

<https://doi.org/10.17816/ecogen172101-112>

ОЦЕНКА ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ПЕСТИЦИДОВ-АНАЛОГОВ ОРИГИНАЛЬНЫМ ДЕЙСТВУЮЩИМ ВЕЩЕСТВАМ ПО КРИТЕРИЮ «МУТАГЕННОСТЬ»

© Н.А. Илюшина

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

Для цитирования: Илюшина Н.А. Оценка эквивалентности технических продуктов пестицидов-аналогов оригинальным действующим веществам по критерию «мутагенность» // Экологическая генетика. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 101–112. <https://doi.org/10.17816/ecogen172101-112>.

Поступила: 11.10.2018

Одобрена: 11.02.2019

Принята: 17.06.2019

✿ В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано около 600 действующих веществ пестицидов. Среди них большую долю занимают пестициды-аналоги (дженерики), которые могут отличаться по своим свойствам от оригинальных продуктов из-за повышенного уровня или измененного состава примесей, поэтому для обеспечения безопасного применения пестицидов-аналогов необходимо оценить их эквивалентность как по химическому составу, так и по токсикологическим свойствам. В настоящей публикации представлен обзор алгоритмов определения эквивалентности технических продуктов пестицидов-аналогов, описанных в международных документах и применяемых на практике в некоторых странах. Особое внимание уделено оценке безопасности пестицидов по критерию «мутагенность». Обсуждаются разные методы определения генотоксичности для подтверждения эквивалентности действующих веществ пестицидов-аналогов запатентованным продуктам. Приведен краткий обзор результатов исследований, подтверждающих необходимость оценки генотоксичности всех технических продуктов пестицидов-аналогов с целью предотвращения поступления на потребительский рынок опасных для человека веществ.

✿ **Ключевые слова:** пестициды-аналоги (дженерики); эквивалентность; мутагенность.

ASSESSMENT OF THE EQUIVALENCE OF TECHNICAL MATERIALS OF ANALOGOUS PESTICIDES TO ORIGINAL ACTIVE SUBSTANCES ON THE BASIS OF “MUTAGENICITY” CRITERION

© N.A. Ilyushina

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, Russia

For citation: Ilyushina N.A.

Assessment of the equivalence of technical materials of analogous pesticides to original active substances on the basis of “mutagenicity” criterion.

Ecological genetics. 2019;17(2):101-112. <https://doi.org/10.17816/ecogen172101-112>.

Received: 11.10.2018

Revised: 11.02.2019

Accepted: 17.06.2019

✿ In the Russian Federation about 600 active ingredients of pesticides are currently registered. A large share among them is occupied by analogous pesticides (generics), which may differ in their properties from the original products due to an increased level or altered composition of impurities. Therefore, to ensure the safe use of analogous pesticides, it is necessary to evaluate their chemical and toxicological equivalence. The analysis of algorithms described in international documents and implemented in practice in some countries for determination of the equivalence of technical materials of analog pesticides is presented. Particular attention is paid to the evaluation of pesticide safety on the basis of the “mutagenicity” criterion. The applicability of different methods for genotoxic activity determination to confirm the equivalence of active substances of pesticides-analogues to patented products is discussed. A brief review of the results of the researches confirming the need to assess the genotoxicity of all technical materials of analogous pesticides with a view to preventing the entry of hazardous substances into the consumer market is presented.

✿ **Keywords:** pesticides analogues (generics); equivalence; mutagenicity.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье человека во многом зависит от состояния окружающей среды. Химические вещества, поступающие в среду, загрязняют экосистемы, влияют на климат, биологическое разнообразие, качество продуктов питания и, соответственно, на здоровье населения.

Особое место среди них занимают пестициды, так как они ежегодно в больших количествах поступают в среду. По оценкам Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (FAO), только в 2016 г. в мире было использовано более 4 миллионов тонн пестицидов в пересчете на действующие вещества.

Лидерами по объемам применения пестицидов являются Китай (1,8 млн тонн), США (408 тыс. тонн), Аргентина (200 тыс. тонн), Украина (78 тыс. тонн), Канада (75 тыс. тонн), Испания (62 тыс. тонн), Япония (51 тыс. тонн), Австралия (50 тыс. тонн). В Российской Федерации этот показатель составил 25,9 тыс. тонн [1]. Пестициды могут переноситься на большие расстояния, подвергаться целому ряду сложных превращений с образованием новых продуктов, иногда более устойчивых и токсичных, чем исходное вещество. Так, Vaarchers et al. [2] показали, что метаболит фенитротриона 3-метил-4-нитрофенол более токсичен для грибов, чем исходное соединение. Сходные исследования, проведенные Somasundaram et al. [3], также подтвердили более высокую токсичность метаболитов по сравнению с фенитротрионом. Широко применяемый в качестве пестицида имидаклоприд почти полностью метаболизируется в растениях. Некоторые метаболиты имидаклоприда активны против насекомых-вредителей, в частности против тли. Первичными метаболитами являются олефин-, 4-гидрокси- и 5-гидроксиимидаклоприд. Олефин в 10 раз более активен и более токсичен для насекомых, чем имидаклоприд [4]. Метаболит фипронила, фипронилсульфон, индуцировал более высокую цитотоксичность в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y, чем фипронил. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что именно фипронилсульфон может отвечать за индуцированную фипронилом нейротоксичность [5]. При исследовании токсичности фосфорорганических пестицидов тиометона и дисульфотона обнаружено, что некоторые продукты их распада оказались более сильными ингибиторами ацетилхолинэстеразы, чем исходные соединения, и проявляли более высокую токсичность в анализе на *Daphnia magna* [6]. Фунгициды из класса этиленбисдитиокарбаматов распадаются в тканях млекопитающих до этилентиомочевина, которая вызывает разрастание щитовидной железы и рак у лабораторных животных [7]. Причем этилентиомочевина оказалась намного более токсичной, чем, например, исходный пестицид манкоцеб. Острая референтная доза для манкоцеба составляет 0,6 мг/кг массы тела в сутки, а в случае этилентиомочевина этот показатель равен 0,05 мг/кг массы тела в сутки [8]. Более токсичными, чем исходный пестицид, являются и метаболиты лактофена [9].

Кроме того, пестициды могут накапливаться в тканях растений, животных и человека [10–12]. С остаточными количествами пестицидов в воздухе, продуктах питания, питьевой воде контактируют практически все слои населения.

