

*С.Т. Омельчук, д.м.н., О.М. Коршун, В.Г. Бардов, чл.-кор.
АМН України, М.М. Коршун, д.м.н., Л.М. Сасінович, д.м.н.*

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА НОВИХ ФУНГІЦИДІВ З КЛАСУ СТРОБІЛУРИНІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ЯБЛУНЕВИХ САДАХ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

В Україні серед шкочочинних хвороб яблуні найпоширенішими є парша та борошніста роса, втрати врожаю від яких становлять від 30–40 до 70–90 % [1]. Основними фунгіцидами для боротьби з цими хворобами у 80–90-х роках минулого століття були препарати триазолової групи. Але їх тривале застосування спричинило розвиток резистентності збудників хвороб до цих фунгіцидів. Для запобігання розвитку стійкості патогена в системі захисту садів передбачено чергувати фунгіциди різних класів з різними механізмами дії [1], зокрема триазолі, які чинять системну дію, з стробілуринами — фунгіцидами нового покоління з мезосистемним (квазісистемним) механізмом дії [2]. До останніх належать трифлуксистробін — діюча речовина препарату Флінт 50, в.г. (попередня назва Зато 50, в.г.) та крезоксим-метил — діюча речовина препарату Стробі, в.г. Трифлуксистробін та крезоксим-метил є синтетичними аналогами стробілурина — речовини, яка виділена з культури грибу *Strobilurus tenacellus* та чинить сильну фунгітоксичну дію [3]. Стробілурина — контактні фунгіциди з тривалим захисним ефектом, пригнічують мітохондріальне дихання патогену, блокуючи перехід електронів в цитохромах b і c. На відміну від триазолів стробілуринами властива трансламінарна квазісистемна дія, механізм якої полягає у високій контактній активності на обробленій поверхні рослини з одночасним поглинанням його восковим шаром листя чи плодів, проникненням всередину та надходженням до протилежної необробленої поверхні

внаслідок газової дифузії при відсутності циркуляції в рослині з клітинним соком [2].

Застосування стробілуринів забезпечує високий захисний ефект [4, 5], особливо при використанні у ранні стадії розвитку інфекції, внаслідок гальмування проростання спор і конідій, первинного росту міцелію та попередження спорування [3]. Перевагою стробілуринів є висока ефективність при низьких температурах (нижчих за 5°C) та випадінні великої кількості опадів [6]. Так, при застосуванні препарату Флінт 50, в.г. на час збору врожаю ураження паршею яблук становило 7% проти 91% в контролі та 51% при використанні фунгіциду-еталону Скор, діюча речовина якого (дифеноконазол) належить до триазолів [2]. При застосуванні препарату Стробі, в.г. на час збору врожаю ураження паршею яблук становило залежно від сорту 3,6–9% проти 48–91% в контролі та 18–51% при використанні фунгіциду Скор [7, 8].

Широке впровадження препаратів Флінт 50, в.г. та Стробі, в.г. в систему хімічного захисту садів в Україні потребувало їх всебічної токсиколого-гігієнічної оцінки, наукового обґрунтування гігієнічних нормативів, розробки методів аналітичного визначення їх діючих речовин в об'єктах довкілля та продуктах харчування, розробки регламентів та інструкцій з безпечного застосування в умовах агропромислового комплексу та особистих господарств.

Метою даної роботи була оцінка небезпечності для людини та біоценозів сучасних фунгіцидів з класу

стробілуринів на основі трифлуксистробіну (Флінт 50, в.г.) та крезоксим-метилу (Стробі, в.г.).

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження були сучасні фунгіциди (табл. 1), дозволені до використання в Україні для захисту яблуневих садів [9]. Порівняльну токсикологічну оцінку препаратів та їх діючих речовин проводили за даними літературних джерел, інформацією в Інтернет-файлах та матеріалами досьє фірм-виробників. Оцінку небезпечності досліджуваних інсектицидів для людини проводили згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів [10]; оцінку потенційного ризику для екосистем та біоценозів — за методикою, запропонованою [11], з використанням власних результатів вивчення персистентності трифлуксистробіну та крезоксим-метилу в ґрунтах різних агроecологічних районів України.

Натурні дослідження проведені в різних ґрунтово-кліматичних умовах: Львівській та Київській (Полісся), Донецькій (Степова зона), Одеській області та АР Крим (Сухостепова зона) протягом 2 вегетаційних сезонів. Обробку садів препаратом Флінт 50, в.г. в нормі витрат 0,15 кг/га (75 г/га за діючою речовиною) та препаратом Стробі, в.г. в нормі витрат 0,2 кг/га (100 г/га за діючою речовиною) здійснювали чотириразово за допомогою вентиляторного обприскувача ОПВ-2000.

Відбір проб ґрунту здійснювали в динаміці впродовж вегетаційного сезону до збору врожаю у відповідності до [12]. Визначення трифлуксистробіну та крезоксим-метилу у ґрунті проводили методом газорідинної хроматографії (ГРХ) з використанням електроннозахватного детектору [13, 14]. Статистичну обробку результатів проводили згідно [15].

