

УДК 615.099 – 615.91

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ОЦЕНКИ МУТАГЕННОСТИ ПЕСТИЦИДОВ

*В.Н. Ракитский, Ю.А. Ревазова,
Н.А. Илюшина*

ФБУН «Федеральный научный центр
гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
141014, Московская область, г. Мытищи,
Российская Федерация

Токсиколого-гигиеническая оценка риска здоровью населения в результате широкого применения пестицидов в качестве обязательной составной части включает анализ их мутагенной активности. Представлена стратегия оценки риска мутагенных воздействий пестицидов, основанная на их гигиенической классификации по критерию мутагенности. Обсуждаются изменения тактических подходов, произошедшие за последнее время. Предложен гармонизированный с международными требованиями комплекс методов оценки мутагенной активности пестицидов, основных метаболитов и компонентов их препаративных форм, позволяющий установить класс опасности по данному признаку вредности. Обсуждаются вопросы применения краткосрочных тестов для оценки мутагенности пестицидов-дженериков, определения потенциальной генотоксичности препаративных форм и прогноза канцерогенных свойств изучаемых веществ.

Ключевые слова: пестициды, дженерики, мутагенная активность, стратегия оценки.

Пестициды характеризуются рядом особенностей, включающих преднамеренность их внесения в окружающую среду и неизбежность циркуляции в ней, возможность контакта широких слоев населения с остаточными количествами пестицидов в продуктах питания, источниках водоснабжения и атмосферном воздухе. Кроме того, следует учитывать их высокую биологическую активность, направленную на уничтожение вредных живых объектов. Это требует жесткой регламентации при их применении для предотвращения неблагоприятного влияния пестицидов на здоровье населения. В связи с этим в большинстве стран мира пестициды подлежат обязательной государственной регистрации. Среди нежелательных активностей в токсикологической оценке особое место занимает потенциальная мутагенность действующих веществ пестицидов и компонентов их пре-

паративных форм. Мутагены могут действовать на соматические клетки, приводя к изменениям, которые проявляются в повышении общей заболеваемости, преждевременном старении и т.д., а также действовать на половые клетки, что сказывается на последующих поколениях. Имеется тесная этиологическая связь и корреляция мутагенности с канцерогенностью и тератогенностью. Именно поэтому анализ мутагенной активности пестицидов и их основных метаболитов является обязательной составной частью их токсикологической оценки, основой последующей оценки риска здоровью населения.

В настоящее время на территории Российской Федерации используется около 400 действующих веществ пестицидов и около 1000 их препаративных форм. Большая часть из них согласно современным международным и национальным требованиям прошла

Ракитский Валерий Николаевич (Rakitskii Valery Nikolaevich), академик РАН, профессор, и.о. директора ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им.Ф.Ф.Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация, pesticide@yandex.ru

Ревазова Юлия Анатольевна (Revazova Yulia Anatolevna), доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии ФБУН Федерального бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им.Ф.Ф.Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация, Revazova013@gmail.com

Илюшина Наталия Алексеевна (Ilyushina Natalia Alexeevna), кандидат биологических наук, заведующий отделом генетической токсикологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им.Ф.Ф.Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация, Ilyushina-na@mail.ru

полную токсикологическую оценку, включая определение потенциальной мутагенности, канцерогенности, эмбриотоксичности, тератогенности, аллергенности и т.д. [1]. Токсиколого-гигиеническая оценка таких препаратов строго регламентирована с учетом классов опасности (СанПиН 1.2.2584-10) [2]. Разработана и апробирована методология оценки риска пестицидов для населения, включая работников, находящихся с ними в непосредственном контакте, которая позволяет комплексно и дифференцированно оценивать результаты гигиенических, токсикологических и эпидемиологических исследований, а также управлять риском при помощи средней территориальной пестицидной нагрузки, допустимой суточной дозы и комплекса профилактических мероприятий [3]. Это в сущности и представляет собой стратегию оценки безопасности использования пестицидов в среде обитания человека.

Вышесказанное полностью относится и к пестицидам-мутагенам. Стратегия исключения мутагенов из среды обитания человека основана на гигиенической классификации пестицидов по критерию мутагенности. Так вещества, отнесенные к 1-му и 2-му классу опасности не разрешены к применению.

В нашей стране предложен и реализуется гармонизированный с международными требованиями комплекс методов оценки мутагенной активности пестицидов, основных метаболитов и компонентов их препаративных форм, позволяющий установить класс опасности по данному признаку вредности.

Тактика оценки мутагенности [4] за последние несколько десятилетий изменилась незначительно. Так, сохранен основной принцип выявления различных типов мутаций (генных, хромосомных и геномных), т.е. речь идет об использовании батареи методов или тест-систем. Частично изменились протоколы некоторых методов, что связано с накоплением и анализом результатов многочисленных генетических исследований, определении валидности получаемых результатов и более полной характеристики генетических объектов в вариантах *in vivo* и *in vitro*, в том числе, и с учетом особенностей метаболизма изучаемых веществ. В будущем следует ожидать внедрения в практику новых, более информативных методов выявления мутагенности и возможного изменения стандартизованных протоколов исследования.

