

ВИВЧЕННЯ ІСТОРІЇ СИНТЕЗУ ТА ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ПІРЕТРИНІВ І СИНТЕТИЧНИХ ПІРЕТРОЇДІВ ТА МУТАГЕННА АКТИВНІСТЬ ПІРЕТРОЇДІВ У ТЕСТІ НА ІНДУКЦІЮ МІКРОЯДЕР *in vivo* (огляд літератури та дані власних досліджень)

Т.В.Ткачук

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки
імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Вступ. Піретроїди є аналогами природних піретринів, вперше виділених з рослин роду *Pyrithrum*, родини айстрових, відомих своїми інсектицидними властивостями.

Мета роботи. Вивчити літературні дані щодо історії синтезу, особливостей хімічної будови піретринів, піретроїдів та їхніх найбільш поширених ізомерів, поєднання синтетичних піретроїдів (СП) з іншими хімічними сполуками та інсектицидну активність СП. Також експериментально оцінити мутагенну активність СП.

Матеріали та методи. Для огляду літератури використовувались дані міжнародних організацій, електронних баз даних та статей авторів з різних країн. Для дослідження мутагенної активності СП використовували тест на індукцію мікроядер (МЯ) у поліхроматофільних еритроцитах (ПХЕ) кісткового мозку мишей *in vivo*. Досліджували 5 діючих речовин СП: Циперметрин 94,0% у дозах 46,0; 9,2; 1,84 мг/кг маси тіла, 2 зразки Альфа-циперметрину – 94,0 і 94,7% у дозах 20,0; 2,0; 0,2 мг/кг, та 2 зразки Лямбда-цигалотрину – 95,2 і 97,1% у дозах 5,0; 1,0; 0,2 мг/кг.

Результати та їх обговорення. Історія синтезу СП налічує приблизно 70 років. На сьогоднішній день синтезовано значну кількість СП, які різняться за хімічною структурою, мають різну силу інсектицидної дії, а також можуть використовуватись у поєднанні з іншими сполуками. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що Циперметрин у дозах від 46,0 до 1,84 мг/кг маси тіла, 2 зразки Альфа-циперметрину у дозах від 20,0 до 0,2 мг/кг, а також 2 зразки Лямбда-цигалотрину у дозах 1,0 і 0,2 мг/кг не виявили достовірного підвищення рівня МЯ в ПХЕ. Але обидва зразки Лямбда-цигалотрину у дозах: 5,0 мг/кг маси тіла індукували статистично достовірне перевищення спонтанної частоти МЯ в ПХЕ ($p \leq 0,05$).

Висновки. Циперметрин у дозах від 46,0 до 1,84 мг/кг маси тіла не виявив достовірного підвищення рівня МЯ в ПХЕ. Зразки Альфа-циперметрину в дозах від 20,0 до 0,2 мг/кг не виявили достовірного підвищення рівня МЯ. Зразки Лямбда-цигалотрину в дозах 1,0 і 0,2 мг/кг не виявили достовірного підвищення рівня МЯ. Зразки Лямбда-цигалотрину в дозах: 5,0 мг/кг маси тіла індукували статистично достовірне перевищення спонтанної частоти МЯ в ПХЕ в порівнянні з даними негативного та історичного контролів.

Ключові слова: синтетичні піретроїди, піретрини, синергісти піретроїдів, мутагенна активність, мікроядерний тест.

Вступ. Протягом тисячоліть люди застосовували різні засоби захисту сільськогосподарських культур, домашніх тварин, житла і складів від шкідників. Комахи-шкідники знищують приблизно 14% врожаю, патогени рослин – 13%, бур'яни – 13% [1,2]. Такі методи, як сидерація, меліорація або осушення ґрунтів, прополка, пастки та тенета проти шкідників і комах застосовуються і нині. Але все частіше цю проблему вирішують за допомогою хімічних речовин. За оцінками дослідників, приблизно третина сільськогосподарської продукції виробляється із застосуванням пестицидів [1,3]. У США їх використовують для 80% фруктових та овочевих культур [4], від чого втрати врожаю від шкідників можуть знизитися на 35-42%

[5]. У разі незастосування пестицидів втрати фруктів можуть сягати близько 78%, овочів – 54% і злаків – 32%, експорт бавовни, пшениці та сої знизився б на 27% [2,6,7]. У десятирічному дослідженні інституту Окаями (Японія) встановлено, що ретельна обробка полів вручну без пестицидів знижує врожайність сільськогосподарських культур майже на 10% [8]. Дослідження Техаського університету А&М показали, що заборона на пестициди може призвести до зростання цін на продовольство, втрати робочих місць і збільшення кількості недоїдаючих у світі [9,10]. Але необережне використання пестицидів може спричинити незворотні наслідки для довкілля і для здоров'я людини [12-20].

Світовий ринок пестицидів швидко роз-

вивається. Щорічне примноження засобів захисту рослин становить у середньому 5% [10,11]. На сьогодні у світі використовується приблизно 2,4 мільйона тонн пестицидів на рік, загальною вартістю майже 56 мільярдів американських доларів, з них 45% –тільки в Європі, до 25% споживається в США і 25% в інших регіонах світу [2, 21, 22].

Україна посідає 8 місце в десятці головних експортерів продовольчих товарів до країн Євросоюзу і входить до двадцятки експортерів сільськогосподарської продукції у світі [23]. Український ринок засобів захисту рослин випереджає світові показники: в період з 2009 по 2013 рр. середньорічне збільшення використання пестицидів становить 11%. Згідно з Державним реєстром пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні [24], з 2008 по 2017 рік зареєстровано 8037 найменувань (рис. 1). Понад 16% від зареєстрованих пестицидів і агрохімікатів становлять інсектициди, з них 39,4% – синтетичні піретроїди (СП).

СП широко застосовуються проти комах-шкідників або небажаних літаючих і повзаючих комах, зокрема мух, гедзів, комарів, мошок, ос, тарганів, мух, бліх, павуків, жуків, скорпіонів та ін. [13, 20, 27, 41]. СП необхідні для захисту сільськогосподарських культур і садів, для боротьби з ектопаразитами домашніх тварин і з побу-

товими комахами, переносниками небезпечних захворювань, для обробки місць зберігання тканин, готового одягу, тарних матеріалів, харчових складів. Такі заходи призводять до повної ліквідації комах, а захисний ефект може зберігатися від 6 до 12 міс., адже обробляються житлові приміщення, приміщення медичного призначення та навіть підприємства з переробки харчових продуктів, також використовують як фармпрепарати для лікування педикульозу і корости [20]. На сьогодні СП належить до найбільш поширених інсектицидно ефективних засобів захисту широкого спектру дії і є альтернативою фосфорорганічним і хлорорганічним інсектицидам [25,26].

Виробництво СП постійно збільшується: їхня частина на світовому ринку у 1976 році становила 1%, в 1987 – 22%. Згідно з Британськими інформаційними документами про отрути (UKPID) і Міжнародною програмою хімічної безпеки (IPCS) у 1989-1990 роках щороку у світі вироблялося СП: приблизно 1000 тонн фенолалерату, 600 тонн перметрину, кілька сотень тонн алетрину та його ізомерів, 340 тонн циперметрину, приблизно 250 тонн дельтаметрину, кілька сотень тонн тетраметрину, 70-80 тонн d-Фенотрину і 20-30 тонн ресметрину [27-29]. У житлових приміщеннях СП використовуються майже в 70% випадків [30]. З 1990 року розпочато виробництво цигалотрину і лямбда-цига-

**Кількість пестицидів і агрохімікатів,
зареєстрованих в Україні з 2008 по 2017 рік**

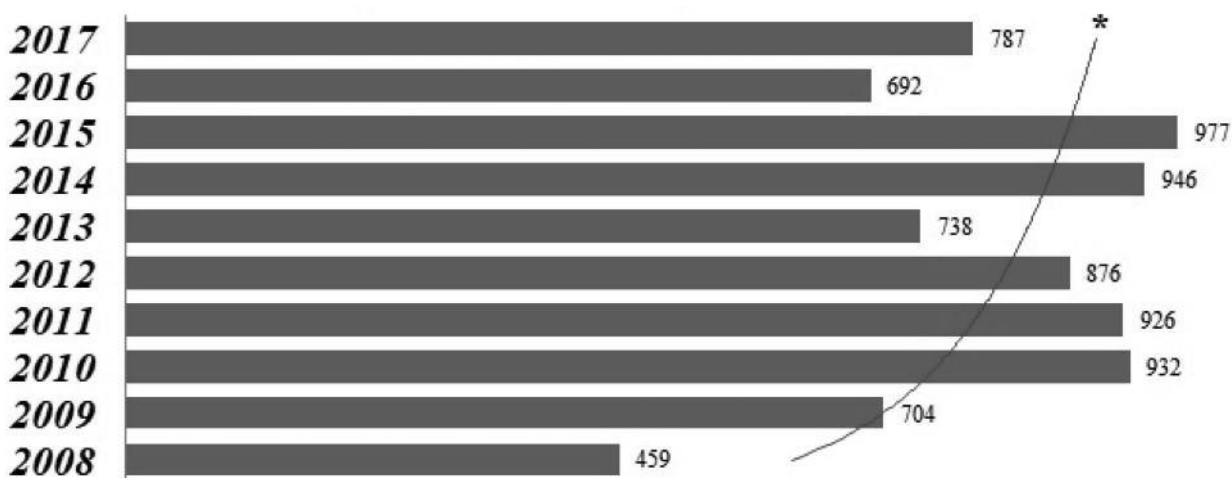


Рис. 1. Кількість пестицидів і агрохімікатів, зареєстрованих в Україні в період з 2008 по 2017 рік. * - лінія закономірності зміни кількості зареєстрованих найменувань [24].