Результати та їх обговорення

Стробілурина трифлуксистробін і крезоксим-метил та препарати на їх основі Флінт 50, в.г. і Стробі, в.г. за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності (табл. 2) є малотоксичними і можуть бути віднесені до IV класу небезпечності згідно з чинною гігієнічною класифікацією пестицидів [10]. При їх надходженні в організм шурів у до-

Таблиця 1

Загальна інформація про досліджувані препарати та їх діючі речовини

Назва препарату, фірма, країна	Норма витрати, кратність обробок	Діюча речовина, її вміст у препараті, назва за ІЮПАК	Хімічна формула
Флінт 50, в.г. "Байер Кроп Саєнс", Німеччина	0,15 кг/га триразово	Трифлуксисробін, 500 г/кг метил(Е)-метоксііміно- {(Е)-α- [1-(α,α,α- трифтор-м- толіл)етиліденаміно- окси]-о-толіл} ацетат	
Стробі, в.г. "БАСФ АГ", Німеччина	0,2 кг/га триразово	Крезоксим-метил, 500 г/кг метил(Е)-метоксііміно [α-(о-толілокси)- о-толіл] ацетат	

Таблиця 2

Показники первинної токсикологічної оцінки досліджуваних препаратів та їх діючих речовин за [16–20]

Назва речовини або препарату	Показники первинної токсикологічної оцінки						Клас небезпечності
	ЛД ₅₀ per os, мг/кг	ЛД ₅₀ на шкіру, мг/кг	ЛК ₅₀ , мг/м ³	Подразнююча дія		Сенсибілізуюча дія	
				шкіра	слизові оболонки очей		
Трифлуксисробін	>5000 (щури) >5000 (миші)	>2000 (щури) >2000 (кролі)	>4650	слабка	слабка	помірна** відсутня*	III
	IV	IV	III	III	III	II–III	
Флінт 50, в.г.	>2000 (щури)	>2000		відсутня	слабка	слабка** відсутня*	III
	IV	IV		IV	III	III	
Крезоксим-метил	>5000 (щури) >5000 (миші)	>2000	>5600	відсутня	відсутня	відсутня**	III
	IV	IV	III	IV	IV	IV	
Стробі, в.г.	>5000 (щури)	>2000	>5700	слабка	слабка	відсутня*	III
	IV	IV	III	III	III	IV	

Примітки:

- В дужках наведено вид тварин. Інгаляційну та перкутанну токсичність вивчали на щурах, подразнюючу дію — на кролях, сенсибілізуючу — на мурчаках;
- Для кожної речовини у першій строчці наведено значення показника, у другій — клас небезпечності за цим показником;
- * — в тесті Бюхлера; ** — в максимізаційному тесті Магнуссона та Клігмана.

зах, наведених у табл. 2, випадків загибелі, зовнішніх ознак отруєння та патологічних змін при автопсії не спостерігали.

При гострому (впродовж 4 годин) інгаляційному надходженні обох діючих речовин та препарату

Стробі, в.г. в організм білих щурів у максимальних концентраціях (4650 мг/м³ трифлуксисробіну, 5600 мг/м³ крезоксим-метилу та 5700 мг/м³ препарату Стробі, в.г.) та спостереженні в наступні 14 днів випадків загибелі тварин не відмічали.

В перші години після затруєння крезоксим-метил викликав тахіпное, атаксію, порушення ходи, забарвлені виділення з носа. Симптоми інтоксикації зникали впродовж першої доби. Трифлуксисробін та Флінт 50, в.г. лише у деяких тварин

спричиняли тахіпное. При дії усіх трьох речовин патологічних змін внутрішніх органів не спостерігали. Зазначене свідчить, що обидва стробілурини та препарати на їх основі при інгалаційному надходженні є помірно небезпечними і можуть бути віднесені до III класу небезпечності.

Досліджувані речовини не подразнюють або слабо подразнюють шкіру та чинять слабку подразнюючу дію на слизові оболонки очей кролів. Сенсibilізуючі властивості при вивченні за методом Бюхлера не виявлені. В той же час в максимізаційному тесті за Магнусоном і Клігманом трифлорксистробін проявив помірну, а препарат на його основі Флінт 50, в.г. — слабку алергенну активність.

Таким чином, відповідно до наведених у табл. 2 параметрів гострої токсичності та характеристики подразнюючої та сенсibilізуючої дії трифлорксистробін, крезоксим-метил та препарати на їх основі можна віднести до помірно небезпечних пестицидів (III клас) за лімітуючим показником — інгалаційною токсичністю для усіх досліджуваних речовин та алергенною дією для трифлорксистробіну і препарату Флінт 50, в.г.

Токсикокінетику та метаболізм стробілуринів досліджено на щурах, козах і курках при пероральному надходженні у високих та низьких дозах [16–20]. Встановлено, що обидві речовини помірно абсорбуються (від 25% до 60 % введеної дози) у шлунково-кишковому тракті, швидко розподіляються та виводяться з організму переважно з фекаліями. Залежно від введеної дози виведення крезоксим-метилу з фекаліями становило 66–81 %, причому переважно з жовчю (35–43 %), а з сечею лише 9–33 % [19]. При надходженні в організм в малих дозах обидві речовини повністю піддаються біотрансформації з утворенням більш ніж 30 метаболітів кожна. При надходженні у великих дозах від третини до половини введеної кількості трифлорксистробіну виділяється в незмінному вигляді.

