

# ГЕНОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМЕСЕЙ ПЕСТИЦИДОВ

Н.А. Илюшина, Ю.А. Ревазова

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, г. Мытищи Московской области, Российская Федерация

**В** последнее время с целью преодоления резистентности к отдельным пестицидам и повышения их эффективности постоянно разрабатываются и поступают на рынок препаративные формы, содержащие два действующих вещества и более. Смеси остаточных количеств пестицидов могут присутствовать в воде и продуктах питания и поступать в организм человека и животных. Однако комбинированное действие пестицидов на живые организмы, в том числе и на генетические структуры в клетках, изучено недостаточно и прогнозирование генотоксических эффектов их смесей на основе имеющихся данных пока не представляется возможным.

Целью настоящего обзора являлся сбор и обобщение имеющейся в литературе информации о генотоксичности комбинаций пестицидов, полученной на разных объектах. Обсуждаются результаты исследований, проведенных в разных странах мира, приведены примеры обнаруженных синергетических, аддитивных и антагонистических эффектов, свидетельствующие о необходимости тестирования генотоксичности препаративных форм пестицидов, содержащих несколько действующих вещества, а также смесей совместно применяемых пестицидных препаратов с целью обеспечения безопасного применения пестицидов для здоровья населения.

**Ключевые слова:** пестициды, смеси, комбинации, генотоксичность.

Цит: Н.А. Илюшина Н.А., Ревазова Ю.А.. Генотоксическая активность смесей пестицидов. Токсикологический вестник. 2020; 3:9-13.

Проблема комбинированных воздействий химических веществ на здоровье человека была и остается актуальной, поскольку в реальной жизни человек сталкивается не с одним агентом, а с множеством их сочетаний. Если изучение токсичности, в том числе и генотоксичности, отдельных компонентов загрязнителей окружающей среды в значительной своей части стандартизовано как за рубежом, так и нашей стране, то для различных комбинаций единого подхода в оценке потенциальной опасности нет. Хорошо известно, что комбинированные воздействия могут обладать аддитивными, синергетическими и антагонистическими эффектами, и это касается не только характеристик общетоксического действия в разных его проявлениях, но и отдаленных эффектов (эмбриотоксичных, тератогенных, мутагенных, канцерогенных и др.).

В настоящее время имеется мало сведений о генотоксичности сложных препаратов пестицидов, содержащих несколько действующих веществ, и о комбинациях препаратов, которые применя-

ют на одних и тех же площадях, причем часто одновременно в виде баковых смесей. Несмотря на то, что проведено большое количество исследований отдельных действующих веществ пестицидов, прогнозирование генотоксических эффектов смесей на основе таких исследований пока не представляется возможным.

Остаточные количества пестицидов регистрируют в почве, воде, продуктах питания. При этом они присутствуют в различных сочетаниях. Воздействию небольших остаточных количеств пестицидов постоянно подвергается население. По данным EFSA почти половина проверенных в Европе образцов продуктов питания содержала пестициды, причем 27% образцов содержали, по меньшей мере, 2 пестицида, а 9% содержали, по меньшей мере, 4 пестицида [1]. Подробный анализ результатов оценки остатков пестицидов в сельскохозяйственной продукции, приведен, например, в отчете EFSA за 2016 год [2]. Частота остатков сразу нескольких пестицидов естественно была выше в про-

Илюшина Наталья Алексеевна (Ilyushina Nataliya Alexeevna), кандидат биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, [Ilyushina-na@mail.ru](mailto:Ilyushina-na@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-9122-9465>

Ревазова Юлия Анатольевна (Revazova Yulia Anatolievna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, [revazova013@gmail.com](mailto:revazova013@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0001-5067-5469>

дуктах, не подвергавшихся обработке (32,5%), чем в продуктах после обработки (13,4%). В необработанных продуктах самая высокая частота множественных остатков была обнаружена в крыжовнике (85,7% от общего количества проанализированных образцов), хмеле (81,8%), грейпфрутах (73,1%), смородине (72%), ежевике (68,4%), столовом винограде (68,1%), малине (66,9%) и клубнике (65,4%). Поэтому для оценки реального риска для здоровья населения и окружающей среды необходимо изучение влияния комбинаций пестицидов на живые организмы, в том числе и их возможное генотоксическое действие.

