

УДК: 303.447.32 + 57.081.2 + 57.084.1 + 615.9

Келемиш чычкандарга ооз аркылуу тез арада берилген фенилпирролдун туундусу фунгициддин санитардык-токсикологиялык изилдөөдөгү мүнөздөмөсү

В.В. Сафандеев, Н.С. Белоедова, М.А. Порошин, А.В. Богданова, Т.А. Синицкая

Керектөөчүлөрдүн укуктарын коргоо жана адамдын жыргалчылыгын көзөмөлдөө боюнча федералдык кызматынын Ф. Ф. Эрисман атындагы Федералдык бюджеттик илимий мекемеси, Мытищи, Россия Федерациясы

Корутунду. *Киришүү.* Фунгициддер, алардын үлүшү туруктуу өсүүдө, айыл чарба өсүмдүктөрүнүн грибок оорусуна каршы күрөшүү үчүн айыл чарбасында колдонулат. Бирок, көбүрөөк натыйжалуулук үчүн, иш жүзүндө алар полдун агрофонду эске алуу менен колдонулушу керек. Фенилпирролдун туундулары жогорку эффективдүү фунгициддер катары таанылат. Ошол эле учурда, фенилпирролдор триптофандан кээ бир бактериялар тарабынан өндүрүлгөн экинчилик метаболит болгон пирролнитриндин химиялык туундулары болуп саналат. Фенилпирролдор козу карындын өнүгүүсүнүн бардык этаптарын, споралардын өнүгүшүн, урук түтүкчөлөрүнүн узартылышын жана мицелийдин өсүшүн токтотот.

Изилдөө максаты - Келемиштерде курч оралдык токсикологияны изилдөөдө фенилпирролдун туундусунун мүнөздөмөсү. Максатка жетүү үчүн, курч оозеки уулуулугун (LD50) параметрлерин аныктоо зарыл болгон.

Материалдар жана ыкмалар. Эркек ак келемиштер курч экспериментте тест системасы катары кызмат кылган. Келемиштерге жасалган курч экспериментте фенилпирролдун төмөнкү дозасы (дене салмагына карата) сыналган - 5000 мг / кг.

Натыйжалар. Сыноочу кошулманы дене салмагынын 5000 мг/кг дозасында бир жолу оозеки кабыл алуу менен курч экспериментте келемиштерде зааранын, куйруктун жана жүнүнүн күрөң түскө боёлгону байкалган. Мында малдын елumu байкоо жургузуунун буткул мезги-линде белгиленген эмес.

Жыйынтыгы. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн негизинде жана «Кооптуулугу боюнча пестициддердин гигиеналык классификациясына» ылайык, фенилпирролдун туундусу курч пероралдык ууландыргычтыктын критерийи боюнча аз коркунучтуу кошулмаларга (коркунучтун 4-классы): LD50 таандык экендиги аныкталган. эркек келемиштер үчүн, оозеки, дене салмагынын 5000 мг / кг ашык.

Негизги сөздөр: пестициддер, фенилпирролдун туундусу, курч пероралдык ууландыргычтык, LD50, фунгициддер.

Характеристика фунгицида производного фенилпиррола, в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах

В.В. Сафандеев, Н.С. Белоедова, М.А. Порошин, А.В. Богданова, Т.А. Синицкая

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Мытищи, Российская Федерация

Адрес для переписки:

Сафандеев Виталий Васильевич, 141014,
Российская Федерация, Мытищи, ул.Семашко 2,
ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора
Тел.: +7 (915) 327-29-43
E-mail: visa.doc@mail.ru

Contacts:

Safandeev Vitaly Vasilievich, 141014,
2 Semashko str., Mytishchi, Russian Federation
FBES «FSCH named after F.F. Erisman» of the Rospotrebnadzor
Phone: +7 (915) 327-29-43
E-mail: visa.doc@mail.ru

Для цитирования:

Сафандеев В.В., Белоедова Н.С., Порошин М.А., Богданова А.В., Синицкая Т.А. Характеристика фунгицида производного фенилпиррола, в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. Здравоохранение Кыргызстана 2023, №1, с. 54-58. doi.10.51350/zdravkg2023.1.2.7.54.58

Citation:

Safandeev V.V., Beloedova N.S., Poroshin M.A., Bogdanova A.V., Sinitzkaya T.A. Characterization of a phenylpyrrole derivative fungicide in an acute oral toxicology study in rats. Health care of Kyrgyzstan 2023, No.1, pp. 54-58. doi.10.51350/zdravkg2023.1.2.7.54.58

Резюме. *Введение.* Фунгициды, чья доля неуклонно растет, применяются в сельском хозяйстве для борьбы с грибковыми поражениями сельскохозяйственных растений. Однако, для большей эффективности, на практике они должны применяться с учетом агрофона пола. Производные фенилпиррола признаны высокоэффективными фунгицидами. При этом, фенилпирролы являются химическими производными пирролнитрина, вторичного метаболита, вырабатываемого некоторыми бактериями из триптофана. Фенилпирролы ингибируют все стадии развития грибов, прорастание спор, удлинение зародышевой трубки и рост мицелия.

