



Ракитский В.Н., Масальцев Г.В., Вещемова Т.Е., Чхвиркия Е.Г., Лохин К.Б.

Влияние производных анилопиримидинов и карбаматов на оксидативный статус крыс

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

Введение. Окислительный стресс может возникнуть в ответ на токсическое влияние пестицидов. Проведено исследование влияния двух технических продуктов пестицидов на ферменты системы антиоксидантной защиты теплокровных при хронической пищевой экспозиции.

Материалы и методы. 90 конвенциональных крыс-самцов содержали в виварии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора на протяжении 1 года. Объекты испытания — фунгицид из класса анилопиримидинов (соединение А) и инсектицид из класса карбаматов (соединение Б) вводили в корм животных в дозах 0; 2; 20; 120 и 240 мг/кг массы тела и 0; 2,5; 5 и 20 мг/кг массы тела соответственно. Выбранные дозы соответствовали диапазонам, указанным в отчётах Объединённого заседания ФАО/ВОЗ по остаткам пестицидов. Влияние исследуемых соединений на общий антиоксидантный статус оценивали через 3; 6; 9 и 12 мес по активности ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и каталазы (КАТ).

Результаты. Объекты испытания вызывали статистически значимые изменения активности ферментов уже на 3-й месяц обработки по сравнению с животными сопутствующего отрицательного контроля. Через 12 мес регистрировали статистически значимый тренд повышения активности ГР ($p = 0,381$, $p = 0,017$) и ГПО ($p = 0,355$, $p = 0,024$), но не СОД и КАТ, от увеличения дозы соединения А. Соединение Б вызвало статистически значимое повышение активности СОД через 9 и 12 мес ($p = 0,491$, $p = 0,006$; $p = 0,506$, $p = 0,003$).

Заключение. Приведённые наблюдения говорят в пользу того, что соединения А и Б могут способствовать процессу перекисного окисления липидов. При этом регистрировали окислительный всплеск в ответ на влияние соединения Б, вероятно, вызванный апоптозом Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: пестициды; карбаматы; анилопиримидины; оксидативный статус; глутатион; супероксиддисмутазы; каталаза

Для цитирования: Ракитский В.Н., Масальцев Г.В., Вещемова Т.Е., Чхвиркия Е.Г., Лохин К.Б. Влияние производных анилопиримидинов и карбаматов на оксидативный статус крыс. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (1): 66-72. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-1-66-72>

Для корреспонденции: Масальцев Глеб Викторович, науч. сотр. отд. токсикологии и гигиены окружающей среды Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи. E-mail: masaltsev@fferisman.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Благодарность. Авторский коллектив выражает благодарность Илюшиной Н.А. — зав. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, за подготовку внутренней рецензии на статью. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Ракитский В.Н. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Масальцев Г.В., Вещемова Т.Е. — концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Чхвиркия Е.Г. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Лохин К.Б. — биохимические исследования.

Поступила 10.12.2021 / Принята к печати 13.01.2021 / Опубликовано 12.02.2021

Valerii N. Rakitskii, Gleb V. Masaltsev, Tatiana E. Veshchemova, Elena G. Chhvirkija, Konstantin B. Lokhin

The influence of anilinopyrimidine and carbamate derivatives on the rat redox status

Federal scientific center of hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation

Introduction. Oxidative stress can occur as the response to the toxic effects of pesticides. A study of the effect of two generic pesticides on the enzymes of the antioxidant defense system of warm-blooded animals was carried out within the framework of chronic food exposure.

Material and Methods. 90 conventional male rats were kept in the vivarium of the Federal scientific center of hygiene named after F.F. Erisman for a year. Test objects including fungicide of the anilinopyrimidines class (compound A) and insecticide from of the carbamates class (compound B) were introduced into animal feed at doses of 0; 2; 20; 120 and 240 mg/kg body weight and 0; 2.5; 5 and 20 mg/kg body weight, respectively. Doses corresponded to the ranges found in the reports by the Joint Meeting of the FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues for the original compounds in chronic toxicity studies. The effect of the studied compounds on the general antioxidant status (the activity of enzymes: superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR) and catalase (CAT)) was assessed at 3, 6, 9, and 12 months.

Results. The test objects caused statistically significant changes in enzyme activity as early as at 3 months of the treatment, compared with animals of the concurrent negative control. For the compound A: a statistically significant dose-dependent increase in the activity of GR ($Rho = 0.381$, $p = 0.017$) and GAP ($Rho = 0.355$, $p = 0.024$), but not SOD and CAT, was recorded at 12 months. The compound B caused a statistically significant dose-dependent increase in SOD activity at 9 and 12 months ($Rho = 0.491$, $p = 0.006$; $Rho = 0.506$, $p = 0.003$).

Conclusion. These observations indicate that compounds A and B could promote lipid peroxidation. Oxidative burst was registered in response to the influence of the compound B, which may have been caused by apoptosis of T-lymphocytes.

