
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.7:632.95.02

Илюшина Н.А., Егорова О.В., Масальцев Г.В., Аверьянова Н.С., Ревазова Ю.А.
**МУТАГЕННОСТЬ И КАНЦЕРОГЕННОСТЬ ПЕСТИЦИДОВ, ОПАСНОСТЬ
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,
141014, г. Мытищи, Московская область

В статье приведен краткий обзор данных, полученных в последние годы при исследовании мутагенной и канцерогенной активности пестицидов в тест-системах in vitro и in vivo, а также результатов эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, в которых выявлена ассоциация воздействия пестицидов и развития онкологических заболеваний у работников, занятых в сельскохозяйственном производстве, и населения сельских районов. При поиске литературы использовали базы данных Scopus, Medline, Google Scholar, РИНЦ. Обсуждены вопросы оценки мутагенных свойств действующих веществ и препаративных форм пестицидов, применение краткосрочных тестов для оценки канцерогенности, возможные синергетические эффекты в случае комбинации двух и более действующих веществ или разных пестицидных препаратов.

Ключевые слова: обзор; пестициды; мутагенность; канцерогенность; синергизм; эпидемиологические исследования; здоровье населения.

Для цитирования: Илюшина Н.А., Егорова О.В., Масальцев Г.В., Аверьянова Н.С., Ревазова Ю.А. Мутагенность и канцерогенность пестицидов, опасность для здоровья человека. Систематический обзор. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017; 61(2): 96—102. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-2-96-102>

Ilyushina N.A., Egorova O.V., Masal'tsev G.V., Averyanova N.S., Revazova Yu.A.
**THE MUTAGENICITY AND CARCINOGENICITY OF PESTICIDES AND HAZARDS
FOR HUMAN HEALTH: A SYSTEMATIC REVIEW**

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

The article presents concise review of data obtained during last years at studying mutagenic and carcinogenic activity of pesticides in test-systems in vitro and in vivo. Also, are covered the results of epidemiological surveys carried out in Russia and abroad related to discovery of association of effect of pesticides and development of oncological diseases in workers involved into agricultural manufacturing and in population of rural regions. The publications search was implemented using databases of Scopus, Medline, Google Scholar, RINTC. The issues are discussed concerning evaluation of mutagenic characteristics of effecting substances and preparative forms of pesticides, application of short-term tests for evaluating carcinogenicity, possible synergy effects in case of combination of two and more effecting substances of various pesticide preparations.

Keywords: review; pesticides; mutagenicity; carcinogenicity; synergism; epidemiological survey; population health.

For citation: Ilyushina N.A., Egorova O.V., Masal'tsev G.V., Averyanova N.S., Revazova Yu.A. The mutagenicity and carcinogenicity of pesticides and hazards for human health: A systematic review. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 61 (2): 96—102. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-2-96-102>

For correspondence: Nataliya A. Ilyushina, candidate of biological sciences, the head of department of genetic toxicology F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow region, 141014, Russian Federation. E-mail: ilyushina-na@mail.ru

Information about authors:

Ilyushina N.A., <http://orcid.org/0000-0001-9122-9465>
Egorova O.V., <http://orcid.org/0000-0003-4748-8771>
Averyanova N.S., <http://orcid.org/0000-0002-2973-8776>
Revazova Yu.A., <http://orcid.org/0000-0001-5067-5469>

Для корреспонденции: Илюшина Наталья Алексеевна, канд. биол. наук, заведующая отделом генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, г. Мытищи, Московская область. E-mail: ilyushina-na@mail.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Ilyushina N.A. 30%, Egorova O.V. 20%, Masaltsev G.V. 20%, Averianova N.C. 15%, Revazova Y.A. 15%

Received 07 October 2016

Accepted 09 November 2016

Введение

Один из основных факторов, определяющих здоровье человека, — состояние окружающей среды. В настоящее время в среде обитания людей уже накоплено и продолжает поступать огромное количество химических соединений, которые могут оказывать негативное влияние на здоровье населения.

Среди всех возможных групп химических веществ особое место занимают пестициды, в связи с преднамеренностью их внесения и неизбежностью циркуляции в окружающей среде, возможностью контакта широких слоев населения с остаточными количествами пестицидов в продуктах питания, источниках водоснабжения и атмосферном воздухе. Помимо желательных эффектов, таких как защита урожая от вредителей и болезней, пестициды могут оказывать неблагоприятное воздействие на нецелевые виды живых организмов и негативно влиять на здоровье населения. Согласно оценкам Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 4 млн человек ежегодно подвергаются риску отравления ядовитыми пестицидами, главным образом в связи с отсутствием знаний по технике безопасности [1]. Поэтому анализ литературных данных о возможном неблагоприятном действии пестицидов на здоровье человека крайне актуален для отечественного здравоохранения и для профилактической медицины.

