

REFERENCES

1. Rumyantsev YuV, Savitskiy VL, Krushelnitskiy AD, Barkevich VA, Verovchuk BI. [Evolutional aspects of the epidemic process in the Armed Forces of Ukraine]. 2012;312. Ukrainian.
2. Mamin RG. [The ecology of war]. 2011;493. Russian.
3. Milkov FN. [Human and landscapes]. 1973;224. Russian.
4. Milkov FN, Berezhnoy AV, Mikhno VB. [Glossary of Physical Geography]. 1993;228. Russian.
5. [Protecting the environment in the Armed Forces of Ukraine]. Kiev, Varta. 1998;208. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції
29.03.2016



УДК 613:632.954:631.453:351.777.5/6

**П.В. Ставніченко,
А.М. Антоненко,
М.М. Коршун,
В.Г. Бардов**

**ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА
РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ТА ОЦІНКА
НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО
ФУНГІЦИДУ – ЦИФЛУФЕНАМІДУ**

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
кафедра гігієни та екології
бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна
Bogomolets National Medical University
Department of hygiene and ecology
T. Shevchenko boul., 13, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: sv.stavnichenko@gmail.com*

Ключові слова: *цифлуфенамід, фунгіцид, допустима добова доза, токсичність, клас небезпечності*
Key words: *cyflufenamid, fungicides, acceptable daily dose, toxicity, hazardous class*

Реферат. Токсиколого-гигиеническая регламентация и оценка опасности нового фунгицида-цифлуфенамида. Ставніченко П.В., Антоненко А.М., Коршун М.М., Бардов В.Г. Были изучены особенности токсикодинамики нового фунгицида цифлуфенамида. Было установлено, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов он отнесен к 3 классу опасности (умеренно опасный). Показано, что первичным органом-мишенью действия цифлуфенамида является печень, вторичными – щитовидная железа, сердце, почки, головной мозг. Установлено, что цифлуфенамид является индуктором микросомальных ферментов. Обосновано допустимую суточную дозу для человека цифлуфенамида на уровне 0,01 мг/кг.

Abstract. Toxicological and hygienic regulation and assessment of danger of the new fungicide-cyflufenamid. Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Korshun M.M., Bardov V.G. Toxicodynamic peculiarities of the new fungicide – cyflufenamid were studied. It was found that in accordance with hygienic classification of pesticides, cyflufenamid is referred to the 3rd class of hazard (moderately hazardous). It was shown that liver is the primary target organ of cyflufenamid action, thyroid gland, heart, kidneys, brain are secondary. It was established that cyflufenamid is microsomal enzyme inducer. Acceptable daily dose of cyflufenamid for humans was substantiated on level of 0,01 mg/kg.

У сучасних інтегрованих системах захисту рослин, які забезпечуються управлінням внутрішньо- та міжпопуляційними взаємовідносинами між організмами в агробіоценозах, провідним є хімічний метод. Ця тенденція на тривалий час збережеться і в майбутньому, оскільки науково обґрунтоване застосування пестицидів, порівняно з іншими засобами захисту від шкідливих організмів, забезпечує його високу біологічну й економічну ефективність [3].

Правильне використання засобів захисту рослин – справа не тільки важлива, а й дуже складна, адже асортимент препаратів надзвичайно великий і характеризується значним різноманіттям властивостей, призначень, особливостей дії, впливу на людину, теплокровних тварин і корисні організми, поведінки в навколишньому середовищі та післядії [1, 3].

Саме тому нові діючі речовини обов'язково проходять процедуру державної реєстрації, одним з важливих етапів якої є токсиколого-

гігієнічна оцінка та обґрунтування допустимої добової дози (ДДД).

Метою роботи була токсиколого-гігієнічна оцінка небезпечності нового фунгіциду цифлуфенаміду та наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

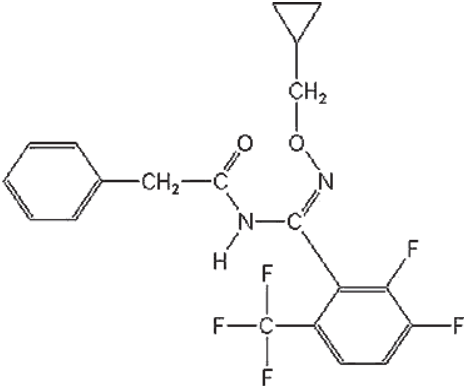
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Цифлуфенамід ((*Z*)-*N*-[α-(циклопропілметоксиімено)-2,3-дифтор-6-(трифторметил)бензил]-2-фенілацетамід) належить до хімічного класу амідних фунгіцидів. Основні фізико-хімічні властивості цифлуфенаміду наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності для теплокровних лабораторних тварин та небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [5]. При обґрунтуванні ДДД користувались методичними підходами, викладеними у [4, 7].