Keywords: pesticides; carbamates; anilinopyrimidines; redox status; glutathione; superoxide dismutase; catalase

For citation: Rakitskii V.N., Masaltsev G.V., Veshchemova T.E., Chhvirkija E.G., Lokhin K.B. The influence of anilinopyrimidine and carbamate derivatives on the rat redox status. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 100 (1): 66-72. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-100-1-66-72> (In Russ.)

For correspondence: Gleb V. Masaltsev, MD, researcher of the Department of toxicology and environmental hygiene of the Institute of hygiene, toxicology of pesticides and chemical safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation. E-mail: masaltsev@fferisman.ru

Information about the authors:

Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>; Masaltsev G.V., <https://orcid.org/0000-0003-1539-1633>; Lokhin K.B., <https://orcid.org/0000-0003-3514-5886>; Chhvirikija E.G., <https://orcid.org/0000-0002-0519-3257>; Veshchemova T.E., <https://orcid.org/0000-0002-0444-1095>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgements. The team of authors would like to thank Ilyushina N.A., Head of the Department of Genetic Toxicology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman for the preparation of an inner review of the article. The study had no sponsorship.

Contribution of the authors: *Rakitskii V.N.* – editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Masaltsev G.V., Veshchemova T.E.* – concept and design of the study, conduction of the study, the collection and processing of the material, statistical processing, writing a text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; *Chhvirikija E.G.* – editing, approval of the final version of the article; *Lokhin K.B.* – biochemical analysis.

Received: December 10, 2020 / Accepted: January 13, 2020 / Published: February 12, 2021

Введение

Формирование свободных радикалов (СР) в клетках живых организмов – неизбежная часть естественного метаболизма. На сегодняшний день установлено, что СР происходят от трёх химических элементов: известны активные формы кислорода (АФК), азота (АФА) и серы (АФС) [1]. СР характерна нестабильность (короткий период полураспада), чем и вызвана их высокая химическая реактивность: они пагубно влияют на все клеточные макромолекулы, включая ДНК [1–3]. Активность СР ассоциируют с формированием многих хронических патологий (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, образование катаракты, атеросклероз, возникновение новообразований, диабет, и др.), а также с естественными процессами старения [1–3]. В здоровых организмах при отсутствии чрезмерного стресса, вызванного факторами окружающей среды, внутриклеточные системы антиоксидантной защиты и репарации вполне успешно справляются с последствиями формирования СР. Окислительный стресс – патологическое состояние дисбаланса между СР и возможностями антиоксидантных систем организма справиться с ними; этот процесс широко изучается научным сообществом с момента открытия внутриклеточного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в 1969 г. [3]. Окислительный стресс может сформироваться в ответ на влияние внешних факторов, что считается одним из возможных механизмов, вовлечённых в токсическое действие ксенобиотиков, в том числе пестицидов [4–6].

В связи с тем, что назначение пестицидов – негативно влиять на организмы-мишени, их общий токсический потенциал пристально изучают с целью обеспечения безопасности людей и защиты окружающей среды от возможных нежелательных последствий целевого применения. Согласно литературным данным, инсектициды, принадлежащие к классам фосфорорганических и хлорорганических соединений, карбаматов и пиретроидов; гербициды, принадлежащие к классам бипиридилов [4], триазинонов [5, 6] и сульфонилмочевин [6], а также фунгициды класса анилинопиримидинов [7] способны вызывать окислительный стресс *in vivo*. Поэтому необходимо оценивать маркеры свободно-радикального окисления липидов и белков, а также активность антиоксидантных ферментов наряду со стандартной батареей клинико-лабораторных показателей, применяемой в исследованиях хронической токсичности при пероральном введении химических веществ¹, для обеспечения безопасности их применения как для здоровья людей, работающих с пестицидами, так и потребителей конечных пищевых продуктов. Исследование потенциального влияния на антиоксидантные ферменты необходимо проводить не только при разработке новых молекул средств защиты растений, но и в ходе токсиколого-гигиенической оценки дженериков, которые могут быть неэквивалентны оригинальным соединениям из-за содержания новых примесей [8].

Анилинопиримидиновые фунгициды появились на рынке в 1990-х годах [9, 10]. В Российской Федерации их при-

меняют для борьбы с серой гнилью на винограде, землянике, картофеле и томатах [11]. Анилинопиримидины – системные фунгициды, относящиеся к группе ингибиторов биосинтеза белка (метионина), однако точный механизм действия остаётся неизвестным [9, 10]. Карбаматы – инсектициды широкого спектра действия, их применяют в мире с 1956 г. [12]. Согласно опубликованным данным, соединения из класса карбаматов являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы (ИА) и оказывают инсектицидное действие, вызывая чрезмерную стимуляцию нервной системы в организмах насекомых-вредителей [12–14].

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния технических продуктов пестицидов: фунгицида из класса анилинопиримидинов и инсектицида из класса карбаматов, на антиоксидантный статус теплокровных при долгосрочной (хронической) экспозиции.

