

**ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНОГО РИЗИКУ ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДІВ
АДЕПДИНУ, ОКСАТІАППРОЛІНУ ТА ГЕРБІЦИДІВ АМІКАРБАЗОНУ
І БІЦИКЛОПРОНУ ЗА ДОПОМОГОЮ РОЗРАХУНКОВИХ МОДЕЛЕЙ**

АНТОНЕНКО А.М.

antonenko1985@ukr.net

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри гігієни та екології № 1

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

м. Київ, Україна

ВАВРІНЕВИЧ О.П.

доктор медичних наук, доцент,

доцент кафедри гігієни та екології № 1

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

м. Київ, Україна

КОРШУН М.М.

доктор медичних наук, професор,

професор кафедри гігієни та екології № 3

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

м. Київ, Україна

ОМЕЛЬЧУК С.Т.

доктор медичних наук, професор,

директор Інституту гігієни та екології

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

м. Київ, Україна

НОВОХАЦЬКА О.О.

аспірант кафедри гігієни та екології № 1

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

м. Київ, Україна

Тривале та широкомасштабне застосування хімічних засобів рослин сприяє розвитку резистентності шкочочинних агентів до їх дії, що супроводжується зниженням ефективності пестицидів і, як наслідок, в результаті підвищенням норм їх витрати та кратності обробок культур [1]. Одним із ефективних заходів боротьби з розвитком резистентності є розробка нових діючих речовин із абсолютно нових хімічних класів та широке впровадження в сільськогосподарську практику препаратів на їх основі [2].

Такими новими перспективними сполуками є фунгіциди адепідин (підифлуметофен) із класу інгібіторів сукцинатдегідрогенази (SDHI) другого покоління та оксатіапіпролін з невстановленим механізмом дії [3, 4], а також гербіциди амікарбазон (інгібітор фотосинтезу) та біциклопірон (інгібітор 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази) [5].

Мета дослідження – оцінка потенційного ризику застосування фунгіцидів адепідину, оксатіапіпроліну та гербіцидів амікарбазону і біциклопірону за допомогою розрахункових моделей.

Матеріали і методи. Досліджувані сполуки належать до наступних класів: адепідин – піразолкарбоксаміди, оксатіапіпролін – піпередініл-тіазол ізоксазоліни, біциклопірон – трикетони, амікарбазон – триазолінони.

Для розрахунку токсикометричних показників було використано розроблені співробітниками НМУ імені О.О. Богомольця рівняння лінійної і нелінійної регресії для математичного моделювання параметрів токсичності фунгіцидів та гербіцидів [7, 8, 9].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету статистичних програми IBM SPSS StatisticsBase v.22 та MS Excel.

Результати та їх обговорення. На першому етапі нами було обрано формули для розрахунку показників токсикометрії із запропонованих у [7, 8, 9]. Для оксатіапіпроліну та амікарбазону, як єдиних представників своїх хімічних класів піпередініл-тіазол ізоксазолінів та триазолінонів, відповідно, раніше не були розроблені розрахункові методи прогнозування токсичності. Однак, враховуючи схожість хімічної структури оксатіапіпроліну до молекул класу

піразолкарбоксамідів, а саме наявність базового структурного компоненту та радикалу, що обумовлює механізм дії сполук [10], ми вважали за можливе проводити розрахунок параметрів його токсикометрії за формулами, розробленими саме для цього хімічного класу фунгіцидів (рис. 1).

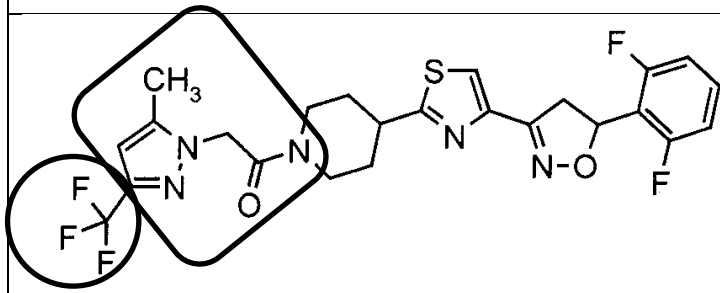
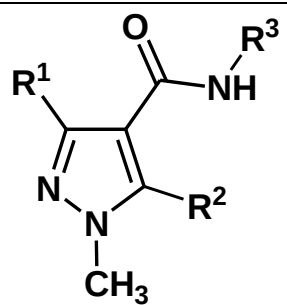
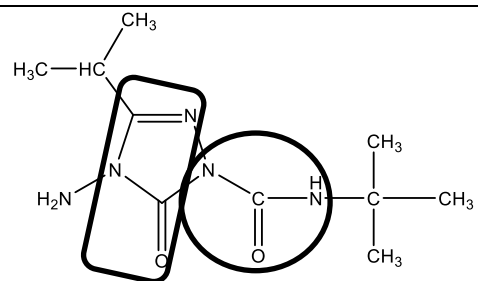
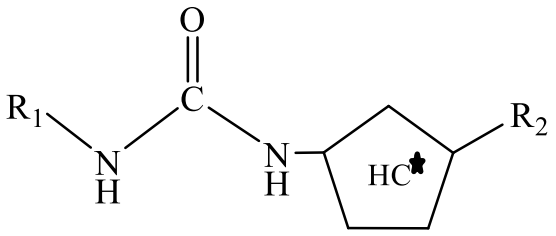
Структурна формула	
оксатіапіпролін [4]	піразолкарбоксаміди [10]
	

