

# ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА МЕХАНІЗМІВ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН І ЛЮДИНИ НОВОГО ІНСЕКТИЦИДУ СПІРОМЕЗІФЕНУ

**Антоненко А.М.**

*кандидат медичних наук, доцент*

*доцент кафедри гігієни та екології № 1*

*Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*

Встановлено, що основними органами-мішенями в субхронічних і хронічних дослідах на гризунах були наднирники і печінка, додатковими – матка, кристалик. Показано, що спіромезифен, як представник хімічного класу похідних тетрамової і тетронової кислот поєднує у собі два механізми дії: індукцію мікосомальних ферментів печінки та пригнічення 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази. Хоча обидва ефекти менш виражені, ніж у відповідних фунгіцидів і гербіцидів.

*Ключові слова: інсектицид, спіромезифен, токсикодинаміка, механізм дії.*

Установлено, что основными органами-мишенями в субхронических и хронических опытах на грызунах были надпочечники и печень, дополнительными - матка, хрусталик. Показано, что спиромезифен, как представитель химического класса производных тетрамовой и тетроновой кислот сочетает в себе два механизма действия: индукцию микросомальных ферментов печени и угнетение 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы. Хотя оба эффекты менее выражены, чем у соответствующих фунгицидов и гербицидов.

*Ключевые слова: инсектицид, спиромезифен, токсикодинамика, механизм действия.*

It was established that the main target organs in subchronic and chronic rodent experiments were the adrenal glands and the liver, the additional - the uterus, lens. It is shown that spiromesifen, as a representative of a chemical class of derivatives of

tetramic and tetronic acids, combines two mechanisms of action: induction of microsomal liver enzymes and inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Although both effects are less pronounced than the corresponding fungicides and herbicides.

*Key words: insecticide, spiromesifen, toxicodynamics, mode of action.*

**Вступ.** Похідні тетрамової і тетронової кислот – хімічний клас інсектицидів з новим механізмом дії на шкочочинних комах: пригнічення синтезу ліпідів [1, 2]. В Україні і світі зареєстровані і широко використовують препарати на основі трьох представників даного класу: спіромезифену, спіродиклофену і спіротетрамату [3, 4]. Препарати ефективні проти білокрилки, кліщів, у тому числі трав'яного кліща, на огірках, кабачках, перці, помідорах, баклажанах, динях, полуницях, декоративних рослинах, включаючи троянди, гвоздики [5].

За своєю токсичністю та небезпечністю при потраплянні в організм людини інсектициди посідають перше місце [5]. Крім того, вони мають специфічний таргетний вплив на нервову систему [5].

**Метою роботи** було вивчення особливостей токсикодинаміки та механізмів дії на організм теплокровних тварин і людини нового інсектициду спіромезифену.

**Матеріали та методи.** В роботі наведено оцінку токсикодинаміки та механізмів дії на організм теплокровних тварин і людини нового інсектициду спіромезифену на підставі експертно-аналітичного вивчення даних літературних джерел та інтернет-сайтів [6, 7-9].

Основні фізико-хімічні властивості та параметри токсикометрії спіромезифену наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності спіромезифену для теплокровних лабораторних тварин та людини здійснено згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [10].

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості спіромезифену [6, 7-9]

Показник	Значення
Емпірична формула	$C_{23}H_{30}O_4$
Відносна молекулярна маса	370,48
Тиск пари, мПа	до $7 \times 10^{-3}$ мПа при 25 °С
Розчинність у воді, мг/дм <sup>3</sup>	0,13 (при 20 °С)
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм <sup>3</sup>	гептан – 23, ацетон, ксилол, етилацетат – 250
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log K <sub>o/w</sub> )	4,55
Температура плавлення, °С	98 °С
LD <sub>50</sub> при пероральному надходженні, мг/кг (щури)	>2000
LD <sub>50</sub> при перкутанному надходженні, мг/кг (щури)	>2000
LK <sub>50</sub> при інгаляційному надходженні, мг/л (щури)	>4,87
Допустима добова доза, мг/кг	0,03

Примітка. LD<sub>50</sub> – середньосмертельна доза, LK<sub>50</sub> – середньосмертельна концентрація.