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості цифлуфенаміду [10]

| Показник | Значення |
|--|--|
| CAS № | 180409-60-3 |
| Емпірична формула | C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ |
| Відносна молекулярна маса | 412,36 |
| Структурна формула: |  |
| Тиск пари, мПа | 0,0354 |
| Розчинність у воді, мг/дм ³ | 0,52 |
| Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³ | гептан – 15,7; ксилол – 217; гексан – 18,6; метанол – 198 |
| Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log K _{ow}) | 4,7 |
| Температура плавлення, °C | 62 |

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [10, 12, 13] щодо первинної токсикологічної оцінки цифлуфенаміду. Було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності [5] цифлуфенамід за параметрами гострої пероральної (ЛД₅₀ для щурів >5000 мг/кг) та перкутанної токсичності (ЛД₅₀ для щурів >2000 мг/кг) належить до мало небезпечних речовин (4 клас), за гострою інгаляційною токсичністю (ЛК₅₀ для щурів 4760 мг/м³) – до помірно небезпечних (3 клас), не подразнює шкіру – 4 клас, слабо подразнює слизові оболонки – 3 клас, не проявляє алергенних властивостей – 4 клас небезпечності.

За даними літератури [10, 12, 13], органами-мішенями дії цифлуфенаміду в підгострому (28 діб) та субхронічному (90 діб) експериментах на щурах є печінка, щитоподібна залоза, нирки, серце та яечка. Гепатотоксична дія цифлуфенаміду проявляється біохімічними відхиленнями (підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ) та ін.), збільшенням маси органа, гепатоцелюлярною гіпертрофією. У спеціальних експериментах встановлено, що цифлуфенамід індукує цитохром Р-450, підвищує активність гідроксистероїд сульфотрансферази та уридин дифосфат глюкокуронілтрансферази печінки.

Вплив на щитоподібну залозу проявляється збільшенням маси органа та фолікулярно-клітинною гіпертрофією і гіперплазією, що пов'язано зі збільшенням кліренсу циркулюючих тиреоїдних гормонів внаслідок посилення печінкового метаболізму [11-13]. Отже, гістологічні зміни в щитоподібній залозі вторинні по відношенню до індукції ферментів печінки та екскреції гормонів щитоподібної залози.

Кардіотоксична дія цифлуфенаміду проявляється міокардіальною вакуолізацією та ліпідозом, які розвиваються внаслідок пригнічення під дією речовини мітохондріальної карнітин пальмітоїл трансферази (КПТ) та подальшого зниження утилізації жирних кислот з довгим ланцюгом, порушення циклу трикарбонових кислот (цикл Кребса) та мітохондріального дихання [11-13].

У нирках виявлені гістопатологічні відхилення (кортикальна та тубулярна вакуолізація, гіалінові включення). Гіалінові вкраплення імунологічно ідентифіковані як $\alpha_2\mu$ -глобулін, специфічний для щурів-самців [11-13]. Оскільки в організмі людини цей білок не синтезується, то

у людини поява таких відхилень у нирках малоїмовірна.

Збільшення відносної маси яечок корелювало з гіпертрофією та гіперплазією клітин Лейдіга [11-13]. Ці відхилення вторинні від підвищення екскреції тестостерону у зв'язку з індукцією ферментів печінки.

Органами-мішенями у мишей та собак у субхронічному досліді були печінка, серце, яечка. Зміни у вказаних органах були аналогічними відхиленням, виявленим у щурів [11-13]. Крім того, у собак були виявлені додаткові органи-мішені: тимус, матка, яєчники, простата, головний мозок. Вплив на останній проявлявся збільшенням маси та вакуолізацією сірої та білої речовини, однак неврологічні функції у тварин не були порушені [11-13].