Материал и методы

Материалом для настоящего краткого обзора послужили литературные данные, опубликованные как в отечественной, так и в зарубежной литературе, касающиеся в первую очередь мутагенной и канцерогенной активности пестицидов, а также истории и правил их применения. При поиске литературы использовали базы данных Scopus, Medline, Google Scholar, РИНЦ. Поиск был ограничен статьями, опубликованными после 2011 г. По теме канцерогенность и мутагенность пестицидов найдено 1705 публикаций. Последующее изучение аннотаций этих статей показало, что наиболее близко к теме данного обзора подходило 160 материалов. Основной массив данного обзора сформирован из наиболее релевантных 20 работ и приведенных в них ссылок, включая ссылки на исследования, опубликованные до 2011 г. Исторические данные искали в интернет-ресурсах на 14 сайтах. Из 34 публикаций, вошедших в обзор, 4 представляют собой материалы международных организаций по регулированию обращения пестицидов, в 16 обсуждают результаты исследований мутагенной и канцерогенной активности действующих веществ пестицидов, их комбинаций и препаративных форм, а в 14 приведены эпидемиологические данные о влиянии пестицидов на здоровье человека.

Результаты и обсуждение

Об использовании пестицидов в сельском хозяйстве известно еще со времен древнейших цивилизаций.

В древних шумерских текстах, относящихся к 2500 г. до н. э., упоминают о применении серы для борьбы с насекомыми-вредителями растений. Но систематическое применение химических средств для защиты сельскохозяйственных культур становится со 2-й половины XIX века. В 30-х годах XX века велись активные разработки химического оружия, которое испытывали на насекомых. Это дало толчок к созданию новых синтетических пестицидов. Событием, которое, как полагают, произвело революцию в области защиты растений, стало открытие в 1939 г. особых инсектицидных свойств дихлордифенилтрихлорметилметана (ДДТ)¹.

К середине XX века синтетические пестициды начали активно применять в борьбе с вредителями сельскохозяйственных культур. С этого момента и до настоящего времени постоянно наращивали производство, продажу и применение пестицидов. Сегодня в мире используют более 2 млн тонн пестицидов ежегодно. Объем мировой торговли пестицидами составляет более 30 млрд долларов в год и продолжает расти [2]. В связи с появлением устойчивости вредителей к пестицидам не прекращается разработка новых препаратов, содержащих отдельные действующие вещества или их различные комбинации. Рост доли товарных наименований пестицидов, содержащих несколько действующих веществ, адъювантов и других компонентов, улучшающих свойства препарата, особенно заметен с 2011 г. [3]. При этом скапливаются огромные количества устаревших пестицидов. По данным ФАО/ВОЗ, в мире накопилось до 500 000 тонн непригодных пестицидов и возникла серьезная проблема по их утилизации.

Помимо сельского хозяйства пестициды применяют в медицине, санитарии, ветеринарии, деревообрабатывающей промышленности, используют для борьбы с обрастанием днища морских судов, особенно в южных морях и т. д.

Проблемы, обусловленные влиянием пестицидов, связаны не только с их общетоксическим действием, но и возможными отдаленными последствиями, среди которых особое беспокойство вызывают мутагенные и канцерогенные эффекты.

Попадание в окружающую среду пестицидов, обладающих мутагенной активностью, может привести к тяжелым последствиям — увеличению частоты возникновения мутаций, росту генетического груза в популяциях человека, выражающегося в увеличении наследственной патологии, частоты онкологических заболеваний, в нарушении репродуктивных функций, и к другим нежелательным отдаленным эффектам. Индуцированные мутации, возникающие в зародышевых клетках, могут приводить к расширению генетического полиморфизма, повышению частоты наследственных патологий. Му-

¹В 70-е годы XX века применение ДДТ было запрещено в большинстве стран мира. ВОЗ дала разрешение на ограниченное использование данного пестицида в регионах распространения малярии.

тации в клетках эмбриона и плода повышают частоту врожденных пороков развития. Индуцированный мутагенез в соматических клетках в постнатальный период влияет на жизнедеятельность самой клетки, что приводит к нарушению иммунитета, преждевременному старению и т. д., при этом не исключено развитие в дальнейшем необратимых изменений, крайнее выражение которых проявляется в инициации опухолевых процессов и злокачественного роста. Появление единичной генетической мутации обычно недостаточно для трансформации клетки в опухолевую. В то время как накопление 5—10 мутаций, следствием которых становится активация протоонкогенов и/или инактивация генов-супрессоров опухолевого роста, может вызвать появление новообразований [4].

