

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского

Биология. Химия. Том 9 (75). 2023. № 3. С. 3–13.

УДК 615.9:661.52

ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДА КРЕЗОКСИМ-МЕТИЛА

Громов С. Р.¹, Громова И. П.²

¹*Фармацевтическое научно-производственное предприятие АО «Ретиноиды», Москва, Россия*

²*ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Россия*

E-mail: gromovaip@mail.ru

В статье представлены результаты экспериментальных токсикологических исследований по изучению технического продукта действующего вещества фунгицида – крезоксим-метила, относящегося к химическому классу стробилуринов. Цель исследования: выявить характер биологического действия вещества при пероральном поступлении ксенобиотика в организм лабораторных животных через желудочно-кишечный тракт в условиях хронического эксперимента. Для обеспечения большей надежности экстраполяции данных токсикологических исследований на человека, в опытах были использованы белые крысы. Использование белых крыс обосновано их устойчивостью к интеркуррентным заболеваниям, а также тем, что реакции их биологических систем на воздействие токсических веществ сходны с реакциями организма человека. Для оценки состояния обменных процессов и физиологических изменений в организме экспериментальных животных при воздействии ксенобиотика проводились биохимические, гематологические, физиологические и морфологические исследования. На основании полученных экспериментальных данных были установлены особенности биологического действия токсиканта на организм теплокровных.

Ключевые слова: фунгицид, стробилурины, хроническая токсичность, биологическое действие.

ВВЕДЕНИЕ

В интегрированной системе защиты культурных растений от вредителей, болезней, сорняков значительное место отводится пестицидам. Вместе с тем, применение все большего числа новых химических средств защиты растений предопределяет опасность загрязнения окружающей среды токсическими веществами и их неблагоприятного воздействия на здоровье человека [1].

Ассортимент применяемых в сельском хозяйстве фунгицидов постоянно обновляется. При этом с гигиенических позиций, определяющим моментом является замена высокотоксичных и стойких пестицидов на менее опасные, но обладающие широким спектром фунгицидного действия химические соединения. К перспективным, с этой точки зрения, относятся фунгициды нового поколения, появившиеся после препаратов триазольного ряда – представители класса стробилуринов, обладающие умеренной токсичностью, длительным защитным

эффектом, а низкие нормы расхода способствуют успешному внедрению препаратов на их основе в практику сельского хозяйства во всем мире.

Изучение структуры природных стробирулинов позволило создать новый класс синтетических фунгицидов, являющихся биологически активными аналогами природных веществ, обладающих высокой устойчивостью и фунгицидной активностью, а так же совершенно новым механизмом действия.

Фунгициды, относящиеся к химической группе оксиминоацетатов, локально-системные фунгициды широкого спектра действия, эффективны против настоящих мучнисто-росяных и ложных мучнисто-росяных грибов [2].

Действующее вещество крезоксим-метил относится к стробилуринам А (ISO) (methyl (E)-methoxyimino[2-(o-tolylloxymethyl)phenyl] acetate (IUPAC), CAS №: 143390-89-0, C₁₈H₁₉NO₄) представляет собой порошок белого цвета со слабым химическим запахом, растворимость которого при 20 °С в воде 2 мг/л. Стабильность водного раствора: в течение 24 часов гидролиза не происходит (рН 7, 20 °С).

По литературным данным вещество мало изучено. Имеются сведения, опубликованные в доступной литературе. Так, по показателю острой пероральной и дермальной токсичности относится к малоопасным соединениям: среднесмертельная доза (LD50) перорально (крысы) составляет > 5000 мг/кг м.т., дермально (LD50) (крысы) > 2000 мг/кг м.т., а по острой ингаляционной токсичности – к умеренно опасным соединениям LC50 (крысы) > 5600 мг/м³ при 4-х часовой экспозиции. Действующее вещество не оказывает раздражающего действия на кожу, а также слизистые оболочки глаз кроликов; не обладает сенсibiliзирующими свойствами. Обладает замедленным нейротоксическим действием (NOAEL – 2000 мг/кг) [3].

При тестировании вещества на 2-х видах животных был выявлен канцерогенный эффект (отмечалось учащение рака печени) и отсутствие генотоксичности. Вещество оценено, как умеренно опасный агент (3 класс опасности). Не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием на уровне токсичности для материнского организма и плода – максимальная доза, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов (NOEL) 1000 мг/кг м.т., не обладает репродуктивной токсичностью – доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (NOAEL) 100 мг/кг.