В последние десятилетия этой проблеме уделяется все больше внимания. Так, например, в 1990-е годы в США в соответствии с законом о принятии всеобъемлющих мер по охране окружающей среды, выплате компенсаций и ответственности и в рамках национальной программы по токсикологии (National Toxicology Program (NTP)) были проведены исследования потенциальной мутагенности комбинаций широко применяемых гербицидов, подобных атразину, симазину, цианазину, метолахлору и др., которые часто встречаются в низких концентрациях в источниках питьевой воды. Несколько групп исследователей в Италии изучали мутагенность смесей пестицидов, присутствующих в виде остатков в продуктах питания [3].

Во Франции проводятся исследования в рамках программы PERICLES, целью которой является идентификация смесей пестицидов, воздействию которых через продукты питания подвергается население, и оценка влияния отдельных пестицидов и их смесей на функции клеток в системах *in vitro* [4].

Как было указано выше, присутствие нескольких действующих веществ пестицидов в смесях может приводить к аддитивным, синергетическим или антагонистическим эффектам.

В частности, проведенное в США исследование так называемой «Калифорнийской смеси», содержащей альдикарб, атразин, дибромхлорпропан, 1,2-дихлорпропан, этиленбромид и симазин, показало, что при введении животным с питьевой водой в низких концентрациях такая смесь индуцировала зависимое от концентрации повышение частоты сестринских хроматидных обменов (СХО) в спленocyтaх крыс и мышей [5]. Изучение генотоксичности 7 смесей пестицидов, присутствующих в продуктах питания во Франции, на 4 типах культур клеток человека показало, что смеси пропаргит + диениламин + фозалон + каптан + толифлуанид; имазалил + метидацион и процимидон+ ипродион + ципродинил + флудиоксанил + лямбда-цигалотрин индуцировали повреждения ДНК в первичных гепатоци-

тах человека, выявляемые методом ДНК-комет [6]. При этом ответственными за генотоксичность последней смеси, по мнению авторов, были два компонента – флудиоксанил и ципродинил. Их эффекты были более, чем аддитивными, поскольку генотоксичность была выявлена при меньших концентрациях этих пестицидов в смеси, чем концентрации, при которых каждый из пестицидов отдельно проявлял генотоксическую активность.

Остатки имазадила, циперметрина и карбендазима выявляют в растениях, используемых в питании человека. В субхроническом эксперименте *in vivo* мышам Swiss ежедневно в течение 28 дней вводили по 10 мг/кг имазадила и циперметрина и 20 мг/кг карбендазима отдельно и в комбинациях: ( имазалил 10 мг/кг + циперметрин 10 мг/кг; имазалил 10 мг/кг + карбендазим 20 мг/кг; карбендазим 20 мг/кг + циперметрин 10 мг/кг). Повреждения ДНК оценивали методом ДНК-комет. Отдельно имазалил и карбендазим повреждали ДНК в щелочеллабильных сайтах. Карбендазим в комбинациях потенцировал действие имазадила и циперметрина. У самок мышей дезинтеграция ядер (большая длина хвоста комет) была выражена в большей степени, чем у самцов. Авторы пришли к выводу, что вследствие синергетического эффекта даже небольшие концентрации в пище имазадила и циперметрина, и особенно в смеси с карбендазимом, обладают мутагенным потенциалом, который может представлять опасность для млекопитающих при длительной экспозиции [7].