Материал и методы

В рамках данной работы проведено исследование потенциального влияния фунгицида из класса анилинопиримидинов (соединение А) и инсектицида из класса карбаматов (соединение Б) на антиоксидантный статус крыс в одногодичном хроническом эксперименте. В исследовании использованы 90 белых конвенциональных крыс (самцов) с массой тела 162–230 г, полученных из питомника Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА. Животных содержали в виварии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора при контролируемых показателях микроклимата (температура 20–22 °С, относительная влажность 36–40%), фотопериоде, равном 12 ч, по 10 животных в клетке. Животные получали исследуемые соединения с кормом в дозах 0; 2; 20; 120 и 240 мг/кг массы тела в случае соединения А и 0; 2,5; 5 и 20 мг/кг массы тела в случае соединения Б. Испытуемые дозы соответствовали диапазонам, указанным в отчётах Объединённого заседания ФАО/ВОЗ² по остаткам пестицидов (*англ.* The Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR)) для оригинальных соединений в хронических исследованиях токсичности.

Влияние исследуемых соединений на общий антиоксидантный статус оценивали в четырёх временных точках: через 3; 6; 9 и 12 мес воздействия. Активность ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР)) определяли при помощи стандартных наборов производства Randox Laboratories Ltd. (Великобритания) на биохимическом анализаторе ChemWell® 2902 (Awareness Technologies Inc., Великобритания). Активность каталазы (КАТ) оценивали при помощи спектрофотометра [15].

Полученные данные обработаны в программе «IBM SPSS Statistics v.22» (Корпорация IBM, Нью Йорк, США) при $\alpha = 0,05$. Статистические группы составляли 8 животных. Данные проверены на наличие статистических выбросов методом построения ящичных диаграмм, соблюдение критериев нормального распределения (тест Шапиро–Уилка)

¹ ГОСТ 32519-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении.

² ФАО – Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединённых Наций; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

и однородности дисперсии (тест Ливиня). По результатам проверки дальнейшее межгрупповое сравнение осуществляли либо при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, либо при помощи однофакторного дисперсионного анализа с поправкой на множественную проверку гипотез Бонферрони [16]. Проверку наличия тренда зависимости изменения активности ферментов от дозы исследуемых соединений в каждой временной точке осуществляли методом ранговых корреляций Спирмена (двухсторонний анализ) [16].

Результаты

У животных в экспериментальных группах наблюдали статистически значимые изменения в активности ферментов системы антиоксидантной защиты уже на третий месяц обработки исследуемыми соединениями по сравнению с животными сопутствующего отрицательного контроля. С целью упрощения проведения анализа и визуального восприятия полученных данных в табл. 1 и 2 указаны только те показатели, для которых наблюдались статистически

Таблица 1 / Table 1

Межгрупповые сравнения и оценка тренда в изменении активности ферментов антиоксидантной защиты крыс под влиянием соединения А (анилинопиримидин)

Intergroup comparisons and assessment of the trend in the change in the activity of antioxidant defense enzymes in rats under the influence of compound A (anilino pyrimidine)

Фермент Enzyme	Месяц Month	Межгрупповые сравнения Intergroup comparisons					Тренд Trend			
		доза, мг/кг м.т. Dose, mg/kg bodyweight	среднее значение Mean value	стандартная ошибка Standard error	<i>n</i>	<i>p</i> сравнение с сопутствующим контролем comparison with concomitant controls	ρ Спирмена ρ Spearman's	<i>p</i>	<i>n</i>	
Глутатионредуктаза, Ед/л Glutathione reductase, U/l	3	0	1.000	± 0.045	8	–				
	3	2	1.303	± 0.096	8	Недостаточно Not reliable				
	3	20	1.207	± 0.046	8	Недостаточно Not reliable				
	3	120	0.759	± 0.069	8	Недостаточно Not reliable	–0.591	0.000	40	
	3	240	0.586	± 0.100	8	Значимо выше контроля, <i>p</i> = 0.004 Significantly higher than the control, <i>p</i> = 0.004				
	12	0	1.000	± 0.054	8	–				
	12	2	1.062	± 0.042	8	Недостаточно Not reliable				
	12	20	1.196	± 0.042	7	Недостаточно Not reliable	0.381	0.017	39	
	12	120	1.144	± 0.091	8	Недостаточно Not reliable верно				
	12	240	1.227	± 0.080	8	Недостаточно Not reliable				
	Глутатионпероксидаза, Ед/л Glutathione peroxidase, U/l	3	0	1.000	± 0.071	8	–			
		3	2	1.041	± 0.041	8	Недостаточно Not reliable			
3		20	0.939	± 0.070	8	Недостаточно Not reliable	0.495	0.001	40	
3		120	1.204	± 0.024	8	Недостаточно Not reliable				
3		240	1.196	± 0.033	8	Недостаточно Not reliable				
12		0	1.000	± 0.041	8	–				
12		2	1.067	± 0.063	8	Недостаточно Not reliable				
12		20	1.083	± 0.041	8	Недостаточно Not reliable	0.355	0.024	40	
12		120	1.097	± 0.025	8	Недостаточно Not reliable				
12		240	1.134	± 0.020	8	Недостаточно Not reliable				

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* – статистическая значимость; *n* – количество наблюдений.
Note. Here and in Table 2: *p* – Statistical significance; *n* – Number of observations.