Шляхи метаболізму трифлорксистробіну в організмі щурів, кіз та курок ідентичні та включають гідроліз метилового ефіру до відповідної кислоти, О-деметилування метоксидієвної групи до гідроксидієвної, окислення метилової

ланки до первинного спирту з подальшим окисленням до відповідної карбонової кислоти [17]. Метаболізм крезоксим-метилу включає гідроліз ефірних зв'язків, гідроксильовання в пара-положенні фенольного кільця, гідроксильовання арилметилової групи з подальшим окисленням до відповідної карбонової кислоти та кон'югацією гідроксильної групи з глюкуронатом або сульфатом [18].

Обидва досліджувані стробілурини в субхронічних та хронічних експериментах незалежно від виду теплокровних тварин чинили політропну дію з переважним ушкодженням печінки та, в меншій мірі, нирок [16–20].

Так, трифлорксистробін при надходженні в організм щурів з кормом впродовж 28 днів у високих концентраціях (4000 та 12000 ppm) призводив до зменшення маси тіла та кількості вживання корму, підвищення вмісту холестерину, глюкози, сечовини та альбумінів у сироватці крові, збільшення відносної маси печінки, нирок та наднирників [16, 17]. При кризьшкірному надходженні у дозі 1000 мг/кг у щурів-самців спостерігали збільшення абсолютної та відносної маси печінки та нирок, що супроводжувалося структурними змінами цих органів. У собак трифлорксистробін у дозі 150 мг/кг спричиняв зниження приросту маси тіла і підвищення абсолютної та відносної маси печінки, яке не супроводжувалося макро- і мікроскопічними структурними змінами.

При надходженні трифлорксистробіну впродовж 90 днів у організм гризунів з кормом в концентраціях 500, 2000 (щури) і 7000 (миші) ppm та в організм собак в капсулах у дозі 150 і 500 мг/кг спостерігали зниження маси тіла, яке у щурів та собак відбувалося внаслідок зменшення споживання корму. Органами-мішенями були: у мишей — печінка (збільшення абсолютної та відносної маси, гіпертрофія гепатоцитів, некротичні зміни) та селезінка (гемосидероз та осередки екстремедулярного гемопоєзу), у щурів — печінка (збільшення абсолютної та відносної маси, гепатоцелюлярна гіпертрофія), підшлункова залоза (атрофія), у собак — печінка (гіпертрофія гепатоцитів) та жовчний міхур (гіперплазія епітелію). Реєстрували зміни деяких біохімічних показ-

ників у сироватці крові: у щурів — незначне підвищення вмісту загального білку, холестерину, глюкози, сечовини, калію; у собак — зменшення вмісту альбумінів, загального білку, кальцію та калію. Крім того, у собак реєстрували гіпохромну анемію, еозінопенію та тромбоцитопенію [17]. Величини максимально недіючих (підпорогових) доз, що були встановлені в субхронічних експериментах, наведені в табл. 3.

У хронічних експериментах на гризунах при надходженні трифлорксистробіну з кормом у концентраціях 750 і 1500 ppm (щури) та 1000 і 2000 ppm (миші) включно спостерігали зниження маси тіла та її приросту. У щурів змін біохімічних і гематологічних показників та порушень у структурі внутрішніх органів при мікроскопічних дослідженнях не виявили. У мишей органом-мішенню була печінка. У собак, які отримували трифлорксистробін у дозах 50 і 200 мг/кг, спостерігали зниження приросту маси тіла на тлі зменшення вживання корму, діареї та блювання. Збільшення абсолютної та відносної маси печінки супроводжувалося підвищенням частоти гепатоцелюлярної гіпертрофії та змінами активності лужної фосфатази у сироватці крові (зниження у самців та зростання у самок).

Крезоксим-метил у субхронічних експериментах при пероральному надходженні впродовж 28 днів призводив до підвищення активності гама-глутаміл-трансферази та вмісту альбумінів у сироватці крові щурів, які отримували речовину з кормом в концентрації 16000 ppm; викликав зниження кількості лімфоцитів та вмісту тригліцеридів і холестерину у сироватці крові мишей, які отримували речовину з кормом в концентрації 8000 ppm [18].

В експериментах тривалістю 90 днів у щурів, які отримували крезоксим-метил з кормом у високих концентраціях (8000 і 16000 ppm), спостерігали незначне зменшення кінцевої маси тіла та її приросту, збільшення відносної маси печінки, достовірне підвищення у сироватці крові активності гама-глутамілтрансферази, зниження активності лужної фосфатази та аланін-аміотрансферази, жирову дистрофію печінки. У мишей, в організм яких крезоксим-метил надходив з кор-

мом у концентраціях 4000 і 8000 ppm, реєстрували статистично недостовірне зменшення кінцевої маси тіла та її приросту, підвищення відносної маси печінки. У собак, які отримували крезоксим-метил з кормом у концентрації 25000 ppm, на тлі діареї у перші 4 тижні експерименту спостерігали незначне гальмування приросту маси тіла та зниження вмісту загального білку та альбумінів у сироватці крові [18].