Синергетическое действие было выявлено при изучении цитотоксичности и мутагенной активности бинарных смесей фосфорорганических и хлорорганических пестицидов: эндосульфана + хлорпирифоса, хлорпирифоса + профенофоса и эндосульфана + профенофоса [8]. Указанные пестициды широко используются в сельском хозяйстве и быту, причем их применение часто перекрывается. Эксперименты проводили на культивируемых лимфоцитах периферической крови человека, оценивая жизнеспособность клеток, индукцию хромосомных aberrаций и электрофорез отдельных клеток в щелочных условиях (метод ДНК-комет). Показано, что смеси указанных пестицидов индуцировали цитотоксичность, хромосомные aberrации и повреждения ДНК в концентрациях в смеси значительно более низких, чем при их действии по-отдельности. Смесь эндосульфана и хлорпирифоса вызывала наиболее высокую частоту гэпов и анеуплоидных клеток, тогда как при действии смеси эндосульфана и профенофоса наблюдали наибольшее количество разрывов и фрагментов. В тесте ДНК-комет низкие концентрации пестицидов (0,4 мкМ) в смеси индуцировали повреждения ДНК, при-

чем эффект возрастал в ряду эндосульфана+профенофос<хлорпирифос + профенофос < эндосульфана+ хлорпирифос.

При изучении генотоксических эффектов смеси ацетамиприда (никотиноидный инсектицид) и альфа-циперметрина (пиретроидный инсектицид) на лимфоцитах периферической крови человека *in vitro* (хромосомные aberrации), СХО и микроядра) также обнаружено, что указанные пестициды действовали синергетически, увеличивая частоту ХА и СХО через 24 часа и через 48 часов при всех концентрациях: 12,5+2,5; 15+5; 17,5+7,5; 20+10 мкг/мл (ацетамиприд + альфа-циперметрин, соответственно), по сравнению с отдельными пестицидами и негативным контролем. Эффекты были зависимы от дозы. В тесте учета микроядер 3 первых дозы давали значимое увеличение, но не было зависимости от дозы. Наблюдала зависимость от дозы цитотоксичность, снижение митотического индекса и индекса пролиферации [9].

Комбинация эндосульфана и лямбда-цигалотрина, каждый из которых присутствовал в смеси в концентрациях, не оказывающих мутагенного действия при исследовании в тесте Эймса по-отдельности, вызывала зависимый от дозы синергетический мутагенный эффект на штаммах *S. typhimurium* TA98 и TA100 [10].

Meisner с соавторами показали, что при комбинированном воздействии нетоксичных концентраций атразина и алахлора увеличивалась частота хроматидных разрывов и фрагментов в клетках костного мозга мышей, хотя по отдельности в дозах в два раза более высоких, чем в смеси, они не вызывали подобных эффектов [11].

Цитогенетические и генотоксические эффекты никотиноидного инсектицида имидаклоприда и фосфорорганического инсектицида метамидофоса, исследовали отдельно и в сочетании на крысах *Wistar albino*, которые перорально с кормом получали разные концентрации инсектицидов, 50 and 100 мг/кг имидаклоприда, 2,5 и 5 мг/кг метамидофоса, и 2,5 и 5 мг/кг имидаклоприда плюс метамидофоса, соответственно, в течение 90 дней. Обнаружены значимые различия по частоте ХА между всеми группами, которым вводили инсектициды, по сравнению с контролем, а также между разными концентрациями. Два инсектицида индуцировали зависимое от дозы повышение частоты микроядер ( $P < 0,05$ ). Также наблюдали зависимое от дозы увеличение частоты ревертантов на двух штаммах *Salmonella* (TA98 and TA100) при действии указанных пестицидов. Все тестируемые дозы проявляли мутагенную активность в присутствии S9. Авторы пришли к выводу о синергетическом эффекте метамидофоса и имидаклоприда на организмах, не являющихся мишенями [12].

В микроядерном тесте *in vivo* показано значимое повышение частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге крыс после введения имидаклоприда и металаксилла по-отдельности в дозах 300 мг/кг массы тела, тогда как при комбинированном действии значимый эффект наблюдали уже при дозе 200 мг/кг массы тела [13].