Учитывая, что попадание мутагенных и канцерогенных веществ может привести к тяжелым последствиям для здоровья населения, пестициды в ходе регистрационных испытаний исследуют в отношении их потенциальной мутагенности и канцерогенности.

В последние годы особое внимание уделяют оценке мутагенности так называемых «пестицидов-джереников» в связи с возросшим объемом их поставок в Российскую Федерацию. Такие пестициды производят в разных странах, на разных заводах с использованием измененных технологий производства, и в результате они нередко содержат примеси, в том числе ранее не регламентированные. Но даже в случае заявляемой химической эквивалентности действующих веществ пестицидов не всегда с уверенностью можно судить о равноценности присущих им биологических активностей (в частности, мутагенной активности). Согласно «Руководству по разработке и применению спецификаций ФАО и ВОЗ для пестицидов» [5] определение эквивалентности осуществляют поэтапно. Уже на 1-м этапе наряду с оценкой химической эквивалентности необходимо проводить оценку мутагенной активности *in vitro* в тесте на бактериях. При этом профиль мутагенности считают эквивалентным, если при сравнении данных, полученных в одних и тех же экспериментальных точках, не выявлена более высокая частота мутаций и общий результат также не отличается от того, который получен для оригинального действующего вещества. В том случае, когда на 1-м этапе невозможно однозначно оценить эквивалентность, переходят ко 2-му этапу — проводят токсикологические исследования, а именно определяют острую, дермальную и ингаляционную токсичность, раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки, сенсибилизирующее действие, а также при необходимости токсические эффекты при субхроническом и хроническом воздействии, генотоксичность, канцерогенность и т. д.

Процессы мутагенеза и канцерогенеза необратимы и могут иметь длительный латентный период. Именно поэтому такие эффекты могли быть не обнаружены на ранних этапах применения пестицидов. В настоящее время изучение мутагенной активности пестицидов — обязательная часть их токсикологической оценки, основа последующей оценки риска здоровью населения. В последние годы появились новые и усовершенствованные методики исследования, позволяющие определять мутагенные эффекты химических соединений. Однако не существует единого метода, позволяющего однозначно оценить способность тестируемого соединения к индукции разных типов мутаций в зародышевых

и соматических клетках, что делает необходимым использование для оценки мутагенных свойств пестицидов (действующих веществ и препаративных форм) комплекса методов, выполняемых на разных тест-объектах *in vitro* и *in vivo*. При использовании одной тест-системы мутагенную активность выявляют примерно у 40—50% исследуемых пестицидов, тогда как 5 тест-систем позволяют обнаруживать мутагенную активность у более чем 90% изучаемых пестицидов [6].

Непрерывное усовершенствование методических подходов в области оценки безопасности пестицидов, а также данные эпидемиологических наблюдений приводят к выявлению ранее неизвестных мутагенных и канцерогенных свойств действующих веществ пестицидов.

Так, в субхроническом исследовании генотоксичности диметоата на самках мышей с использованием методов подсчета микроядер *in vivo*, оценки ДНК-комет *in vivo* и хромосомных aberrаций *in vivo* показан статистически значимый зависимый от дозы генотоксический эффект диметоата во всех 3 методах [7]. В исследовании S.K. Yaduvanashi и соавт. показано, что 2 хлорорганических (линдан и эндосульфат) и 2 фосфорорганических пестицида (хлорпирифос и монокротофос) индуцировали значимое повышение частоты образования микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей *in vivo*, которая возрастала с увеличением дозы пестицидов. Кроме того, выявлено мутагенное действие эндосульфата и монокротофоса в тесте Эймса [8]. Широко используемый инсектицид карбосульфат проявлял мутагенное и генотоксическое действие в исследовании на рыбах *Channa punctatus*, проведенном с использованием микроядерного теста и анализа ДНК-комет [9], а также на птицах (индукция микроядер в эритроцитах костного мозга и периферической крови кур) [10]. Кроме того, у мышей карбосульфат индуцировал значимое зависимое от дозы повышение частоты хромосомных aberrаций (в 7 раз в дозе 5 мг/кг массы тела) и частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (в 3,5 раза в дозе 5 мг/кг массы тела) [11]. Недавно обнаружено генотоксическое действие низких доз сульфентразона и имидаклоприда [12].

В результате накопления данных научных исследований и эпидемиологических наблюдений некоторые пестициды, которые оказались особенно опасными, в том числе и с точки зрения мутагенного действия, были запрещены. Применение некоторых пестицидов, для

Запрещенные или ограниченно применяемые на территории Российской Федерации пестициды

Ограниченно применяемые в России (3-й класс опасности по критерию «мутагенность») (СанПиН 1.2.2584—10)	Запрещенные в России
Беномил	Ацетохлор
2,4-Д кислота	Атразин
Карбендазим	ДДТ
Каптан	Дикурин
Хлорпирифос	Манеб
	2,4,5-Т (диноксал, спонтокс)
	Цирам (матазан, цимаб)

которых в тестах *in vitro* показан мутагенный эффект, ограничено (см. таблицу).