Величина недіючої дози крезоксим-метилу в хронічному (12 місяців) експерименті на собаках була встановлена на підставі зниження маси тіла у самців, які отримували речовину з кормом в концентрації 25000 ppm.

В хронічному (18 місяців) експерименті на мишах, які отримували

крезоксим-метил в концентрації 8000 ppm, на тлі зниження маси тіла та її приросту а спостерігали підвищення відносної маси печінки та наднирників, збільшення випадків центролобулярної інфільтрації та амілоїдозу печінки, лімфоїдної інфільтрації та папілярних некрозів нирок [18].

У щурів, які впродовж 24 місяців отримували крезоксим-метил з кормом у концентраціях 8000 та 16000 ppm, спостерігали зниження приросту маси тіла, що призвело до її зменшення наприкінці експерименту, збільшення відносної маси печінки та залежне від дози підвищення активності гама-глутамілтрансферази. Крім того, у самців (при концентрації речовини у кормі 16000 ppm) та самок (від 200 до

16000 ppm) спостерігали зменшення об'єму еритроцитів та вмісту гемоглобіну без чіткої дозової залежності. При мікроскопічних дослідженнях у щурів, які отримували крезоксим-метил у двох найвищих концентраціях, спостерігали залежне від дози збільшення частоти гепатоцелюлярної гіпертрофії, проліферації клітин жовчних протоків, холангіофіброзу, круглоклітинної інфільтрації кори наднирників.

Мутагенну активність обох досліджуваних стробілуринів вивчено в достатній кількості тестів як *in vivo*, так *in vitro*, а саме в тесті Еймса, тесті на індукцію генних мутацій у культурі клітин китайського хом'ячка (V 79 — трифлуксистеробін, СНО — крезоксим-метил) з метаболічною активацією мікросомаль-

Таблиця 3

Максимально недіючі дози діючих речовин досліджуваних препаратів при багаторазовому надходженні в організм лабораторних тварин [16–20]

Назва речовини	Значення максимально недіючої дози (NOEL) за загальнотоксичною дією залежно від тривалості експерименту та виду тварин						
	Субхронічний експеримент				Хронічний експеримент		
	28 днів	90 днів			Хронічний експеримент		
		собаки	миші	щури	12 місяців, собаки	18 місяців, миші	24 місяці, щури
Трифлуксистеробін	200 ppm (16,5 мг/кг), щури △ 1000 ppm (84 мг/кг), щури ▽ 20 мг/кг, собаки 100 мг/кг, щури △* 1000 мг/кг, щури ▽*	30 мг/кг** 5 мг/кг	500 ppm (76,9 мг/кг, △ 110 мг/кг, ▽)	500 ppm** (30,6 мг/кг, △ 32,8 мг/кг, ▽) 100 ppm (6,44 мг/кг, △ 6,76 мг/кг, ▽)	5 мг/кг	300 ppm** (39,4 мг/кг, △ 35,7 мг/кг, ▽) 30 ppm (3,9 мг/кг, △ 3,51 мг/кг, ▽)	250 ppm** (9,8 мг/кг, △ 11,4 мг/кг, ▽) 50 ppm (1,95 мг/кг, △ 2,22 мг/кг, ▽)
Крезоксим-метил	4000 ppm** (360 мг/кг), щури ,2000 ppm (737 мг/кг), миші 1000 мг/кг* ** (щури, 21 день)	5000 ppm** (159 мг/кг) 1000 ppm (32 мг/кг)	1000 ppm** (278 мг/кг), △ 8000 ppm** (2260 мг/кг), ▽ 250 ppm (57 мг/кг), △ 1000 ppm (333 мг/кг), ▽	2000 ppm** (159 мг/кг, △ 140 мг/кг, ▽) 500 ppm (40 мг/кг, △ 35 мг/кг, ▽)	5000 ppm** (142 мг/кг), △ 25000 ppm** (738 мг/кг), ▽	2000 ppm** (304 мг/кг), △ 400 ppm** (81 мг/кг), ▽	800 ppm** (36 мг/кг, △ 48 мг/кг, ▽) 200 ppm (9 мг/кг, △ 12 мг/кг, ▽)

Примітки:

1. Якщо речовина надходила в організм тварини з кормом, наведена максимальна недіюча концентрація в кормі в ppm, у дужках — перерахунок на максимальну недіючу дозу у мг/кг маси тіла тварини;

2. * — при перкутантному надходженні;

3. ** — NOAEL.

△ — чоловіча стать; ▽ — жіноча стать.

ною фракцією S9 печінки шурів та без неї, тесті на індукцію хромосомних аберацій у культурі клітин китайського хом'ячка з метаболічною активацією та без неї, тесті на індукцію хромосомних аберацій у культурі лімфоцитів периферичної крові людини (лише крезоксим-метил), мікроядерному тесті у клітинах кісткового мозку мишей *in vivo*, тесті на індукцію позапланованого синтезу ДНК у гепатоцитах шурів *in vitro* та в аналогічному тесті *in vivo*. В жодному з цих тестів крезоксим-метил не проявив мутагенних властивостей. В п'яти з цих тестів не проявив генотоксичності й трифлористробін. Лише у тесті на індукцію генних мутацій в культурі оваріальних клітин китайського хом'ячка у цитотоксичних та субцитотоксичних концентраціях у останнього була виявлена слабка мутагенна активність.