У хронічному (2 роки) досліді на щурах та мишах первинними органами-мішенями були печінка, серце та нирки. Крім того, у щурів одним з органів-мішеней була також щитоподібна залоза [11-13]. За впливом на печінку самки були визнані більш чутливими.

З даних літератури [11-13] відомо, що цифлуфенамід індукує цитохром Р-450 по фенобарбіталовому типу, підвищує активність гідроксистероїдсульфотрансферази і уридиндифосфатглюкуронілтрансферази печінки. Вплив на щитоподібну залозу проявлялося збільшенням маси органа та фолікулярно-клітинною гіпертрофією і гіперплазією, що пов'язано зі збільшенням кліренсу циркулюючих тиреоїдних гормонів внаслідок посилення печінкового метаболізму. Однак наявні дані літератури [2, 8, 9] свідчать про те, що небезпечний механізм впливу на печінку і щитоподібну залозу в людини реалізований не буде. Відомо, що фундаментальні механізми, залучені у функціонування і регулювання гіпоталамус-гіпофізарно-щитоподібної системи, у щурів і людей якісно однакові, але кількісно відрізняються. На відміну від щурів, збільшення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у людей при застосуванні індукторів мікросомальних ферментів, що знижують рівень тироксину (Т₄), виявлено не було [8, 9]. Тому очевидно, що порушення гомеостазу гіпофізарно-тиреоїдної осі у щурів і людини будуть значно відрізнятися.

Існує кілька важливих фізіологічних і біохімічних відмінностей між людиною і щуром відносно функції щитоподібної залози. У щурів менший резерв тиреоїдних гормонів і період напівруйнування Т₄ набагато коротше, ніж у людей (через зв'язування з білком в останніх). Притаманний щурам рівень ТТГ значно вище, ніж у людей, тому люди кількісно менш чутливі

до речовин, що знижують рівень T₄ і підвищують рівень ТТГ. Відповідно у людей менший ризик появи новоутворень при незміненому рівні ТТГ [2, 8, 9].

За даними літератури [2, 8, 9, 11] відомо, що цифлуфенамід не проявив генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (3 in vitro та 2 in vivo), та по мутагенній активності належить до 4 класу небезпечності [5].

Також за даними [2, 8, 9, 11] встановлено, що цифлуфенамід на рівні максимально переносимої дози призводив до утворення тиреоїдних аденом та карцином у самців і острівково-клітинної аденоми та карциноми підшлункової залози у самок. У мишей цифлуфенамід не викликав появу злоякісних новоутворень. Механізм розвитку гепатоцелюлярних аденом у самців у максимально переносимій дозі не був генотоксичним. Поява пухлин була вторинною від індукції ферментів печінки. Встановлено, що

речовина в максимально переносимій концентрації викликала збільшення вмісту ядерно-клітинного антигену проліферації, збільшення рівня цитохрому Р-450 у клітинах печінки, централобулярну гіперплазію гепатоцитів [8, 9]. Тобто епігенетичний механізм розвитку пухлин зумовлює пороговість цього ефекту.

На основі вищевикладеного, а також з урахуванням відсутності генотоксичного потенціалу, цифлуфенамід за канцерогенною активністю віднесено до 3 класу небезпечності.

Встановлено, що цифлуфенамід не володіє тератогенною активністю, за ембріотоксичністю його віднесено до 3 класу небезпечності, за репродуктивною токсичністю – до 4 класу.

Інформацію про величини недіючих доз та основні прояви дії цифлуфенаміду в експериментах з вивчення хронічної та віддаленої дії наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Величини недіючих доз цифлуфенаміду в експериментах з вивчення хронічної та віддаленої дії [2, 8, 9, 11]