В настоящее время в сферу применения пестицидов включается большое количество, так называемых, дженериков, т.е. воспроизведенных препаратов на основе действующих

веществ – аналогов, созданных после окончания срока действия патента (20 лет) для оригинатора. При этом могут быть применены различные, в том числе и новые, технологии получения. В случае эквивалентности технических продуктов-«дженериков» техническим продуктам-оригинаторам сведения по токсикологической характеристике действующих веществ таких препаратов приводятся фирмой-регистрантом на основании данных, опубликованных в открытой печати. Однако в ходе ряда санитарно-токсикологических исследований нескольких эквивалентных оригинатору технических продуктов одного действующего вещества, различающихся между собой по чистоте и количественному и качественному составу примесей, установлено, что они могут существенно отличаться по своему действию в опытах на животных. Причем, наблюдается прямая корреляция эффектов с чистотой действующего вещества и составом примесей) [5,6]. Поэтому необходимо проведение санитарно-токсикологических исследований «дженериков», в том числе и оценки мутагенности с использованием основных краткосрочных методов.

Основные методы включают: оценку индукции генных мутаций на микроорганизмах (тест Эймса, салмонелла/микросомы); анализ индукции микроядер (микроядерный тест) или аббераций хромосом в клетках костного мозга млекопитающих *in vivo*, анализ ДНК-повреждений в соматических клетках млекопитающих *in vivo* [7,8].

В ряде случаев используют дополнительные методы оценки мутагенности. Так, это представляется необходимым при наличии информации о мутагенной активности структурных аналогов в тестах, не отнесенных к основным; органной специфичности действия вещества; специфической активности вещества (сильный бактериостатический эффект, сильное угнетение деления клеток кроветворной системы и т.д.), ограничивающей использование основных тестов.

К дополнительным методам следует отнести оценку хромосомных аббераций и микроядер, а также повреждений ДНК в клетках млекопитающих и человека *in vitro*. Цитогенетическое исследование хромосомных аббераций в лимфоцитах и клетках буккального эпителия человека может быть использовано при проведении эпидемиологических исследований или в процессе изучения условий применения пестицида в сельском хозяйстве у тех специалистов, которые непосредственно осуществляют эти работы.

Препаративные формы включают в свой

состав вспомогательные вещества (растворители, эмульгаторы и пр.), которые могут модифицировать как токсикологические характеристики действующего вещества, так и его потенциальную мутагенность. Из этого следует, что краткосрочные тесты оценки суммарной мутагенной активности могут и должны быть использованы для оценки потенциальной генотоксичности препаративных форм.

Наконец, крайне важным представляется использование методов оценки мутагенности для прогноза канцерогенных свойств изучаемых веществ. Хорошо известно, что канцерогены могут быть генотоксичными (роль мутационных событий на этапе инициации опухолевого процесса) и негенотоксичными (промотирующая составляющая канцерогенеза и эпигенетические влияния). Негенотоксические канцерогены или их метаболиты напрямую не реагируют с ДНК и положительный ответ на генотоксичность дают, как правило, в одном или нескольких тестах *in vitro*. Механизм их действия сводится к промоции спонтанной инициации, цитотоксичности со стойкой клеточной пролиферацией, оксидативному стрессу с образованием молекул активного кислорода, торможению апоптоза и др. Однако целый ряд таких эффектов можно наблюдать и в экспериментах по выявлению мутагенности [9,10]. Таким образом, прогностичность мутагенных тестов для канцерогенеза несомненна.

Результаты оценки мутагенной активности используются для установления класса опасности по мутагенному эффекту согласно гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов по степени опасности (СанПиН 1.2.2584-10) [2] и для разработки гигиенических нормативов содержания пестицидов в объектах окружающей среды с учетом мутагенности для обеспечения их безопасности [11]. Понятно, что используемые методы требуют специальной квалифицированной подготовки и должны проводиться опытными сотрудниками, прошедшими специальное обучение в области генетических исследований.

Установление классов опасности необходимо не только для регистрации пестицидов на сроки от 2 – до 10 лет, с разрешением их применения в соответствующих дозах и концентрациях для определенных сельскохозяйственных культур, но и для установления правил (регламентов) применения, условий транспортировки, таможенных отношений, мер оказания медицинской помощи при отравлениях и пр.

Таким образом, систематическая проверка потенциальной мутагенности (генотоксичности) пестицидов (действующих веществ и препаративных форм) и их строгая токсиколого-гигиеническая регламентация позволят снизить нагрузку опасными веществами среды обитания человека, способствуя тем самым сохранению здоровья населения страны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ракитский В. Н. ред. Токсиколого-гигиеническая характеристика пестицидов и первая помощь при отравлении. Вып.1. М. Агрорус, 2011.
2. Санитарные правила и нормативы СанПиН 1.2.2584-10 «Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов», 2010 г.
3. Potapov A.I., Rakitskii V.N. Pesticide risk assessment for humans. In: International congress on Environmental Health., Hanover, Oct 1-4; 2000, Hanover, Germany, 2000.