Особую опасность могут представлять возможные отдаленные эффекты, в частности, генотоксическое действие, приводящее к тяжелым последствиям — повышению частоты наследственных патологий, врожденных пороков развития, онкологических заболеваний,

нарушений иммунитета и т. д. [13]. Наиболее опасны с точки зрения генотоксичности фосфорорганические и хлорорганические пестициды [14, 15], производство и применение некоторых из которых было запрещено [16, 17]. Чтобы предотвратить поступление на потребительский рынок опасных для человека веществ, все пестициды в обязательном порядке проходят токсиколого-гигиеническую экспертизу, в рамках которой оценивают их свойства с позиции генетической безопасности [18–20].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано около 600 действующих веществ пестицидов. Препаративных форм в несколько раз больше, так как они могут содержать два и более действующих веществ в различных сочетаниях, а также разные добавки [21]. Ситуация осложняется тем, что большую долю на рынке химических средств защиты растений в нашей стране занимают пестициды-аналоги (дженерики), которые производят после окончания срока патентной защиты оригинального действующего вещества. Несмотря на то что поступающие из новых источников технические продукты содержат одно то же действующее вещество, уже прошедшее испытания на стадии разработки, они могут отличаться по своей активности из-за повышенного уровня или измененного состава примесей. В настоящее время данные о допустимых уровнях опасных примесей в различных технических продуктах действующих веществ пестицидов изложены в руководстве по разработке и использованию спецификаций ФАО и ВОЗ для пестицидов [22]. Обычно верхний предел содержания релевантной примеси составляет 1 г/кг, но он может быть и ниже для исключительно опасных примесей, например диоксинов [23]. Следует отметить, что пределы устанавливают для конкретных веществ, однако сочетание в техническом продукте нескольких опасных примесей, даже в допустимом диапазоне для каждого из них, может приводить к неблагоприятным эффектам. Кроме того, технические продукты могут содержать новые примеси, действие которых на живые организмы не всегда изучено в полной мере, чтобы предсказать их безопасность, поэтому для обеспечения безопасного применения пестицидов-аналогов необходимо оценить их эквивалентность оригинальным продуктам.

АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ПЕСТИЦИДОВ ПО КРИТЕРИЮ «МУТАГЕННОСТЬ»

В Российской Федерации в настоящее время отсутствует утвержденное положение по оценке эквивалентности пестицидов. При разработке такого положения можно опираться на международные документы. Алгоритмы оценки эквивалентности, изложенные в этих документах, легли в основу национальных руководств во многих странах.

Как правило, оценку осуществляют в два этапа. Согласно рекомендациям ФАО/ВОЗ [22] некоторые технические продукты действующих веществ от разных производителей или полученные с использованием измененной технологии уже на первом этапе могут быть признаны эквивалентными, если они отвечают требованиям, прописанным в соответствующих спецификациях ФАО/ВОЗ, и результаты оценки содержания примесей и мутагенности (в тесте *in vitro* на бактериях) удовлетворяют следующим критериям:

- нет новых релевантных примесей (то есть побочных продуктов производства или хранения пестицида, которые в сочетании с действующим веществом опасны для человека и окружающей среды, фитотоксичны для растений, подвергаемых обработке, приводят к порче пищевых культур, влияют на стабильность пестицида или вызывают другие неблагоприятные эффекты) и максимальный уровень релевантных примесей не повышен;
- максимальный уровень (предел, установленный для данного производства) нерелевантной примеси не повышен более чем на 50 % (относительно максимального уровня в так называемом «референтном профиле», включающем в себя данные о чистоте/примесях, токсикологические и экотоксикологические данные, на которых основана спецификация оригинального технического продукта) или максимальный абсолютный уровень (предел, установленный для данного производства) не превышен более чем на 3 г/кг (при этом выбирают наибольшее превышение);
- пределы отличий в максимальных концентрациях нерелевантной примеси превышены, но представлены обоснованные аргументы и данные, подтверждающие, что конкретные примеси все еще можно считать нерелевантными;
- новые примеси присутствуют на уровне ≥ 1 г/кг, но представлены обоснованные аргументы и данные, подтверждающие, что данные примеси являются нерелевантными;
- показатели, полученные при оценке мутагенности (на бактериях *in vitro*), сравнимы с показателями для референтного вещества как по отдельным конечным точкам (для разных бактериальных штаммов и концентраций исследуемого вещества), так и по общему результату теста на мутагенность.

Если информация, полученная на первом этапе, недостаточна для решения вопроса об эквивалентности или неэквивалентности, например, когда максимальная концентрация релевантных примесей превышена и/или присутствуют новые релевантные примеси, необходима соответствующая токсикологическая, экотоксикологическая или другая информация о техническом продукте в целом или примесях для оценки на втором этапе. При этом технические продукты,

полученные от разных производителей или разными способами производства, считают эквивалентными, если результаты оценки токсикологического/экотоксикологического профиля, осуществленной на втором этапе, показали, что профили удовлетворяют следующим требованиям:

- данные оценки токсикологического профиля, основанного на определении острой пероральной, дермальной и ингаляционной токсичности, раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаза, сенсибилизирующего действия, не отличаются более чем в 2 раза по сравнению с референтным профилем (иногда отличие может быть больше чем в 2 раза, но при этом коэффициент не должен превышать соответствующие приращения доз), при этом не должно быть изменения класса опасности по определенному критерию (например, изменение класса опасности по острой пероральной токсичности);
- рассмотренные в случае необходимости дополнительные токсикологические данные, полученные в субхронических и хронических экспериментах, а также в исследованиях репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, генотоксичности, канцерогенности, нейротоксичности и т. д., также удовлетворяют критериям, указанным в предыдущем пункте; при этом ориентировочная доза не должна отличаться более чем в 2 раза или значения NOEL (максимальная доза, при которой отсутствуют наблюдаемые эффекты) или NOAEL (максимальная доза, при которой не наблюдаются неблагоприятные эффекты) не должны отличаться больше, чем различия в уровнях используемых доз;
- экотоксикологический профиль (на основе данных о токсичности для водных и наземных организмов), также рассматриваемый в случае необходимости, не должен отличаться более чем в 5 раз от референтного профиля для того же самого вида (иногда отличие может быть больше чем в 5 раз, но при этом коэффициент не должен превышать соответствующие приращения доз).

Описанный выше алгоритм оценки эквивалентности положен в основу Руководства Европейской комиссии по оценке эквивалентности технических продуктов [23], в котором также предусмотрены два этапа.

На первом этапе эквивалентность признается, если

- чистота технического продукта не ниже, чем чистота, указанная в спецификации технического продукта фирмы-оригинатора (с учетом соотношения изомеров);

- отсутствуют новые примеси;
- пределы релевантных примесей не превышены, а пределы нерелевантных примесей не превышены более чем на 3 г/кг (если в спецификации оригинального вещества содержание такой примеси ≤ 6 г/кг) или бо-

лее чем на 50 % от предела, установленного для технического продукта фирмы-оригинатора (если в спецификации содержание такой примеси > 6 г/кг).

В отличие от рекомендаций ФАО/ВОЗ, Европейская комиссия не включила в первый этап оценку мутагенности (генотоксичности), но особого противоречия в этом нет, так как в случае присутствия новых примесей или повышенного уровня примесей, содержание которых > 0,1 %, оценка генотоксичности обязательна. Кроме того, в отношении технических продуктов пестицидов некоторых особо опасных веществ, в том числе опасных с точки зрения мутагенности, установлены строгие пределы максимальных концентраций. В частности, для N-нитрозаминов, являющихся генотоксичными канцерогенами, установлен максимальный уровень 1 мг/кг. И в том случае, если общее содержание N-нитрозаминов превышает указанный предел, обязательно требуется оценка мутагенности конкретных присутствующих N-нитрозосоединений.