| Тривалість, вид тварин, дози (мг/кг) | NO(A)EL (підпорогова доза), мг/кг | Ефекти при дії порогових доз |
|--|--|--|
| 1 рік перорально, собаки, 0, 30, 120, 490 ppm | 1,04 ¹ | Збільшення активності ЛФ, дифузна кортикальна гіпертрофія наднирників. |
| 104 тижні, перорально, щури, 0, 100, 500, 5000 | 4,4 Не канцероген | Гістологічні зміни в нирках самців, печінці самок. Тиреоїдні аденоми та карциноми у самців при максимальній дозі. Ризик для людини не доведений, оскільки механізм їх розвитку не характерний для людського організму. |
| 18 місяців, перорально, миші, 0, 60, 500, 1500, 4000/2000 | 63 Не канцероген | Зниження приросту маси тіла, збільшення маси печінки, гістологічні відхилення в печінці, серці, легенях. |
| Ембріотоксичність, щури; 0, 100, 300, 1000 | 100 (материнська) 1000 (фетотоксичність) | Збільшення абсолютної та відносної маси печінки. |
| Ембріотоксичність, кролі; 0, 10, 60, 300 | 5 (материнська) 10 (фетотоксичність) | Аборти та повна резорбція у самок. Зниження маси тіла плодів, збільшення кількості випадків незавершеної осифікації. |
| Тес 2-покоління, репродуктивна токсичність; щури; 0, 80, 250, 800 ppm (з кормом) | 18-23 (системна токсичність) 57-75 (по репродукції) | Збільшення маси печінки та щитоподібної залози у самок та потомства. |

Примітка. 1 – значення обґрунтовано нами на основі методичних підходів, що існують в Україні [6].

Нами на основі даних 1-річного дослідження на собаках (табл. 2) обґрунтовано NOAEL на рівні 1,04 мг/кг. Це найменший NOAEL з усіх, встановлених у субхронічних та хронічних дослідженнях з вивчення системної токсичності та віддалених ефектів дії. Тому саме його використано для об-

ґрунтування величини ДДД цифлуфенаміду. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими при токсикологічній оцінці цифлуфенаміду, для екстраполяції даних з тварин на людину при обґрунтуванні ДДД було використано коефіцієнт запасу 100.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності цифлуфенамід за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності належить до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює), алергенною дією – 4 клас (не алерген).

2. Основним органом-мішенню впливу цифлуфенаміду визнано печінку, вторинним – щитоподібну залозу, серце, нирки, головний мозок. Встановлено, що цифлуфенамід індукує мікросомальні ферменти по фенобарбіталовому типу.

3. Обґрунтовано ДДД для людини цифлуфенаміду на рівні 0,01 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на собаках в 1-річному досліді – 1,1 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антоненко А.М. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління – ізопіразаму / А.М. Антоненко // Науковий огляд. – 2015. – № 2 (12). – С. 85-96.

2. Влияние лекарственных растений на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови у крыс / Кравченко В.Н. [и др.] // Биол. журнал Армении. – 2014. – № 4 (66). – С. 17-21.

3. Екологія і пестициди / Сторчоус І. [Електронний ресурс]. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiiia-i-pestytsydy.html>. – Назва з екрану.

4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. утв. 13.03.87. – Киев: МЗ СССР, 1988. – 210 с.

5. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. Затв. 28.08.98 // Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9, Ч. 1. – С. 249-266.

6. Общая токсикология / под ред. Курляндского Б.А., Филова В.А. – Москва: Медицина, 2002. – 607 с.

7. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка // Гигиена и санитария. – 2005. – № 1. – С. 55–58.

8. Розен В.Б. Метаболизм тиреоидных гормонов. [Електронний ресурс]: Основные пути периферического метаболизма. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://medbe.ru/materials/endokrinnye-funkt->

[sii/osnovnye-puti-perifericheskogo-metabolizma-metabolizm-tireoidnykh-gormonov/](http://medbe.ru/materials/endokrinnye-funkt-sii/osnovnye-puti-perifericheskogo-metabolizma-metabolizm-tireoidnykh-gormonov/). – Назва з екрану.

9. Трошина Е.А. Принципы тиреостатической терапии болезни Грейвса (лекция). [Електронний ресурс]: CONSILIUM MEDICUM. – Т. 12, № 12. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://medi.ru/doc/a794704.htm>.

10. Cyflufenamid [Електронний ресурс]: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/191.htm>.

11. Public release summary on the Evaluation of the New Active Cyflufenamid in the Product Cyflamid 50EW Fungicide. [Електронний ресурс]: European Food Safety Authority. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13656-prs-cyflufenamid.pdf>.

12. Reasoned Opinion on the modification of the existing MRLs for cyflufenamid in strawberries and peppers. [Електронний ресурс]: European Food Safety Authority. – Електронні дані. – Режим доступу: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3542.pdf.