После обработки лимфоцитов человека в течение 48 часов смесью неоникотиноидного инсектицида ацетамиприда и дитиокарбаматного фунгицида пропинеба регистрировали значимое увеличение частоты образования микроядер, свидетельствующее о синергизме пестицидов [14].

При оценке повреждений ДНК методом ДНК-комет также был обнаружен синергизм смесей пестицидов: монокротофос+ карбофуран, эндосульфана+ хлорпирифос, монокротофос+карбофуран [15], паратион-метил+карбофуран+альфа-гексахлорциклопексан [16] и смеси триклозан+карбендазим [17].

Проведенные исследования генотоксичности смеси этофумезата, фенмедифама и десмедифама в микроядерном тесте *in vivo* показали способность указанной смеси вызывать статистически значимое и зависимое от дозы повышение доли полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей [18,19].

Коммерческий препарат, содержащий два пиретроида, перметрин и аллетрин, которые часто комбинируют при крупномасштабном применении с целью борьбы с переносчиками заболеваний человека, вызывал значимое повышение частоты микроядер и доли апоптозных клеток среди лимфоцитов периферической крови человека *in vitro* [20]. Оценка мутагенных и цитостатических эффектов препаративных форм (Тамарон, Ланнат и Манзат) отдельно и в сочетании показала их синергетическое действие на лимфоциты человека *in vitro* [21]. Генотоксические эффекты (индукция микроядер и хромосомных aberrаций) пестицидного препарата, содержащего в своем составе два действующих вещества: дельтаметрин и тиаклоприд, в костном мозге крыс были выше, чем в случае двух других препаратов, каждый из которых содержал только один из указанных компонентов [22]. В экспериментах *in vivo* на мышах было исследовано коммерческие препараты, содержащие циперметрин (синтетический пиретроидный инсектицид), хиналфос (фосфорорганический пестицид) или одновременно оба действующих вещества. Оценивали способность препаратов индуцировать хромосомные aberrации и образование микроядер в полихроматофильных эритроцитах. Полученные данные свидетельствуют о генотоксичности комбинации двух

действующих веществ пестицидов и показывают, что одновременное присутствие циперметрина и хиналфоса в токсических дозах может приводить к синергетическим генотоксическим эффектам [23]. Препаративные формы таких негенотоксичных действующих веществ, как дельтаметрин и метсульфуронметил, вызывали зависимое от дозы стойкое увеличение частоты пухов в политенных хромосомах *Drosophila melanogaster*, нарушение роста и отклонения в онтогенетическом развитии [24]. Препарат на основе карбарила и метальдегида повышал частоту хромосомных аберраций в клетках *Allium* сера [25].

Смеси пестицидов могут попадать в сельскохозяйственную продукцию и в том случае, когда для орошения используют воду, в которую попадают стоки промышленных предприятий. Например, при исследовании с использованием ЖХ-МС-анализа образцов сточных вод, взятых из промышленной зоны Chinhath (Индия), где производят пестициды, выявил присутствие пестицидов линдана, альфа-эндосульфана, бета-эндосульфана, хлорпирифоса, монокротофоса, диметоата и малатиона. Смеси указанных пестицидов и экстракты сточных вод изучали в тесте Эймса, в SOS-хромотесте на дефектных по репарации бактериях *E. coli* K-12 и в системе бактериофага лямбда. Во всех трех тестах выявлена мутагенность. Наиболее чувствительным оказался штамм TA98, как в присутствии, так и в отсутствии микросом, следовательно тестируемые образцы предпочтительно действовали на мутанты, имеющие пару оснований G-C (сдвиг рамки считывания). Обнаружена индукция склонного к ошибкам SOS-ответа у бактерий *E. coli* и уменьшение количества БОЕ бактериофага лямбда [26].