Согласно сложившейся практике тестирование мутагенного действия проходят действующие вещества и отдельные компоненты препаративных форм. Однако в виду того, что в последние годы появляются данные о синергетическом (усиливающем) мутагенном действии смесей действующих веществ пестицидов, необходимо также исследовать препаративные формы, поскольку их компоненты могут влиять на мутагенную активность пестицидного препарата. При этом особое внимание необходимо обращать на препаративные формы, содержащие два или более действующих веществ. Кроме того, важно тестировать комбинации пестицидов, применяемых на одной и той же территории.

Так, два широко используемых в сельском хозяйстве инсектицида, дельтаметрин и тиаклоприд, вызывали значимое увеличение частоты микроядер и хромосомных аберраций в клетках костного мозга крыс. При этом их комбинация оказывала более высокое генотоксическое действие, чем каждый из пестицидов отдельно [13].

Смесь глифосата, атразина и продуктов их распада (аминометилфосфорной кислоты (АМФК) и дезэтилатразина) обладала примерно в 20 раз более высокой цитогенетической активностью на клетках китайского хомячка, чем наиболее активное соединение АМФК, и активность смеси возрастала в 100 раз после воздействия света [14].

В 2014 г. опубликованы данные об исследовании генотоксичности комбинаций альфа-гексахлорциклогексана, паратион-метила и карбофурана (до недавнего времени одних из наиболее широко используемых пестицидов в ряде стран ввиду низкой стоимости и высокой эффективности) [15]. Паратион-метил и карбофуран в виде отдельных соединений не оказывали генотоксического действия на клетки кератиноцитов человека *in vitro*. В то время как комбинации двух или трех пестицидов, как было показано методом оценки ДНК-комет, вызывали явно выраженные синергетические генотоксические эффекты. При этом смесь из трех пестицидов вызывала более сильное генотоксическое действие, чем все возможные смеси двух пестицидов.

При исследовании хромосомных аберраций, сестринских хроматидных обменов и микроядер в лимфоцитах периферической крови человека выявлена синергетическая генотоксичность/цитотоксичность смеси ацетамиприда и альфа-циперметрина [16].

Для оценки канцерогенных свойств необходимы длительные и дорогостоящие эксперименты. Однако высокая вероятность причинной связи между мутагенезом и канцерогенезом, а также высокая частота совпадения канцерогенных и мутагенных свойств среди различных химических соединений привели к использованию тестов, в которых показателем предполагаемой бластомогенной активности служит способность вызывать мутации, генные и хромосомные.

Для выявления потенциальной канцерогенности применяют методы краткосрочного тестирования, которые основаны на современных данных о механизмах химического канцерогенеза.

Канцерогены могут быть генотоксичными (роль мутационных событий на этапе инициации опухолевого процесса) и негенотоксичными (промотирующая составляющая канцерогенеза и эпигенетические влияния). Негенотоксичные канцерогены или их метаболиты напрямую

не реагируют с ДНК и положительный ответ на генотоксичность дают, как правило, в одном или нескольких тестах *in vitro*. Механизм их действия сводится к промоции спонтанной инициации, цитотоксичности со стойкой клеточной пролиферацией, оксидативному стрессу с образованием молекул активного кислорода, торможению апоптоза и др. Однако целый ряд таких эффектов можно наблюдать и в экспериментах по выявлению мутагенности. Таким образом, прогностичность мутагенных тестов для канцерогенеза несомненна и достаточно высока.

В некоторых исследованиях показана канцерогенность 2,4-Д, беномила, каптана, манеба, диметоата, 1,3-дихлорпропена, глифосата.

Например, у самок мышей однократные подкожные введения изооктилового эфира 2,4-Д увеличивали частоту возникновения ретикулярноклеточной саркомы. Добавление 2,4-Д в диету самцов мышей вызывало положительный тренд возникновения редкой астроцитомы головного мозга [17].

При оценке канцерогенности фунгицида беномила и его основного метаболита, карбендазима, в исследованиях *in vivo* на самцах и самках мышей CD-1 найдена ассоциация между действием таких соединений и гепатоцеллюлярными опухолями [18].