В исследованиях на крысах установлено, что вещество быстро абсорбируется, распределяется во всех органах и тканях, быстро выводится из организма преимущественно с фекалиями (67–81 %) и мочой (9–28 %). С желчью выводится около 15–43 %. Через 120 часов 90 % вещества экскретируется из организма. Максимальные концентрации радиоактивности определялись в течение 0,5–2 часов преимущественно в печени, почках, крови, гастроинтестинальном отделе.

Биотрансформация химического вещества характеризуется рядом метаболических реакций: разрыв сложного эфира, окисление эфиров и бензил-эфирных связей, гидроксilaция кольца в пара-положении, окисление арил-метилловых групп в бензиловый спирт с последующим окислением в соответствующие карбоновые кислоты. Вещество выделяется преимущественно в виде родительской молекулы – до 75 %.

Идентифицированные метаболиты токсикологически не значимы и обнаруживаются главным образом в связанной форме в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой или сульфатов.

В соответствии с гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности [4] крезоксим-метил относится по острой пероральной и дермальной токсичности, раздражающему действию на кожу, аллергенности, тератогенности, эмбриотоксичности и мутагенности к 4 классу опасности (малоопасен); по стойкости в почве, репродуктивной токсичности и канцерогенности – к 3 классу опасности (умеренно опасен); по раздражающему действию на слизистые оболочки глаз – 3В классу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для установления характера биологического действия крезоксим-метила (технический продукт с чистотой 95 %), которое входит в состав препаративных форм пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве Российской Федерации на широком спектре полевых и садовых культур) на организм теплокровных при его многократном пероральном воздействии были проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных (половозрелые белые крысы–самцы).

Предметами исследования были биосреды лабораторных животных (цельная кровь, сыворотка крови, внутренние органы), функциональные, физиологические, биохимические, гематологические, патоморфологические показатели в динамике хронического воздействия химического вещества. При выполнении экспериментальных исследований были использованы общепринятые физиологические, гематологические, биохимические, патоморфологические и статистические методы. Исследования проведены в динамике хронического 12-ти месячного воздействия (фон, 1, 3, 6 и 12 месяцев), в соответствии с действующими методическими документами [5–7].

Изучение влияния вещества на организм теплокровных при хроническом пероральном воздействии проведено на 40 белых крысах–самцах с массой тела 200–210 г, которые были разделены на 4 группы: 3 опытных и 1 контрольная (по 10 животных в каждой группе). Для опыта были взяты животные, выдержанные в течение 10–14 дней в лабораторном карантине. Животных содержали в виварии на общем рационе питания при комнатной температуре 18–22 °С. Вещество, разведенное с Твин 80, вводили в организм крыс с кормом 5 дней в неделю в дозах: 1 группа крыс – 9,0 мг/кг м.т., 2 группа – 36,0 мг/кг м.т., 3 группа – 144,0 мг/кг м.т., 4 группа – контрольная. Крысам контрольной группы давали корм с Твин 80 в эквивалентном объеме.

Выбор доз для проведения хронического опыта обоснован результатами острого эксперимента, а также литературными данными о токсическом действии химического вещества.

В динамике эксперимента проводили наблюдение за внешним видом, общим состоянием и поведением животных, сроками гибели и клинической картиной интоксикации, регистрировали изменения массы тела, функциональных, физиологических, биохимических и гематологических показателей. Состояние

нервной системы оценивали по способности животных к суммации подпороговых импульсов (суммационно-пороговый показатель – СПП, в вольтах) с помощью импульсного стимулятора ИСЭ – 01.

Исследования физиологических показателей (общая активность, длина пути, время отдыха, норковый рефлекс, ориентировочная реакция) проводили на совмещенной установке «открытого поля» и «открытой площадки» с автоматической регистрацией поведения крыс (прибор ОРТО-МАКС «Columbus Instumehts», США).

Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных с помощью автоматических гематологических анализаторов «CELL-DYN® 3700 System» (США) и «Abacus Junior Vet 5» (Австрия). Были изучены следующие показатели: концентрация лейкоцитов (содержание в процентах нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов), эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Биохимические исследования выполняли на автоматических биохимических анализаторах «EOS Bravo Forte» фирмы «HOSPITEX DIAGNOSTICS S.A.» (Италия) и «Chem Well 2910» фирмы «Awareness Technology Inc.» (США) с использованием диагностических наборов реактивов производства «HOSPITEX DIAGNOSTICS s.r.l. (Италия). Изучались следующие показатели: аланинаминотрансаминаза (АЛТ), аспаратаминотрансаминаза (АСТ), альбумин, общий белок, мочевая кислота, мочевины, глюкоза, щелочная фосфатаза (ЩФ), триглицериды, холестерин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), холинэстераза, креатинин, амилаза, хлориды.

По окончании эксперимента выведение животных из эксперимента осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (2003) (эвтаназия животных с CO₂ в боксе). При вскрытии были проведены определения коэффициентов абсолютной и относительной массы внутренних органов и полная некропсия тел экспериментальных животных.

Для гистологических исследований были взяты следующие органы: головной мозг, щитовидная железа, тимус, сердце, лёгкое (участок левой доли), печень (левую долю), желудок (фундальная часть), селезёнка, поджелудочная железа (желудочно-селезёночная часть), тонкая кишка, толстая кишка, почки, надпочечники, семенники. В головном мозге выделяли три зоны: кора большого мозга, гиппокамп, мозжечок.

Гистологический материал фиксировали в 10 % растворе забуференного нейтрального фармалина и заливали в парафин. Проводку гистологического материала и парафиновую инфильтрацию осуществляли с помощью гистопроцессора STP-120 карусельного типа («MICROM» Германия); заливку в парафин производили с помощью заливочной станции EC350-1 EC350-2 («MICROM» Германия).

Гистологические срезы толщиной 4–6 мкм готовили с помощью ротационного микротомы НМ 325 с системой переноса срезов («MICROM» Германия). Заключение срезов осуществляли на аппарате для обработки и автоматизированного

заклЮчения гистологических срезов под покрывное стекло Tissue-Tek Glas («SAKURA» Япония).

Срезы окрашивали гематоксилин – эозином по общепринятой методике на автоматическом мультитайнере Tissue-Tek DRS 2000 для окраски гистологических препаратов («SAKURA» Япония). Дополнительно срезы головного мозга окрашивали по Нисслию, толуидиновым синим, для выявления базофильной субстанции в нейронах [8].

На препаратах, окрашенных по Нисслию, была проведена количественная оценка степени изменений нейронов (СИН) ганглионарного слоя коры мозжечка во всех группах животных. Был применен метод А. В. Свищева (1975 г.), который позволяет оценить морфологические изменения в нейронах в баллах в тех случаях, когда приходится иметь дело преимущественно с обратимыми морфологическими изменениями ЦНС.

Обзорный гистоморфологический анализ препаратов проводили с помощью системы Vision Morpho, состоящей из микроскопа МТ 5300L, Meiji Techno (Япония), цифровой видеокамеры, компьютера Nix с программным обеспечением.

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми математико-статистическими методами на базе современных информационных технологий с применением типового лицензионного программного обеспечения Microsoft-MS Office (MS Excel, XLSTAT-Pro) с определением t-критерия Стьюдента. Различия показателей считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе динамики массы тела подопытных животных при введении токсиканта в высшей дозе (144 мг/кг м.т.) было отмечено ее статистически достоверное снижение через 2 месяца опыта по сравнению с контрольными животными.

Через 1 месяц эксперимента у опытных животных при воздействии ксенобиотика в максимальной дозе (144,0 мг/кг м.т.) было зарегистрировано статистически достоверное увеличение СПП, а через 12 месяцев исследования – снижение СПП.

При оценке поведенческих реакций через 6 месяцев исследования у животных, получавших вещество в высшей дозе, наблюдалось статистически значимое снижение норкового рефлекса, а через 12 месяцев – увеличение ориентировочной реакции.

Гематологические исследования выявили статистически достоверное снижение относительного содержания моноцитов в периферической крови подопытных животных через 3 месяца эксперимента при введении изучаемого химического вещества в дозе 144,0 мг/кг м.т.