Если в ходе первого этапа невозможно оценить эквивалентность, то согласно рекомендациям Европейской комиссии необходимо приступить ко второму этапу. Причем сначала рассматривают информацию о токсичности продукта, и только когда есть определенные опасения, что технический продукт действующего вещества может оказывать неблагоприятное воздействие, следует проводить дополнительные исследования на животных. Подобные опасения должны возникать в случае присутствия новых примесей и/или повышенных уровней релевантных примесей и/или повышенных уровней нерелевантных примесей, содержание которых > 1 г/кг.

Прежде всего во всех случаях наличия новых/повышенных уровней примесей рекомендуют оценивать содержание пестицидов с использованием моделей, позволяющих по структурам химических соединений предсказывать их свойства, в том числе и генотоксичность. Для этой цели широко используют анализы QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) или SAR (Structure-Activity Relationship).

Что касается генотоксичности, то при наличии новых/повышенных уровней примесей, содержание которых > 0,1 %, но < 1 %, то наряду с Q(SAR)-анализом необходима оценка мутагенности в тесте Эймса (или в другом тесте, в частности, если SAR-анализ свидетельствует об особом механизме действия, например, о нарушении в клетках веретена деления). Если тест Эймса (или другой используемый тест) не дает отрицательного результата, требуется дополнительное тестирование генотоксичности *in vitro*. При этом важно, чтобы в исследовании была использована наибольшая возможная доза для адекватной оценки мутагенного потенциала примеси, присутствующей в техническом продукте на низком уровне.

В случае оценки новой примеси или примеси, содержание которой превышает 1 %, требуются исследования генотоксичности с использованием трех тестов *in vitro*. Если все три теста не дают отрицательного результата, проводят эксперименты *in vivo*. Во всех тестах дозы, так же как и в тесте Эймса, следует выбирать так, чтобы оценить наибольшую возможную дозу из-за низких уровней примесей в техническом продукте. Кроме того, с учетом предполагаемого уровня экспозиции для операторов/потребителей рассматривается необходимость в дополнительных исследованиях:

- острой токсичности при пероральном введении;
- и/или сенсibiliзирующего действия;
- и/или репродуктивной и эмбриотоксичности;
- и/или нейротоксичности.

В случае если в техническом продукте уровень новой примеси или примеси превышает 5 %, требуется проведение 28- или 90-дневных исследований для оценки эффектов многократных доз.

Некоторые неевропейские страны используют сходные принципы для оценки эквивалентности технических продуктов. Так, в Бразилии применяют трехэтапный подход: первый этап — оценка химического профиля; второй этап — оценка профиля острой токсичности и мутагенности; третий этап — оценка токсикологического профиля при действии многократных доз и экотоксикологического профиля. На практике в Бразилии основная масса технических продуктов признается эквивалентными на первом этапе. Примерно 25 % пестицидов подвергают испытаниям на втором этапе, и только менее чем в 1 % случаев необходим третий этап [24].

В Китае разрабатывают новые положения об оценке эквивалентности с учетом алгоритма, предлагаемого ФАО/ВОЗ [25]. До настоящего времени в этой стране оценивали только чистоту технического продукта действующего вещества, которая не должна быть ниже, чем для оригинального продукта, и уровни нерелевантных примесей, которые должны быть в пределах их переносимости. Если присутствуют новые примеси, для принятия решения необходимы сведения об их опасности для млекопитающих и данные об экотоксичности [24].

Во всех алгоритмах определения эквивалентности, приведенных в международных документах, оценка мутагенности является обязательной при наличии новых примесей на уровне более 0,1 %.

Что касается методов оценки мутагенности, то здесь у специалистов нет однозначного мнения. Предлагаемый тест Эймса (учет обратных генных мутаций на бактериях), несомненно, имеет много преимуществ, так как не требует использования животных, больших временных и материальных затрат, позволяет выявлять до 80 % мутагенов и поэтому широко используется

для скрининговых оценок потенциальной мутагенности [26, 27]. Как указано выше, его также предлагают в качестве единственного и достаточного метода для первого этапа оценки эквивалентности технических продуктов пестицидов.

Однако опыт показывает, что некоторые пестициды проявляют разную активность в условиях *in vivo* и *in vitro*. Например, азоксистробин давал отрицательные результаты *in vivo* в микроядерном тесте на костном мозге мышей и в анализе внепланового синтеза ДНК в печени крыс, но была выявлена генотоксичность азоксистробина в тестах *in vitro* при оценке генных мутаций в клетках лимфомы мышей L5178Y ТК+/- и хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека [28]. Противоречивые результаты были получены в случае глифосата. В тесте Эймса глифосат не индуцировал генные мутации у бактерий [29]. С другой стороны, было обнаружено повышение частоты образования микроядер в исследованиях на культивируемых клетках букального эпителия человека [30], в костном мозге мышей [31], в лимфоцитах людей, подвергавшихся воздействию глифосатсодержащих препаратов при опрыскивании плантаций [32]. Мутагенная активность пендиметалина была выявлена *in vitro* на клетках китайского хомячка в тесте учета хромосомных aberrаций [33]. Он также вызывал зависящее от дозы и статистически значимое увеличение частоты генных мутаций по сравнению с соответствующими отрицательными контролями в тесте Эймса, однако результаты микроядерного теста *in vivo* свидетельствовали об отсутствии кластогенной активности пендиметалина [34]. В случае ацетамиприда был обнаружен кластогенный потенциал *in vitro*, но в ситуации *in vivo* был получен отрицательный результат при использовании анализа микроядер у мышей и крыс [35, 36]. Согласно заключению Объединенного заседания представителей ФАО/ВОЗ по остаткам пестицидов (JMPR) исследования *in vitro* свидетельствуют о потенциальной мутагенности диметоата, но, несмотря на это, в исследованиях *in vivo* на мышах с использованием микроядерного теста и теста оценки доминантных летальных мутаций не было выявлено генотоксических свойств этого пестицида [37]. Беномил давал отрицательный результат в тесте Эймса, но в лимфоцитах человека *in vitro* индуцировал анеуплоидию и сестринские хроматидные обмены, а также проявлял генотоксичность *in vivo*, вызывая образование микроядер в костном мозге крыс [38].

Проведенные в отделе генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» исследования 99 технических продуктов пестицидов-аналогов в тестах *in vitro* и *in vivo* в соответствии с Методическими указаниями МУ-1.2.3364–16 [39] и руководствами OECD № 471 [40] и 474 [41] показали, что пестициды-аналоги могут обладать слабой генотоксичностью, но не всегда были получены сходные результаты в тестах *in vitro*

и *in vivo*. Например, пендиметалин проявлял мутагенность в тесте Эймса, но не вызывал цитогенетических нарушений в клетках мышей *in vivo*. Тогда как изопротурон и глифосат вызывали слабые генотоксические эффекты только *in vivo* и не индуцировали генные мутации у бактерий [42].