Таблица 2 / Table 2

Межгрупповые сравнения и оценка тренда в изменении активности ферментов антиоксидантной защиты крыс под влиянием соединения Б (карбамат)

Intergroup comparisons and assessment of the trend in the change in the activity of antioxidant defense enzymes in rats under the influence of compound B (carbamate)

Фермент Enzyme	Месяц Month	Межгрупповые сравнения Intergroup comparisons					Тренд Trend		
		доза, мг/кг м.т. Dose, mg/kg bodyweight	среднее значение Mean value	стандартная ошибка Standard error	<i>n</i>	<i>p</i> сравнение с сопутствующим контролем comparison with concomitant controls	ρ Спирмена ρ Spearman's	<i>p</i>	<i>n</i>
Каталаза, Мкат/Л Catalase, Mcat/l	3	0	1.000	± 0.009	7	—			
	3	2.5	1.016	± 0.007	8	Недостаточно Not reliable			
	3	5	1.034	± 0.015	8	Недостаточно Not reliable	0.690	0.000	31
	3	20	1.085	± 0.015	8	Значимо выше контроля, <i>p</i> = 0.000 Significantly above control, <i>p</i> = 0.000			
	6	0	1.000	± 0.021	8	—			
	6	2.5	0.981	± 0.018	8	Недостаточно Not reliable			
	6	5	1.025	± 0.018	8	Недостаточно Not reliable	0.559	0.001	32
	6	20	1.086	± 0.017	8	Значимо выше контроля, <i>p</i> = 0.032 Significantly above control, <i>p</i> = 0.032			
Глутатионредуктаза, Ед/Л Glutathione reductase, U/l	6	0	1.000	± 0.067	8	—			
	6	2.5	1.008	± 0.081	8	Недостаточно Not reliable			
	6	5	0.840	± 0.064	8	Недостаточно Not reliable	-0.401	0.023	32
	6	20	0.753	± 0.103	8	Недостаточно Not reliable			
Глутатионпероксидаза, Ед/Л Glutathione peroxidase, U/l	3	0	1.000	± 0.077	8	—			
	3	2.5	0.909	± 0.107	8	Недостаточно Not reliable			
	3	5	1.174	± 0.125	8	Недостаточно Not reliable	0.578	0.001	32
	3	20	1.378	± 0.058	8	Недостаточно Not reliable			
Супероксиддисмутаза, Ед/Л Glutathione peroxidase, U/l	3	0	1.000	± 0.078	8	—			
	3	2.5	1.171	± 0.101	8	Недостаточно Not reliable			
	3	5	1.078	± 0.093	8	Недостаточно Not reliable	-0.353	0.001	32
	3	20	0.721	± 0.085	8	Недостаточно Not reliable			
	9	0	1.000	± 0.118	8	—			
	9	2.5	1.336	± 0.034	6	Недостаточно Not reliable			
	9	5	1.134	± 0.109	8	Недостаточно Not reliable	0.491	0.006	30
	9	20	1.546	± 0.109	8	Значимо выше контроля, <i>p</i> = 0.014 Significantly above control, <i>p</i> = 0.014			
	12	0	1.000	± 0.187	8	—			
	12	2.5	1.110	± 0.110	8	Недостаточно Not reliable			
	12	5	1.407	± 0.187	8	Недостаточно Not reliable	0.506	0.003	32
	12	20	1.593	± 0.143	8	Недостаточно Not reliable			

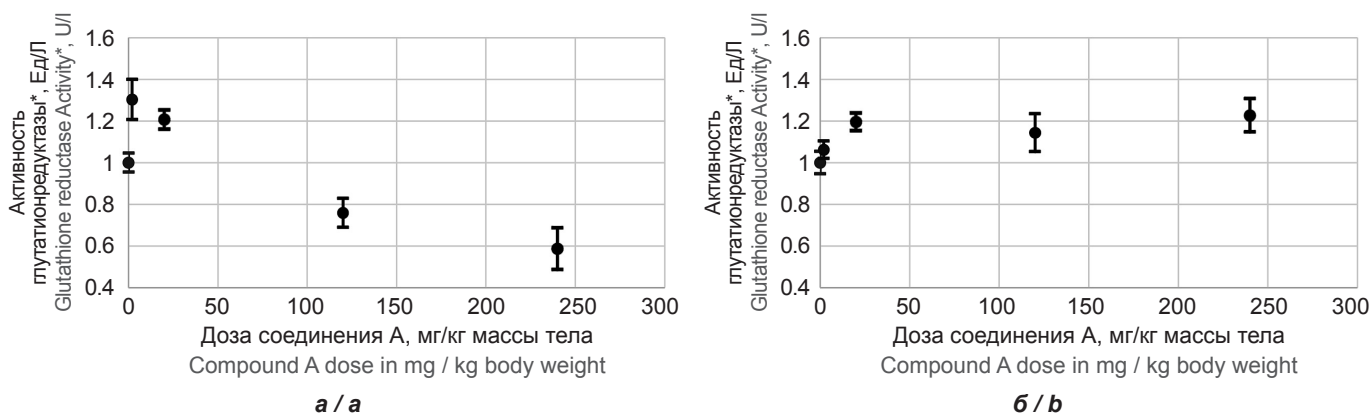


Рис. 1. Изменения активности глутатионредуктазы (Ед/Л) под воздействием соединения А (анилинопириимидин): а – в 3-й месяц исследования; б – в 12-й месяц исследования.