При биохимических исследованиях статистически значимые изменения были отмечены при воздействии ксенобиотика также в максимальной дозе. Через 1 месяц воздействия вещества – снижение содержания альбумина и повышение уровня холестерина в сыворотке крови. После 3-х месяцев было отмечено достоверное снижение активности АСТ, уровня альбумина, мочевой кислоты и увеличение

содержания креатинина. Через 6 месяцев отмечалось снижение активности ЛДГ, холинэстеразы, снижение содержания альбумина, мочевой кислоты и увеличение содержания глюкозы. После 12 месяцев воздействия было выявлено статистически достоверное снижение уровня альбумина и активности АСТ.

Вещество, вводимое опытным животным на уровне доз 9 мг/кг м.т. и 36 мг/кг м.т., не вызвало достоверных изменений массы тела животных, СПП, поведенческих реакций, гематологических и биохимических показателей на протяжении всего эксперимента.

В конце опыта было отмечено достоверное увеличение абсолютной массы семенников у животных, получавших вещество в высшей дозе (144,0 мг/кг м.т.).

По результатам гистологических исследований внутренних органов животных после хронического воздействия ксенобиотика в дозе 144 мг/кг м.т. было выявлено в их cito- и гистоархитектонике ряд изменений. Наиболее отчетливые сдвиги отмечены в следующих органах: головной мозг, щитовидная железа, сердце, лёгкие, печень, селезёнка, поджелудочная железа, почки.

При микроскопическом исследовании мозга была найдена выраженная сосудистая реакция в виде гиперплазии, стазов переваскулярного отёка. В структурах головного мозга, в том числе, в коре большого мозга, гиппокампе, мозжечке, отмечалось увеличение содержания гипохромных нейроцитов. Хотя, по данным литературы обнаруженные изменения носят приспособительный обратимый характер, факт усиления нейрофагии позволяет говорить о гибели клеток и снижении численности нейронной популяции в составе вышеперечисленных участков головного мозга [9].

Одной из характерных черт изменений в щитовидной железе было увеличение содержания фолликулов, имеющих крупные размеры, плоскую форму тиреоцитов, плотную консистенцию коллоида, что свидетельствует о гипофункциональном характере работы органа (присутствовали обширные пласты интерфолликулярного эпителия и локусы с гиперплазией парафолликулярных клеток).

В тимусе было отмечено более интенсивное разрастание соединительно-тканной стромы. В паренхиме долек превалировало корковое вещество.

При исследовании сердца были зафиксированы следующие изменения: ткань миокарда чаще всего полнокровна, в стенках левого желудочка наблюдались небольшие кровоизлияния, в мелких сосудах – стазы. В строме миокарда был невыраженный отёк на фоне расширения капилляров и артериол. Соединительно-тканные волокна выглядели немного набухшими. Интенсивность восприятия отдельными мышечными кардиомиоцитами кислых красителей (эозин) больше всего наблюдалась в стенке левого желудочка. В поляризованном свете основная часть миокардиальных клеток сохраняла нормальную структуру, но с небольшим количеством локусов с контрактурами I – II степени.

В лёгких было отмечено снижение объёмной доли воздуходержащей части в респираторных отделах. Более резко выступала реакция БАЛТ – бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Была отмечена гиперплазия переваскулярных инфильтратов.

При исследовании печени были зафиксированы следующие изменения: одной из постоянных черт реакции печёночной паренхимы было нарушение цито – и гистоархитектоники. Оно демонстрировалось картинками дисконфлексии печёночных балок, усилением активности звёздчатых клеток, наличием повышенного содержания моноклиарных инфильтратов, застоем в портальных трактах.

В поджелудочной железе в ряде случаев были зарегистрированы очаги экстрозионного блока панкреоцитов. Протоковая система – свободна. Эндокринный отдел железы – без особенностей.

Белая пульпа селезёнки превалировала и в основной массе была представлена обширными лимфатическими влагалищами, обильно инфильтрированными лимфоидными клетками. Фолликулы крупные, без реактивных центров. Красная пульпа сформирована обширными венозными синусами с обильным содержанием эритроцитов.

Кардиальная часть и дно желудка в основном без особенностей.

При исследовании тонкого кишечника было отмечено во всех опытных группах исследованных крыс без особенностей в гистоархитектонике, но с наличием эозинофилов в подслизистой оболочке.

В толстом кишечнике отмечено наличие крупных лимфоидных фолликулов в подслизистой оболочке.