Было также показано, что технические продукты одного и того же действующего вещества могут проявлять разную генотоксическую активность, и профили такой активности могут отличаться от профилей, полученных для оригинальных действующих веществ пестицидов. Например, технические продукты глифосата и мезотриона в микроядерном тесте на эритроцитах костного мозга мышей проявляли разные цитогенетические активности [43, 44]. В обоих случаях вероятным объяснением наблюдаемых эффектов может быть присутствие разных уровней генотоксичных примесей в технических продуктах. В случае мезотриона генотоксичность может быть обусловлена присутствием таких примесей, как 1,2-дихлорэтан, 1-циан-6-(метилсульфонил)-7-нитро-9Н-ксантен-9-он, содержание которого регламентировано на уровне не более 2 мг/кг, и 6-(метилсульфонил)-9-оксо-9Н-ксантен-1-карбонитрил [45]. В случае глифосата такое действие может быть вызвано наличием нитрозоглифосата и формальдегида, присутствующих в качестве примесей [46]. Для подтверждения потенциальной генотоксичности технических продуктов глифосата, который давал положительные результаты в микроядерном тесте и отрицательные в тесте Эймса, было проведено исследование повреждений ДНК *in vivo* в клетках мышей. Продемонстрировано, что глифосат индуцировал статистически значимое повышение уровня повреждений ДНК в клетках костного мозга, но не в клетках печени [47].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что в разных тестах *in vitro* и *in vivo*, применяемых для оценки генотоксичности одного и того же вещества, можно получать разные результаты. Это может быть обусловлено тем, что системы *in vitro* не всегда полностью отражают этапы метаболизма в целом организме, а также большим разнообразием механизмов биотрансформации ксенобиотиков, присущих широкому кругу живых организмов [48, 49]. Особенности метаболизма пестицидов в микроорганизмах, растениях и животных описаны в ряде работ [50–57]. Основными процессами, вовлеченными в детоксикацию пестицидов, являются окисление, восстановление или гидролиз (фаза I), в результате которых образуются модифицированные функциональные группы, которые участвуют в процессах конъюгации (фаза II) с образованием продуктов, которые либо выводятся, либо остаются в организме [58]. К ферментам детоксикации относят цитохромы P450, гидролазы, глутатион-S-трансферазы, различные глюкозил- или глюкоронозилтрансферазы и др. [51, 59].

Наряду с существованием общих механизмов биотрансформации ксенобиотиков могут существовать и различия в процессах метаболизма одних и тех же веществ у представителей разных таксономических групп. Например, бактерии не всегда способны обеспечивать полную деградацию ксенобиотиков, и для этого требуется совместное действие нескольких организмов (кометаболизм). Некоторые прокариоты могут полностью метаболизировать пестициды до неорганических компонентов (минерализация). В целом у бактерий механизмы биотрансформации пестицидов обычно более разнообразны, чем у растений [60].

Живые организмы могут отличаться по профилю и активности ферментных систем. Так, например, нитроароматические соединения по-разному метаболизируются в растениях и бактериях. У бактерий, в отличие от растений, множество ферментов разных метаболических путей способны опосредовать окисление таких соединений [61]. Растения, как полагают, не обладают способностью разрывать связи С-Р в фосфорорганических соединениях, однако у микроорганизмов идентифицированы разнообразные С-Р-лиазы и гидролитические ферменты, расщепляющие такие связи [62]. Гидролитическая трансформация у растений протекает главным образом с участием эстераз, амидаз и арилалкилирования, тогда как у микроорганизмов она опосредована различными оксидоредуктазами [63].

Специфичность действия пестицидов на разные организмы и резистентность к их воздействию также отчасти обусловлены особенностями их биотрансформации. Например, инсектицид индокарб намного более токсичен для насекомых, чем для млекопитающих, за счет активации карбоксиамидазы насекомых [64]. Резистентность бахчевой тли к диметоату опосредована его гидролизом [65]. Динобутон высокотоксичен по отношению к грибам вследствие активации гидролаз, но менее токсичен для млекопитающих, в организме которых пестицид метаболизируется за счет воздействия на другие заместители [48]. Субстратная специфичность эстераз и амидаз сильно варьирует у растений и микроорганизмов. Например, повышенная активность ациламидаз является одним из механизмов резистентности к гербициду пропанилу у двух видов ежовника. Другие ациламидазы, например индуцируемый линуроном фермент *Bacillus sphaericus*, обладают широкой субстратной специфичностью по отношению к гербицидам разных химических классов [66].

Существуют различия в типах конъюгатов, образующихся в растениях и почвенных грибах и бактериях. У растений образуются конъюгаты с аминокислотами и сахарами, тогда как у почвенных микроорганизмов, которые ограничены в питательных веществах, сахара и аминокислоты редко доступны для конъюгации, и поэтому эти организмы используют процесс метаногенеза

для образования, например, метил- и ацил-конъюгатов [67].

Сообщалось о различных путях биотрансформации изопротурона у грибов и бактерий. У грибов регистрировали процессы гидроксилирования изопропильной группы, тогда как у бактерий — гидролиз [68]. Инсектицид малатион имеет остаток сложного эфира карбоновой кислоты, который легко расщепляется карбоксиэстеразами позвоночных, но не насекомых. В случае фосфорорганических пестицидов, содержащих О-алкильную группу, О-этильная группа более эффективно гидролизуется цитохромом Р450 насекомых по сравнению с таким же ферментом млекопитающих, тогда как аналоги, содержащие метил, наоборот, более эффективно гидролизуются ферментом млекопитающих [69]. Неоникотиноиды гораздо менее активны у позвоночных по сравнению с насекомыми вследствие особенностей связывания с разными подтипами рецепторов. Высокая аффинность к рецептору nAChR насекомых опосредована тем, что связывание происходит только в одной ориентации, тогда как относительная нечувствительность рецепторов nAChR позвоночных вызвана многообразием конформаций кармана связывания для различных аналогов [70].

Подобные примеры, список которых может быть расширен, свидетельствуют, что при использовании разных организмов в качестве тест-систем можно получить противоречивые результаты в связи с образованием различных активных продуктов метаболизма. Кроме того, следует отметить, что, например, тест Эймса, предлагаемый в качестве основного и иногда единственного метода оценки эквивалентности пестицидов, позволяет регистрировать генные мутации, однако хромосомные и геномные нарушения оценить невозможно. В ряде случаев пестициды обладают высокой цитотоксичностью, и в системах *in vitro* такое цитотоксическое действие может нивелировать мутагенные эффекты, снижая, например, в тесте Эймса число ревертантных колоний при высоких дозах, поэтому применение только одного метода оценки обратных мутаций у бактерий может быть недостаточным для определения эквивалентности технических продуктов.

Выбор тест-систем для указанных целей строго не ограничен. Основные общепринятые методы выявления генотоксического потенциала пестицидов включают оценку индукции генных мутаций на микроорганизмах и клетках млекопитающих *in vitro*, тест на индукцию микроядер или хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих *in vitro* и *in vivo*, анализ повреждений ДНК в клетках млекопитающих *in vitro* и *in vivo* [39, 71–73]. В каждом случае при выборе метода следует проанализировать его возможные ограничения на основе информации, имеющейся для структурных аналогов пестицидов или полученной в ходе предварительных экспериментов. Подобные ограниче-

ния могут быть обусловлены высокой цитотоксичностью или органной специфичностью действия тестируемых веществ, например подавлением деления клеток кровяной системы [74].