Fig. 1. Changes in glutathione reductase activity (U/L) under the influence of compound A (anilino-pyrimidine): a – at the 3rd month of the study; b – at the 12th month of the study.

значимые изменения. Указанные значения для среднего и стандартных ошибок среднего представлены в относительных величинах: с этой целью величины средних значений для сопутствующего отрицательного контроля были приняты за 1,000.

Через 3 мес обработки соединением А у животных наблюдали статистически значимое дозозависимое снижение активности ГР ($\rho = -0,591, p = 0,000$) (рис. 1, а, б), а также повышение активности ГПО ($\rho = 0,495, p = 0,001$) (рис. 2, а, б). Через 12 мес регистрировали статистически значимое повышение активности ГР ($\rho = 0,381, p = 0,017$) и ГПО ($\rho = 0,355, p = 0,024$). При этом только через 3 мес наблюдали значимое отличие высокой дозы

от отрицательного контроля по активности фермента ГР ($p = 0,004$).

Соединение Б вызвало статистически значимое дозозависимое повышение активности КАТ ($\rho = 0,690, p = 0,000$) (рис. 3, а, б) и ГПО ($\rho = 0,578, p = 0,001$), снижение активности СОД ($\rho = -0,353, p = 0,001$) (рис. 4, а, б). Через 6 мес повышение активности КАТ также было отмечено ($\rho = 0,559, p = 0,001$), значимо снижалась активность ГР ($\rho = -0,401, p = 0,023$). Через 9 и 12 мес наблюдали статистически значимое повышение активности СОД ($\rho = 0,491, p = 0,006; \rho = 0,506, p = 0,003$), при этом только через 9 мес наблюдали значимое отличие высокой дозы от отрицательного контроля ($p = 0,014$).

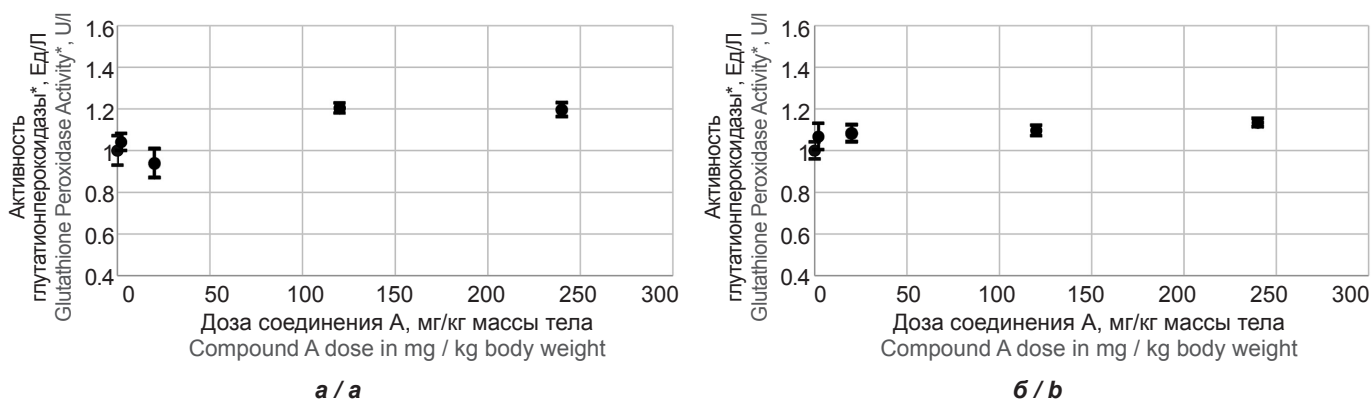
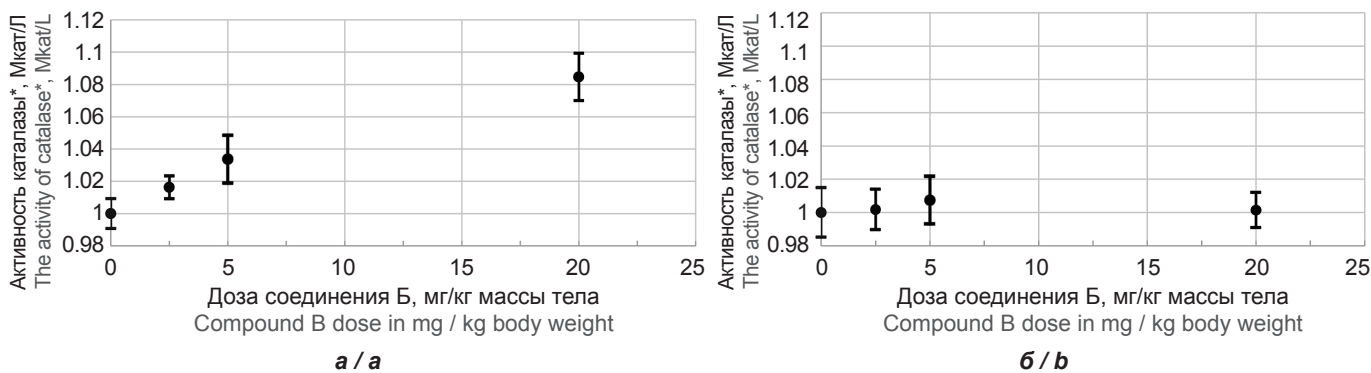