В настоящее время широко обсуждают появившиеся в последние годы данные о возможной канцерогенной активности активно применяемых гербицидных препаратов на основе действующего вещества глифосата. Анализ результатов более чем 20-летних экспериментальных и эпидемиологических исследований, проведенный экспертами Международного агентства по изучению рака (МАИР) и Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA), привел к противоречивым заключениям. Так, EFSA относит глифосат к группе E — неканцерогенным агентам, тогда как в марте 2015 г. эксперты МАИР классифицировали глифосат, а также малатион и диазинон как «возможно канцерогенные для человека» — класс 2A [19]. На совместном заседании группы экспертов по остаточным количествам пестицидов в пищевых продуктах и окружающей среде ФАО и ведущей группы по оценке остаточных количеств пестицидов ВОЗ (JMPR) в мае 2016 г. на основании данных многочисленных исследований на животных сделан вывод о том, что глифосат, вероятно, не канцерогенен для крыс, однако нельзя исключить возможность того, что он является канцерогенным для мышей при высоких дозах. Также, исходя из данных, свидетельствующих об отсутствии канцерогенности для грызунов в дозах, соответствующих возможным дозам воздействия на человека, и данных об отсутствии генотоксичности при пероральном введении млекопитающим эксперты JMPR считают, что, вероятно, нет риска канцерогенного действия глифосата для человека при поступлении пестицида с продуктами питания [20]. По имеющимся данным, в соответствии с принятой в России гигиенической классификацией пестицидов глифосат отнесен к 3-му классу канцерогенной опасности, также как и мутагенности.

В случаях, когда с помощью скрининговых экспресс-методов показано отсутствие опасности канцерогенного действия нового оригинального средства, допустимо изучение канцерогенного действия препарата в период эпидемиологических исследований. В ходе эпидемиологических (пострегистрационных исследований) собирают дополнительную информацию по безопасности

препарата на достаточно большой популяции населения в течение длительного времени. Такие исследования могут свидетельствовать о реальном риске применения пестицидов для здоровья населения.

На основании многочисленных эпидемиологических наблюдений выявлена корреляция между развитием лейкоза, неходжкинской лимфомы, рака печени, простаты, головного мозга у людей и воздействием фосфорорганических или хлорсодержащих пестицидов, карбаматов и триазиновых гербицидов [21—26].

Исследование частоты возникновения онкологических заболеваний гортани, легкого и органов желудочно-кишечного тракта у жителей сельскохозяйственных районов Орловской области с 2003 по 2007 г. показало увеличение средних показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями в гендерных группах (мужчины, преимущественно старшей возрастной группы, значительная интенсивность роста в трудоспособном возрасте). Из 23 анализируемых наименований пестицидов, наиболее часто применяемых в Орловской области, 19 (лонтрел, тарга, метафос, фюзилад и др.) были вовлечены в формирование различных видов онкопатологии респираторного и желудочно-кишечного тракта [27].

При этом груз негативного влияния пестицидов испытывают не только работники, непосредственно занятые в сельскохозяйственном производстве, но также дети и подростки.

В ходе исследования смертности и здоровья новорожденных в Курской области за 10 лет установлена достоверная зависимость показателей качества здоровья новорожденных (антенатальная, перинатальная смертность, смертность новорожденных, их заболеваемость и т. д.) от различных пестицидов (фюзилад, альто, зеллек, диален, 2,4-Д) [28].

В работе И.Н. Верзилиной и соавт. [29] на основании многофакторного анализа данных официальной отчетности по гинекологической заболеваемости подростков в более чем 20 сельских районах Белгородской области выявлены достоверные корреляционные связи количества вносимых в пашню пестицидов (гербицидов, инсектицидов, фунгицидов, протравителей семян, общей пестицидной нагрузки на пашню) с распространенностью и частотой гинекологических заболеваний у подростков.

С использованием дисперсионного анализа показана значимая связь частоты онкогинекологических опухолей в сельской местности Дагестана с ассортиментным индексом и территориальной нагрузкой медьсодержащих пестицидов [30].

Чаще всего, по данным эпидемиологических исследований развития рака у детей и подростков, отмечают ассоциацию между воздействием пестицидов на матерей во время беременности и в период кормления и развитием у детей лейкоза [31]. Такие данные получены в исследованиях по методу «случай—контроль» в Германии [32], США [33], Китае [34].

Заключение

Полученные в последние годы данные исследований пестицидов с использованием различных тест-систем, а также результаты эпидемиологических наблюдений показали наличие мутагенной, а в ряде случаев и возможной канцерогенной активности применяемых пестицидов. Особую обеспокоенность вызывают сведения о синергетическом мутагенном действии разных дей-

ствующих веществ в смесях, учитывая появление все большего количества препаративных форм на основе двух и более активных компонентов. Кроме того, другие компоненты, входящие в состав пестицидного препарата, также могут влиять на его мутагенность.