Таким образом, для получения надежных доказательств безопасного применения пестицидов-аналогов необходимо тестирование генотоксичности с использованием по меньшей мере двух методов на разных тест-объектах, позволяющих оценить разные типы мутационных событий. Подобный подход для оценки мутагенности примесей в химических веществах предложен Комитетом по мутагенности химических веществ в пищевых продуктах, потребительских товарах и окружающей среде (СОР). Уже на первом этапе оценки мутагенности примесей рекомендовано использовать не один бактериальный метод, а сочета-

ние теста Эймса и микроядерного теста *in vitro* [75]. Методы тестирования могут быть выбраны из набора стандартных тестов, описанных в руководствах OECD. Более того, в тех случаях, когда невозможно дать окончательного заключения о потенциальной мутагенной опасности пестицида из-за неоднозначности результатов двух тестов, целесообразно добавление еще одного теста. Например, можно оценивать повреждения ДНК в клетках млекопитающих *in vitro* или *in vivo* методом ДНК-комет [76]. Вариант метода ДНК-комет *in vivo* можно сочетать с микроядерным тестом в одном эксперименте, чтобы не увеличивать количество используемых животных.

На рис. 1 приведена схема предлагаемого алгоритма оценки эквивалентности технических продуктов действующих веществ пестицидов по критерию «мутагенность».

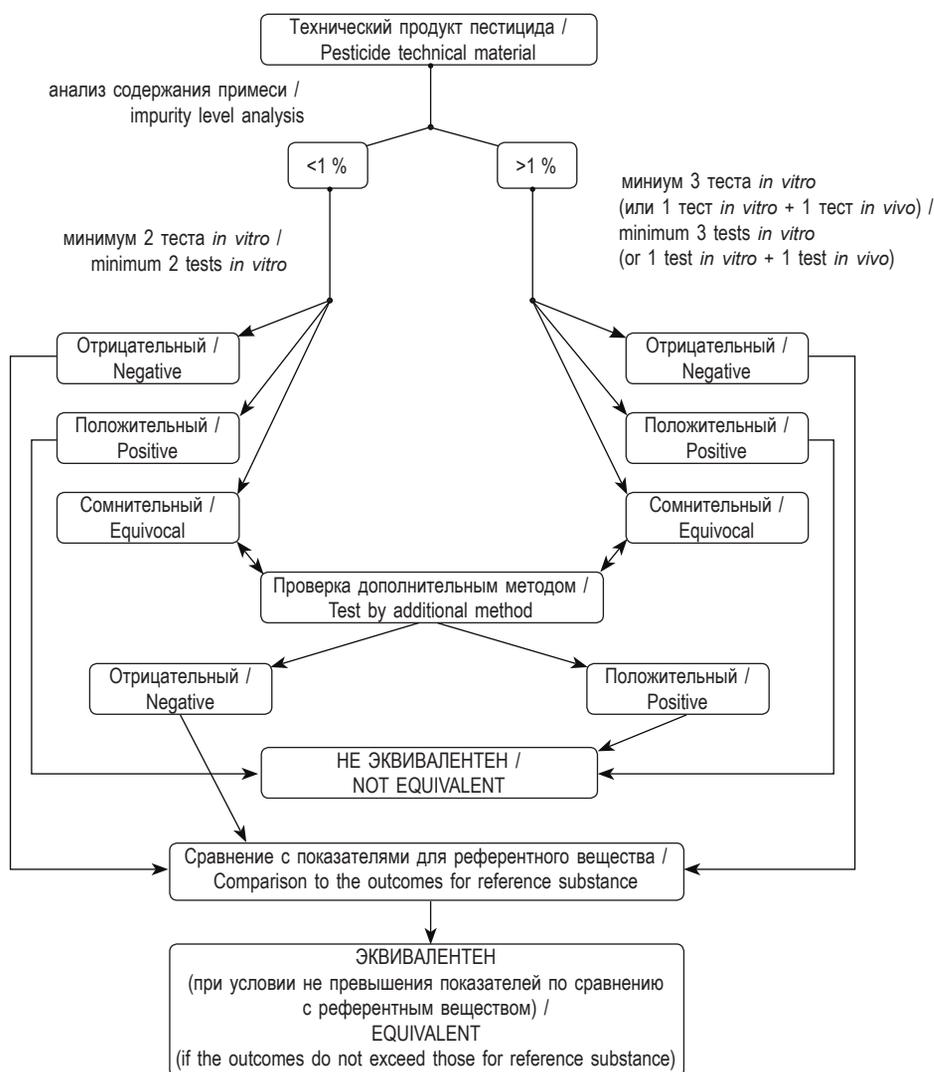


Рис. 1. Алгоритм оценки эквивалентности технических продуктов пестицидов-аналогов по критерию «мутагенность»

Fig. 1. The algorithm for the assessment of the equivalence of technical materials of analogous pesticides on the basis of "mutagenicity" criterion

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ международных документов и имеющихся в литературе данных, а также опыта оценки эквивалентности технических продуктов действующих веществ пестицидов в разных странах свидетельствует, что при разработке национального положения об эквивалентности пестицидов-аналогов следует учитывать, что обязательным требованием должно быть тестирование их генотоксичности. Для получения надежных результатов уже на первом этапе оценки эквивалентности (в случае содержания новых примесей не более 1 %) предлагается применение по меньшей мере двух методов *in vitro* (или одного теста *in vitro* и одного теста *in vivo*) на разных тест-объектах, позволяющих оценить различные виды повреждений генетического материала в клетках. С целью гармонизации предлагаемого алгоритма с международными подходами к оценке эквивалентности технических продуктов пестицидов, содержащих новые примеси на уровне >1 %, следует проводить исследования генотоксичности минимум тремя методами *in vitro* на разных объектах. При этом во всех случаях, когда в тестах *in vitro* отсутствует отрицательный результат, безопасность технического продукта следует подтвердить в экспериментах с помощью теста *in vivo*. Альтернативно можно использовать один тест *in vitro* и один тест *in vivo*. Если оценка проведена с применением двух тестов и получены противоположные результаты или хотя бы в одном из них получен неоднозначный результат, необходимо дополнительное исследование с помощью третьего метода. Результаты, полученные в эксперименте, следует сравнить с показателями для оригинального продукта. Технический продукт действующего вещества пестицида можно считать эквивалентным по критерию «мутagenность», если не выявлено превышения по определяемым показателям, характеризующим первичные повреждения ДНК, частоту генных, хромосомных и/или геномных мутаций.