**Результати досліджень.** За результатами аналізу та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [6, 7-9] встановлено, що в гострих експериментах спіромезифен проявив себе як малотоксична речовина. При цьому не було випадків загибелі тварин, патології при некропсії не виявлено. Також речовина токсична при інгаляційному впливі, не володіє подразнюючими властивостями при нанесенні на шкіру і слизові оболонки; володіє алергенними властивостями.

Фармакокінетика речовини характеризується швидкою абсорбцією і виведенням його з плазми щурів. Переважно виведення здійснюється з фекаліями (55-60%), ще 40% виводиться з сечею, загальний рівень абсорбції склав 48% [7-9]. Акумуляцію вихідної речовини і її метаболітів можна виключити. Швидкість метаболізму спіромезифену помірна. У всіх групах були знайдені ідентичні метаболіти в сечі, калі и жовчі. В субхронічних і хронічних експериментах встановлено, що прояви загальної токсичності були тільки при введенні високих концентрацій речовини [7-9].

На підставі результатів коротко- і довгострокових експериментів [7-9] було встановлено біологічний механізм дії спіромезифену. Більше у мишей, а також у щурів, були знижені рівні холестерину в плазмі крові (один з найбільш чутливих показників). При відсутності інших проявів (гістологічних відхилень в печінці і надниркових залозах), ізольоване зниження холестерину оцінено як функціональна фармакологічна зміна, а не пошкоджуючий токсикологічний ефект.

У мишей і при високих дозах у щурів зниження холестерину в крові супроводжувалося проявами, що свідчать про виснаження холестеринових резервів наднирників (еозинофілія фасцикулярної зони, зниження цероїдного депо і ін.) [7-9]. Наступною зміною з кореляцією було зниження тригліцеридів плазми крові і зменшення перипортального накопичення жиру в печінці у щурів [7-9]. Тільки при максимальних дозах у мишей в субхронічних експериментах було виявлено гіпертрофію фасцикулярних зони наднирників, як компенсаторний прояв [7-9]. При менших концентраціях виснаження запасів холестерину було компенсовано за рахунок його синтезу *de novo*. В експериментах з відновними періодами (4 тижні) було виявлено оборотність відхилень в надниркових залозах, що свідчить про відсутність у спіромезифену потенціалу впливати на ендокринні органи [7-9].

Ще одним органом-мішенню була печінка у мишей і щурів. Особливо в короткострокових дослідах, першим ефектом у щурів був вплив на ферменти печінки з їх активацією в високих концентраціях (порогових), що призводило до вторинних змін ще в одному (вторинному) органі-мішені щурів – щитоподібній залозі [7-9]. Проявами впливу на цей орган були: зниження рівнів тироксину і трийодтироніну, підвищення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), фоллікулярноклітинна гіпертрофія щитоподібної залози і/або патологія колоїду [7-9]. Виявлена активація щитоподібної залози була результатом підвищення рівня секреції ТТГ, як компенсаторної відповіді на виведення тиреоїдних гормонів (активація метаболізму в печінці). Цей вторинний епігеномний механізм практично не є релевантним для людини. Більш того, відомо, що

організм людини значно менш чутливий до даного механізму, ніж організм щурів [10-11].

Зміни показників червоної і білої крові, виявлені в субхронічних експериментах на гризунах, були повністю (збільшення кількості жирових клітин), більшою мірою (зменшення маси, лімфоїдна атрофія, зниження накопичення сидерину в червоній пульпі, підвищення гемопоезу) або частково (гематологічні показники) оборотні у відновному періоді [7-9].

Зміни тонкого кишечника були виявлені тільки в короткострокових дослідах на щурах в максимальних дозах і повністю оборотні за відновлювальний період [7-9].

Ще одним органом-мішенню у щурів можна вважати кришталик. Виявлені у самців вікові дегенеративні зміни (помутніння задньої капсули) в хронічних експериментах при максимальних концентраціях [7-9] були визнані симптомами прискороного старіння, а не специфічним окулотоксичним ефектом. Це підтверджує відсутність будь-яких змін очей в субхронічних дослідах і дослідженнях з вивчення нейротоксичності в набагато більш високих концентраціях речовини [7-9].