Кроме синергетического действия, некоторые примеры которого приведены выше, пестициды, имеющие сходство механизмов действия, в сочетании могут оказывать генотоксические эффекты при принципе «аддитивности концентраций». Так, например, бензимидазолы способны индуцировать микроядра за счет нарушений полимеризации микротрубочек веретена деления. Учитывая сходство механизмов их действия, Ermiler с соавторами предположили [27], что несколько бензимидазолов могут вызывать образование микроядер, даже если каждый отдельный бензимидазол присутствует на пороговом или более низких уровнях. Были проанализированы частоты микроядер при действии семи соединений, включая фунгицид беномил, его метаболит карбендазин, противогельминтное средство альбендазол, оксид альбендазола, флубендазол, мебендазол и оксидбендазол. на клетках СНО-К1. Авторы спрогнозировали аддитивные эффекты комбинации семи бензимидазолов, используя

принципы аддитивности концентраций и независимого действия. Показано, что наблюдаемые эффекты хорошо согласуются с принципом аддитивности концентраций. При использовании принципа независимого действия эффекты были недооценены. В случае смеси, содержащей пороговые концентрации всех бензимидазолов, частоты микроядер были составляли примерно 15,5%, что точно совпадало с принципом аддитивности концентраций.

В ряде исследований было показано антагонистическое действие комбинаций пестицидов. Так, антагонизм выявлен при изучении способности смеси ацетамиприда и пропинеба индуцировать образование микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей [28]. Также было показано, что каждый из пестицидов: имидаклоприд и сульфентразон, взаимодействует с ДНК в клетках HepG2 и вызывает необратимые изменения. Однако комбинация дает антагонистический эффект и повреждения ДНК выражены слабее [29]. Rasgele [30] изучал эффекты никотиноидного инсектицида ацетамиприда и дитиокарбаматного фунгицида пропинеба на морфологию клеток спермы отдельно и в смеси. Мышам вводили внутрибрюшинно ацетамиприд и пропинеб или их смесь. Частота аномальных клеток значительно возрастала при действии пропинеба. Ацетамиприд оказался немутагенным. В смеси, содержащей такие же дозы пестицидов, которые были использованы при их введении отдельно, пестициды действовали антагонистически.

Физико-химические условия окружающей среды также могут влиять на свойства пестицидов и их смесей. В частности, при воздействии солнечного света изменяется цитогенетическая активность глифосата, атразина и продуктов их распада: аминометилфосфоновой кислоты (АМФК) и дезэтил-атразина, соответственно. Кроме того, что смесь четырех указанных веществ вызывала в 20 раз более сильные цитогенетические эффекты (индукция микроядер) в клетках СНО-К1, чем самый сильный из них генотоксикант АМФК, после облучения светом их цитогенетическая активность была превышена в 100 раз [31].