Рис. 2. Изменения активности глутатионпероксидазы (Ед/Л) под воздействием соединения А (анилинопириимидин): а – в 3-й месяц исследования; б – в 12-й месяц исследования.

Fig. 2. Changes in the activity of glutathione peroxidase (U / L) under the influence of compound A (anilino-pyrimidine): a – at the 3rd month of the study; b – at the 12th month of the study.

Original article

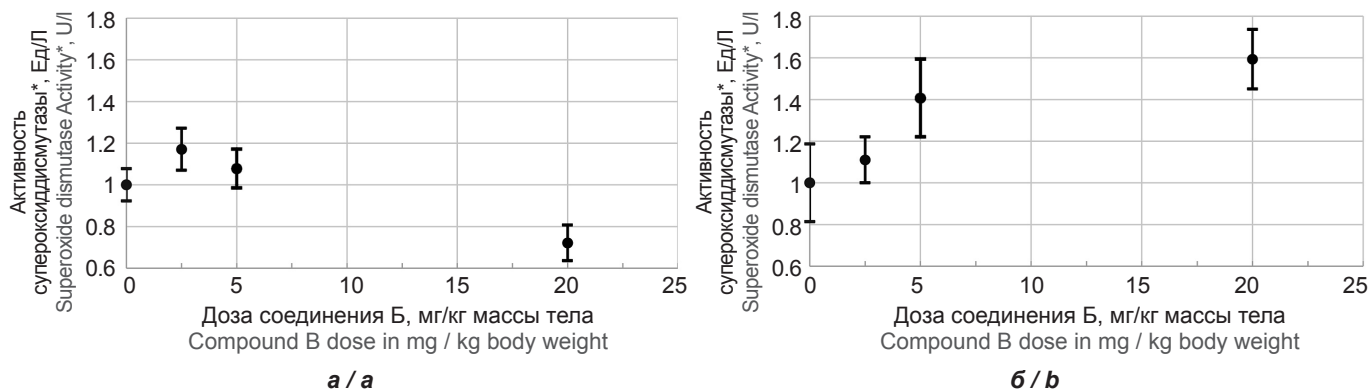


* Ось ординат: среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения активности фермента для группы животных в относительных значениях (по сравнению со средним значением сопутствующего отрицательного контроля, принятого за 1,000).

* Y-axis: mean value \pm standard error of the mean value of the enzyme activity for a group of animals in relative values (compared to the mean value of the concomitant negative control taken as 1.000).

Рис. 3. Изменения активности каталазы (Мкат/Л) под воздействием соединения Б (карбамат): а – в 3-й месяц исследования; б – в 12-й месяц исследования.

Fig. 3. Changes in catalase activity (Mkat / L) under the influence of compound B (carbamate): a – in the 3rd month of the study; b – in the 12th month of the study.



* Ось ординат: среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения активности фермента для группы животных в относительных значениях (по сравнению со средним значением сопутствующего отрицательного контроля, принятого за 1,000).

* Y-axis: mean value \pm standard error of the mean value of the enzyme activity for a group of animals in relative values (compared to the mean value of the concomitant negative control taken as 1.000).

Рис. 4. Изменения активности супероксиддисмутазы (Ед/Л) под воздействием соединения Б (карбамат): а – в 3-й месяц исследования; б – в 12-й месяц исследования.

Fig. 4. Changes in superoxide dismutase activity (U / L) under the influence of compound B (carbamate): a – at month 3 of the study; b – in the 12th month of the study.

Обсуждение

Приведённые наблюдения говорят о том, что соединение А (см. табл. 1) способствует увеличению концентрации липопероксид-радикала (LOO^-) в организме крыс, но не супероксид-аниона (O_2^-), о чём свидетельствует повышение активности ГПО на фоне отсутствия возрастания активности СОД [17, 18]. Наблюдаемые через 3 мес снижение активности ГР и одновременное увеличение активности ГПО могут быть вызваны действием релевантной примеси, указанной в спецификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая обладает потенциалом косвенно ингибировать ГР [19]. За длительное время экспозиции организм крыс мог адаптироваться к этому эффекту, в связи с чем в 12 мес регистрировали характерное увеличение активности ГР, которое можно ожидать в условиях увеличения активности ГПО [18].