В паренхиме почек опытных крыс наиболее характерными изменениями были множественные переваскулярные и перитабулярные инфильтраты, а также были обнаружены очаги десквамации эпителиальных клеток в проксимальных канальцах нефронов и в собирательных трубках.

Паренхима надпочечников была без особенностей, кора преобладала над мозговым веществом. Новых локусов клубочковой зоны, характерных для стрессовых ситуаций отмечено не было.

При исследовании семенников изменения не обнаружены, но были отмечены единичные случаи локального интерстициального отёка.

Выборочное исследование головного мозга, щитовидной железы, лёгких, сердца, печени, селезёнки, поджелудочной железы и почек крыс-самцов после воздействия вещества в дозах 9 мг/кг м.т. и 36 мг/кг м.т. не выявило значимых гистологических изменений в состоянии вышеперечисленных внутренних органов по сравнению с состоянием органов контрольных животных.

Во все сроки исследования у животных опытных групп, получавших вещество в дозах 9,0 и 36,0 мг/кг м.т., не было выявлено статистически достоверных по сравнению с контролем изменений по всем изученным физиологическим, гематологическим, биохимическим и морфологическим показателям.

Статистически достоверные изменения изученных показателей были отмечены только у животных опытной группы, получавших действующее вещество в высшей дозе – 144,0 мг/кг м.т.

Полученные разнонаправленные изменения количества пороговых импульсов у животных, которые необходимы для получения двигательного эффекта, а также поведенческих реакций могут указывать на развитие процессов нарушений в ЦНС

(повышение торможения или возбуждения) под влиянием действующего вещества. Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о способности пестицидов оказывать влияние на центральную нервную систему [10].

Изменения гематологических показателей у животных при воздействии вещества в высшей дозе не выходили за пределы физиологических колебаний, за исключением снижения количества моноцитов, что характерно для большинства пестицидов, способных изменять уровень гемоглобина и количество форменных элементов крови, а также влиять на процентное соотношение нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, как при остром, так и при хроническом отравлениях [11].

Одним из наиболее распространенных видов биологического действия химических веществ является их способность влиять на белковый и аминокислотный обмен в организме, о чем свидетельствуют изменения ряда биохимических показателей.

Известно, что производные класса стробилуринов оказывают гепатропное действие [12–15]. Проведенные экспериментальные исследования по изучению хронической токсичности вещества сопровождались нарушением белоксинтезирующей функции печени, но с развитием слабо выраженной гипопроотеинемии, обусловленной в большей степени снижением количества белков мелкодисперсных фракций (гипоальбуминемия).

Одной из причин белковой недостаточности, возможно нарушение синтеза белковых структур ферментов, регулирующих превращение белков и аминокислот, что приводит к снижению их активности, и как следствие к патологическим изменениям межучточного обмена белков, который охватывает весь комплекс превращений различных аминокислот в реакциях переаминирования, дезаминирования, декарборксилирования, трансаминирования и др.

Наблюдавшееся в хроническом эксперименте при пероральном введении пестицида снижение количества альбумина, активности АСТ, ЛДГ, холинэстеразы, количества мочевой кислоты как сопряженных показателей экскреторной функции печени подтверждает сведения о возможном поражении печени как основного органа, участвующего в детоксикации ксенобиотиков.

Проведенное патоморфологическое исследование четырнадцати внутренних органов крыс, получавших токсикант в дозах 144 мг/кг м.т., 36 мг/кг м.т., 9 мг/кг м.т. установило отчетливые изменения лишь при действии высшей дозы. Тропность вещества выявлена в отношении ряда органов, а именно в структуре головного мозга, в т. ч. коры большого мозга, гиппокампа, мозжечка, щитовидной железы, сердца, лёгких, печени, поджелудочной железы, селезёнки, почек. Анализ установленных изменений в цито- и гистоархитектонике вышеперечисленных органов позволяет говорить о раздражающем характере действия больших доз препарата при хроническом применении в течение 12-ти месяцев, поскольку явных деструктивных изменений в органах не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крезоксим-метил оказывает политропное действие в организме экспериментальных животных, вызывая достоверные:

– недозозависимые изменения массы тела, повышение содержания холестерина, креатинина, глюкозы;

– дозозависимое изменение функционального состояния ЦНС, снижение альбумина, мочевой кислоты, ферментативной активности сыворотки крови (АСТ, ЛДГ, холинэстераза), увеличение абсолютной массы семенников, морфофункциональные изменения в щитовидной железе, сердце, лёгких, печени, поджелудочной железе, селезёнке, почках, структуре головного мозга, в том числе коры большого мозга, гиппокампе, мозжечке, без деструктивных нарушений, носящие обратимый характер.