Цель исследования - Характеристика производного фенилпиррола в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. Для достижения цели необходимо было определить параметры острой пероральной токсичности (LD50).

Материалы и методы. Тест-системой в остром эксперименте служили белые крысы-самцы. В остром эксперименте на крысах была испытана следующая доза (в пересчете на массу тела) фенилпиррола – 5000 мг/кг.

Результаты. В остром эксперименте при однократном пероральном введении исследуемого соединения в дозе 5000 мг/кг массы тела, у крыс отмечали окрашивание мочи, хвоста и шерстяного покрова в бурый цвет. Гибель животных при этом на всем сроке наблюдения не отмечали.

Выводы. На основании проведенных исследований и в соответствии с «Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности», установлено, что производное фенилпиррола по критерию острой пероральной токсичности относится к мало опасным соединениям (4 класс опасности): ЛД50 для крыс-самцов, перорально, составляет более 5000 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: пестициды, производное фенилпиррола, острая пероральная токсичность, LD50, фунгициды.

Characterization of a phenylpyrrole derivative fungicide in an acute oral toxicology study in rats

V.V. Safandeev, N.S. Beloedova, M.A. Poroshin, A.V. Bogdanova, T.A. Sinitskaya

Federal budgetary institution of science Federal Scientific Center for Hygiene named after A.I. F. F. Erisman "Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Mytishchi, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Fungicides, whose share is steadily growing, are used in agriculture to combat fungal infections of agricultural plants. However, for greater efficiency, in practice they should be applied taking into account the agrobacground of the floor. Phenylpyrrole derivatives are recognized as highly effective fungicides. At the same time, phenylpyrroles are chemical derivatives of pyrrolnitrin, a secondary metabolite produced by some bacteria from tryptophan. Phenylpyrroles inhibit all stages of fungal development, spore germination, germ tube elongation, and mycelium growth.

The purpose - Characterization of a phenylpyrrole derivative in an acute oral toxicology study in rats. To achieve the goal, it was necessary to determine the parameters of acute oral toxicity (LD50).

Materials and methods. Male white rats served as the test system in the acute experiment. In an acute experiment on rats, the following dose (in terms of body weight) of phenylpyrrole was tested - 5000 mg / kg.

Results. In an acute experiment with a single oral administration of the test compound at a dose of 5000 mg/kg of body weight, brown staining of urine, tail and coat was noted in rats. In this case, the death of animals was not noted during the entire period of observation.

Conclusions. Based on the studies carried out and in accordance with the "Hygienic Classification of Pesticides by Hazard", it was found that the phenylpyrrole derivative, according to the criterion of acute oral toxicity, belongs to low-hazard compounds (hazard class 4): LD50 for male rats, orally, is more than 5000 mg /kg of body weight.

Key words: pesticides, phenylpyrrole derivative, acute oral toxicity, LD50, fungicides.

Введение

Подбор новых фунгицидов требует оценки не только их эффективности, но и безопасности. Актуальность работы обусловлена вышеобозначенным положением, поскольку ряд действующих веществ, входящих в их состав потенциально способны на-

нести вред не только окружающей среде, но и здоровью человека.

В данной работе изучаемым продуктом являлся дженерик, который технически, по содержанию входящих в него примесей, не был эквивалентен продукту фирмы-оригинатора. Поэтому целью данного исследования явилась характеристика производного

фенилпиррола в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. Для достижения цели необходимо было определить параметры острой пероральной токсичности (LD50).

Материалы и методы

В качестве тест-системы были использованы животные – белые аутбрендные крысы-самцы (филиал питомника «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Животные после прибытия из питомника находились в помещении карантина вивария в течение 14 суток. После карантина животные в течение 5 суток были акклиматизированы к условиям содержания вивария.

Животных после прибытия из питомника содержали в соответствии с ГОСТ 33216-2014 [2]. Акклиматизация животных проходила в стандартных условиях вивария (температура 20-22°C, влажность 36-40%) с 12-часовым искусственным циклом «день/ночь» (600/1800) при неограниченном (*ad libitum*) доступе к воде и пище, согласно рекомендациям [4].