Таким образом, представленные выше результаты некоторых опубликованных исследований воздействия смесей действующих веществ и комбинированных препаративных форм пестицидов на генетические структуры, свидетельствуют о том, что последствия их воздействий не всегда можно спрогнозировать на основании данных о генотоксических свойствах отдельных компонентов смеси, что диктует необходимость тестирования генотоксичности таких комбинаций с целью обеспечения безопасного применения пестицидов для здоровья населения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Cocktail effects of toxic substances demonstrated in vitro. Available at: [http://www.inra.fr/en/Scientists-Students/Food-and-nutrition/All-reports/Cocktail-effects-of-toxic-substances/The-cocktail-effect-of-pesticides/\(key\)/0](http://www.inra.fr/en/Scientists-Students/Food-and-nutrition/All-reports/Cocktail-effects-of-toxic-substances/The-cocktail-effect-of-pesticides/(key)/0)
- The 2016 European Union report on pesticide residues in food. Scientific Report. EFSA Journal. (2018). Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5348>.
- Carp S.A., Kobel W., Doe J. Health risk of low-dose pesticides mixtures: a review of the 1985-1998 literature on combination toxicology and health risk assessment. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, Critical Reviews. 2000; 3 (1): 1-25.
- Crépet A., Héraud F., Béchaux C., Gouzea M.E., Pierlot S., Fastier A., et al. The PERICLES research program: An integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. Toxicology. 2013; 313 (2-3): 83-93.
- Kligerman A.D., Chapin R.E., Erexson G.L., Germolec D.R., Kwanyuen P., Yang R.S. Analyses of cytogenetic damage in rodents following exposure to simulated groundwater contaminated with pesticides and a fertilizer. Mutation Research/Genetic Toxicology. 1993; 300 (2): 125-134.
- Graillot V., Takakura N., Le Hegarar, L., Fessard V., Audebert M., Cravedi J-P. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2012; 53(3): 173-184.
- Đikić D., Mojsović-Čuić A., Čupor I., Benković V., Horvat-Knežević A., Lisičić D. et al. Carbendazim combined with imazalil or cypermethrin potentiate DNA damage in hepatocytes of mice. Human & experimental toxicology. 2012; 31 (5): 492-505.
- Sultana S.A., Shaik A.P., Jamil K., Alsaeed A.H. Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of pesticide mixtures on lymphocytes. Toxicology Mechanisms and Methods. 2016; 26 (8): 588-594.
- Kocaman A.Y., Topaktas M. Genotoxic effects of a particular mixture of acetamiprid and  $\alpha$ -cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. Environ. Toxicol. 2010; 25(2): 157-68.
- Saleem U., Ejaz S., Ashraf M., Omer M.O., Altaf I., Batool Z., et al. Mutagenic and cytotoxic potential of endosulfan and lambda-cyhalothrin – in vitro study describing individual and combined effects of pesticides. Journal of Environmental Sciences. 2014; 26(7): 1471-1479.
- Meisner F.L., Belluk A.D., Roloff D.B. Cytogenetic effects of alachlor and/or atrazine in vivo and in vitro. Environ. Mol. Mutagen. 1992; 19(1): 77-82.
- Karabay N.U., Oguz N.G. Cytogenetic and genotoxic effects of the insecticides, imidacloprid and methamidophos. Genet and Mol Res. 2005; 4(4): 653-662.
- Demia G., Vlastos D., Goumenou M., Matthopoulos D.P. Assessment of the genotoxicity of imidacloprid and metalaxyl in cultured human lymphocytes and rat bone-marrow. Mutation Research. 2007; 634(1-2): 32-39.
- Gokalp M., Muranli F.D., Rasgele P.G., Kekecoglu M., Kanev M, Ozdemir K. Potential genotoxicity of acetamiprid and propineb singly or in combination in cultured human peripheral blood lymphocytes by using MN assay. Fresenius Environmental Bulletin. 2015; 24(11B): 3947-3955.
- Das P.P., Shaik A.P., Jamil K. Genotoxicity induced by pesticide mixtures: in vitro studies on human peripheral blood lymphocytes. Toxicology and Industrial Health. 2007; 23(8): 449-458.
- Abhishek A., Ansari N.G., Shankhwar S.N., Jain A., Singh V. In vitro toxicity evaluation of low doses of pesticides in individual and mixed condition on human keratinocyte cell line. Bioinformation. 2014; 10(12): 716-720.
- Silva A.R., Cardoso D.N., Cruz A., Lourenço J., Mendo S., Soares A.M. et al. Ecotoxicity and genotoxicity of a binary combination of triclosan and carbendazim to *Daphnia magna*. Ecotoxicol Environ Saf. 2015; 115: 279-90.
- Rakitskii V., Ilyushina N., Masaltsev G., Averianova N., Egorova O., Revazova J. et al. Mutagenic activity of mixture of herbicides ethofumesate, phenmedipham, and desmedipham in two strains of laboratory mice: CBA/C57BL/6 and CD-1. Abstracts of the 53rd Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX) Bratislava, Slovakia, 10th-13th September, 2017. Toxicology Letters, 2017, 280(Suppl. 1): S174.