лотрину [31]. На сьогодні, СП становлять 81% серед усіх інсектицидів, їхнє світове виробництво нині перевищує 3000 тонн на рік і нараховує понад 3500 зареєстрованих препаратів [32,33].

Поруч з перевагами застосування пестицидів, у разі необережного використання, існує небезпека забруднення навколишнього середовища та продуктів споживання. Здатність хімічних сполук викликати мутації відкрита ще в 1932 році В.В. Сахаровим [50]. Тому дослідження мутагенної активності є обов'язковими для обґрунтування токсикологічної оцінки для безпечного використання пестицидів в Україні. Відомо, що залежно від хімічної структури піретроїдів змінюється мутагенна властивість СП [13].

Мета дослідження. Вивчити літературні дані щодо історії синтезу, особливостей хімічної будови піретринів, піретроїдів та їх найбільш поширених ізомерів, поєднання синтетичних піретроїдів (СП) з іншими хімічними сполуками, та інсектицидну активність СП, а також експериментально оцінити мутагенну активність СП.

Матеріали та методи. Для огляду літератури використовувались дані міжнародних організацій, електронних баз даних та статей авторів з різних країн.

Одним з методів, що застосовується в лабораторії експериментальної токсикології та мутагенезу Наукового центру, є дослідження мутагенної активності в тесті на індукцію мікроядер (МЯ) в поліхроматофільних еритроцитах (ПХЕ) кісткового мозку мишей *in vivo*. Лабораторія акредитована на проведення досліджень відповідно до вимог принципів GLP. Всі маніпуляції з тваринами були узгоджені з Комісією з питань етики медичних і біологічних досліджень. Дотримуючись рекомендацій OECD 474 (Guideline for Testing of Chemicals "Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test") [49], ми модифікували СОП для швидкого скринінгу мутагенної активності відомих пестицидів.

Мета цього тесту – ідентифікувати здатність тест-субстанції СП викликати цитогенетичні (анеугенні та/або кластогенні) пошкодження, які призводять до утворення МЯ, що містять або цілі хромосоми, або фрагменти хромосом, які відстали в процесі поділу клітини.

У тесті на індукцію МЯ в еритроцитах

кісткового мозку мишей *in vivo* досліджувалися 5 діючих речовин піретроїдних інсектицидів від різних виробників та з різним процентним вмістом домішок: Циперметрин 94,0% досліджувався у дозах 46,0; 9,2; 1,84 мг/кг маси тіла, 2 зразки Альфа-циперметрину – 94,0 і 94,7% у дозах 20,0; 2,0; 0,2 мг/кг, а також 2 зразки Лямбда-цигалотрину – 95,2 і 97,1% у дозах 5,0; 1,0; 0,2 мг/кг.

Дослідження проводились на молодих статевозрілих мишах-самцях (*Mus Musculus* l. – CD1 albino), вагою 18-20 гр, отриманих з SPF розплідника дрібних лабораторних тварин з відповідним сертифікатом якості здоров'я тварин. Тварини оглядалися ветеринарним лікарем щоденно протягом акліматизації та експерименту на предмет відповідності до вимог для біологічних моделей в токсикологічному експерименті та придатності для даного дослідження. Акліматизація тварин в умовах віварію здійснювалась протягом не менше 5 діб до початку досліджень. Тестові субстанції вводилися перорально, одноразово. Експеримент супроводжувався негативними і позитивними контролями. Негативний контроль (розчинник) – тваринам вводили очищену, УФ-стерилізовану, деіонізовану воду з додаванням емульгатора в тому ж обсязі й тим же способом, що і піддослідним. Позитивний контроль – тваринам вводили 0,1 мл розчину циклофосфаміду одноразово інтраперитонеально в дозі 40 мг/кг маси тіла. До піддослідних та контрольних груп входили по 5 тварин. Через 24 години тварин піддавали гуманній евтаназії, готували зразки кісткового мозку і аналізували за допомогою мікроскопіювання.

Результати та їх обговорення. Інсектицидні властивості рослин роду *Pugéthrum*, родини айстрових, використовувалися ще в стародавній Македонії, Китаї, в середньовіччя в Персії, в Європі стали відомі понад 200 років тому [13]. Висушені і подрібнені суцвіття далматської ромашки, які містять 0,15-0,5% піретринів, вбивають тарганів, клопів, мух і комарів та інших комах-шкідників. Тому ці рослини були введені також в культуру в Японії, Бразилії та США. Наприкінці 19-го століття в Японії з 2-10% розчину екстрактів цих квітів або з дрібного помолу висушених квітів почалося виробництво москітних паличок

і спіралей, які довго горіли і відлякували комах. На початку 20-го століття в світі виробляли приблизно 20 тисяч тонн сухих квітів на рік, з них близько 70% в Японії [30, 34, 35]. У цей же час піретрини почали екстрагувати з квітів ромашки за допомогою органічних розчинників, в США випускаються препарати, які містять до 90% піретринів, їх отримують способом відгону розчинника від екстрактів за низької температури [36].

Природний піретрин становить суміш з 6 компонентів, які є складними ефірами хризантемової або піретринової кислоти і алкілциклічних кетоспиртів піретролону, жасмолону і цинеролону, їх структурні формули і процентне співвідношення в природному піретрині показані в табл. 1 [30, 37-40]. Піретрин-I має найбільшу інсектицидну активність у порівнянні з іншими компонентами [38, 39]. Молекулярна формула Піретрин-I - $C_{21}H_{28}O_3$, відносна молекулярна маса становить 328,452 г/моль.

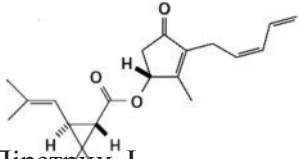
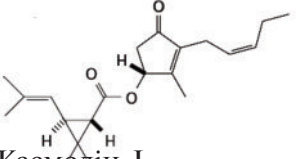
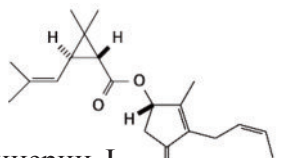
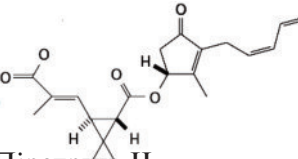
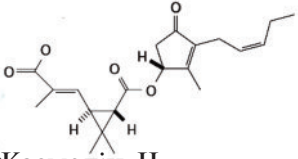
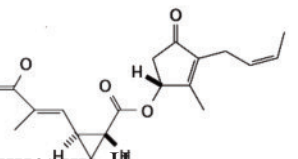
Перший з СП – алетрин був синтезований в 1949 році в США [30]. На основі піретроїдів першого покоління (подібних за хімічною будовою до природних піретринів) випускалися препарати: фуретрин, циклетрин, бартрин, діметрин, неопінамін, ресметрин. Ці сполуки мають високу інсектицидну активність, але легко окислюються під дією ультрафіолету і тому використовувались головним чином у закритих приміщеннях [41].

У 1960-70-х роках були запатентовані нові фотостабільні піретроїдні інсектициди широкого спектру дії, ефективні за малих норм витрат (десятки або сотні грамів на гектар оброблюваної площі). Наприклад, дельтаметрин інсектицидно більш активний ніж природний піретрин-I у 900 разів [29, 38, 42], а перметрин діє на комах в 50-100 разів сильніше, ніж, добре відомий інсектицид ДДТ [36]. Це СП другого покоління (похідні хризантемової кислоти), які є більш токсичними для комах і більш стійкими у довкіллі: тетраметрин, біоалетрин, фенотрин, перметрин, циперметрин, а також дельтаметрин. До недоліків пестицидів другого покоління належить: висока токсичність для бджіл, а також для птахів і гідробіонтів. У багатьох з цих СП відсутні акарицидні властивості, а також досить швидкий розвиток резистентності у комах (внаслідок чого їх часто використовують в суміші з фосфорорганічними інсектицидами) [43].

До СП третього покоління (ефіри перметринової, циклопропанкарбонової, ізовалеріанової кислот) відносяться цигалотрин, тралометрин, цифлутрин, фенпропатрин, біфентрин і циклопротрин. Незважаючи на відсутність циклопропанового кільця, подібну інсектицидну активність виявлено в групі фенілуксусних 3-феноксibenзилових ефірів, наприклад, фенвалерат, та інших споріднених сполук, таких як етофенпрокс, флукитринат та флувалінат. Деяким з цих речовин власти-

Таблиця 1

Вміст ефірів у природному піретрині та їх процентне співвідношення [29,36-39]

Сполука	Піретролон	Жасмолон	Цинеролон
Ефір хризантемової кислоти	 Піретрин-I (35%)	 Жасмолін-I (5%)	 Цинерин-I (10%)
Ефір піретринової кислоти	 Піретрин-II (33%)	 Жасмолін-II (4%)	 Цинерин-II (14%)

ва висока акарицидна активність, менша токсичність для бджіл, птахів і риби. Найбільш часто з цих СП використовують цигалотрин, який в 2,5 рази активніший за дельтаметрин [29,38,42].