На основании анализа имеющихся в литературе данных можно заключить, что с целью обеспечения безопасного для здоровья населения применения пестицидов необходимо проведение исследования мутагенности как действующих вещества пестицидов, так и их препаративных форм, с использованием батареи тестов, которые позволяют не только оценить мутагенную активность, но и сделать прогноз в отношении возможной канцерогенной активности тестируемых веществ. При получении данных, указывающих на возможный канцерогенный риск, необходимо проведение полного исследования канцерогенности.

Также важно расширение эпидемиологических исследований, позволяющих оценить реальную опасность применения пестицидов для населения. Результаты таких исследований позволят классифицировать опасность пестицидов по критериям «мутагенность» и «канцерогенность» и разработать эффективные профилактические мероприятия по минимизации риска воздействия пестицидов на здоровье человека.

Финансирование. Подготовка статьи не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО). Кодекс поведения в области распределения и применения пестицидов, <http://www.fao.org/docrep/015/i2763r/i2763r17.pdf>.
2. Zhang W., Jiang F., Ou J. Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *Proc. Int. Acad. Ecol. Env. Sci.* 2011; 1(2): 125—44.
3. Хамитова Р.Я., Мирсаитова Г.Т. Современные тенденции в области применения пестицидов. *Гиг. и сан.* 2014; (4): 23—6.
4. Rakitsky V.N., Koblyakov V.A., Turusov V.S. Nongenotoxic (epigenetic) carcinogens: pesticides as an example. A critical review. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 2000; 20(4): 229—40.
5. *Manual on the Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides*, <http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/jmps/manual/en/>.
6. Федоров Л.А., Яблоков А.В. *Пестициды — токсический удар по биосфере и человеку*. М.: Наука; 1999. <http://levfedorov.ru/pest-9-4-1/>.
7. Ayed-Boussema I., Rjiba K., Mnasri N., Moussa A., Bacha H. Genotoxicity evaluation of dimethoate to experimental mice by micronucleus, chromosome aberration tests, and comet assay. *Int. J. Toxicol.* 2012; 31(1): 78—85. doi: 10.1177/1091581811423981.
8. Yaduvanshi S., Srivastava N., Marotta F., Jain S., Yadav H. Evaluation of micronuclei induction capacity and mutagenicity of organochlorine and organophosphate pesticides. *Drug. Metab. Lett.* 2012; (6): 187—97.
9. Nwani C., Lakra W., Nagpure N., Kumar R., Kushwaha B., Srivastava S. Mutagenic and genotoxic effects of carbosulfan in freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch) using micronucleus assay and alkaline single-cell gel electrophoresis. *Food Chem. Toxicol.* 2010; 48(1): 202—8. doi: 10.1016/j.fct.2009.09.041.
10. Giri S., Sharma G., Giri A. The carbamate pesticide carbosulfan induces mutagenic effects III chicks in vivo. *Assam Univ. J. Sci. Technol. Biol. Environ. Sci.* 2011; 7(1): 50—6.
11. Giri S., Giri A., Sharma G., Prasad S. Mutagenic effect of carbosulfan, a carbamate pesticide. *Mutat. Res.* 2002; 519(1-2): 75—82. doi: 10.1016/j.fct.2009.09.041