Все эксперименты проводили в промежутке времени с 12 ч до 16 ч. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с национальными и международными руководствами [8, 11] и положениями протокола, утвержденного комитетом по биоэтике Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФНЦГ им. Эрисмана Роспотребнадзора.

Все животные, согласно принятой методике, были промаркированы с помощью нетоксичного красителя, нанесенного на разные части тела животного (ID-метка).

В остром эксперименте использовали крыс-самцов ($n=12$) с массой тела 210-230 г на начало эксперимента. В подопытной группе была испытана доза производного фенилпиррола 5000 мг/кг массы тела.

Предварительно голодавшим не менее 2-х часов крысам внутрижелудочно, с помощью металлического зонда, вводили исследуемое соединение в 40%-ом растворе рафинированного растительного масла (без добавления Твин-80) в течение первых суток однократно.

Крысам контрольной группы вводили в корм растительное масло в объеме, эквивалентному получаемому подопытным крысам, но без добавления исследуемого соединения.

Проводили наблюдение за поведением, общим состоянием подопытных животных, окраской шерсти и кожных покровов, слизистых, а также фиксировали сроки гибели животных в течение 14 суток после однократного воздействия исследуемого соединения.

Для рандомизации и выравнивания групп жи-

вотных в настоящем исследовании были приручены, а затем оценены с помощью анализа поведения крысы в тесте «Открытое поле» (Columbus Instruments, США) и «Норковом тесте» (Columbus Instruments, США), снабженных автоматическими анализаторами (Opto-Varimex-5 Auto-Track, США).

В открытом поле оценивали такие параметры, как общую активность (вертикальная и горизонтальная в совокупности), длину пройденного пути (см) и время без движения (с). В норковом тесте оценивали норковый рефлекс и ориентировочную реакцию. Методы оценки и интерпретации, использованные в исследовании поведения, подробно описаны ранее в литературе [5].

С помощью СПП определяли способность центральной нервной системы суммировать подпороговые импульсы. Величину СПП, отражающую величину порога возбудимости, определяли по факту отдергивания задней лапы крысы от подведенного электрода при равномерном увеличении подаваемого электрического импульса (напряжения). За норму коэффициента вариации указанного показателя была принята величина 28-30% [6].

По окончании эксперимента была проведена эвтаназия выживших животных в CO₂-боксе с последующим макроскопическим исследованием внутренних органов.

Полученные количественные данные обрабатывали статистически с помощью F-теста для оценки однородности выборки. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для анализа статистики использовали ПО GraphPad Prism (Version 5.0, GraphPad Software, США) и Excel (Microsoft Corporation, 2019, США).

Количественные параметры в работе представлены в виде среднего значения (M) и статистической ошибки среднего арифметического (m). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$ [3].

Результаты исследования и их обсуждение

В остром эксперименте при однократном пероральном введении исследуемого соединения в дозе 5000 мг/кг массы тела и более, у крыс отмечали окрашивание мочи, хвоста и шерстяного покрова в бурый цвет. Гибель животных при этом на всем сроке наблюдения не отмечали. Обозначенные выше симптомы характерны для веществ, обладающих гепатотоксическим эффектом. Однако, в данном исследовании не проводились исследования уровней аланин- и аспаратаминотрансфераз, а также иных биосоединений, чтобы изучить патогенез симптомов.

В остром эксперименте было установлено, что ЛД50 производного фенилпиррола составила более 5000 мг/кг. Данная доза является свободно переносимой и согласуется с предыдущими исследованиями. Более высокие дозы не тестировались и являются перспективой для дальнейших исследований.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Выводы

На основании проведенных исследований и в соответствии с «Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности», установлено, что производное фенилпиррола по критерию острой пероральной токсичности относится к мало опасным соединениям (4 класс опасности): ЛД50 для крыс-самцов, перорально, составляет более 5000 мг/кг массы тела [1].