У даний час СП практично повністю витіснили з ринку інсектицидів природні піретрини, оскільки СП мають значно більшу інсектицидну активність і більшу фотостабільність у зовнішньому середовищі, ніж піретрини [37]. На сьогоднішній день, синтезовано тисячі різних СП та їх похідних, але лише кілька десятків з них застосовуються [13,30]. При синтезі більшості СП утворюються 4 або 8 стереоізомерів з різним положенням заступників на

циклопропановому кільці або еквівалентної частини фенілацетату, проте високу інсектицидну активність, як правило, має 1 або 2 ізомери [13]. Різні ізомери одного СП можуть мати загальну назву, але різну біологічну активність. Часто виробники СП випускають речовини під власними назвами. Найпоширеніші синоніми піретроїдів представлені в табл. 2 [44].

СП відрізняються між собою за хімічною будовою: типом спиртової компоненти, кількістю і розташуванням заступників у кислотній і спиртовій частинах молекули, а також відносним розташуванням окремих груп у молекулі [26, 34, 35, 37, 38, 42, 45].

Наявність альфа-ціано групи ділить СП

Таблиця 2

Найбільш поширені назви синтетичних піретроїдів [44]

Сполука	Назва за IUPAC та InChI	Синоніми та назви від виробника
Піретрин-I	<u>IUPAC:</u> [(1S)-2-methyl-4-oxo-3-[(2Z)-penta-2,4-dienyl]cyclopent-2-en-1-yl] (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C21H28O3/c1-7-8-9-10-15-14(4)18(12-17(15)22)24-20(23)19-16(11-13(2)3)21(19,5)6/h7-9,11,16,18-19H,1,10,12H2,2-6H3/b9-8-/t16-,18+,19+/m1/s1	PYRETHRIN I, 121-21-1, Pyrethrin 1, UNII-T018I9EQOL, Chrysanthemum monocarboxylic acid pyrethrolone ester, T018I9EQOL, Piretrina 1, Caswell No. 715, Piretrina 1 [Portuguese], Pyrethrin I [BSI:ISO], Pyrethrine I [ISO-French], HSDB 6302, EINECS 204-455-8, Pyrethrine I, CYCLOPROPANECARBOXYLICACID, (+)-Pyrethronyl (+)-trans-chrysanthemate, Pyrethrolone, chrysanthemum monocarboxylic acid ester.
Алетрин	<u>IUPAC:</u> (2-methyl-4-oxo-3-prop-2-enylcyclopent-2-en-1-yl) 2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C19H26O3/c1-7-8-13-12(4)16(10-15(13)20)22-18(21)17-14(9-11(2)3)19(17,5)6/h7,9,14,16-17H,1,8,10H2,2-6H3	Allethrin, 584-79-2, Bioallethrin, Pynamin, Esbioallethrin, Esdepallethrine, Pallethrine, Pyresin, Pyresyn, trans-Allethrin, d-cis,trans-Allethrin, Esbiothrin, Allyl cinerin I, Necarboxylic acid, d-T-Allethrin, Wasp Killer II, Cinerin I allyl homolog, MGK allethrin concentrate, Allyl homolog of cinerin I, Allethrine, d-Allethrolone chrysanthemumate, S-bioallethrin, Bioallethrin [ban], d-allethrin, d-trans-allethrin.
Біфентрин	<u>IUPAC:</u> (2-methyl-3-phenylphenyl)methyl (1R,3R)-3-[(Z)-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C23H22ClF3O2/c1-14-16(10-7-11-17(14)15-8-5-4-6-9-15)13-29-21(28)20-18(22(20,2)3)12-19(24)23(25,26)27/h4-12,18,20H,13H2,1-3H3/b19-12-/t18-20-/m0/s1	BIFENTHRIN, Discipline, Empower, Fanfare, Biphenthrin, Kappa-bifenthrin, Kappa-bifenthrine, (R)-Bifenthrin, (1R)-cis-Bifenthrin, 82657-04-3, Bifenthrine, Biphenate, Biphentrin, Capture, Talstar, (+)-(1R)-cis-Bifenthrin, DeterMite, TalstarOne, Bifenthrine [ISO-French], Bifentrin, Bifenthrin [ANSI:BSI:ISO].

Найбільш поширені назви синтетичних піретроїдів [44]

Сполука	Назва за IUPAC та InChI	Синоніми та назви від виробника
Ресметрин	<p><u>IUPAC:</u> (5-benzylfuran-3-yl)methyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C22H26O3/c1-15(2)10-19-20(22(19,3)4)21(23)25-14-17-12-18(24-13-17)11-16-8-6-5-7-9-16/h5-10,12-13,19-20H,11,14H2,1-4H3</p>	<p>Resmethrin, 10453-86-8, For-syn, Benzofuroline, Benzyfuroline, Pennacpthrin, Pyrethroids, Resmethrine, Chryson, Chrysron, Crossfire, Enforcer, Isathrine, Premgard, Pyrestrin, Synthrin, Resmethrin [ANSI], Bioresmethrine, Caswell No. 083E, Resbuthrin, SB Pennick 1382, Penick 1382, Resmetrina [Portuguese], ARI-B, Resmethrine [ISO-French], S.B. Penick 1382, d-trans-Resmethrin, 5-Benzylfurfuryl chrysanthemate, Bioresmethrin (d trans isomer).</p>
Перметрин	<p><u>IUPAC:</u> (3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C21H20Cl2O3/c1-21(2)17(12-18(22)23)19(21)20(24)25-13-14-7-6-10-16(11-14)26-15-8-4-3-5-9-15/h3-12,17,19H,13H2,1-2H3</p>	<p>Permethrin, 52645-53-1, Transpermethrin, Ambush, Pounce, 1RS,cis-Permethrin, Kudos, 1RS-trans-Permethrin, Transpermethrin [ISO], (+)-cis-Permethrin, trans-(+)-Permethrin, PerFoam, (+)-trans-Permethrin, Acticin Cream, Elimite Cream, Permethrine,c&t, (+)-cis-Fmc 33297, Nix Cream Rinse, Elimite, (+)-trans-Permethrin, Permethrine, Permetrina, Acticin, Ambushfog, Chinetrin, Corsair, Dragnet, Ecsumin, Ectiban, Efmethrin, Imperator, Indothrin, Kaleait, Kestrel, Lyclear, Outflank, Perigen, Permasect, Perthrine, Quamlin, Stomoxi, Stomoxin, Stomozan, Coopex, Cosair, Eksmin, Exsmin, Ipitox, Picket, Pramex, Exmin, Expar, Kafil, Kavil, Anomethrin N, Ridect pour-on, Diffusil H, Insorbicid MP, Stomoxin P, Outflank-stockade, Perigen W, Dragnet FT, Picket G, Permethrin,racemic, Mitin BC, Permanone 80, Permasect-25EC, 1RS cis-Permethrin, Kestrel (pesticide), Antiborer 3768, Bematin 987, Permethrinum [Latin], Permetrin (Hungarian).</p>
Фенотрин	<p><u>IUPAC:</u> (3-phenoxyphenyl)methyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C23H26O3/c1-16(2)13-20-21(23(20,3)4)22(24)25-15-17-9-8-12-19(14-17)26-18-10-6-5-7-11-18/h5-14,20-21H,15H2,1-4H3</p>	<p>Phenothrin, Sumithrin, 26002-80-2, Phenoxythrin, Phenothrine, Pibutin, Sumitrin, Duet, Anchimanaito 20S, Wellcide, Solo (insecticide), Multicide 2154, Fenotrina, S 2539 (pesticide), Fenotrina [Spanish], Phenothrine [French], Phenothrinum [Latin], 3-Phenoxybenzyl chrysanthemate, Phenothrin [INN:BAN], Phenothrine [ISO-French], Multicide Concentrate F-2271, Phenothrin [BSI:ISO], Cyclopropanecarboxylic acid, delta-(cis-trans)-Phenothrin.</p>

Найбільш поширені назви синтетичних піретроїдів [44]