Рисунок 1 – Порівняння хімічної структури оксатіапіпроліну із сполуками класу піразолкарбоксамідів

Амікарбазон за хімічною структурою подібний до гербіцидів похідних сечовини (рис. 2). Він містить сечовинний місток, який з однієї сторони з'єднаний із гетероциклом, а з іншої радикалом (метильна група, атоми фтору, хлору, броду та ін.) [5]. Крім того, за механізмом дії амікарбазон та сечовини належать до інгібіторів фотосинтезу [5].

Структурна формула	
амікарбазон [5]	похідні сечовини [5]
	

Примітка. ★ HC – гетероцикл.

Рисунок 2 – Порівняння хімічної структури амікарбазону із сполуками класу похідних сечовини

На наступному етапі нами було проведено розрахунок середніх смертельних доз (LD_{50}) досліджуваних сполук при пероральному (per os), перкутанному (per cut) та інгаляційному (inhal.) надходженні в організм, а також величини мінімальної NO(A)EL (no (adverse) effect level) при субхронічному/хронічному впливі (табл. 2).

Отримані таким чином показники були порівняні з експериментально встановленими величинами, приведеними в публікаціях IUPAC, EPA, EFSA [6, 11, 12]. Проведено статистичну обробку отриманих даних та обрано найбільш точні формули.

Слід зазначити, що величини більшості з отриманих показників були співставні з даними літератури. Варто відмітити, що найбільше співпадіння серед досліджуваних молекул було отримано для біциклопірону, а серед показників токсикометрії – для LD_{50} при перкутанному надходженні. Решта розрахованих значень були близькі до експериментально отриманих, однак відрізнялись в сторону зменшення показника, що є допустимим при прогнозуванні токсичності нових сполук та вибору доз для проведення експериментальних досліджень, так як відповідають одному з принципів гігієнічної регламентації – принцип агравації.

Співставлення розрахованих величин різних параметрів токсикометрії адепідину, оксатіапіпроліну та амікарбазону з експериментально встановленими свідчить, що у більшості випадків розраховані величини менші.

Статистична обробка отриманих результатів показала, що розраховані величини різних параметрів токсикометрії достовірно не відрізняються від експериментальних за критерієм Ст'юдента, при $p=0,05$ для адепідину ($df=8$; $t= 2,03$; $t_{кр.}= 2,31$), оксатіапіпроліну ($df=8$; $t= -0,68$; $t_{кр.}= 2,31$), амікарбазону ($df=10$; $t= 0,11$; $t_{кр.}= 2,23$), біциклопірону ($df=30$; $t= 0,09$; $t_{кр.}= 2,04$).

Таблиця 2 – Показники токсикометрії досліджуваних сполук

Показник	Значення показника для:							
	адепідин		оксатіапіпролін		амікарбазон		біциклопірон	
	Р*	Е	Р*	Е	Р*	Е	Р*	Е
ЛД ₅₀ per os	3359,5	>500	3381,0	>5000	-	1015	8789,0	>5000
							3262,7	
	3594,5		3722,7				6910,2	
							3373,3	
ЛД ₅₀ per cut	2890,1	>500	2901,1	>5000	2127,3	>2000	4537,1	>5000
					1249,7			
					2089,0			
					2966,4		4579,5	
ЛК ₅₀ inhal	-	>5,11	-	>5,0	-	>2,24	5,1	>5,2
							4,0	
							5,1	
							3,7	
NO(A)EL	4,7	9,2	4,7	14	7,4	2,3	1,0	0,28
							0,2	
							0,7	
							3,4	
	4,2		4,2		6,4		0,1	
							0,7	

Примітки: 1. Р – розрахований показник; 2. Е – експериментально встановлений показник (за даними літератури ЕРА, EFSA, FAO [6, 11, 12]); 3. «-» - розрахункові моделі відсутні; 4. «*» - розраховані показники достовірно не відрізняються від експериментальних за критерієм Ст'юдента, при $p=0,05$ для адепідину ($df=8$; $t=2,03$; $t_{кр.}=2,31$), оксатіапіпроліну ($df=8$; $t=-0,68$; $t_{кр.}=2,31$), амікарбазону ($df=10$; $t=0,11$; $t_{кр.}=2,23$), біциклопірону ($df=30$; $t=0,09$; $t_{кр.}=2,04$).

Проведений кореляційно-регресійний аналіз показав, що між розрахованими за запропонованими рівняннями та експериментально встановленими величинами параметрів токсикометрії адепідину, оксатіапіпроліну, амікарбазону та біциклопірону існує сильний позитивний зв'язок (коефіцієнт лінійної/рангової кореляції $r/r_s = 0,99/0,87; 0,99/0,87; 0,89/0,83$ та $0,90/0,93$, відповідно).