Трифлористробін в експериментах на щурах та мишах і крезоксим-метил у дослідях на мишах не чинили канцерогенної дії (табл. 4). В той же час крезоксим-метил при надходженні в організм шурів у концентраціях 8000 та 16000 ppm призводив до підвищення частоти гепатоцелюлярних карцином. При цьому частота, спектр, латентний період появи та множинність інших пухлин у піддослідних тварин не

відрізнялися від таких у контролі.

Спеціальні дослідження канцерогенезу крезоксим-метилу, які були проведені на щурах, показали, що у його основі лежить не генотоксичний механізм, а здатність досліджуваної речовини стимулювати проліферативну активність гепатоцитів.

У тесті двох поколінь досліджувані стробілури не впливали на репродуктивні параметри шурів. У високих концентраціях (трифлористробін — 750 та 1500 ppm, крезоксим-метил — 4000 та 16000 ppm) обидві речовини спричиняли загальнотоксичну дію у дорослих тварин, яка у разі крезоксим-метилу проявлялася зниженням маси тіла та її приросту, підвищенням активності гама-глутамілтрансфери у сироватці крові, збільшенням відносної маси нирок, а у разі трифлористробіну — лише зменшенням вживання корму та затримкою приросту маси тіла. Крім того, обидві речовини у вказаних дозах призводили до затримки росту та фізичного розвитку плодів, що проявлялося, в першу чергу, відставанням маси тіла та її приросту.

Досліджувані стробілури в експериментах на щурах не чинили ембріолетальної та тератогенної дії; у дозі 1000 мг/кг крезоксим-метил порушував осифікацію грудних

хребців, а трифлористробін призводив до недостовірного підвищення частоти збільшення тимусу у плодів.

У кролів трифлористробін у дозі 500 мг/кг підвищував частоту аномалій скелету у плодів, у дозі 250 мг/кг спричиняв деяке підвищення постімплантаційної загибелі, поодинокі випадки грижі шлунку та асиметрії в осифікації груднини. Крезоксим-метил у дозах 400 та 1000 мг/кг призводив до появи у окремих плодів дефекту міжшлункової перетинки серця, розширення низхідної частини аорти, псевдосколіозу, гідронефрозу, частота яких знаходилась у межах або наближалася до історичного контролю.

Отже віддалені ефекти біологічної дії не є лімітуючими при оцінці небезпечності досліджуваних стробілуринів та обґрунтуванні їх допустимих добових доз (ДДД) для людини. Найменші величини максимально недіючих доз (NOEL) обох речовин встановлені за загальнотоксичною дією у хронічному (24 місяці) експерименті на щурах-самцях: трифлористробіну — 1,95 мг/кг, крезоксим-метилу — 9 мг/кг (табл. 3). Зазначене дозволяє при обґрунтуванні величини ДДД обох речовин застосувати коефіцієнт запасу 100, який передбачає ймовірні міжвидові (10) та внутрішньовидові (10)

Таблиця 4

Віддалені наслідки дії досліджуваних препаратів [16–20]

Назва речовини	Значення максимально недіючої дози (NOEL) залежно від характеру дії				
	Канцерогенна дія		Ембріотоксична дія*		Репродуктивна токсичність**, щури
	щури	миші	щури	кролі	
Трифлористробін	Не виявлена 1500 ppm	Не виявлена 2000 ppm	10 мг/кг*** (▽), 100 мг/кг*** (плоди)	10 мг/кг*** (▽), 250 мг/кг*** (плоди) 50 мг/кг (плоди)	50 ppm***
Крезоксим-метил	800 ppm (36 мг/кг, △ 46 мг/кг, ▽)	Не виявлена 8000 ppm	1000 мг/кг*** (▽), 400 мг/кг*** (плоди)	1000 мг/кг*** (▽), 100 мг/кг*** (плоди)	1000 ppm***

Примітки:

1. * — тератогенна дія не виявлена, значення NOEL встановлені за загальнотоксичною дією на вагітних самок та за впливом на загальний розвиток плодів;

2. ** — вплив на репродуктивні параметри не виявлено, значення NOAEL встановлені за загальнотоксичною дією;

3. *** — NOAEL.

△ — чоловіча стать; ▽ — жіноча стать.

розбіжності. Саме тому нами обґрунтована, а згодом затверджена, величина ДДД трифлуксиробіну на рівні 0,02 мг/кг та ДДД крезоксим-метилу на рівні 0,1 мг/кг [21].

Оцінку потенційного ризику використання досліджуваних стробілуринів для екосистем та біоценозів було проведено за методикою, запропонованою [11], яка передбачає визначення показника екотоксикологічної небезпечності — екотоксу (Е) на підставі врахування норм витрат (N), персистентності (P) та основного параметра токсикометрії — величини ЛД₅₀ при пероральному надходженні речовини в організм білих щурів. За одиницю екотоксу прийнято екотоксикологічну небезпечність ДДТ. Екотокс дозволяє порівняти екотоксичність досліджуваної речовини з екотоксичністю ДДТ і відповідно оцінити відносну небезпеку забруднення навколишнього середовища цією речовиною.