Сполука	Назва за IUPAC та InChI	Синоніми та назви від виробника
Тефлутрин	<u>IUPAC:</u> (2,3,5,6-tetrafluoro-4-methylphenyl)methyl (1S,3S)-3-[(Z)-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C17H14ClF7O2/c1-6-11(19)13(21)7(14(22)12(6)20)5-27-15(26)10-8(16(10,2)3)4-9(18)17(23,24)25/h4,8,10H,5H2,1-3H3/b9-4-/t8-,10-/m1/s1	Tefluthrin, 79538-32-2, Force, Forza, Tefluthrin [BSI:ISO], Tefluthrine [ISO-French], Demand, (Z)-(1S)-cis-tefluthrin.
Тетраметрин	<u>IUPAC:</u> (1,3-dioxo-4,5,6,7-tetrahydroisindol-2-yl)methyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C19H25NO4/c1-11(2)9-14-15(19(14,3)4)18(23)24-10-20-16(21)12-7-5-6-8-13(12)17(20)22/h9,14-15H,5-8,10H2,1-4H3	Tetramethrin, 7696-12-0, Phthalthrin, Neo-pynamin, Neopinamin, Neopinamine, Bioneopynamin, Insectol, Neopynamin forte, Py-Kill, Tetramethrin [INN], Tetramethrine, Tetralate, d-Phthalthrin, Weo-Pynamin, CHEBI:39397, Tetramethrin, Racemic, Tetramethrin (INN), Niagara nia-9260, Sumitomo SP-1103, Tetramethrine [French], Tetramethrinum [Latin], Tetrametrina [Spanish], SP 1103 forte, Tetramethrine [ISO-French], Tetramethrinum, Tetrametrina, Killgerm py-kill w, Tetramethrin racemic, Maybridge1_001977, Rich-D-T-tetramethrin Oprea1_283726.
Цигалотрин	<u>IUPAC:</u> [cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl] 3-[(Z)-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C23H19ClF3NO3/c1-22(2)17(12-19(24)23(25,26)27)20(22)21(29)31-18(13-28)14-7-6-10-16(11-14)30-15-8-4-3-5-9-15/h3-12,17-18,20H,1-2H3/b19-12-	CYHALOTHRIN, Cyhalothrine, 68085-85-8, Grenade, lambda-Cyhalothrin, PP 563, ICI 146814, Scimitar, Saber, Cyhalothrin (BAN), Cyhalothrin [BAN], PP-563, Cyhalothrin [BSI:ISO], Cyhalothrine [ISO-French], Coopertix [veterinary] (TN).
Цифлутрин	<u>IUPAC:</u> [cyano-(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)methyl] 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C22H18Cl2FNO3/c1-22(2)15(11-19(23)24)20(22)21(27)29-18(12-26)13-8-9-16(25)17(10-13)28-14-6-4-3-5-7-14/h3-11,15,18,20H,1-2H3	CYFLUTHRIN, 68359-37-5, beta-Cyfluthrin, Baythroid, Cyfoxylate, Responsar, Syfrutrin, Solfac, Baythroid H, Eulan SP, Tempo 2, Cyfluthrine, Bulldock, Cyfluthine, Bay-fcr 1272, Cyfluthrin [BAN], Cyfluthrin [BSI:ISO], Cyfluthine [ISO-French], Sofac, Baythroid®, .beta.-Cyfluthrin.

Найбільш поширені назви синтетичних піретроїдів [44]

Сполука	Назва за IUPAC та InChI	Синоніми та назви від виробника
Циперметрин	<p><u>IUPAC:</u> [cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl] 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C22H19Cl2NO3/c1-22(2)17(12-19(23)24)20(22)21(26)28-18(13-25)14-7-6-10-16(11-14)27-15-8-4-3-5-9-15/h3-12,17-18,20H,1-2H3</p>	<p>Cypermethrin, 52315-07-8, Supercypermethrin, Barricade, Ripcord, Ustaad, Ammo, Cymbush, alpha-cypermethrin, Cypermethrine, Agrothrin, Basathrin, Creokhin, Cymperator, Cypercopal, Cyperkill, Cypersect, Flectron, Hilcyperin, Neramethrin, Polytrin, Arrivo, Cyperco, Kordon, Mustang, Sherpa, Siperin, Toppel, Ardap, Demon, Excis, Fenom, Colt, Fury, cis-Cypermethrin, Beta-cypermethrin, Ambush C, Nrđc 149, Asymmethrin, Chinmix, Cypercure, Cyperil, Ectomin, Ectopor, Kreokhin, Rycopel, Dysect, Nurele, Cypor, Cyruх, Drago, Supercypermethrin forte, Topclip Parasol, Fury Insecticide, Kalif Super, Cymпа-Ti, Ambush CY, Demon TC, Barricade 10EC, Cypermethrin-25ec, Antiborer 3767, Cypermethrin [BAN], Neramethrin EC 50, Alphamethrin, Cypermetryna [Polish], alphamethrine, Vucht 424, Wrđc149, Avicade, Barricade (insecticide), Zeta-cypermethrin, Nrđc-149, Cypermethrine [ISO-French], Cypermethrin [ANSI:BSI:ISO], Ecofleece Sheep Dip (Non-OP), theta-Cypermethrin, Cypermethrin (BAN).</p>
Дельтаметрин	<p><u>IUPAC:</u> [(S)-cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl] (1R,3R)-3-(2,2-dibromoethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C22H19Br2NO3/c1-22(2)17(12-19(23)24)20(22)21(26)28-18(13-25)14-7-6-10-16(11-14)27-15-8-4-3-5-9-15/h3-12,17-18,20H,1-2H3/t17-,18+,20-/m0/s1</p>	<p>Deltamethrin, Decamethrin, Decamethrine, Butox, Decis, K-Othrin, Deltamethrine, Crackdown, Deltagran, Esbecythrín, Stricker, Cislin, Suspend, Zorcis, DeltaGard, New Musigie, K-Othrine, K-Obiol, Phagase 1, Glossinex 200, Deltacide, Butoss, Zodiac, Decis 0.5ULV, Decis 1.5ULV, Decis 2.5ULV, Nrđc 161, Deltametryna [Polish], Dekametrin (Hungarian), Deltamethrin [BSI:ISO], Deltamethrine [ISO-French], Deltamethrin (BAN), Deltamethrin [BAN], Dekametrin, Deltametryna.</p>
Флуметрин	<p><u>IUPAC:</u> [cyano-(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)methyl] 3-[(Z)-2-chloro-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C28H22Cl2FNO3/c1-28(2)21(15-22(30)17-8-11-19(29)12-9-17)26(28)27(33)35-25(16-32)18-10-13-23(31)24(14-18)34-20-6-4-3-5-7-20/h3-15,21,25-26H,1-2H3/b22-15</p>	<p>Flumethrin, 69770-45-2, Flumethrin [BAN], Flumethrin (BAN), Bayticol, Bayvarol, Bayticol (TN), Flumethrin (Mixture of Diastereomers).</p>

Найбільш поширені назви синтетичних піретроїдів [44]

Сполука	Назва за IUPAC та InChI	Синоніми та назви від виробника
Фенвалерат	<u>IUPAC:</u> [cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl] 2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoate <u>InChI:</u> 1S/C25H22ClNO3/c1-17(2)24(18-11-13-20(26)14-12-18)25(28)30-23(16-27)19-7-6-10-22(15-19)29-21-8-4-3-5-9-21/h3-15,17,23-24H,1-2H3	Fenvalerate, 51630-58-1, Pydrin, Phenvalerate, Semicidin, Belmark, Tirade, Aqmatrine, Phenoxin, Agrofen, Ectrin, Fenaxin, Fenkem, Fenkill, Fenoxin, Fenval, Furitrothion, Insectral, Sanmarton, Sumibac, Sumifleece, Sumifly, Sumipower, Sumitick, Sumkidin, Tribute, Evercide 2362, Fenvalerate beta, Gold crest tribute, Semicidin 20E, Fenvalerate [BSI:ISO], Asana, Fenvalerate A-beta.
Фенпропатрин	<u>IUPAC:</u> [cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl] 2,2,3,3-tetramethylcyclopropane-1-carboxylate <u>InChI:</u> 1S/C22H23NO3/c1-21(2)19(22(21,3)4)20(24)26-18(14-23)15-9-8-12-17(13-15)25-16-10-6-5-7-11-16/h5-13,18-19H,1-4H3	Fenpropathrin, 39515-41-8, Meothrin, Danitol, Rody, Meiothrin, Miothrin, Danimen, Herald, Kilumal, Smash, FENPROPANATE, Danitol Fiori, Ortho Danitol, (+-)-Fenpropathrin, Fenpropathrin [ISO], Fenpropathrin [BSI:ISO], Fenpropathrine, Danitrol, XE 938, (.+/-)-Fenpropathrin.
Флукитринат	<u>IUPAC:</u> [cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl] 2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-3-methylbutanoate <u>InChI:</u> 1S/C26H23F2NO4/c1-17(2)24(18-11-13-21(14-12-18)32-26(27)28)25(30)33-23(16-29)19-7-6-10-22(15-19)31-20-8-4-3-5-9-20/h3-15,17,23-24,26H,1-2H3	FLUCYTHRINATE, 70124-77-5, Fluorocythrin, CyBolt, Pay Off, Pay-Off, Cythrin, Guardian, Funchiong jujr, Stock Guard, Flucythrinate solution, Flucythrinate [ANSI:BSI:ISO], Fludioxanil, AC1L1A7V, Flucythrinate E.C.(10%), Fluorocythrin E.C.(10%).
Флувалінат	<u>IUPAC:</u> [cyano-(3-phenoxyphenyl)methyl] 2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)anilino]-3-methylbutanoate <u>InChI:</u> 1S/C26H22ClF3N2O3/c1-16(2)24(32-22-12-11-18(14-21(22)27)26(28,29)30)25(33)35-23(15-31)17-7-6-10-20(13-17)34-19-8-4-3-5-9-19/h3-14,16,23-24,32H,1-2H3	FLUVALINATE, Mavrik, Apistan, Kartan, Minadox, Mavrik aquaflo, Klartan, Mavrik HR, Mavrik 2E, Mavrik 25EC, SPUR, Fluvalinate [ANSI], Fluvalinate [ANSI:ISO].
Етофенпрокс	<u>IUPAC:</u> 1-ethoxy-4-[2-methyl-1-[(3-phenoxyphenyl)methoxy]propan-2-yl]benzene <u>InChI:</u> 1S/C25H28O3/c1-4-27-22-15-13-21(14-16-22)25(2,3)19-26-18-20-9-8-12-24(17-20)28-23-10-6-5-7-11-23/h5-17H,4,18-19H2,1-3H3	Etofenprox, Ethofenprox, 80844-07-1, Ethophenprox, Trebon, Etofenprox [INN], Etofenproxum [Latin], Benzene, Etofenproxum.