13. Registration of the New Active Ingredient Cyflufenamid as Contained in Cyflufenamid Technical Fungicide. [Електронний ресурс]: New York State Department of Environmental Conservation Division of Materials Management. – Режим доступу: http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/fung-nemat/aceticacid-etridiazole/cyflufenamid/cyflufenamid_reg_1013.pdf.

REFERENCES

1. Antonenko AM. [Peculiarities of toxicodynamics and hazard assessment of new fungicide inhibitor of succinate dehydrogenase II generation – izopirazam]. *Naukovyy ohlyad*. 2015;2(12):85–96. Ukrainian.

2. Kravchenko VN, et al. [Effect of medicinal plants on iodine level of thyroid hormones in the blood of rats]. *Biologicheskyy zhurnal Armenii*. 2014;4(66):17–21. Russian.

3. Storchous I. [Ecology and pesticides]. Available from: <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiiia-i-pestytsydy.html>. Ukrainian.

4. [Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides]; MU N 4263-87. *Approv.* 13.03.87. K.: Ministry of health of USSR. 1988;210. Russian.

5. [Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger]. DСанПіН 8.8.1.002-98. *Approv.* 28.08.98. Ministry of health of Ukraine. 1998;20. Ukrainian.

6. [General Toxicology] pod red. Kurlyandskogo BA, Filova VA. M.: «Meditsina». 2002;607. Russian.

7. Prodanchuk NH, Spynu Ye.I, Chayka YuG. [Systemic principle in establishing of pesticides acceptable daily intake for humans]. Gigiena i sanitariya. 2005;1:55–58. Russian.

8. Rozen VB. [The main pathways of peripheral metabolism: The metabolism of thyroid hormones]. Available from: <http://medbe.ru/materials/endokrinnye-funktsii/osnovnye-puti-perifericheskogo-metabolizma-metabolizm-tireoidnykh-gormonov/>. Russian.

9. Troshina Ye.A. [Principles of thyreostatic therapy of Graves' disease (lecture)]. 12(12). Available from: <http://medi.ru/doc/a794704.htm>. Russian.

10. Cyflufenamid: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/191.htm>.

11. Public release summary on the Evaluation of the New Active Cyflufenamid in the Product Cyflamid 50EW Fungicide. European Food Safety Authority. Available from: <http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13656-prs-cyflufenamid.pdf>.

12. Reasoned Opinion on the modification of the existing MRLs for cyflufenamid in strawberries and peppers. European Food Safety Authority. Available from: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3542.pdf.

13. Registration of the New Active Ingredient Cyflufenamid as Contained in Cyflufenamid Technical Fungicide. New York State Department of Environmental Conservation Division of Materials Management. Available from: http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/fung-nemat/aceticacid-etridiazole/cyflufenamid/cyflufenamid_reg_1013.pdf.

Стаття надійшла до редакції
04.04.2016



УДК 616.91-032-06:615.33:576.33

**О.А. Назарчук,
Н.І. Осадчук,
Д.В. Палій**

СУЧАСНІ АСПЕКТИ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України
вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
Vinnytsya N.I. Pyrogov Memorial National Medical University MN of Ukraine
Pyrogov Str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine
e-mail: nazarchukoa@gmail.com*

Ключові слова: *інфекційні ускладнення, антибіотики, чутливість, опіки*
Key words: *infectious complications, antibiotics, sensitivity, burns*

Реферат. *Современные аспекты антибиотикочувствительности ведущих возбудителей инфекционных осложнений. Назарчук А.А., Осадчук Н.И., Палій Д.В. В работе исследовано чувствительность к антибиотикам условнопатогенных микроорганизмов. От 405 больных с ожогами за период 2011 – 2015 гг. было выделено клинические штаммы S. aureus (n 130), P. aeruginosa (n 127), A. baumannii (n 176), которые были ведущими возбудителями инфекционных осложнений у больных. Клинические штаммы S. aureus, P. aeruginosa, A. baumannii владели всеми морфологическими, тинкториальными, культуральными, биохимическими свойствами, типичными для данных видов бактерий. По результатам чувствительности к антибиотикам было проведено аппроксимацию и интерполяцию данных и получено динамические прогностические показатели изменения чувствительности S. aureus, P. aeruginosa, A. baumannii. Доказано низкую чувствительность к ампициллину/сульбактаму (58,63±8,58%), цефтриаксону (55,75±14,24%), гентамицину (57,92±10,76%),*