На підставі математичної обробки результатів вивчення динаміки залишкових кількостей трифлуксиробіну та крезоксим-метилу у ґрунтах різних агрокліматичних зон України були розраховані константи швидкості руйнації (k), періоди

напіврозпаду (τ_{50}) та майже повного розпаду (τ_{95}) (табл. 5).

Встановлено, що швидкість руйнації обох стробілуринів у поверхневому шарі (0–10 см) ґрунту яблуневого саду у різних ґрунтово-кліматичних умовах була майже однаковою; період напіврозпаду становив: трифлуксиробіну $12,8 \pm 0,7$ днів, крезоксим-метилу — $16,6 \pm 2,8$ днів, що дозволило віднести обидві речовини за стабільністю у ґрунті в натурних умовах України до III класу небезпечності згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів.

Розрахунок екотоксів трифлуксиробіну та крезоксим-метилу при застосуванні досліджуваних препаратів в ґрунтово-кліматичних умовах України проведений за формулою:

$$E = \frac{P \times N}{LD_{50}}$$

де P — період напівзникнення речовини з ґрунту, встановлений за результатами власних натурних досліджень динаміки залишкових кількостей в різних ґрунтово-кліматичних зонах України, тижні; N — максимальна норма витрати препарату за діючою речовиною з урахуванням регламентованої кратності обробок, кг/га; ЛД₅₀ — серед-

ня смертельна доза при пероральному надходженні в організм щурів (для більш чутливої статі), мг/кг.

Дані табл. 6 свідчать, що екотоксикологічна небезпечність досліджуваних стробілуринів для біоценозів в умовах Поліської, Лісостепової, Степової та Сухостепової зон України на 4 порядки нижча від ДДТ.

У порівнянні з пестицидами інших хімічних класів та поколінь екотоксичність трифлуксиробіну та крезоксим-метилу в 100 – 1000 разів нижча відносно більшості хлорорганічних сполук [11] та похідних карбамінової кислоти [22], в 10 – 1000 разів відносно похідних симтриазину та шестичленних гетероциклічних сполук [23], в 10 – 100 разів відносно фосфорорганічних речовин та в 2 – 10 разів відносно більшості синтетичних піретроїдів [22].

Таким чином, в ґрунтово-кліматичних умовах України досліджуваним стробілуринам притаманний низький потенційний ризик негативних наслідків для екосистем та біоценозів, що з еколого-гігієнічних позицій надає суттєвих переваг препаративним формам на основі трифлуксиробіну та крезоксим-метилу в порівнянні з іншими фунгіцидами.

Таблиця 5

Швидкість руйнації трифлуксиробіну та крезоксим-метилу у ґрунті при обробці яблуневого саду препаратами Флінт 50, в.г. та Стробі, в.г.

Область	Тип ґрунту	Дата останньої обробки	Показники швидкості руйнації		
			k	τ_{50}	τ_{95}
Трифлуксиробін					
Львівська	Темно-сірі опідзолені	06.06.98	0,050	13,7	59,5
		16.06.99	0,068	10,2	44,1
Київська	Сірі лісові	25.06.98	0,047	14,7	63,9
		23.06.99	0,058	11,9	51,4
Донецька	Чорнозем звичайний	09.06.98	0,050	13,9	60,4
Кримська АР		07.06.99	0,055	12,6	54,8
Крезоксим-метил					
Одеська	Чорнозем південний	12.06.98	0,050	13,8	59,8
Київська	Сірі лісові	25.06.98	0,036	19,4	84,1
		24.06.99	0,064	10,8	46,7

**Екотоксикологічна небезпечність досліджуваних
фунгіцидів для екосистем України**

Речовина	Персистентність (Р), тижні	Норма витрати (N), кг/га	ЛД ₅₀ , мг/кг	Екотоксикологічна небезпека (Е), екотокс
Трифлуксисробін	2	0,075±3=0,225	5000	0,9±0 ⁻⁴
Крезоксим-метил	2,5	0,1±3=0,3	5000	1,5±10 ⁻⁴