У хронічних дослідах органом-мішенню була ще й матка. Зміни були виявлені тільки при високих дозах і включали збільшення окружності, вагінальні кровотечі, рідину в матці, її дилатацію, збільшення маси, ендометріальне запалення [7-9]. Оскільки ніяких перед- і неопластичних змін в матці і яєчниках, маткових трубах, шийці матки, піхві і молочних залозах не було, релевантність впливу цих слабо виражених відхилень на репродуктивну функцію не підтверджена [7-9]. Це підтверджують результати експериментів з вивчення репродуктивної та ембріотоксичності на щурах і кроликах [7-9].

Токсикологічний профіль собак частково відрізнявся від такого для гризунів. Основним відхиленням була індукція ферментів печінки, що супроводжується відповідною зміною маси органу та гістологічними відхиленнями [7-9]. Ефект оцінений як результат адаптаційного навантаження. Також у тварин виникали відповідні зміни в щитоподібній залозі, які вже описані

вище для гризунів. Ще одним органом-мішенню у собак були наднирники зі змінами тільки при максимальних концентраціях [7-9].

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що спіромезифен проявляє два типи впливу на організм теплокровних тварин і людини: індукує мікросомальні ферменти печінки за фенобарбіталовим типом, як фунгіциди-піразолкарбоксаміди [12] та пригнічує фермент 4-гідроксипіруватдіоксиеназу, як гербіциди оксазоли-трикетони [13, 14] (рис. 1).

### **Висновки:**

1. Встановлено, що основними органами-мішенями в субхронічних і хронічних дослідах на гризунах були наднирники і печінка, додатковими – матка, кришталик. У собак органом-мішенню біла тільки печінка, що обумовлено, як і у людини, їх меншою чутливістю до дії спіромезифену.

2. Показано, що спіромезифен, як представник хімічного класу похідних тетрамової і тетронової кислот поєднує у собі два механізми дії: індукцію мікросомальних ферментів печінки та пригнічення 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази. Хоча обидва ефекти менш виражені, ніж у відповідних фунгіцидів і гербіцидів.