Наблюдаемое повышение активности ферментов КАТ и ГПО через 3 мес после воздействия соединения Б (см. табл. 2) является достаточно характерным адаптивным ответом на воздействие ингибиторов ацетилхолинэстеразы [13]. Вероятно,

что к 12 мес у крыс могла развиться резистентность к данному эффекту соединения Б, и он не был отмечен к концу исследования.

Наиболее биологически значимым наблюдением можно считать тенденцию изменения активности СОД на фоне изменения активности КАТ на протяжении эксперимента. Через 3 мес воздействия наблюдали статистически значимое понижение активности СОД от увеличения дозы соединения Б; через 6 мес не наблюдали ни значимого повышения, ни значимого понижения; через 9 и 12 мес наблюдали уже статистически значимое повышение активности СОД от дозы соединения Б. Предположительно, если сниженную активность СОД в 3 мес можно считать временным проявлением адаптации, которое нормализовалось к 6 мес, то увеличение активности в 9 и 12 мес на фоне отсутствия значимого увеличения активности КАТ, вероятно, является проявлением окислительного всплеска в процессе фагоцитоза – механизма удаления патогенов и клеточного дебриса [20, 21]. СОД способна увеличивать свою активность не только в ответ на присутствие чрезмерного содержания O_2^- в организме,

сопутствующее формированию метгемоглобинемии [3], что сопровождалось бы повышением активности КАТ [1], но и в ответ на потребность организма в перекиси водорода (H_2O_2), которая в реакции Хабера–Вайса или реакции Фентона (катализируемых железом (Fe_2^{+})) преобразуется в гидроксил радикал (OH^-), непосредственно участвующий в процессе фагоцитоза [24].

Известно, что свободные радикалы атакуют боковые цепи ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов, вызывая существенное уменьшение этого компонента клеточной мембраны. Этот эффект приводит к снижению проницаемости мембраны [17, 22]. Процесс, лежащий в основе взаимодействия лимфоцитов с антигенами или с другими клетками, требует целостности клеточной мембраны. Возможно, что активные формы кислорода, генерирующиеся под воздействием карбаматных пестицидов, могут ингибировать функцию Т-клеток за счёт перекисного окисления липидов клеточной мембраны. Кроме того, восприимчивость Т-лимфоцитов к перекисному окислению липидов может наблюдаться в результате снижения уровней внутриклеточных антиоксидантов, например, снижения активности глутатиона, что является важной частью процесса активации лимфоцитов и их пролиферации. В результате исследований *in vivo* выявлено, что пестициды класса карбаматов индуцируют апоптоз в Т-лимфоцитах человека, что в свою очередь

подтверждает теорию о том, что СОД увеличивает свою активность в ответ на потребность организма в перекиси водорода для процессов фагоцитоза [21, 23]. Повышение активности СОД и уровня малонового диальдегида наблюдали также и в случаях отравления рабочих различными производными карбаминовой кислоты [24].

Заключение

В проведённом исследовании показана способность технических продуктов: фунгицида из класса анилинотриазолинов (соединение А) и инсектицида из класса карбаматов (соединение Б) оказывать многофакторное влияние на организм теплокровных (крыс) *in vivo*. Соединение А продемонстрировало способность воздействовать на процессы перекисидации липидов, картина которого усугублялась в первые 3 мес, возможно, за счёт влияния примеси. Наблюдаемое влияние соединения Б на антиоксидантный статус теплокровных свидетельствует о том, что иммунная система может быть чувствительна к воздействию карбаматов, механизмом иммуноотоксичности которых являются оксидативный стресс.

Целенаправленные исследования механизмов действия соединений данных классов необходимы для обеспечения безопасности здоровья населения при применении препаратов на их основе.

Литература

(п.п. 1–5, 9, 10, 12–14, 17–24 см. References)