4. Ревазова Ю. А. Генотоксическое действие ксенобиотиков. В кн.: Курляндский Б. А., Филов В. А., ред. Общая токсикология, гл. М.: Медицина; 2002: 385-406.
5. Ракитский В. Н., Чхвиркия Е. Г., Епишина Т.М. Сравнительное биологическое действие двух технических продуктов одного действующего вещества – производного бензотиазинонов. В кн.: Научные труды «Современные проблемы гигиены и эпидемиологии и пути их решения», вып. 20, Воронеж: Истоки; 2008: 19-
6. Чхвиркия Е. Г., Епишина Т. М. Санитарно-токсикологические

исследования действующего вещества, производного сульфонилмочевин. В кн.: Материалы научно-практических конгрессов V Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России», раздел «Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Российской Федерации», 16-19 сентября 20М.; 2009, т.1: 79-80.

7. Руководство З 1.2.3156-Оценка токсичности и опасности вещества и их смесей для здоровья человека. М., Роспотребнадзор, 2014.
8. Жанатаев А. К., Никитина В. А., Воронина Е. С., Дурнев А. Д. Методические аспекты оценки ДНК-повреждений

методом ДНК-комет. Прикладная токсикология, 2011; 2(4): 28-37.

9. Ракитский В. Н., Турусов В. С. Мутагенная и канцерогенная активность химических соединений. Вестник РАМН. 2005; 3: 7-9.
10. Турусов В. С., Ракитский В. Н., Ревазова Ю. А. Еще раз о проблеме порога в химическом канцерогенезе. Вопросы онкологии. 1998; 44(4): 468-477.
11. Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень). Гигиенические нормативы ГН 1.2.3111-М., 2014.

REFERENCES:

1. Rakitskii V.N. ed. Toxicological and hygienic characteristics of pesticides and first aid for poisoning. Вып.1. M. Arpocus, 2011 (in Russian).
2. Sanitary Norms and Regulations, SanPiN 1.2.2584-10 "Hygienic requirements for safety of processes of testing, storage, transportation, implementation, use, disposal, and utilization of pesticides and agrochemicals", 2010 (in Russian).
3. Potapov A.I., Rakitskii V.N. Pesticide risk assessment for humans. In: International congress on Environmental Health., Hanover, Oct 1-4; 2000, Hanover, Germany, 2000.

4. Revazova Yu.A. Genotoxic effects of xenobiotics In.: Kurlyandskiy B.A., Filov V.A., eds. General toxicology, Ch. Moscow: Medicine; 2002: 385-406 (in Russian).
5. Rakitskii V.N., Chhvirkiya E.G., Epishina T.M. Comparative biological effects of two technical products of the same active substance – benzotiazinone derivative. In: Scientific papers "Modern Problems of Hygiene and Epidemiology and solutions", vol. 20, Voronezh: Istoki; 2008: 19-21 (in Russian).
6. Chhvirkiya E.G., Epishina T.M. Sanitary and toxicological studies of the active ingredient, sulfonylurea

derivative. In: Proceedings of the Congress of V National Forum "Health of the Nation – the basis of Russia's prosperity", Section "Sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation", September 16-19 20Moscow; 2009, vol. 1: 79-80 (in Russian).

7. Guideline R 1.2.3156-Evaluation of toxic and hazardous substances and their mixtures for human health. M., Rospotrebнадзор, 2014 (in Russian).
8. Zhannataev A.K., Nikitina V.A., Voronina E.S., Durnev A.D. Methodical aspects of DNA damage assessment by comet assay. Prikladnaya toksikologiya,

2011; 2(4): 28-37 (in Russian).

9. Rakitskii V.N., Turusov V.S. Mutagenic and carcinogenic activity of chemical compounds. Vestnik RAMN. 2005; 3: 7-9 (in Russian).
10. Turusov V.S., Rakitskii V.N., Revazova Yu.A. Once more on the threshold issue in chemical carcinogenesis. Voprosy onkologii. 1998; 44(4): 468-477 (in Russian).
11. Hygienic standards for pesticides in the environment (the list). Hygienic standards GN 1.2.3111-Moscow, 2014 (in Russian).

V.N. Rakitskii, Yu.A. Revazova, N.A. Ilyushina

STRATEGY AND TACTICS OF THE PESTICIDE MUTAGENECITY ASSESSMENT

The Federal Budgetary Science Institution «F.F. Erisman Federal Scientific Centre of Hygiene», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights and Human Well-being (Rospotrebnadzor), 141014 Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

Toxicological and hygienic risk assessment of pesticides widespread use to human health includes the analysis of their mutagenic activity as a compulsory part. A risk assessment strategy of pesticides mutagenic impacts based on their hygiene classification by mutagenicity criterion is presented. Changes in tactical approaches having occurred recently are considered. A set of methods harmonized with international requirements for assessment of mutagenic activity of pesticides, main metabolites and components of their preparative forms is recommended. It allows to determine a hazard class by a given harmful index. Issues are considered in respect to the usage of short-time testing for assessment of generic pesticides mutagenicity, determination of preparative forms potential genotoxicity and forecasting carcinogenic properties of substances under consideration.

Keywords: *pesticide, generics, mutagenic activity, assessment strategy.*