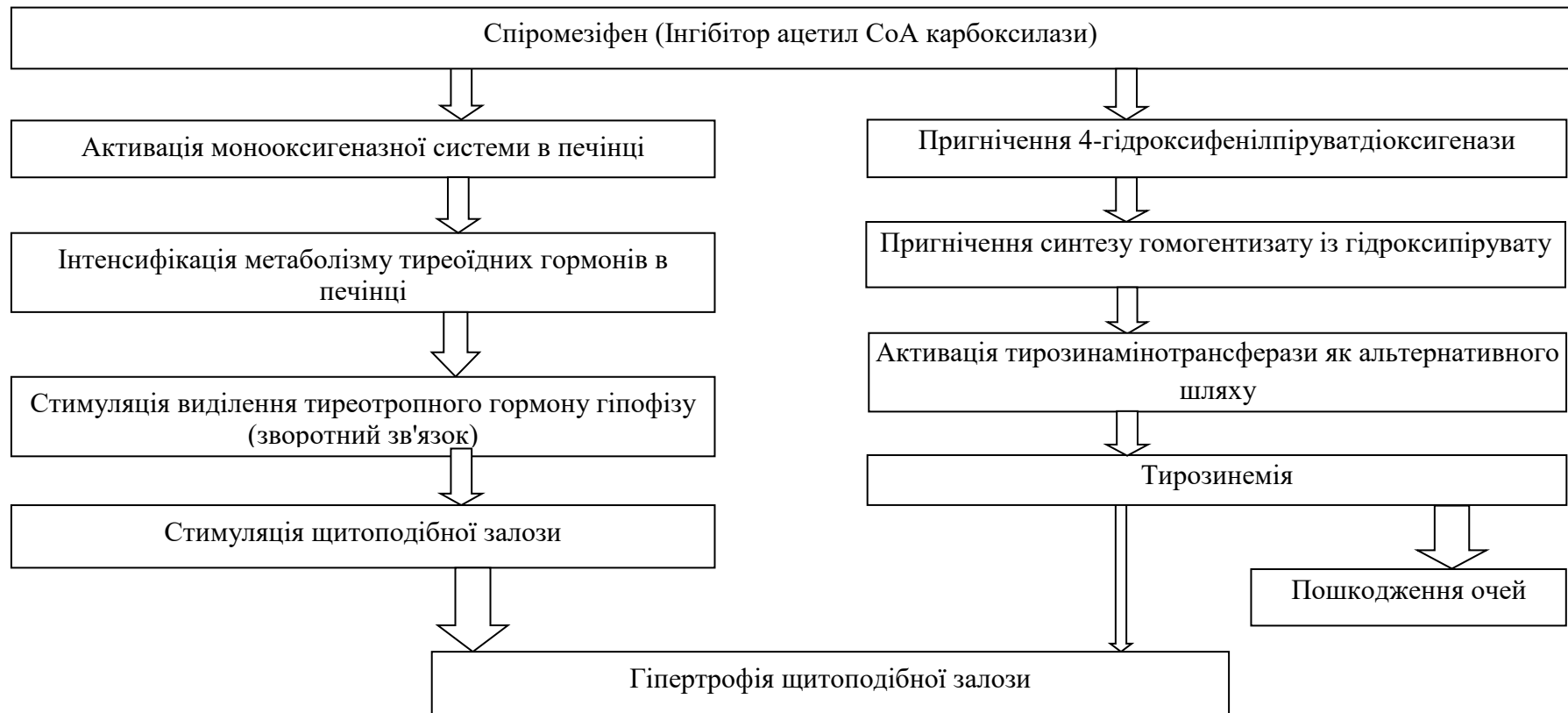


Рис. 1. – Механізми дії спіромезифену на організм теплокровних тварин і людини

## Література

1. Mode of action of insecticide. IRAC classification on mode of action 2014. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.irac.info>. – Назва з екрану.
2. Bretschneider T. Spirodiclofen and Spiromesifen – novel acaricidal and insecticidal tetronic acid derivatives with a new mode of action / T. Bretschneider, Benet-Buchholz J., Fischer R., Nauen R. // Crop Protection Research. – 2003. – № 11. – P. 697–701.
3. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. – Офіційне видання. – Київ: Юніверст Медіа, 2018. – 1036 с.
4. EU – Pesticides database: Maximum Residue Levels. – Електронні дані. – Режим доступу: [http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max\\_residue\\_levels/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/index_en.htm). – Назва з екрану.
5. Spiromesifen: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Електронні дані. – Режим доступу: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/598.htm>. – Назва з екрану.
6. Коршун М.М. Токсикологічна оцінка інсекто-акарициду Масай, с.п. та гігієнічне нормування його діючої речовини тебуфенпіраду в повітряному середовищі / М.М. Коршун, В.М. Семененко // Гігієна населених місць. – 2011. – № 58. – С. 47– 53.
7. [European Food Safety Authority](https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1071): Exposure to pesticides data for residents and bystanders, and for environmental risk assessment. – Електронні дані. – Режим доступу: <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1071>. – Назва з екрану.
8. Spiromesifen. EPA: Pesticide Fact Sheet. – Електронні дані. – Режим доступу: [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/reg\\_actions/registration/fs\\_PC-124871\\_11-Aug-05.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-124871_11-Aug-05.pdf). – Назва з екрану.
9. Spiromesifen: FAO. – Електронні дані. – Режим доступу: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation2016/SPIROMESIFEN.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation2016/SPIROMESIFEN.pdf). – Назва з екрану.



10. Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk / Holsapple M.P., [Pitot](#) H.C., [Cohen](#) S.H. [et al.] // Toxicological Sciences. – 2006. – № 89 (1). – P. 51–56.

11. Knerr S. Carcinogenicity of nondioxinlike compounds / S. Knerr, D. Schrenk // Crit. Rev. Toxicol. – 2006. – № 36. – P. 663–694.

12. Антоненко А.М. Особливості механізму дії інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини / А.М. Антоненко, М.М. Коршун, Д.С. Мілохов // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2015. – № 4 (72). – С. 23–29.

13. Антоненко А.М. Особливості механізму дії гербіцидів класу інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази на організм теплокровних тварин та людини / А.М. Антоненко, М.М. Коршун, Д.С. Мілохов // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – № 3/4. – С. 49–57.

14. Antonenko A.M. Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homoterm animals and humans. Antonenko A.M., Bлагаia A.V., Vavrinevych O.P. et al.] // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. – 2015. – Vol. 9. – № 2. – P. 148–153.