На основании изменений изученных показателей была обоснована недействующая доза крезоксим-метила (NOELch), на уровне 36,0 мг/кг массы тела.

Список литературы

1. Попова А. Ю. Научная концепция развития нормативно-методической основы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / А. Ю. Попова, В. Б. Гурвич, С. В. Кузьмин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, вып. 12. – С. 1226–1230.
2. Зинченко В. А. Химическая защита растений: средства, технология и экологическая безопасность / В. А. Зинченко. – М. : Колос, 2012. – 127 с.
3. The Pesticide Manual. 18th Edition, Editor J. A. Turner, BCPC, The Garden Studio, 4 Hillside, Aldershot, Hampshire, GU11 3NB, UK. 2018. Available at: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bcpc.org/product/the-pesticide-manual-18th-edition> (дата обращения: 03.07.2023).
4. Гигиеническая классификация пестицидов по степени опасности – Методические рекомендации № 2001/26 от 16.04.01. [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200092700> (дата обращения: 03.07.2023).
5. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов, ВНИИГИНТОКС. – Киев: 1988. – 210 с.
6. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. – Киев: 1980. – 47 с.
7. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследований в клинике: Справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая [и др.]. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Маковская Е. И. К проблеме морфофункциональных изменений при интоксикации пестицидами / Е. И. Маковская, М. С. Пушкарь // Сб. Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. – 1988. – вып. 18. – С. 149–152.
9. Ярыгин Н. Е. Патологические и приспособительные изменения нейрона / Н. Е. Ярыгин, В. Н. Ярыгин. – М. : Медицина, 1973. – 191 с.
10. Павленко С. М. Применение суммационно-порогового показателя в токсикологическом эксперименте на белых крысах / С. М. Павленко // Сб. МНИИГ им. Ф. Ф. Эрисмана Методики санитарно-токсикологического эксперимента. – 1975. – С. 5–7.
11. Каган Ю. С. Основные результаты и задачи исследований по токсикологии пестицидов / Ю. С. Каган // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1986. – № 8. – С. 1–5.
12. Summary of toxicology data. Kresoxim-methyl.12/23/99 // California environmental protection agency. Department of pesticide regulation medical toxicology branch [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdpr.ca.gov/> (дата обращения 03.07.2023).
13. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance kresoxim-methyl. European Food Safety Authority European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy Summary [Электронный ресурс]. URL: <http://www.efsa.europa.eu> (дата обращения 03.07.2023).
14. EPA. Pesticide Fact Sheet. Kresoxim-methyl. September 1998 [Электронный ресурс]. URL: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-129111_01-Sep-98.pdf (дата обращения 03.07.2023).

15. Cresoxim-methyl. JMPR 1998, First draft prepared by K. Fujimori. National Institute of Health Sciences, Токуо, Япон [Электронный ресурс]. URL: <https://inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr10.htm> (дата обращения 03.07.2023).

STUDY OF THE NATURE OF BIOLOGICAL ACTION OF THE PESTICIDE CRESOXIM-METHYL

Gromov S. R.¹, Gromova I. P.²

¹*Farm scientific and production enterprise of JSC "Retinoids", Moscow, Russia*

²*Federal budgetary institution of science "Federal Scientific Center for Hygiene named after F. F. Erisman" of Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russia*

