. – М.: «Медицина», 2002. – 607 с.: ил., табл.

## *References*

1. Vavrinevych O.P. Porivnyal'na hiihyenichna otsinka bezpechnosti zastosuvannya sumishevykh pestytsydiv Nativo 75 WG ta Koronet 300 SS na sil'skohospodars'kykh kul'turakh / O.P. Vavrinevych, V.H. Bardov, S.T. Omel'chuk // Ukrayins'kyy zhurnal z problem medytsyny pratsi. – # 2 (26). – 2011. – S. 36–41.
2. Kompleksnye toksikologo-gigienicheskie issledovaniya po obosnovaniyu predelno dopustimoy kontsentratsii dimetakhlora v vode vodnykh obektov khozyaystvenno pitevogo vodopolzovaniya / T.N. Zinchenko, S.M. Tkachenko, Ye.P. Vavrinevich [i dr.] // Gigiena naseleenny mest. – Vypusk 60. – 2012. – S. 98–106.
3. Klochkova O.P. Toksikologicheskie issledovaniya novykh fungitsidov / O.P. Klochkova // Zdorove i okruzhayushchaya sreda. – Minsk. – 2014. – Tom 1, Vypusk 24. – S. 159–160.
4. Pestytsydy. Klasyfikatsiya za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98 – [Zatv. 28.08.98] // Zb. vazhlyvykh ofitsiynykh materialiv z sanitarnykh i protyepidemichnykh pytan'. — Kyziv, 2000. — T. 9. — Ch. 1. — S. 249—266.
5. Prodanchuk N.H. Pryntsypy ustanovlenyya yntehral'noho klassa opasnosti ksenobyotykov / N.H. Prodanchuk, E.Y. Spynu, A.P. Kravchuk. – Sovremennyye problemy toksykolohyy. – 2003. – # 4. – S. 4–9.
6. Metodicheskie ukazaniya po higienicheskoy otsenke novykh pestitsidov: MU № 4263-87. – [Utv. 13.03.87]. – K.: M-vo zdavookhraneniya SSSR, 1988. – 210 s.
7. Prodanchuk N.G. Sistemnyy printsip pri ustanovlenii dopustimoy sutochnoy dozy pestitsidov dlya cheloveka / N.G. Prodanchuk, Ye.I. Spynu, Yu.G. Chayka. – Gigiena i sanitariya. – 2005. – № 1. – S. 55–58.
8. Isopyrazam [Electron resource]: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Electron data. – Access mode: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1449.htm>. – Title from screen.
9. Isopyrazam [Electron resource]: EPA: Pesticide Fact Sheet. – Electron data. – Access mode:

[http://www.epa.gov/opp00001/chem\\_search/reg\\_actions/pending/fs\\_PC-129222\\_05-Oct-11.pdf](http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/reg_actions/pending/fs_PC-129222_05-Oct-11.pdf). – Title from screen.

10. Isopyrazam [Electron resource]: FAO. – Electron data. – Access mode: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Report11/Isopyrazam.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Report11/Isopyrazam.pdf). – Title from screen.

11. Obshchaya toksikologiya [pod red. Kurlyandskogo B.A., Filova V.A.]. – M.: «Meditina», 2002. – 607 s.: il., tabl.