Висновки

1. Стробілури трифлуксисробін і крезоксим-метил та препарати на їх основі Флінт 50, в.г. і Стробі, в.г. є малотоксичними при пероральному та крізьшкірному надходженні, не подразнюють, або слабо подразнюють шкіру та слизові оболонки очей кролів, не чинять сенсibiliзуючої дії при вивченні за методом Бюхлера. В той же час трифлуксисробін у максимізаційному тесті за Магнусоном і Клігманом проявив помірну, а препарат на його основі Флінт 50, в.г. — слабку алергенну активність. Відповідно до параметрів гострої токсичності та характеристики подразнюючої та сенсibiliзуючої дії трифлуксисробін, крезоксим-метил та препарати на їх основі відносяться до помірно небезпечних пестицидів (III клас) за лімітуючим показником — інгальційною токсичністю для усіх досліджуваних речовин та алергенною дією для трифлуксисробіну і препарату Флінт 50, в.г.
2. Трифлуксисробіну та крезоксим-метилу притаманна політропна дія на організм теплокровних тварин з переважним ураженням печінки та нирок, яка у хронічних та субхронічних експериментах на рівні діючих доз проявляється зменшенням маси тіла та її приросту, збільшенням абсолютної та відносної маси печінки, нирок та наднирників, різноспрямованими змінами активності гама-глутамілтрансферази, лужної фосфатази та аланін-амінотрансферази, вмісту загального білку, альбумінів, сечовини, тригліцеридів, холестерину, глюкози, кальцію та калію у сироватці крові, розвитком гіпохромної анемії, лімфопенії, еозинопенії та тромбоцитопенії, виникнен-

ням гемосидерозу та осередків екстрамедулярного гемопоєзу у селезінці, розвитком гепатоцелюлярної гіпертрофії, жирової дистрофії, централобулярної інфільтрації, амліозу та некротичних змін печінки, гіперплазії епітелію жовчного міхура, проліферації клітин жовчних протоків, холангіофіброзу, лімфоїдної інфільтрації та папілярних некротів нирок, круглоклітинної інфільтрації кори наднирників.

3. Трифлуксисробін та крезоксим-метил не проявляють мутагенної активності в тестах як *in vitro* (Еймса, на індукцію генних мутацій у культурі клітин V 79 китайського хом'ячка /тільки трифлуксисробін/, на індукцію хромосомних аберацій у культурі клітин китайського хом'ячка, на індукцію хромосомних аберацій у культурі лімфоцитів периферичної крові людини /лише крезоксим-метил/, на індукцію позапланованого синтезу ДНК у гепатоцитах шурів), так й *in vivo* (мікроядерному тесті у клітинах кісткового мозку мишей, на індукцію позапланованого синтезу ДНК у гепатоцитах шурів). Лише в тесті на індукцію генних мутацій у культурі оваріальних клітин китайського хом'ячка у цитотоксичних та субцитотоксичних концентраціях у останнього була виявлено слабку мутагенну активність.
4. Трифлуксисробін в експериментах на щурах та мишах і крезоксим-метилу в досліджах на мишах не чинять канцерогенної дії. В основі онкогенної активності крезоксим-метилу, яка проявилася підвищенням частоти гепатоцелюлярних карцином у шурів в максимально переносимих дозах, лежить не генотоксичний механізм, а здатність речовини стимулювати проліферативну активність гепатоцитів.