Адекватність отриманих з використанням математичних моделей результатів було також перевірено за критерієм Фішера та показником достовірності апроксимації (табл. 3). Результати регресійного аналізу досліджуваних показників свідчать про високу достовірність апроксимації отриманих даних ($R^2 > 80\%$).

Висновки

1. Показано, що рівняння лінійної і нелінійної регресії, використані для математичного моделювання параметрів токсичності фунгіцидів та гербіцидів, дозволяють отримати величини близькі до експериментально встановлених ($t_{\text{фактичне}} < t_{\text{табличне}}$ при $p=0,05$), які достовірно корелюють між собою ($r_{\text{фактичне}} > r_{\text{табличне}}$ при $p = 0,05$).

2. Доведена висока надійність запропонованих рівнянь дозволяє використовувати створені моделі при виборі доз для експериментальних досліджень, без проведення додаткових досліджень на тваринах, що відповідає сучасним принципам біоетики. Крім того, розрахункові методи можуть бути використані для прискореного прогнозування потенційного ризику нових фунгіцидів і гербіцидів найбільш поширених хімічних класів на етапах проходження процедури їх державної реєстрації.

Таблиця 3 – Зв'язок між експериментально встановленими та розрахунковими величинами токсикологічних параметрів досліджуваних сполук

Діюча речовина	n	Статистичні параметри								
		Лінійна кореляція (коефіцієнт Пірсона)			Рангова кореляція (коефіцієнт Спірмена)			Лінійна регресія		
		r _{фактичне}	r _{табличне} при p =		r _{фактичне}	r _{табличне} при p		R ²	Критерій Фішера	
			0,05	0,01		0,05	0,01		F	F _{кр.} **
адепідин	5	0,99*	0,81	0,92	0,87	0,94	-	0,98	150,3*	9,3
оксатіапіпролін	5	0,99*	0,81	0,92	0,87	0,94	-	0,98	117,2*	9,3
амікарбазон	6	0,89*	0,75	0,88	0,83	0,85	-	0,80	15,0*	6,4
біциклопірон	16	0,90*	0,48	0,61	0,93*	0,50	0,64	0,81	60,8*	2,5

Примітки: 1. «*» – достовірні результати; 2. «**» – при $\alpha=0,05$ і числі ступенів свободи $k_1=1$, $k_2=n-2$; n – кількість спостережень; R² – показник достовірності апроксимації.

Використана література

1. Пельо І.М. Проблема резистентності шкочинних агентів до дії пестицидів, які застосовуються в овочівництві та способи її усунення (аналітичний огляд літератури). Гігієна населених місць. 2015. № 66. С. 95-103.
2. Сторчоус І. Стійкість бур'янів до гербіцидів. Агрономія Сьогодні. 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://agro-business.com.ua/agro/ahronomiia-sohodni/item/248-stiikist-burianiv-do-herbitsydiv.html>. – Назва з екрану (Дата звертання 18.07.2018 р.).
3. Hopkins M. Syngenta Introduces New Fungicide Adepidyn. May 24, 2018. [Electronic source]. – Mode of access: <http://www.croplife.com/crop-inputs/fungicides/syngenta-introduces-new-fungicide-adepidyn/>. (Дата звертання 18.07.2018 р.).
4. Mode of action of fungicides [Electronic resource]: FRAC classification on mode of action 2014. – Electron data. – Mode of access: <http://www.frac.info>. – Title from screen. (Дата звертання 18.07.2018 р.).
5. World of Herbicides Poster [Electronic resource]: HRAC Herbicide Resistance Action Committee. – Mode of access: <http://www.hracglobal.com>. – Title from screen. (Дата звертання 18.07.2018 р.).
6. IUPAC // global availability of information on agrochemicals [Electronic source]. – Mode of access: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/>. (Дата звертання 18.07.2018 р.).
7. Вавріневич О.П., Антоненко А.М., Коршун М.М., Омельчук С.Т. Моделі прогнозування токсичності фунгіцидів різних класів. Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я / Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – Випуск 2 «Гігієна і токсикологія агрохімікатів та полімерів». – 2017. – № 291. – 3 с.
8. Антоненко А.М., Вавріневич О.П., Коршун М.М., Омельчук С.Т. Моделі прогнозування токсичності гербіцидів різних класів. Інформаційний

лист на нововведення в сфері охорони здоров'я / Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – Випуск 2 «Гігієна і токсикологія агрохімікатів та полімерів». – 2017. – № 290. – 3 с.

9. Vavrinevych O.P., Antonenko A.M., Korshun M.M., Omelchuk S.T. Hygienic substantiation of calculating models for fungicides of different classes toxicity depend on their physical and chemical properties prognosis. Довкілля і здоров'я. – 2017. – № 4 (84). – С. 52–57.

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

11. U.S. Environmental Protection Agency [Electronic source]. – Mode of access: <https://www.epa.gov> (Дата звертання 18.07.2018 р.).

12. European Food Safety Authority [Electronic source]. – Mode of access: <http://www.efsa.europa.eu> (Дата звертання 18.07.2018 р.).