Подобный подход позволит не допустить поступления на рынок технических продуктов пестицидов, содержащих генетически опасные вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. fao.org [Internet]. FAOSTAT. Pesticides use. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2018 [updated 2019 Mar 4; cited 2018 Dec 20]. Available from: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/RP>.
2. Baarschers WH, Bharath AI, Hazenberg M, Todd JE. Fungitoxicity of methoxychlor and fenitrothion and the environmental impact of their metabolites. *Canad J Botanic*. 1980;58:426-431. <https://doi.org/10.1139/b80-048>.
3. Somasundaram L, Coats JR, Racke KD, Stahr HM. Application of the Microtox system to assess the toxicity of pesticides and their hydrolysis metabolites. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1990;44(2):254-259. <https://doi.org/10.1007/BF01700144>.
4. Cloyd RA. Pesticide metabolites [Internet]. Kansas State University; 2012. [cited 2018 Dec 20]. Available from: <https://www.bookstore.ksre.ksu.edu/pubs/MF3070.pdf>.
5. Romero A, Ramos E, Ares I, et al. Fipronil sulfone induced higher cytotoxicity than fipronil in SH-SY5Y cells: Protection by antioxidants. *Toxicol Lett*. 2016;252:42-49. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.04.005>.
6. Gälli I, Rich HW, Scholtz R. Toxicity of organophosphate insecticides and their metabolites to the water flea *Daphnia magna*, the Microtox test and an acetylcholinesterase inhibition test. *Aquatic Toxicology*. 1994;30(3):259-269. [https://doi.org/10.1016/0166-445x\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0166-445x(94)90063-9).
7. US Environmental Protection Agency. Ethylene bisdithiocarbamates (EBDCs); Notice of intent to cancel and conclusion of Special Review. *Federal Register*. 1992;57(41):7434-7530.
8. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. Review report for the active substance mancozeb [Internet]. SANCO/4058/2001 [revised 2009 Apr 4; cited 2018 Dec 20]. Available from: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=194>.
9. Wang F, Gao J, Chen L, et al. Enantioselective bioaccumulation and metabolism of lactofen in zebrafish *Danio rerio* and combined effects with its metabolites. *Chemosphere*. 2018;213:443-452. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.052>.
10. Madej K, Kalenik TK, Piekoszewski W. Sample preparation and determination of pesticides in fat-containing foods. *Food Chem*. 2018;269:527-541. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.007>.
11. Ellsworth RE, Kostyniak PJ, Chi LH, et al. Organochlorine pesticide residues in human breast tissue and their relationships with clinical and pathological characteristics of breast cancer. *Environ Toxicol*. 2018. <https://doi.org/10.1002/tox.22573>.
12. Barghi M, Jin X, Lee S, et al. Accumulation and exposure assessment of persistent chlorinated and fluorinated contaminants in Korean birds. *Sci Total Environ*. 2018;645:220-228. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.040>.
13. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика: учебник / Под ред. акад. РАМН Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — 592 с. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnihina SA. Klinicheskaya genetika: uchebnik. Ed. by academician RAMN N.P. Bochkov. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 592 p. (In Russ.)]
14. Saleh MA. Mutagenic and carcinogenic effects of pesticides. *J Environ Sci Health B*. 1980;15(6):907-927. <https://doi.org/10.1080/03601238009372222>.

15. Alabi OA, Ogunwenmo KO, Adebusuyi TT, et al. Genotoxic potential of pirimiphosmethyl organophosphate pesticide using the mouse bone marrow erythrocyte micronucleus and the sperm morphology assay. *J Environment Occupation Sci.* 2014;3(2):81-86. <https://doi.org/10.5455/jeos.20140303015734>.
16. Федоров Л.А. Пестициды — токсический удар по биосфере и человеку. (Серия «Уроки XX века» / Центр экол. политики России). — М.: Наука, 1999. — 461 с. [Fedorov LA. Pesticidy — toksicheskiy udar po biosfere i cheloveku (Seriya “Uroki XX veka” / Tsentr ekol. politiki Rossii). Moscow: Nauka; 1999. 461 p. (In Russ.)]
17. Илюшина Н.А., Егорова О.В., Масальцев Г.В., и др. Мутагенность и канцерогенность пестицидов, опасность для здоровья человека. Систематический обзор // Здравоохранение Российской Федерации. — 2017. — Т. 61. — № 2. — С. 96–102. [Ilyushina NA, Egorova OV, Masal'sev GV, et al. The mutagenicity and carcinogenicity of pesticides and hazards for human health: a systematic review. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii.* 2017;61(2):96-102. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-2-96-102>.
18. Федеральный закон Российской Федерации от 19.07.1997 № 109-ФЗ (ред. от 17.04.2017) «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами». [Federal Law of Russian Federation No. 109-FZ (red. ot 17.04.2017) “O bezopasnom obrashhenii s pesticidami i agrohimiakatami” dated 1997 July 19. (In Russ.)]. Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-19071997-n-109-fz-o/>. Ссылка активна на 26.12.2018.
19. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 1 августа 2006 № 225 «О санитарно-эпидемиологической экспертизе пестицидов и агрохимикатов (с изменениями на 22 июля 2016 года)». [Order of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare No. 225 “O sanitarno-jepidemiologicheskoi jekspertize pesticidov i agrohimiakatov (s izmenenijami na 22 ijulja 2016 goda)” dated 2006 August 1. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/901991865>. Ссылка активна на 26.12.2018.
20. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 10 июля 2007 № 357 «Об утверждении Порядка государственной регистрации пестицидов и агрохимикатов». [Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 357 “Ob utverzhdanii Porjadka gosudarstvennoi registracii pesticidov i agrohimiakatov” dated 2007 July 10. (In Russ.)]. Доступно по: http://old.mcx.ru/documents/document/v7_show/22584.133.htm. Ссылка активна на 26.12.2018.
21. Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Приложение к журналу «Защита и карантин растений». — 2004. — 573 с. [Spisok pestitsidov i agrokhimikatov, razreshennykh k primeneniyu na territorii Rossiiskoi Federatsii. Prilozhenie k zhurnal “Zashchita i karantin rastenii”. 2004. 573 p. (In Russ.)]
22. Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides [Internet]. 1st ed., 3rd revision. Geneva: WHO Press; 2016 [cited 2018 Dec 20]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246192/WHO-HTML-NTD-WHOPES-2016.4-eng.pdf?sequence=1>.
23. Guidance document on the assessment of the equivalence of technical materials of substances regulated under Regulation (EC) No 1107/2009 [Internet]. SANCO/10597/2003 [revised 2012 Jan 10; cited 2018 Sep 14]. Available from: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_guidance_equivalence-chem-substances_en.pdf.
24. Determination of equivalence for public health pesticides and pesticide products [Internet]. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: WHO; 2016 [cited 2018 Sep 14]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254751/1/WHO-HTML-NTD-WHOPES-2017.1-eng.pdf>.
25. Overview of China’s New Pesticide Regulations; 2019. [cited 2019 June 28]. Available from: <https://agrochemical.chemlinked.com/agropedia/overview-chinas-new-pesticide-regulations>.
26. Абилев С.К. Выявление и прогнозирование мутагенной активности химических соединений окружающей среды: Автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. — М., 2003. — 48 с. [Abilev SK. Vyjavlenie i prognozirovanie mutagennoi aktivnosti himicheskikh soedinenii okruzhayushchei sredy: Avtoref. dis. ... d-ra. biol. nauk. — M., 2003. — 48 s. [Abilev SK. Vyjavlenie i prognozirovanie mutagennoi aktivnosti himicheskikh soedinenii okruzhayushchei sredy. [dissertation] Moscow; 2003. 48 p. (In Russ.)]. Доступно по: <http://earthpapers.net/vyyavlenie-i-prognozirovanie-mutagennoy-aktivnosti-himicheskikh-soedineniy-okruzhayuschey-sredy-1>. Ссылка активна на 14.09.2018.
27. Kirkland D, Reeve L, Gatehouse D, Vanparys P. A core *in vitro* genotoxicity battery comprising the Ames test plus the *in vitro* micronucleus test is sufficient to detect rodent carcinogens and *in vivo* genotoxins. *Mutat Res.* 2011;721(1):27-73. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.12.015>.
28. FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides. Azoxystrobin [Internet]. Methyl (E)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy)pyrimidin-4-yloxy]phenyl}-3-methoxyacrylate [cited 2018 Dec 26]. Available from: http://www.fao.org/fileadmin/templates/ag-phome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Azoxystrobin09.pdf.
29. Li AP, Long TJ. An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;10(3):537-546. <https://doi.org/10.1093/toxsci/10.3.537>.