12. 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*. *Ecotoxicol. Environ. Safety*. 2015; 120: 174—83. doi: 10.1016/j.ecoenv.2015.05.040
13. 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—31. doi: 10.1002/tox.20746
14. 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. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.079
15. 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—20. doi: 10.6026/97320630010716
16. Kocaman A.Y., Topaktaş 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. doi: 10.1002/tox.20485
17. Loomis D., Guyton K., Yann G., El Ghissasi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L. et al. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 891—2. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00081-9
18. McCarroll N.E., Protzel A., Ioannou Y., Stack H.F., Jackson M.A., Waters M.D., Dearfield K.L. A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals. III. Mutagenicity and carcinogenicity of benomyl and carbendazim. *Mutat. Res.* 2002; 512: 1—35.
19. Guyton K., Loomis D., Grosse Y., El Ghissasi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N. et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 490—1. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70134-8
20. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Pesticide Residues in Food 2016. Report of the Special Session of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 9—13 May 2016.* <http://www.fao.org/3/a-i5693e.pdf>
21. Garry V.F., Tarone R.E., Long L., Griffith J., Kelly J.T., Burroughs B. Pesticide appliers with mixed pesticide exposure: G-banded analysis and possible relationship to non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; 5(1): 11—6. <http://cebp.aacrjournals.org/content/5/1/11.long>
22. Bassil K., Vakil C., Sanborn M., Cole D., Kaur J., Kerr K. Cancer health effects of pesticides. Systematic review. *Can. Fam. Physician*. 2007; 53: 1704—11.
23. Luo D., Zhou T., Tao Y., Feng Y., Shen X., Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci. Rep.* 2016; 17(6): 25768. doi: 10.1038/srep25768
24. Silva J., Mattos I., Luz L., Carmo C., Aydos R. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Rev. Environ. Hlth.* 2016; 31. pii: /j/revh.ahead-of-print/revh-2016-0001/revh-2016-0001.xml. doi: 10.1515/revh-2016-0001
25. Sathiakumar N., MacLennan P., Mandel J., Delzell E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit. Rev. Toxicol.* 2011; 41(Suppl. 1): 1—34. doi: 10.3109/10408444.2011.554793
26. Alavanja M., Bonner M. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J. Toxicol. Environ. Hlth B: Crit. Rev.* 2012; 15(4): 238—63. doi: 10.1080/10937404.2012.632358
27. Черноусов В.А., Куденцова Г.В., Демченко В.И., Амиралиев М.А. *Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Орловской области: оптимизация онкологической ситуации. Методическое пособие.* Орел: Вектор; 2009.
28. Пахомов С.П., Иванов В.П., Чурносов М.И., Полтев М.Ю. Состояние здоровья новорожденных в районах курской области с высокой пестицидной нагрузкой. *Научные ведомости.* 2008; 6(46): 23—6.
29. Верзилина И.Н., Чурносов М.И., Евдокимов В.И. Анализ влияния пестицидов на гинекологическую заболеваемость подростков в Белгородской области. *Гиг. и сан.* 2013; (2): 67—70. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-vliyaniya-pestitsidov-na-ginekologicheskuyu-zabolevaemost-podrostkov-v-belgorodskoy-oblasti>
30. Хачиров Дж.Г., Шихнабиева Н.Д. О влиянии средств химизации сельскохозяйственного производства на онкогинекологическую заболеваемость в условиях сельской местности. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; (прил. № 2: Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию НИИ онкологии СО РАМН «Современная онкология: достижения и перспективы развития»); 201.
31. Gouveia-Vigeant T., Tickner J. *Toxic Chemical and Childhood Cancer: A Review of the Evidence.* Lowell Center for Sustainable Production; 2003.
32. Meinert R., Schüz J., Kaletsch U., Kaatsch P., Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151(7): 639—50.
33. Lowengart R.A., Peters J.M., Cicioni C., Buckley J., Bernstein L., Preston-Martin S., Rappaport E. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987; 79(1): 39—46.
34. Shu X.O., Tang Y., Brinton L.A., Linet M.S., Tu J.T., Zheng W., Fraumeni J.F. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer.* 1988; 62: 635—44.

REFERENCES

1. *Food and Agriculture Organization of the United Nations Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides.* <http://www.fao.org/docrep/015/i2763e/i2763e17.pdf>
2. Zhang W., Jiang F., Ou J. Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *Proc. Int. Acad. Ecol. Env. Sci.* 2011; 1(2): 125—44.
3. Khamitova R.Ya., Mirsaitova G.T. Current trends in the use of pesticides. *Gig. i san.* 2014; (4): 23—6. (in Russian)
4. Rakitsky V.N., Koblyakov V.A., Turusov V.S. Nongenotoxic (epigenetic) carcinogens: pesticides as an example. A critical review. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 2000; 20(4): 229—40.
5. *Manual on the Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides.* <http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/jmps/manual/en/>
6. Fedorov L.A., Yablokov A.V. *Pesticides — toxic attack on the biosphere and man.* M.: Nauka; 1999. <http://levfedorov.ru/pest-9-4-1/>. (in Russian)
7. Ayed-Boussema I., Rjiba K., Mnasri N., Moussa A., Bacha H. Genotoxicity evaluation of dimethoate to experimental mice by micronucleus, chromosome aberration tests, and comet assay. *Int. J. Toxicol.* 2012; 31(1): 78—85. doi: 10.1177/1091581811423981
8. Yaduvanshi S., Srivastava N., Marotta F., Jain S., Yadav H. Evaluation of micronuclei induction capacity and mutagenicity of organochlorine and organophosphate pesticides. *Drug. Metab. Lett.* 2012; 6: 187—97.
9. Nwani C., Lakra W., Nagpure N., Kumar R., Kushwaha B., Srivastava S. Mutagenic and genotoxic effects of carbosulfan in freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch) using micronucleus assay and alkaline single-cell gel electrophoresis. *Food Chem. Toxicol.* 2011; 48(1): 202—8. doi: 10.1016/j.fct.2009.09.041
10. Giri S., Sharma G., Giri A. The carbamate pesticide carbosulfan induces mutagenic effects III chicks *in vivo*. *Assam Univ. J. Sci. Technol.: Biol. Environ. Sci.* 2011; 7(1): 50—6.
11. Giri S., Giri A., Sharma G., Prasad S. Mutagenic effect of carbosulfan, a carbamate pesticide. *Mutat. Res.* 2002; 519(1—2): 75—82. doi: 10.1016/j.fct.2009.09.041