6. Ракитский В.Н., Синицкая Т.А., Малиновская Н.Н. Изучение антиоксидантного статуса белых крыс при воздействии производных триазина и сульфонилмочевины. *Санитарный врач*. 2011; (5): 031–6.
7. Масальцев Г.В., Вешемова Т.Е., Илюшина Н.А., Кара Л.А., Дмитричева О.О., Макарова М.А. и соавт. Влияние пестицидов джнериков из классов анилинотриазолинов и карбаматов на антиоксидантный статус крыс. В кн.: *Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены»*. Уфа; 2019: 432–5.
8. Илюшина Н.А. Оценка эквивалентности технических продуктов пестицидов-аналогов оригинальным действующим веществам по критерию «Мутагенность». *Экологическая генетика*. 2019; 17(2): 101–12. <https://doi.org/10.17816/ecogen172101-112>
11. Справочник пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. М.: Листерра; 2019.
15. Королюк М.А., Иванова Л.К., Майорова И.Г., Токарева В.А. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; (4): 44–7.
16. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Статистический анализ данных*. М.: Бинном-Пресс; 2007.
1. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch. Toxicol.* 2020; 94(3): 651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
2. Gemma C., Vila J., Bachstetter A., Bickford P.C. Oxidative stress and the aging brain: From theory to prevention. In: Riddle D.R., ed. *Frontiers in Neuroscience. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2007: 353–74.
3. Fukai T., Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid. Redox. Signal.* 201; 15(6): 1583–606. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3999>
4. Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., Nikfar S., Rezaiee A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10(6): RA141–7.
5. Rakitskii V., Sinitskaya T., Malinovskaya N., Tsatsakis A., Tsakalof A. Metribuzin effect on antioxidant system of warm-blooded animals. *Toxicol. Letters*. 2016; 258(Suppl.): 256. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.06.1905>
6. Rakitskiy V.N., Sinitskaya T.A., Malinovskaya N.N. Study of the antioxidant status of white rats under the influence of triazine- and sulfonilurea derivatives. *Sanitarnyy vrach*. 2011; (5): 031–6. (in Russian)
7. Masal'tsev G.V., Veshchemova T.E., Ilyushina N.A., Kara L.A., Dmitriчева О.О., Макарова М.А., et al. Effect of generic pesticides from the classes of anilinopyrimidines and carbamates on the antioxidant status of rats. In: *Proceedings of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rosпотребнадзор «Modern problems of Epidemiology, Microbiology and Hygiene» [Materialy XI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov Rosпотребнадzora «Sovremennye problemy epidemiologii, mikrobiologii i gigeny»]*. Ufa; 2019: 432–5. (in Russian)
8. Ilyushina N.A. Assessment of the equivalence of technical materials of analogous pesticides to original active substances on the basis of «mutagenicity» criterion. *Ekologicheskaya genetika*. 2019; 17(2): 101–12. <https://doi.org/10.17816/ecogen172101-112> (in Russian)
9. Buchenauer H., Walker F., Gisi U., Müller U. Fungicides acting on amino acids and protein synthesis. In: Krämer W., Schirmer U., Jeschke P., Witschel M., eds. *Modern Crop Protection Compounds*. Weinheim: Wiley-VCH; 2011; 693–714. <https://doi.org/10.1002/9783527644179.ch16>
10. Hirooka T., Ishii H. Chemical control of plant diseases. *J. Gen. Plant Pathol.* 2013; 79(6): 390–401. <https://doi.org/10.1007/s10327-013-0470-6>
11. Directory of pesticides and agrochemicals permitted for use on the territory of the Russian Federation. Moscow: Listerra; 2019. (in Russian)
12. Tiwari B., Kharwar S., Tiwari D.N. Pesticides and rice agriculture. In: *Cyanobacteria*. New York: Academic Press; 2019: 303–25. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814667-5.00015-5>
13. Fukuto T.R. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. *Environ. Health Perspect.* 1990; 87: 245–54. <https://doi.org/10.1289/ehp.9087245>
14. Ramírez-Santana M., Zúñiga-Venegas L., Corral S., Roeleveld N., Groenewoud H., Van der Velden K., et al. Reduced neurobehavioral functioning in agricultural workers and rural inhabitants exposed to pesticides in northern Chile and its association with blood biomarkers inhibition. *Environ. Health*. 2020; 19(1): 84. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00634-6>
15. Korolyuk M.A., Ivanova L.K., Mayorova I.G., Tokareva V.A. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988; (4): 44–7 (in Russian)
16. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Statistical Data Analysis [STATISTICA 6. Statisticheskii analiz dannykh]*. Moscow: Binom-Press; 2007. (in Russian)
17. Catalá A. A synopsis of the process of lipid peroxidation since the discovery of the essential fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 399(3): 318–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.07.087>
18. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15(7): 1957–97. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>
19. Roušar T., Parik P., Kucera O., Bartoš M., Cervinková Z. Glutathione reductase is inhibited by acetaminophen-glutathione conjugate *in vitro*. *Physiol. Res.* 2010; 59(2): 225–32.
20. Imlay J.A. Pathways of oxidative damage. *Annu. Rev. Micro.* 2003; 57: 395–418. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.57.030502.090938>
21. Stuart L.M., Ezekowitz R.A. Phagocytosis: elegant complexity. *Immunity*. 2005; 22(5): 539–50. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.05.002>
22. Dhoubi I.B., Annabi A., Jallouli M., Marzouki S., Gharbi N., Elfazzaa S., et al. Carbamates pesticides induced immunotoxicity and carcinogenicity in human: A review. *J. Appl. Biomed.* 2016; 14(2): 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2016.01.001>
23. Li Q., Kobayashi M., Kawada T. Carbamate pesticide-induced apoptosis in human T-lymphocytes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12(4): 3633–45. <https://doi.org/10.3390/ijerph120403633>
24. Vidyasagar J., Karunakar N., Reddy M.S., Rajnarayana K., Surender T., Krishna D.R. Oxidative stress and antioxidant status in acute organophosphorous insecticide poisoning. *Ind. J. Pharmacol.* 2004; 36(2): 76–9.