30. Koller VJ, Fürhacker M, Nersesyan A, et al. Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch Toxicol.* 2012;86(5):805-813. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0804-8>.
31. Mañas F, Peralta L, Raviolo J, et al. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009;28(1):37-41. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.02.001>.
32. Bolognesi C, Carrasquilla G, Volpi S, et al. Bio-monitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(15-16):986-997. <https://doi.org/10.1080/15287390902929741>.
33. Health Effects Division EPA USA. Pendimethalin registration eligibility decision document [Internet]. Review. EPA USA; 1997. 53 p. [cited 2018 Dec 26]. Available from: <https://archive.epa.gov/>.
34. Rue JC, Kim KR. Evaluation of genetic toxicity of synthetic chemicals (VII) – a synthetic selective herbicide pendimethalin. *J Environ Toxicol.* 2013;18(2):121-129.
35. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetamiprid [Internet]. EFSA Journal. 2016; 14(11):4610 [cited 2018 Dec 26]. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4610>.
36. Kocaman AY, Topaktaş M. *In vitro* evaluation of the genotoxicity of acetamiprid in human peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen.* 2007;48(6):483-490. <https://doi.org/10.1002/em.20309>.
37. FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides. Dimethoate [Internet]. O, O-dimethyl S-methylcarbamoylmethyl phosphorodithioate [cited 2018 Dec 26]. Available from: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs_Dimethoate2012_2.pdf.
38. Georgieva V, Vachkova R, Tzoneva M, et al. Genotoxic activity of benomyl in different test systems. *Environ Mol Mutagen.* 1990;16(1):32-36. <https://doi.org/10.1002/em.2850160106>.
39. Методические указания. Оценка мутагенной активности пестицидов (МУ-1.2.3364-16). – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 49 с. [Metodicheskie ukazaniya. Otsenka mutagennoi aktivnosti pestitsidov (MU-1.2.3364-16). Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 49 p. (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456042956>. Ссылка активна на 12.10.2018.
40. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test [Internet]. Paris: OECD Publishing; 1997 [cited 2018 Sep 14]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en;jsessionid=pFxD9zWipV5aajRV3vUz6.ip-10-240-5-179. <https://doi.org/10.1787/20745788>.
41. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2016 [cited 2018 Sep 14]. Available from: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_9789264264762-en#page1. <https://doi.org/10.1787/9789264264762-en>.
42. Rakitskii V, Ilyushina N, Egorova O. Applicability of *in vitro* bacterial model for the equivalence assessment of pesticide technical materials. In: 20th International congress on *in vitro* toxicology. Berlin, 2018 October 15-18.
43. Илюшина Н.А., Аверьянова Н.С., Масальцев Г.В., Ревазова Ю.А. Сравнительное исследование генотоксической активности технических продуктов глифосата в микроядерном тесте *in vivo* // Токсикологический вестник. – 2018. – № 4. – С. 24–28. [Ilyushina NA, Averianova NS, Masaltsev GV, Revazova YuA Comparative investigation of genotoxic activity of glyphosate technical products in the micronucleus test *in vivo*. *Toxicological Review.* 2018;(4):24-28. (In Russ.)]
44. Илюшина Н.А., Егорова О.В., Масальцев Г.В., Аверьянова Н.С. Изучение генотоксичности технических продуктов пестицида — производного бензоилциклогексан-1,3-диона // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97. – № 6. – С. 509–513. [Ilyushina NA, Egorova OV, Masaltsev GV, Averianova NS. Studies of the genotoxicity of technical products of benzoilcyclohexane-1,3-dione derivative pesticide. *Hygiene & Sanitation.* 2018;97(6):509-513. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-509-513>.
45. Review report for the active substance mesotrione [Internet]. European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General. SANCO/1416/2001, 2003 [cited 2018 Sep 14]. Available from: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eupesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=350>.
46. FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides. Glyphosate [Internet]. N-(phosphonomethyl) glycine [cited 2018 Sep 14]. Available from: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Glypho_2014.pdf.
47. Илюшина Н.А., Масальцев Г.В., Аверьянова Н.С. Оценка повреждений ДНК в клетках млекопитающих *in vivo* при действии глифосата // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 73. – С. 31–36. [Ilyushina NA, Masaltsev GV, Averianova NS. Assessment of DNA damages in mam-