12. 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*. *Ecotoxicol. Environ. Safety*. 2015; 120: 174—83. doi: 10.1016/j.ecoenv.2015.05.040
13. 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—31. doi: 10.1002/tox.20746
14. 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. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.079
15. 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—20. doi: 10.6026/97320630010716
16. Kocaman A.Y., Topaktaş 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. doi: 10.1002/tox.20485
17. Loomis D., Guyton K., Yann G., El Ghissasi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L. et al. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 891—2. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00081-9
18. McCarroll N.E., Protzel A., Ioannou Y., Stack H.F., Jackson M.A., Waters M.D., Dearfield K.L. A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals. III. Mutagenicity and carcinogenicity of benomyl and carbendazim. *Mutat. Res.* 2002; 512: 1—35.
19. Guyton K., Loomis D., Grosse Y., El Ghissasi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N. et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5):490—1. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70134-8.
20. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Pesticide Residues in Food 2016. Report of the Special Session of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 9—13 May 2016.* <http://www.fao.org/3/a-i5693e.pdf>
21. Garry V.F., Tarone R.E., Long L., Griffith J., Kelly J.T., Burroughs B. Pesticide applicators with mixed pesticide exposure: G-banded analysis and possible relationship to non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; 5(1): 11—6. <http://cebp.aacrjournals.org/content/5/1/11.long>.
22. Bassil K., Vakil C., Sanborn M., Cole D., Kaur J., Kerr K. Cancer health effects of pesticides. Systematic review. *Can. Fam. Physician.* 2007; 53: 1704—11.
23. Luo D., Zhou T., Tao Y., Feng Y., Shen X., Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci. Rep.* 2016; 17(6): 25768. doi: 10.1038/srep25768.
24. Silva J., Mattos I., Luz L., Carmo C., Aydos R. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Rev. Environ. Hlth.* 2016, 31. pii: /j/reveh.ahead-of-print/reveh-2016-0001/reveh-2016-0001.xml. doi: 10.1515/reveh-2016-0001.
25. Sathiakumar N., MacLennan P., Mandel J., Delzell E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit. Rev. Toxicol.* 2011; 41(Suppl. 1): 1—34. doi: 10.3109/10408444.2011.554793.
26. Alavanja M., Bonner M. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J. Toxicol. Environ. Hlth B: Crit. Rev.* 2012; 15(4): 238—63. doi: 10.1080/10937404.2012.632358.
27. Chernousov V.A., Kudentsova G.V., Demchenko V.I., Amiraliev M.A. *The Rate of Malignant Tumors in the Orel Region: Optimization of Oncological Situation: Guidance Manual.* Orel: Vector; 2009. (in Russian)
28. Pakhomov S.P., Ivanov V.P., Churnosov M.I., Poltev M.U. The health status of newborn in the Kursk region with high pesticide concentrations. *Nauchnye vedomosti.* 2008; 6(46): 23—6. (in Russian)
29. Verzilina I.N., Churnosov M.I., Evdokimov V.I. Multifactorial analysis of the impact of pesticides on the gynecological rate in adolescents in the Belgorod region. *Gig. i san.* 2013; (2): 67—70. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-vliyaniya-pestitsidov-na-ginekologicheskuyu-zabolevaemost-podrostkov-v-belgorodskoy-oblasti>. (in Russian)
30. Khachirov Dzh.G., Shikhnabieva N.D. On the influence of chemicals for agricultural production in the gynecological cancer rate in rural areas. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* 2009; (Pril. 2: Materials of the Russian scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 30th anniversary of the Cancer Research Institute SD RAMS «Modern oncology: achievements and prospects»: 201.
31. Gouveia-Vigeant T., Tickner J. *Toxic Chemical and Childhood Cancer: A Review of the Evidence.* Lowell Center for Sustainable Production; 2003.
32. Meinert R., Schüz J., Kaletsch U., Kaatsch P., Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151(7): 639—50.
33. Lowengart R.A., Peters J.M., Cicioni C., Buckley J., Bernstein L., Preston-Martin S., Rappaport E. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987; 79(1): 39—46.
34. Shu X.O., Tang Y., Brinton L.A., Linet M.S., Tu J.T., Zheng W., Fraumeni J.F. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer.* 1988; 62: 635—44.