Список литературы:

1. Гигиеническая классификация пестицидов по степени опасности МР № 2001/26 от 16.04.2001г. – Доступ из справ.-правовой системы Гарант. – Текст: электронный.
2. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». – Доступ из справ.-правовой системы Гарант. – Текст: электронный.
3. Ноткин Е.Л. Статистика в гигиенических исследованиях. М. – 1965. – 272 с.
4. Сафандеев, В. В. Влияние ограниченного и неограниченного употребления корма на массу линейных и нелинейных животных / В. В. Сафандеев, М. В. Лопатина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2019. – № 7. – С. 71-75. – DOI 10.26155/vet.zoo.bio.201907011.
5. Современные подходы к оценке острой ингаляционной токсичности химических веществ в воздушной среде на примере производного гидроксикумарина / В.В. Сафандеев, Н.С. Белоедова, М.А. Порошин, Т.А. Синицкая // Медицина труда и экология человека. – 2022. – № 2(30). – С. 205-223. – DOI 10.24412/2411-3794-2022-10215. – EDN WONGDF.
6. Сперанский С.В. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Методические рекомендации, Новосибирск, 1975. 26 с.
7. Стамо П.Д., Кузнецова О.В. Защита и карантин растений. №2. 2012. С.5-8.
8. Directive 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the protection of animals used for scientific purposes, of 22 September 2010. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF> (дата обращения: 30.01.2022). – Текст: электронный.
9. Floss, H. G., Manni, P. E., Hamill, R. L., and Mabe, J. A. (1971). Further studies on the biosynthesis of pyrrolnitrin from tryptophan by *Pseudomonas*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 45, 781–787. doi: 10.1016/0006-291x(71)90485-2.
10. Leroch, M., Plesken, C., Weber, R. W., Kauff, F., Scalliet, G., and Hahn, M. (2013). Gray mold populations in german strawberry fields are resistant to multiple fungicides and dominated by a novel clade closely related to *Botrytis cinerea*. *Appl. Environ. Microbiol.* 79, 159–167. doi: 10.1128/AEM.02655-12.
11. OECD series on principles of Good Laboratory Practice and compliance monitoring, Number 1, ENV/MC/CHEM (98)17. "Principles on Good Laboratory Practice" – URL: [https://one.oecd.org/document/ENV/MC/CHEM\(98\)17/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/MC/CHEM(98)17/en/pdf) (дата обращения: 30.01.2022). – Текст: электронный.

References

1. Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger MP No. 2001/26 dated 16.04.2001.
2. GOST 33216-2014. Interstate standard. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of laboratory rodents and rabbits. – Access from the legal system Garant. – Text: electronic.
3. Notkin E.L. Statistics in hygiene research. M. – 1965. – 272 p.
4. Safandeev, V. V. Influence of limited and unlimited use of feed on the mass of linear and nonlinear animals / V. V. Safandeev, M. V. Lopatina // Veterinary science, zootechnics and biotechnology. – 2019. – № 7. – P. 71-75. – DOI 10.26155/vet.zoo.bio.201907011.
5. Modern approaches to the evaluation of acute inhalation toxicity of chemicals in the air environment (based on the hydroxycoumarin derivative) / Safandeev V.V., Beloedova N.S., Poroshin M.A., Sinitskaya T.A. // Occupational medicine and human ecology. 2022;2 (30):205-223.
6. Speransky S.V. Determination of the summation-threshold index (STP) for various forms of toxicological experiment. Guidelines, Novosibirsk, 1975. 26 p
7. Stamo P.D., Kuznetsova O.V. Protection and quarantine of plants. No. 2. 2012. P.5-8.

Авторы:

Сафандеев Виталий Васильевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделом ингаляционной токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-1677>

Белоедова Наталья Сергеевна, к.б.н., старший научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8090-1962>

Порошин Михаил Андреевич, младший научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9668-8361>

Богданова Анна Витальевна, младший научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3070-5901>

Синицкая Татьяна Алексеевна, Член-корреспондент РАН, д.м.н., Руководитель центра гигиенического нормирования химических веществ в воздушной среде и почве ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>

Authors:

Safandeev Vitaly Vasilyevich, Ph.D., Leading Researcher employee, head of department. Department of Inhalation Toxicology FBES «FSCH named after F.F. Erisman» of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-1677>

Beloyedova Natalia Sergeevna, Ph.D., Senior Researcher FBES «FSCH named after F.F. Erisman» of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8090-1962>

Poroshin Mikhail Andreevich, Junior Researcher FBES «FSCH named after F.F.Erisman» of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9668-8361>

Bogdanova Anna Vitalievna, Junior Researcher FBES «FSCH named after F.F. Erisman» of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3070-5901>

Sinitskaya Tatyana Alekseevna, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Head of the Center for Hygienic Regulation of Chemicals in the air and soil FBES «FSCH named after F.F. Erisman» of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>

Поступила в редакцию 17.02.2023
Принята к печати 10.03.2023

Received 17.02.2023
Accepted 10.03.2023