- Илюшина Н.А. Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Масальцев Г.В., Ракитский В.Н. Генотоксичность модельных комбинаций действующих вещества пестицидов в тестах на бактериях *Salmonella typhimurium* и эритроцитах костного мозга мышей in vivo. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(4): 193-198.
- Ramos-Chavez L.A., Sordo M., Calderon-Aranda E., Castaneda-Saucedo E., Ostrosky-Wegman P., Moreno-Godinez M.E. A permethrin/allethrin mixture induces genotoxicity and cytotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. J.Toxicol. Environ. Health A. 2015; 78(1): 7-14.
- García-Gutiérrez A.R., Poblano-Bata R., Flores-Merino M.V., Castillo-Cadena J. In vitro evaluation of the mutagenic and cytostatic effect of tamaron, lannate and manzate alone and in mixture. J Environ Sci Health B. 2016; 51(11): 731-735.
- Şekeroğlu V., Şekeroğlu Z.A., Kefelioğlu H. Cytogenetic effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on Wistar rat bone marrow cells. Environ Toxicol. 2013; 28(9): 524-531.
- Chauhan L.K.S., Chandra S., Saxena P.N., Gupta S.K. In vivo cytogenetic effects of a commercially formulated mixture of cypermethrin and quinalphos in mice. Mutat Res. 2005; 587(1-2): 120-125.
- Голосова А.В., Пак И.В., Кузнецова Т.Ю. Генотоксические эффекты пестицидов: дельтаметрина (Дециса) и метсульфуронметила (Магнума). Вестник экологии, лесоведения и ландшафтоведения. 2010; 10: 101-107.
- Asita A.O., Hatane B.H. Cytotoxicity and genotoxicity of some agropesticides used in Southern Africa. Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences. 2012; 4(10): 175-184.
- Anjum R., Malik A., Evaluation of mutagenicity of waste water in the vicinity of pesticide industry. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2013; 35(2): 284-291.
- Ermiler S., Scholze M., Kortenkamp A. Seven benzimidazole pesticides combined at sub-threshold levels induce micronuclei in vitro. Mutagenesis, 2013; 28(4): 417-426.
- Göç Rasgele P. Assessment of the combined effects of acetamiprid and propineb in vivo. İğdir Univ. J. Inst. Sci. & Tech. 2017; 7(1): 79-86. Available at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/418272>.
- Bianchi J., Cabral-de-Mello D.C., Marin-Morales M.A. Toxicogenetic effects of low concentrations of the pesticides imidacloprid and sulfentrazone individually and in combination in in vitro tests with HepG2 cells and *Salmonella typhimurium*. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2015; 120: 174-183.
- Rasgele P.G. Abnormal sperm morphology in mouse germ cells after short-term exposures to acetamiprid, propineb, and their mixture. Arh Hig Rada Toksikol. 2014; 65(1): 47-56.
- Roustan A., Aye M., De Meo M., Di Giorgio C. Genotoxicity of mixtures of glyphosate and atrazine and their environmental transformation products before and after photoactivation. Chemosphere.2014; 108: 93-100.

N.A. Ilyushina, Yu.A. Revazova

## GENOTOXIC ACTIVITY OF THE PESTICIDE MIXTURES

F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, 141014, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

In order to overcome resistance to individual pesticides and improve their effectiveness, formulations containing two or more active substances are constantly being developed and put on the market over recent years. Mixtures of residual amounts of pesticides can be present in water and food and enter the human and animal bodies. However, the combined effect of pesticides on living organisms, including genetic structures in cells, has not been studied enough and it is not yet possible to predict the genotoxic effects of their mixtures based on available data.

The purpose of this review was to collect and summarize literature information on the genotoxicity of pesticide combinations obtained at different objects. The results of studies conducted in different countries of the world are discussed, examples of detected synergistic, additive and antagonistic effects are given, indicating the need for testing the genotoxicity of preparative forms of pesticides containing several active substances, as well as mixtures of jointly used pesticides in order to ensure the safe use of pesticides for public health.

**Keywords:** pesticides; mixtures; combinations; genotoxicity.

Quote: N.A. Ilyushina, Yu.A. Revazova. Genotoxic activity of the pesticide mixtures. Toxicological Review. 2020; 3:9-13.

Материал поступил в редакцию 07.02.2020 г.