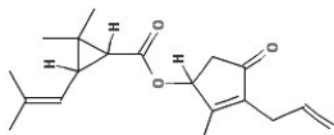
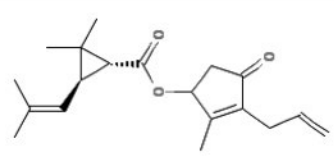
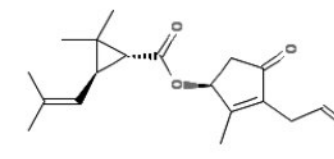
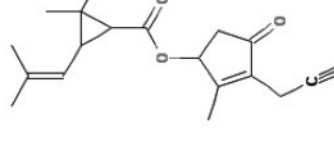
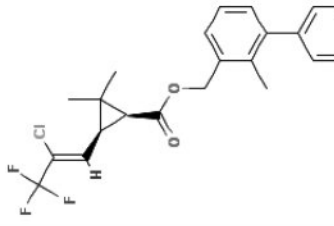
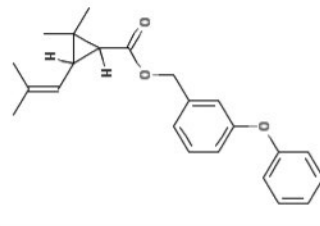
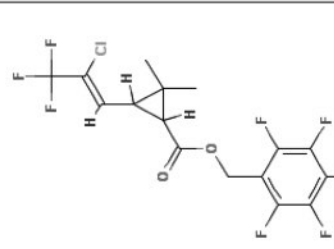
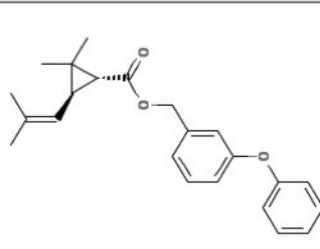
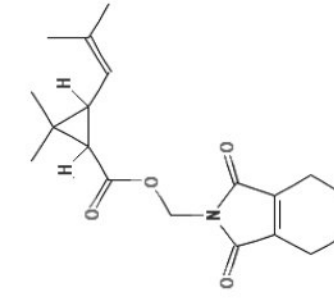
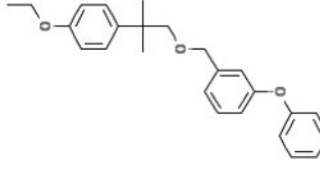
на два класи. СП, які не містять альфа-ціано групу належать до I класу, СП які містять – відносяться до піретроїдів II класу. Узагальнені дані про хімічні структури найпоширеніших піретроїдів I і II класу, найбільш інсектицидно ефективних ізоме-

рів, структурні і молекулярні формули, відносна молекулярна маса та рік синтезу, представлені в табл. 3 і табл. 4 [13, 27, 29, 34, 35, 39, 41, 44].

Відома велика кількість різних методів синтезу СП, а також варіантів синтезу пев-

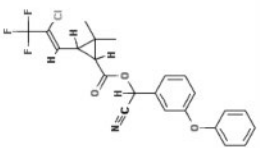
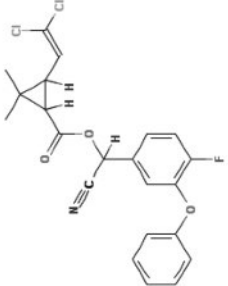
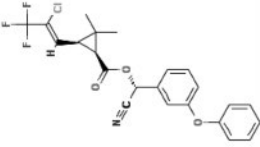
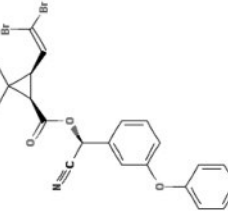
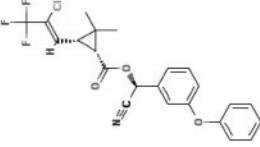
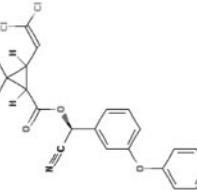
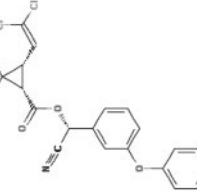
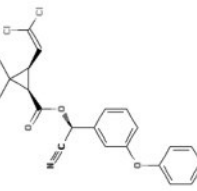
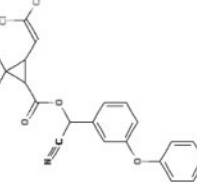
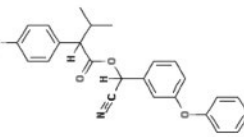
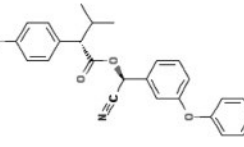
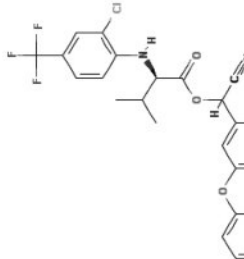
Таблиця 3

Піретроїди І класу, їх найбільш поширені ізомери, структурна, молекулярна формули, відносна молекулярна маса та рік синтезу [13,26,28,33,34,38,40,43,44]

Піретроїди І класу	
	
	
	
	
	
<p>Алетрин C₁₉H₂₆O₃, 302,414 г/моль</p> <p>Також ізомери: d-алетрин, есбіотрин, Алетрин - 1949, s-біоалетрин - 1953, пралетрин - 1961</p>	<p>Біоалетрин C₁₉H₂₆O₃, 302,414 г/моль</p> <p>Пралетрин C₁₉H₂₆O₃, 302,414 г/моль</p>
<p>Біфентрин C₂₃H₂₂ClF₃O₂ 422,872 г/моль, 1978</p>	<p>Фенотрин C₂₃H₂₆O₃, 350,458 г/моль, 1969</p>
<p>Тетрафлутрин C₁₇H₁₄ClF₇O₂ 418,736 г/моль, 1987</p>	<p>d-Фенотрин C₂₃H₂₆O₃, 350,458 г/моль, 1969</p>
<p>Перметрин C₁₉H₂₅NO₄ 331,412 г/моль, 1964</p>	<p>Етофенпрокс C₂₅H₂₈O₃ 376,496 г/моль, 1981</p>
<p>Алетрин C₂₂H₂₆O₃, 338,447 г/моль, Також ізомер <i>цис</i>-ресметрин, ресметрин - 1962, біоресметрин - 1967</p>	<p>Ресметрин C₂₂H₂₆O₃, 338,447 г/моль, Також ізомер <i>цис</i>-ресметрин, ресметрин - 1962, біоресметрин - 1967</p>

Таблиця 4

Піретроїди II класу, їх найбільш поширені ізомери, структурна, молекулярна формули, відносна молекулярна маса та рік синтезу [13,26,28,33,34,38,40,43,44]

Піретроїди II класу	
	
Цигалотрин	Цифлутрин
$C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$, 449,854 г/моль, 1977	$C_{22}H_{18}Cl_2FNO_3$, 434,288 г/моль, 1977
	
Лямбда-цигалотрин	Дельтаметрин
$C_{22}H_{19}ClF_3NO_3$, 449,854 г/моль, 1977	$C_{22}H_{19}Br_2NO_3$, 505,206 г/моль, 1972
	
Гама-цигалотрин	Зета-циперметрин
	
Альфа-циперметрин	Бета-циперметрин
$C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$, 416,298 г/моль, 1972	$C_{26}H_{23}F_2NO_4$, 451,470 г/моль, 1977
	
Циперметрин	Фенвалерат
$C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$, 416,298 г/моль, 1972	$C_{25}H_{22}ClNO_3$, 419,905 г/моль, фенвалерат – 1973, есфенвалерат – 1986
	
Есфенвалерат	Флувалінат
$C_{26}H_{23}F_2NO_4$, 451,470 г/моль, 1977	$C_{26}H_{22}ClF_3N_3O_3$, 502,918 г/моль, 1976
Флуцитринат	

них стереоізомерів і схем отримання однакових структурних фрагментів. Вибір методу залежить від вихідних сполук і можливостей створення умов для синтезу. Спільними для цих методів є складність одержання певних просторових ізомерів, через складну будову цієї групи інсектицидів і високу вартість синтезу [38, 45-48].

Найбільш загальноприйнятим методом синтезу ефірів 3-дигалогенетиніл-2,2-диметилциклопропанкарбонової (перметринової) кислоти є метод Фаркаша, який базується на реакції відповідних ненасичених сполук і діазооцтового ефіру [37,43]. Перевагами даного методу є прості органічні вихідні сполуки – трихлорацетальдегід, амінооцтова кислота, ізобутилен, бромбензальдегід, етиловий спирт і фенол, а також перебіг всіх стадій реакції відбувається з отриманням великої кількості необхідної речовини – 70-95%, а кінцева суміш містить приблизно 55% цис- і 45% транс-ізомерів [38].

Також можливий метод отримання ефірів перметринової кислоти в кілька етапів: спочатку проводять реакцію ізобутилена з параформальдегідом у присутності динатрій фосфату в трет-бутадіолі; потім на паладієвому каталізаторі ізомеризується в чистий 3-метилбутен-2-ол-1; далі конденсують з ортооцтовим ефіром, після чого утворюється ефір 3,3-диметилпентенової кислоти, який перетворюють на етиловий ефір перметринової кислоти [37, 43, 45].