5. Віддалені наслідки біологічної дії (канцерогенність, мутагенність, тератогенність, ембріотоксичність, репродуктивна токсичність) не є лімітуючим критерієм при токсикологічній оцінці трифлуксисробіну, крезоксим-метилу та препаратів на їх основі. Найменші величини максимально недіючих доз (NOEL) обох речовин (трифлуксисробіну — 1,95 мг/кг, крезоксим-метилу — 9 мг/кг), які встановлені за загальнотоксичною дією у хронічному (24 місяці) експерименті на щурах-самцях, з урахуванням коефіцієнту запаса (100) дозволили обґрунтувати ДДД на рівні для трифлуксисробіну — 0,02 мг/кг, для крезоксим-метилу — 0,1 мг/кг.
6. В ґрунтово-кліматичних умовах України досліджуваним стробілуринам притаманний низький потенційний ризик негативних наслідків для екосистем та біоценозів. Екотоксичність трифлуксисробіну та крезоксим-метилу у порівнянні з екотоксичністю пестицидів інших хімічних класів та поколінь нижча: відносно більшості хлорорганічних сполук та похідних карбамінової кислоти — в 100 — 1000 разів, відносно похідних сим-триазину та шестичленних гетероциклічних сполук — в 10 — 1000 разів, відносно фосфорорганічних речовин — в 10 — 100 разів та відносно синтетичних піретроїдів — в 2 — 10 разів.
7. Препаратам Флінт 50, в.г. і Стробі, в.г. та їх діючим речовинам трифлуксисробіну і крезоксим-метилу притаманний низький потенційний ризик негативних наслідків для організму людини, біоценозів та екосистем, що надає їм суттєвих переваг і є передумовою широкого впровадження в сільськогосподарську практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесова Д.А., Чмырь П.Г. Против парши яблони и груши // Защита и карантин растений. — 1997. — № 5. — С. 14.
2. Шевчук І.В., Лошицкий В.П. Проти хвороб яблуні та груші // Захист рослин. — 2002. — № 1. — С.13-14.
3. Колесова Д.А., Чмырь П.Г. Защита плодоносящих садов яблони и груши // Защита и карантин растений. Приложение. — 2005. — № 6. — С. 49(1)—119(71).
4. Артюхов В.Ф., Артюхов А.В., Заец В.Г. и др. Фунгициды фирмы "Байер" в яблоне саду // Защита и карантин растений. — 2002. — № 6. — С. 29.
5. Марюхина А.Г., Бойко А.П., Винокуров Н.Б., Гарвилов А.А. Зато в системе защиты яблони от парши // Защита и карантин растений. — 2001. — № 4. — С. 25–26.
6. Быстрая Г.В. Защита яблони в лесогорной и предгорной зонах Северного Кавказа // Защита и карантин растений. — 2002. — № 5. — С. 20–21.
7. Шевчук І.В. Захист яблуні від хвороб // Захист рослин. — 2003. — № 12. — С. 15–16.
8. Кондратенко П.В., Лошицкий В.П. Сади яблуні. Удосконалення системи захисту від шкідників і хвороб // Захист рослин. — 2000. — № 5. — С. 24–25.
9. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (офіційне видання). — К.: Юнівест Маркетинг, 2003. — 352 с.
10. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 / 36. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. — Київ, 2000. — Т. 9, Ч. 1. — С. 249-266.
11. Мельников Н.Н. К вопросу о загрязнении почвы хлорорганическими соединениями // Агрохимия. — 1996. — № 10. — С. 72–74.
12. Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов. — Методические указания № 2051-79.
13. Методичні вказівки з визначення трифлуксистробіну в воді, ґрунті, яблуках, грушах, яблучному соку методом газорідинної хроматографії: МУ № 252-2001 / Методичні вказівки з визначення мікроколичеств пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі. — Київ, 2004. — № 37. — С. 36–41.
14. Временные методические указания по определению крезоксим метила в воде, почве, яблоках, винограде, яблочном и виноградном соках методом газожидкостной хроматографии: МУ № 205-2000 / Методические указания по определению микроколичеств пестицидов в пищевых продуктах, кормах и внешней среде. — Киев, 2001. — № 33. — С. 14–18.
15. Рекомендации по расчету содержания и динамических параметров агрохимических токсиантов в почве и растениях. — М.: Госагропром СССР, 1987. — 57 с.
16. Trifloxystrobin. New Chemical Registration, 20 September, 1990 // Pesticide Fact Sheet: US EPA (<http://www.fluoridealert.org/pesticides/trifloxystrobin.epa.fact.99.pdf>).
17. Trifloxystrobin. Toxicological Profile (<http://www.fluoridealert.org/pesticides/Trifloxystrobin.FR.Nov14.01.htm>).
18. Kresoxim-methyl // JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmmono/v098pr10.htm>).
19. Kresoxim-methyl Technical Sovran Fungicide. Regulatory Note REG2000-14, October 20, 2000 // Publications Coordinator Pest Management Regulatory Agency Health Canada (<http://www.pmr-arla.gc.ca/english/pdf/reg/reg2000-14-e.pdf>).
20. Public Release Summary on Evaluation of the new active KRESOXIM-METHYL in the product STROBY WG FUNGICIDE // National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals, JUNE 2000, Canberra, Australia (<http://www.apvma.gov.au/publications/prskre.pdf>).
21. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті: ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001 затв. 20.09.01 / М-во охорони здоров'я України. — К., 2001. — 245 с.
22. Мельников Н.Н., Белан С.Р. Сравнительная экотоксикологическая опасность некоторых инсектицидов — производных фосфорных кислот, карбаминовой кислоты и синтетических пиретроидов // Агрохимия. — 1997. — № 1. — С. 70–72.
23. Мельников Н.Н., Белан С.Р. Сравнительная опасность загрязнения почвы гербицидами — производными симм-триазинов и некоторых других шестичленных гетероциклических соединений // Агрохимия. — 1997. — № 2. — С. 66–67.

С.Т. Омельчук, О.М. Коршун, В.Г. Бардов,
М.М. Коршун, Л.М. Сасинович

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ФУНГИЦИДОВ ИЗ КЛАССА СТРОБИЛУРИНОВ, ИСПОЛЗУЕМЫХ В ЯБЛОНЕВЫХ САДАХ

Проведена сравнительная оценка потенциальной опасности для человека и биосферных новых фунгицидов из класса стробилуринов Флинт 50, в.г и Строби, в.г на основе трифлуксистробина и крезоксим-метила, рекомендованных для химической защиты яблоневого сада. Установлены периоды полу-исчезновения трифлуксистробина и крезоксим-метила из почвы в разных агроэкологических зонах Украины. Изученным фунгицидам и их действующим веществам свойственна низкая потенциальная опасность для организма человека и экосистем, что является их существенным преимуществом и основанием для широкого внедрения в сельскохозяйственную практику.

S.T. Omelchuk, O.M. Korshun, V.G. Bardov,
M.M. Korshun, L.M. Sasinovich

COMPARATIVE TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF THE NEW FUNGICIDES OF STROBILURINS CLASS, CURRENTLY USED ON APPLE-TREE ORCHARDS

The comparative assessment of hazard for a human and biocenoses has been appraised for the new fungicides of strobilurins class, Flint 50 WG and Strobi WG, on the basis of trifloxystrobin and kresoxim-methyl, which have been recommended for chemical protection of apple-tree orchards. Trifloxystrobin and kresoxim-methyl half-life periods in soil of different agroecological zones of Ukraine have been determined. It has been established that the studied formulations and their active ingredients inhere lower hazard for human organism and ecosystems, that is their significant advantage and the reason for their widespread introduction into agricultural practice.