E-mail: gromovaip@mail.ru

In agriculture of the Russian Federation, preparations based on active substances of the chemical class strobilurin, which are characterized by high fungicidal activity and a unique mechanism of action, are actively used as promising new-generation fungicides. Taking into account the possibility of contact with pesticides by the general public and their ingestion with food, water and air, it is important to assess the degree of their toxicity and hazard at different routes of entry to prevent possible adverse effects on humans. The article presents the results of experimental toxicological studies of the technical product of fungicide of strobilurin class – cresoxim-methyl to reveal the nature of its biological effect at oral intake of xenobiotic into the body of laboratory animals under chronic experimental conditions. To ensure greater reliability of extrapolation of the data of toxicological studies on humans, white rats were used in the experiments. The use of white rats is justified by their resistance to intercurrent diseases, as well as by the fact that the reactions of their biological systems to the effects of toxic substances are similar to those of the human organism. Biochemical, hematological, physiological and morphological studies were conducted to assess the state of metabolic processes and physiological changes in the animal organism under xenobiotic exposure. On the basis of the obtained experimental data the main parameters of toxicity and features of biological effect of toxicant on the organism of warm-blooded animals were established. The substance has a polytropic effect, causing reliable non dose-dependent changes in body weight, increase in cholesterol, creatinine, glucose; dose-dependent changes in the functional state of the central nervous system, decrease in albumin, uric acid, enzymatic activity of blood serum (aspartate transaminase, lactate dehydrogenase, cholinesterase), increase in the absolute weight of testes, morphofunctional changes in the structure of the brain, including the cerebral cortex, hippocampus, cerebellum, thyroid gland, heart, lungs, liver, pancreas, spleen, kidneys without destructive disorders that are reversible. On the basis of the changes in the studied parameters, a non-reactive dose of cresoxime methyl (NOELch) was justified, at the level of 36.0 mg/kg body weight.

Keywords: fungicide, strobilurins, chronic toxicity, biological action.

References

1. Popova A. Yu., Gurvich V. B., Kuzmin S. V., Orlov M. S., Yarushin S. V., Mishina A. L., Scientific concept of development of a standard and methodical basis of ensuring sanitary-and-epidemiologic wellbeing of the population, *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*, 96(12), 1226 (2017). (in Russ.).
2. Zinchenko V. A. *Chemical protection of plants: means, technology and environmental safety*, 127 p. (Kolos, 2012). (in Russ.).
3. *The Pesticide Manual. 18th Edition, Editor J. A. Turner, BCPC, The Garden Studio, 4 Hillside, Aldershot, Hampshire, GU11 3NB, UK. 2018* Available at: <https://www.bcpc.org/product/the-pesticide-manual-18th-edition> *Hedera syrup*, (Accessed August 8, 2022).
4. *Hygienic classification of pesticides by degree of hazard - Methodical Recommendations No. 2001/26 of 16.04.01 Hedera syrup*, <https://docs.cntd.ru/document/1200092700> (Accessed July 3, 2023).
5. Guidelines for Hygienic Evaluation of New Pesticides, VNIIGINTOX, 210 p. (Kiev, 1988). (in Russ.).
6. Guidelines for the Use of Animal Behavioral Responses in Toxicological Studies for Hygienic Rationing Purposes, 47 p. (Kiev, 1980). (in Russ.).
7. Menshikov V. V., Delektorskaya L. N., Zolotnitskaya R. P., *Laboratory methods of research in the clinic: Handbook*, 368 p. (Medicine, 1987). (in Russ.).
8. Makovskaya E. I., Pushkar M. S., To the problem of morphofunctional changes in pesticide intoxication, *Collection Hygiene of use, toxicology of pesticides and polymer materials*, 18, 149 (1988). (in Russ.).
9. Yarygin N. E., Yarygin V. N., *Pathological and adaptive neuron changes*, 191 p. (Medicine, 1973). (in Russ.)
10. Pavlenko S. M., Application of the summation threshold in the toxicological experiment on white rats, *Methods of the sanitary and toxicological experiment: Collection Moscow Research Institute of Hygiene named after F. F. Erisman*, 5 (1975). (in Russ.).
11. Kagan Y. S., Main results and objectives of research on pesticide toxicology, *Occupational health and occupational diseases*, 8, 1 (1986). (in Russ.).
12. *Summary of toxicology data. Kresoxim-methyl.12/23/99 (California environmental protection agency. Department of pesticide regulation medical toxicology branch) Hedera syrup*, <https://www.cdpr.ca.gov/> (Accessed July 3, 2023).
13. *Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance kresoxim-methyl. European Food Safety Authority European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy Summary Hedera syrup* <http://www.efsa.europa.eu> (Accessed July 3, 2023).
14. EPA. *Pesticide Fact Sheet. Kresoxim-methyl. September 1998 Hedera syrup*, https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-129111_01-Sep-98.pdf (Accessed July 3, 2023).
15. *Kresoxim-methyl. JMPR 1998, First draft prepared by K. Fujimori. National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan Hedera syrup*, <https://inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr10.htm> (Accessed July 3, 2023).