Метод, запатентований фірмою Байер, принципово відрізняється: заміщений бутиролактон при окисленні 4-метил-1,1-дихлорпентадієна марганцевим ацетатом в оцтову кислоту перетворюють на ефір перметринової кислоти [37,43,45,46].

Також розроблено багато методів: для отримання перметринової та інших кислот з високим вмістом одного з ізомерів (1R-цис- і 1R-транс- зі співвідношенням 85:15 і оптичною чистотою 90%); реакцій без ізомеризації з отриманням майже 95% необхідної речовини; отримання ефірів диброміду (більш активного, ніж дельта-метрин), ефірів декаметринової кислоти, одержання інших похідних циклопропанових кислот; синтез аналогічних речовин без циклопропанової кислоти, наприклад фенвалерат (замість циклопропанової кислоти містить залишок арилізвалеріанової кислоти) та ін. [37,38].

Суміш цис- і транс-ізомерів можна розділити за допомогою кристалізації з використанням розчинника, якщо розчинність ізомерів різна. Таким методом отримують препарат Децис, який містить практично чистий цис-ізомер. Але все ж частіше застосовують суміш ізомерів [37,46].

Дослідники з'ясували, як правило, для прояву високої інсектицидної ефективності найбільш важливим є не розташування транс- або цис- заступників у циклопропановому фрагменті, а структура атому С-1: 1R-ізомери мають у сотні разів більш виражену інсектицидну активність, ніж 1S-ізомери [30,33], а 1R-цис-ізомери майже вдвічі менш ефективні, ніж 1R-транс-ізомери. Також найзначущою є структура атому у спиртовій компоненті: ізомери з αS -конфігурацією [37]. Також з літературних даних відомо, що суміші стереоізомерів СП мають властивості адитивності (спільної дії) [37, 38, 43]. 1R-ізомери піретроїдів у сотні разів ефективніші за 1S-ізомери, проте рацемічна суміш виявляє вдвічі більшу інсектицидну активність, ніж чистий 1R-ізомер [34]. Але для деяких сумішей піретроїдних ізомерів можливий антагонізм (нейтралізація) ізомерів - неактивний або менш активний ізомер перешкоджає дії активного компонента, інсектицидна активність такої суміші набагато нижча, ніж у чистого активного стереоізомеру [38].

Для підвищення ефективності інсектицидної дії іноді СП першого і другого покоління використовують у поєднанні з сполуками-синергістами, які не мають інсектицидної дії, але пригнічують процеси дезактивації піретроїдних інсектицидів у комах [37, 43]. Найбільш поширені синергісти СП можуть підвищити токсичність для комах від 100 до 170 разів [20,30]. Як синергісти СП часто використовують піперонілбутоксид (інгібітор оксидаз), який підвищує активність фенвалерату у чотири рази і профенофос (інгібітор естерази) – підвищує активність циперметрину у 20 разів. Також синергістами можуть бути N-октилбіциклопентен дикарбоксимід (MGK-264), тропіталь, букарполат, сезамекс, піперонілциклолонел, пропілізом, а також інші піретроїди [30, 37, 40, 43]. Найпоширеніші синергісти СП, їхня структурна і молекулярна формули, а також молекулярна маса представлені в табл. 5 [44]. Іноді кількість синергісту у

піретроїдному препараті може перевищувати кількість піретроїдів у декілька разів, оскільки для СП характерні малі норми витрат, а також у такій суміші піретроїд є компонентом, який найбільш складно синтезувати. Як правило, СП третього покоління застосовують без синергістів, але іноді до них додають 1-3% СП першого або другого покоління для прискорення дії [37,43]. Щоб попередити розвиток резистентності у комах до СП, їх часто застосовують у поєднанні з іншими інсектицидами, які відрізняються за механізмом дії [37].

Відомо, що в залежності від хімічної структури піретроїдів, змінюється токсичність для комах, ссавців, а також мутагенна властивість СП [13]. В експериментальному дослідженні ми оцінювали мутагенну активність діючих речовин СП від різних виробників та з різним процентним вмістом домішок.

Протягом експерименту на індукцію МЯ в ПХЕ кісткового мозку мишей *in vivo* поведінка піддослідних мишей не відрізнялася від контрольних. Клінічних симптомів інтоксикації і загибелі тварин за дії тестових субстанцій в усіх досліджуваних дозах не спостерігалось.

Отримані в ході експерименту дані позитивних і негативних контролів були співставленні з даними історичних конт-

ролів. Кількість МЯ в ПХЕ у тварин контрольних груп знаходилася в межах рівнів даних історичних контролів. У тварин груп позитивного контролю (Циклофосфамід) відзначено статистично достовірне ($p \leq 0,05$, *t*-критерій Стьюдента) перевищення спонтанної частоти МЯ в ПХЕ. Це підтверджує адекватність даної тест-системи для оцінки мутагенних властивостей хімічних речовин.

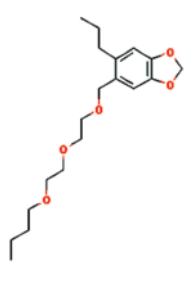
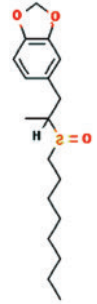
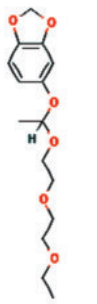
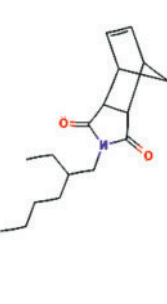
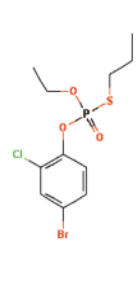
Отримані результати наведені в табл. 6 і свідчать про те, що в тесті на індукцію МЯ в ПХЕ кісткового мозку мишей *in vivo* Циперметрин у дозах від 46,0 до 1,84 мг/кг маси тіла, 2 зразки Альфа-циперметрину у дозах від 20,0 до 0,2 мг/кг, а також 2 зразки Лямбда-цигалотрину у дозах 1,0 і 0,2 мг/кг не виявили достовірного підвищення рівня мікроядер. Але 2 зразки Лямбда-цигалотрину у дозах: 5,0 мг/кг маси тіла індукували статистично достовірне перевищення частоти МЯ у порівнянні з негативним контролем ($p \leq 0,05$).

Висновки

1. Сучасні синтетичні піретроїди – результат тривалої та складної роботи дослідників багатьох країн. Історія розвитку СП триває вже майже 70 років. Існує широкий вибір піретроїдних сполук з різними властивостями, що дозволяє зробити

Таблиця 5

Найбільш поширені синергісти піретроїдів [44]

Назва	Піпероніл-бутоксид	Піперонілсульфоксид	Сезамекс	MGK-264	Профенофос
Структурна формула					
Молекулярна формула	$C_{19}H_{30}O_5$	$C_{18}H_{28}O_3S$	$C_{15}H_{22}O_6$	$C_{17}H_{25}NO_2$	$C_{11}H_{15}BrClO_3PS$
Молекулярна маса, г/моль	338,444	324,479	298,335	275,392	373,626

Результати дослідження мутагенної активності СП в тесті на індукцію мікроядер

Тест-субстанція, чистота діючої речовини	Доза, мг/кг маси тіла	M±m	Кількість МЯ на 1000 ПХЕ
Альфа-циперметрин, 97,4%	20,0	0,14±0,05	7
	2,0	0,1±0,04	5
	0,2	0,1±0,04	5
Циперметрин, 94,0%	46,0	0,1±0,04	5
	9,2	0,1±0,04	5
	1,84	0,08±0,04	4
Циперметрин, 94,7%	46,0	0,1±0,04	5
	9,2	0,1±0,04	5
	1,84	0,1±0,04	5
Лямбда-цигалотрин, 95,2%	5,0	0,26±0,07	13*
	1,0	0,1±0,04	5
	0,2	0,1±0,04	5
Лямбда-цигалотрин, 97,1%	5,0	0,24±0,07	12*
	1,0	0,08±0,04	6
	0,2	0,12±0,05	4

Примітка: * - статистично достовірне ($p \leq 0,05$) перевищення спонтанної частоти МЯ в ПХЕ.

належний вибір для кожного окремого випадку. СП застосовують у різних формах: порошки, що змочуються, концентрат емульсії, аерозолі, фуміганти (піротехнічні спіралі), крейда, гранули, у складі шампунів та ін. [20, 25, 41]. На сьогоднішній день, триває робота над синтезом нових похідних циклопропанкарбонної кислоти та споріднених за механізмом дії сполук. Паралельно з синтезом нових молекул дослідники вивчають механізми дії цих речовин на комах, фізико-хімічні властивості, особливості аналогів, трансформацію речовин при зміні зовнішніх впливів (температури, вологості, дії ультрафіолету), а також поєднання СП з іншими сполуками. Досліджують також вплив СП на організм ссавців, оцінюють можливу небезпеку для людини, відпрацьовують різні методи отримання СП [38]. Оскільки не всі ізомери СП мають однакову інсектицидну активність, зусилля хіміків спрямовані на розробку стереоселективних мето-

дів їх отримання [38]. Розуміння особливостей хімічної структури сполук і механізмів дії дозволяє виявити основні місця розщеплення молекул і набуття резистентності та дає можливість визначити напрямок для подальшого пошуку нових удосконалених СП [38,33].