- malian cells *in vivo* induced by glyphosate. *Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2018;(73):31-36. (In Russ.)]
48. Casida JE. Pest toxicology: the primary mechanisms of pesticide action. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(4):609-619. <https://doi.org/10.1021/tx8004949>.
49. Куценко С.А. Основы токсикологии [электронная библиотека]. — СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2002. — 395 с. [Kucenko SA. *Osnovy toksikologii* [Internet]. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya im. S.M. Kirova; 2003. 395 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/toxicology.pdf. Ссылка активна на 29.12.2018.
50. Menn JJ. Comparative aspects of pesticide metabolism in plants and animals. *Environ Health Perspect*. 1978;27:113-24. <https://doi.org/10.2307/3428870>.
51. Van Eerd LL, Hoagland RE, Zablotowicz RM, Hall C. Pesticide metabolism in plants and microorganisms. *Weed Science*. 2003;51(4):472-495. [https://doi.org/10.1614/0043-1745\(2003\)051\[0472:PMIPAM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1614/0043-1745(2003)051[0472:PMIPAM]2.0.CO;2).
52. Thompson CJ. Secondary metabolism in microorganisms, plants and animals. *Biochimie*. 1992;74(6):592-593. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(92\)90169-f](https://doi.org/10.1016/0300-9084(92)90169-f).
53. Menn JJ, Still GG, Ruhr RJ. Metabolism of insecticides and herbicides in higher plants. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1977;5(1):1-21. <https://doi.org/10.3109/10408447709101340>.
54. Toshiyuki KT, Ose K. Bioconcentration and metabolism of pesticides and industrial chemicals in the frog. *Journal of Pesticide Science*. 2014;39(2):55-68. <https://doi.org/10.1584/jpestics.d13-047>.
55. Casida JE. Pesticide Detox by Design *J Agric Food Chem*. 2018;66(36):9379-9383. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02449>.
56. Hoagland RE, Zablotowicz RM, Hall JC. Pesticide metabolism in plants and microorganisms: an overview. In: Pesticide biotransformation in plants and microorganisms. ACS Symposium Series. Washington, DC: American Chemical Society. 2000;777 (Chapter 1):2-27. <https://doi.org/10.1021/bk-2001-0777.ch001>.
57. Menn JJ, Stil GG, Ruhr RJ. Metabolism of insecticides and herbicides in higher plants. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1977;5(1):1-21. <https://doi.org/10.3109/10408447709101340>.
58. Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res*. 2005;28(3):249-268. <https://doi.org/10.1007/bf02977789>.
59. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Естественные процессы детоксикации химических веществ, загрязнителей среды обитания человека // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. — 2015. — Т. 16. — № 1. — С. 216–239. [Rembovsky VR, Moglenkova LA. The natural processes of detoxification of chemicals, pollutants of human habitat. *Medline.ru. Rossijskii biomeditsinskii zhurnal*. 2015;16(1):216-239. (In Russ.)]
60. Zablotowicz RM, Hoagland RE, Hall JC. Metabolism of pesticides by plants and prokaryotes. In: Environmental fate and safety management of agrochemical herbicides. ACS Symposium Series. Ed. by J.M. Clark, H. Ohkawa. Washington, DC: American Chemical Society. 2005;899(Chapter 15):168-184. <https://doi.org/10.1021/bk-2005-0899.ch015>.
61. Zablotowicz RM, Hoagland RE, Lee H, et al. Transformation of nitroaromatic pesticides and related xenobiotics by microorganisms and plants. In: Pesticide biotransformation in plants and microorganisms, similarities and divergences ACS Symposium Series. Ed. by C. Hall, R.E. Hoagland, R.M. Zablotowicz. Washington, DC: American Chemical Society. 2000;777(Chapter 11):194-216. <https://doi.org/10.1021/bk-2001-0777.ch011>.
62. Kafarski P, Lejczak B, Forlani G. Biodegradation of pesticides containing carbon-to-phosphorous bond. In: Pesticide biotransformation in plants and microorganisms: similarities and divergences. ACS Symposium Series. Ed. by C. Hall, R.E. Hoagland, R.M. Zablotowicz. Washington, DC: American Chemical Society. 2000;777(Chapter 8):145-163. <https://doi.org/10.1021/bk-2001-0777.ch008>.
63. Hameed A, Ahmad S, Ahmad RT, Karar H. Pesticide detoxification in invertebrates, plants and microbes. *Life Sciences International Journal*. 2011;5(2):2186-2194. [cited 2011·May 1]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/283148292_PESTICIDE_DETOXIFICATION_IN_INVERTEBRATES_PLANTS_AND_MICROBES_Introduction.
64. Wing KD, Sacher M, Kagaya Y, Tsurubuchi Y. Bioactivation and mode of action of oxadiazine indoxacarb in insects. *Crop Prot*. 2000;19(8-10):537-545. [https://doi.org/10.1016/s0261-2194\(00\)00070-3](https://doi.org/10.1016/s0261-2194(00)00070-3).
65. Lokeshwari D, Kumar NK, Manjunatha H, Shivashankar S. Biochemical characterization of detoxifying enzymes in dimethoate-resistant strains of melon aphid, *Aphis gossypii* (Hemiptera: Aphididae). *Advances in Entomology*. 2016;04(03):167-182. <https://doi.org/10.4236/ae.2016.43018>.
66. Hoagland RE, Zablotowicz RM. The role of plant and microbial hydrolytic enzymes in pesticide metabolism. In: Pesticide biotransformation in plants and microorganisms. ACS Symposium Series. Washington, DC: American Chemical Society. 2000; 777(Chapter 4): 58-88. <https://doi.org/10.1021/bk-2001-0777.ch004>.
67. Hall JC, Wickenden JS, Yau KY. Biochemical conjugation of pesticides in plants and microorganisms: an

- overview of similarities and divergences. In: Pesticide biotransformation in plants and microorganisms. ACS Symposium Series. Washington, DC: American Chemical Society. 2000;777 (Chapter 5):89-118. <https://doi.org/10.1021/bk-2001-0777.ch005>.
68. Penning H, Sørensen SR, Meyer AH, et al. C, N, and H isotope fractionation of the herbicide isoproturon reflects different microbial transformation pathways. *Environ Sci Technol*. 2010;44(7):2372-2378. <https://doi.org/10.1021/es9031858>.
69. Metabolism and biotransformation of pesticides [Internet]. [cited 2018 Dec 29]. Available from: www.life.illinois.edu/bfrancis/ib486/H3-Metabolism.doc.
70. Tomizawa M, Casida JE. Unique neonicotinoid binding conformations conferring selective receptor interactions. *J Agric Food Chem*. 2011;59(7):2825-2828. <https://doi.org/10.1021/jf1019455>.
71. Guidance Document on Revisions to OECD Genetic Toxicology Test Guidelines [Internet]. Genetic toxicology Guidance Document Aug 31, 2015 [cited 2018 Dec 20]. Available from: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/Genetic%20Toxicology%20Guidance%20Document%20Aug%2031%202015.pdf>.
72. Ракитский В.Н., Ревазова Ю.А., Илюшина Н.А. Стратегия и тактика оценки мутагенности пестицидов // Токсикологический вестник. — 2015. — № 5. — С. 10–13. [Rakitskii VN, Revazova YA, Ilyushina NA. Strategy and tactics of the pesticide mutagenicity assessment. *Toxicological Review*. 2015;5:10-13. (In Russ.)]
73. Turkez H, Arslan ME, Ozdemir O. Genotoxicity testing: progress and prospects for the next decade. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(10):1089-1098. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1375097>.
74. Ilyushina N, Goumenou M, Stivaktakis PD, et al. Maximum tolerated doses and erythropoiesis effects in the mouse bone marrow by 79 pesticides' technical materials assessed with the micronucleus assay. *Toxicol Rep*. 2018;6:105-110. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.12.006>.
75. Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products, and the Environment. Interim guidance on a strategy for genotoxicity testing and mutagenic hazard assessment of impurities in chemical substances [Internet]. COM/12/S2. 2012. 10 p. [cited 2018 Sep 14]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/315779/impurities.pdf.
76. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Test No. 489: *In Vivo* Mammalian Alkaline Comet Assay [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2016 [cited 2018 Sep 14]. Available from: <https://www.oecd.org/env/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay-9789264264885-en.htm>.

✿ Информация об авторе

Наталья Алексеевна Илюшина — канд. биол. наук, заведующая отделом генетической токсикологии. ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи. SPIN: 2339-6961. E-mail: Ilyushina-na@mail.ru.

✿ Information about the author

Nataliya A. Ilyushina — PhD, Biology, Head of Department of Genetic Toxicology. The Federal Budgetary Establishment of Science "Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, Russia. SPIN: 2339-6961. E-mail: Ilyushina-na@mail.ru.