2. В експериментальному дослідженні Циперметрин у дозах від 46,0 до 1,84 мг/кг маси тіла не виявив достовірного підвищення рівня МЯ в ПХЕ.

3. Зразки Альфа-циперметрину у дозах від 20,0 до 0,2 мг/кг не виявили достовірного підвищення рівня МЯ.

4. Зразки Лямбда-цигалотрину у дозах 1,0 і 0,2 мг/кг не виявили достовірного підвищення рівня МЯ.

5. Зразки Лямбда-цигалотрину у дозах: 5,0 мг/кг маси тіла індукували статистично достовірне перевищення спонтанної частоти МЯ в ПХЕ в порівнянні з даними негативного та історичного контролів.

ЛІТЕРАТУРА

- Liu C.J. The pollution of pesticides in soils and its bioremediation / C.J.Liu, W.J.Men, Y.J.Liu [et al.] // *System Sciences and Comprehensive Studies in Agriculture*. – 2002. – V. 18. – №. 4. – P. 295–297.
- Peshin R. Integrated pest management and pesticide use / R.Peshin, W.J.Zhang // *Integrated pest management*. – Springer, Dordrecht, 2014. – P. 1–46.
- Pimentel D. Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States / D.Pimentel // *Environment, development and sustainability*. – 2005. – V. 7. – №. 2. – P. 229–252.
- Guo X.F. The importance of fungicides/bactericides in American agriculture / X.F.Guo, H.F.Zhang, J.G.Li // *World pesticides*. – 2007. – V. 9. – №. 3. – P. 21–25.
- Sitaramaraju S. Impact of pesticides used for crop production on the environment / S.Sitaramaraju, N.Prasad, V.C.Reddy [et al.] // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – V. 3. – P. 75–79.
- Cai D.W. Understand the role of chemical pesticides and prevent misuses of pesticides / D.W.Cai // *Bulletin of Agricultural Science and Technology*. – 2008. – V. 1. – №. 6. – P. 36–38.
- Zhang W.J. Global pesticide use: Profile, trend, cost/benefit and more / W.J.Zhang // *Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences*. – 2018. – V. 8. – №. 1. – P. 1–27.
- Saitoh K. Effects of organic fertilization and pesticide application on growth and yield of field-grown rice for 10 years. *Agronomy* / K.Saitoh, T.Kuroda, S.Kumano // *Japanese Journal of Crop Science*. – 2001. – V. 70. – №. 4. – P. 530–540.
- Knutson R.D. Economic impacts of reduced pesticide use in the United States: Measurement of costs and benefits/ R.D.Knutson // *Agricultural and Food Policy Center, Department of Agricultural Economics, Texas Agricultural Experiment Station, Texas Agricultural Extension Service, Texas A & M University, 1999*.
- Agrienvironmental indicator - consumption of pesticides [Electronic resource] // EUROSTAT Statistics Explained. – Data from August 2016. – Mode access: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Agri-environmental_indicator_-_consumption_of_pesticides (viewed on July 30, 2018) – Title from the screen.
- Atwood D. Pesticides Industry Sales and Usage: 2008–2012 Market Estimates / D.Atwood, C.Paisley-Jones // *United States Environmental Protection Agency: Washington, DC, USA*. – 2017.
- Харченко О.А. Синтетичні піретроїди: механізм дії, гострі отруєння та віддалені наслідки / О.А. Харченко, Г.М. Балан, Н.М. Бубало // *Проблеми харчування*. – 2013. – № 1. – С. 29–39.
- Todd G.D. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids / G.D.Todd, D.Wohlers, M.J.Citra // *Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003*.
- National Research Council Pesticides in the Diets of Infants and Children / National Research Council et al // *National Academies Press* – 1993. – 408 p.
- Alavanja M.C.R. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure / M.C.R.Alavanja, M.K.Ross, M.R.Bonner // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2013. – V. 63. – №. 2. – P. 120–142.
- Bjüring-Poulsen M. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe / M.Bjüring-Poulsen, H.R.Andersen, P.Grandjean // *Environmental Health*. – 2008. – V. 7. – №. 1. – P. 50.
- Mnif W. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review / W.Mnif, A.I.H.Hassine, A.Bouaziz [et al.] // *International Journal of Environmental Research and public health*. – 2011. – V. 8. – №. 6. – P. 2265–2303.
- Hallmann C.A. More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas / C.A.Hallmann, M.Sorg, E.Jongejans [et al.] // *PloS one*. – 2017. – V. 12. – №. 10. – P. e0185809.
- Ewald J.A. Influences of extreme weather, climate and pesticide use on invertebrates in cereal fields over 42 years / J.A.Ewald, C.J.Wheatley, N.J.Aebischer [et al.] // *Global change biology*. – 2015. – V. 21. – №. 11. – P. 3931–3950.
- Hénault-Ethier L. Health and environmental impacts of pyrethroid insecticides: What we know, what we don't know and what we should do about it / L.Hénault-Ethier // *Executive Summary and Scientific Literature Review. Prepared for Équiterre. Montreal, Canada*. – 2015. – 68p.
- De A. Targeted delivery of pesticides using biodegradable polymeric nanoparticles / A.De, R.Bose, A.Kumar [et al.] // *New Delhi : Springer India* – 2014. – P. 59–81.
- Carvalho F.P. Pesticides, environment, and food safety / F.P.Carvalho // *Food and Energy Security*. – 2017. – V. 6. – №. 2. – P. 48–60.
- FAO. Statistical Pocketbook. World food and agriculture 2015 [Electronic resource] // *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. – Rome: 2015. – 236 p. – Mode access: <http://www.fao.org/3/a-i4691e.pdf> (viewed on July 30, 2018). – Title from the screen.
- Державний реєстр пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні [Електронний ресурс] / Міністерство екології та природних ресурсів України [Офіційний Інтернет-портал]. – Електронні дані. – Київ: 2017. – Режим доступу: <https://menr.gov.ua/timeline/Pesticidi-ta-agrohimikati.html> (Дата звернення 30.07.2018 р.). – Назва з екрана.
- ОЕННА. Type I Pyrethroids [Electronic resource] / Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA) from August 2016 // *Assessment Chemicals for CIC Consultation*: – 2016. – 12 p. – Mode access: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/090916type1pyrethroids.pdf> (viewed on July 30, 2018). – Title from the screen.
- Elliott M. Synthetic pyrethroids—a new class of insecticide / M.Elliott, N. F.Janes // *Chemical Society Reviews*. – 1978. – V. 7. – №. 4. – P. 473–505.
- Palmquist K. Pyrethroid insecticides: use, environmental fate, and ecotoxicology / K.Palmquist, J.Salatas, A.Fairbrother // *Insecticides-Advances in Integrated Pest Management*. – InTech, – 2012. – P. 251–278.
- WHO Safety of pyrethroids for public health use [Electronic resource] // *World Health Organization, Communicable Disease Control, Prevention and Eradication, WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES) Protection of the Human Environment Programme on Chemical Safety (PCS)* – 2005. – 69 p. – Mode access: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69008/WHO_CDS_WHOPES_GCDPP_2005.10.pdf?sequence=1 (viewed on July 30, 2018). – Title from the screen.

29. *Cage S.A.* UK PID Monograph. Pyrethroids [Electronic resource] / S.A.Cage, S.M.Bradberry, J.A.Vale // National Poisons Information Service (Birmingham Centre), West Midlands Poisons Unit, UK Poison Information Documents, International Programme on Chemical Safety, INCHEM, Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations, UK - Date of last revision Jan.28.98. - Mode access: <http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid75.htm> (viewed on July 30, 2018). - Title from the screen.
30. *Schleier III J.J.* Pyrethrins and pyrethroid insecticides/ J.J.Schleier III, R.K.D.Peterson // Green trends in insect control. - 2011. - P. 94-131.
31. IPCS. Environmental health criteria 99. Cyhalothrin. Environmental Health Criteria For Cyhalothrin And Lambda-Cyhalothrin [Electronic resource] / International Programme On Chemical Safety, INCHEM // WHO Library Cataloguing in Publication Data, - Geneva: 1990, - Mode access: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc99.htm> (viewed on July 30, 2018). - Title from the screen.
32. World Health Organization. Global insecticide use for vector-borne disease control: a 10-year assessment [2000-2009] [Electronic resource] / World Health Organization. Fifth Edition // WHO reference number. - WHO/HTM/NTD/VEM/WHOPES/2011.6. - Geneva: 2011. - iv, 80 p. - Mode access: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44670/9789241502153_eng.pdf?sequence=1 (viewed on July 30, 2018). - Title from the screen.
33. *Insect control: biological and synthetic agents* / L.I. Gilbert, S.S. Gill (ed.) // ELSEVIER. Academic Press. - 2010. - 470 p.
34. *Matsuo N.* Pyrethroids. From Chrysanthemum to modern industrial insecticide / N.Matsuo, T.Mori (ed) // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 2012. - V. 314. - XII, 224 p. DOI 10.1007/978-3-642-27346-9
35. *Casida J.E.* Golden age of insecticide research: past, present, or future? / J.E.Casida, G.B.Quistad // Annual review of entomology. - 1998. - V. 43. - №. 1. - P. 1-16.
36. *Никитин М.К.* Химия в реставрации. Справ. изд. / М.К. Никитин, Е.П. Мельникова. - Л.: Химия, 1990. - 304 с.
37. *Мельников Н.Н.* Пестициды. Химия, технология и применение / Н.Н. Мельников. М.: Химия. - 1987. - 712 с.
38. *Ткачев А.В.* Пиретроидные инсектициды-аналоги природных защитных веществ растений / А.В. Ткачев // Соровский образовательный журнал. - 2004. - Т. 8. - №. 2. - С. 56-63.
39. *Elliott M.* The pyrethroids: early discovery, recent advances and the future / M.Elliott // Pesticide Science. - 1989. - V. 27. - №. 4. - P. 337-351.
40. *Metcalf R.L.* Insect control/ R.L.Metcalf // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. - 2000. - 325 p.
41. *Северинчик И.В.* Медицинская дезинсекция учеб.-метод. пособие./ И.В.Северинчик, О.А.Горбич, А.М.Близнюк, М.И.Бандацкая, Г.Н.Чистенко. Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. эпидемиологии. - Минск : БГМУ, 2011. - 71 с.
42. *Casida J.E.* Pyrethrum flowers and pyrethroid insecticides / J.E.Casida // Environmental health perspectives. - 1980. - V. 34. - P. 189-202.
43. *Мельников Н.Н.* Химия и технология пестицидов/ Н.Н.Мельников. - М.: Химия. - 1974. -765 с.
44. The PubChem Compound Database [Electronic resource] : [Database contains validated chemical depiction information provided to describe substances in PubChem Substance]. - Electronic data.- USA The National Center for Biotechnology Information (NCBI), U.S. National Library of Medicine, April 27, 2018. - Mode access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> - (viewed on July 30, 2018). - Title from the screen.
45. *Arlt D.* Syntheses of pyrethroid acids / D.Arlt, M.Jautelat, R.Lantsch // Angewandte Chemie International Edition in English. - 1981. - V. 20. - №. 9. - P. 703-722.
46. *Naumann K.* Chemistry of plant protection. Synthetic pyrethroid insecticides: structures and properties / K.Naumann. - IV vol., Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 1990. - XVI, 390 p.
47. *Kleschick W.A.* Stereoselective synthesis of cis-3-(2, 2-dichlorovinyl)-2, 2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid / W.A.Kleschick // The Journal of Organic Chemistry. - 1986. - V. 51. - №. 26. - P. 5429-5433.
48. Synthesis and insecticidal activity of an Oxabicyclic lactone and Novel Pyrethroids / E.S.D.Alvarenga, V.M.Carneiro, G.C.Resende [at al.] // Molecules. - 2012. - V. 17. - №. 12. - P. 13989-14001.
49. Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test [Electronic resource] // [OECDiLibrary is the online library of the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) featuring its books, papers and statistics and is the gateway to OECD's analysis and data.]. - Electronic data.- Updated on 29 Jul 2016. - 21p - Mode access: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_9789264264762-en - (viewed on July 30, 2018). - Title from the screen.
50. *Ткачук Т.В.* Використання мікроядерного тесту для скринінгу та моніторингу мутагенів. Історичні контролі / Т.В. Ткачук, М.Г. Проданчук // Сучасні проблеми токсикології. - 2017. - №3. - С. 15-25.

ИЗУЧЕНИЕ ИСТОРИИ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПИРЕТРИНОВ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПИРЕТРОИДОВ, А ТАКЖЕ МУТАГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРЕТРОИДОВ В ТЕСТЕ НА ИНДУКЦИЮ МИКРОЯДЕР IN VIVO (Обзор литературы и данные собственных исследований)

Т.В. Ткачук

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Введение. Пиретроиды являются аналогами природных пиретринов, впервые выделенных из растений рода *Pyrithrum*, семейства астровых, известных своими инсектицидными свойствами.

Цель работы. Изучить литературные данные об истории синтеза, особенности химического строения пиретроидов и их наиболее распространенных изомеров, сочетании синтетических пиретроидов (СП) с другими химическими соединениями и инсектицидную активность СП. Также экспериментально исследовать мутагенную активность СП.

Материалы и методы. Для литературного обзора использовали данные международных организаций, электронных баз данных и статей авторов разных стран. Для исследования мутагенной активности использовали тест на индукцию мик-

роядер (МЯ) в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга мышей *in vivo*. Исследовали 5 действующих веществ СП: Циперметрин 94,0% в дозах 46,0; 9,2; 1,84 мг/кг массы тела, 2 образца Альфа-циперметрина – 94,0 и 94,7% в дозах 20,0; 2,0; 0,2 мг/кг, и 2 образца Лямбда-цигалотрина – 95,2 и 97,1% в дозах 5,0; 1,0; 0,2 мг/кг.

Результаты и обсуждение. История синтеза СП насчитывает около 70 лет. На сегодняшний день существует большое количество СП, отличающихся по химической структуре, имеющих разную силу инсектицидной активности, а также могут использоваться в сочетании с другими химическими соединениями. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что Циперметрин в дозах от 46,0 до 1,84 мг/кг массы тела, 2 образца Альфа-циперметрина в дозах от 20,0 до 0,2 мг/кг, а также 2 образца Лямбда-цигалотрина в дозах 1,0 и 0,2 мг/кг не выявили достоверного повышения уровня МЯ в ПХЭ. Лямбда-цигалотрин в дозах: 5,0 мг/кг массы тела, в обоих образцах, индуцировал статистически достоверное превышение спонтанной частоты МЯ в ПХЭ ($p \leq 0,05$).

Выводы. Циперметрин в дозах от 46,0 до 1,84 мг/кг массы тела не выявил достоверного повышения уровня МЯ в ПХЭ. Образцы Альфа-циперметрина в дозах от 20,0 до 0,2 мг/кг не выявили достоверного повышения уровня МЯ. Образцы Лямбда-цигалотрина в дозах 1,0 и 0,2 мг/кг не выявили достоверного повышения уровня МЯ. Образцы Лямбда-цигалотрина в дозах: 5,0 мг/кг массы тела индуцировали статистически достоверное превышение спонтанной частоты МЯ в ПХЭ по сравнению с данными негативного и исторического контролей.

Ключевые слова: синтетические пиретроиды, пиретрины, синергисты пиретроидов, мутагенная активность, микроядерный тест.

**STUDYING THE HISTORY OF SYNTHESIS AND CHEMICAL STRUCTURE OF PYRETHRINS
AND SYNTHETIC PYRETHROIDS, AND MUTAGENICITY OF PYRETHROIDS
IN THE IN VIVO TEST FOR MICRONUCLEUS INDUCTION
(literature review and data of own studies)**

Т. Ткачук

State Enterprise “L. I. Medved’s Research Center of Preventive Toxicology,
Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Introduction. Pyrethroids are analogues of natural pyrethrins, primarily isolated from plants of the genus *Pyrethrum*, a family of Asteraceae known for their insecticidal properties.

Objective. To study literature data on the history of synthesis, peculiarities of the chemical structure of pyrethrins, pyrethroids and their most common isomers, a combination of synthetic pyrethroids (SPs) with other chemical substances and insecticidal activity of SPs. Also, to perform an experimental assessment of SP mutagenicity.

Materials and Methods. For the literature review, data of international organizations, electronic databases and articles of the authors from different countries were used. To study SP mutagenicity, *in vivo* test for micronucleus (MN) induction in polychromatophilic erythrocytes (PCE) in mice bone marrow was used. Five active substances of SPs were studied: Cypermethrin 94.0 % at the doses of 46.0, 9.2, 1.84 mg/kg body weight, 2 samples of Alpha-cypermethrin – 94.0 and 94.7 % at the doses of 20.0, 2.0, 0.2 mg/kg, and 2 samples of Lambda-cyhalothrin – 95.2 and 97.1 % at the doses of 5.0, 1.0, 0.2 mg/kg.

Results and Discussion. The history of SP synthesis dates back about 70 years. Currently, a significant number of SPs were synthesised that differ in chemical structure, have different strength of insecticidal action, as well as may be used in combination with other compounds. Results of experimental studies suggest that Cypermethrin at the doses from 46.0 to 1.84 mg/kg body weight, 2 samples of Alpha-cypermethrin at the doses from 20.0 to 0.2 mg/kg body weight, as well as 2 samples of Lambda-cyhalothrin at the doses 1.0 and 0.2 mg/kg did not show significant increase in MNPCE level in PCs. However, both samples of Lambda-cyhalothrin at the doses: 5.0 mg/kg body weight induced statistically significant exceeding of the spontaneous rate of MNPCE ($p \leq 0.05$).

Conclusion. Cypermethrin at the doses from 46.0 to 1.84 mg/kg body weight did not show a significant increase in MNPCE level. Samples of Alpha-cypermethrin at the doses from 20.0 to 0.2 mg/kg body weight did not show a significant increase in MN level. Samples of Lambda-cyhalothrin at the doses from 1.0 to 0.2 mg/kg did not show a significant increase in MN level. Samples of Lambda-cyhalothrin at the doses: 5.0 mg/kg body weight induced statistically significant exceeding of the spontaneous rate of MNPCE in comparison with the data of negative and historical controls.

Key Words: synthetic pyrethroids, pyrethrins, pyrethroid synergists, mutagenicity, micronucleus test.

Надійшла до редакції 12.12.2018 р.