

## ЛИПОФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПЕСТИЦИДОВ: БИОАККУМУЛЯЦИЯ И БИОМАГНИФИКАЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ (обзор)

Л.К. КИШ<sup>1</sup>, О.И. ЛАВРУХИНА<sup>1</sup>, А.В. ТРЕТЬЯКОВ<sup>1</sup>, Д.А. МАКАРОВ<sup>1</sup>,  
И.Н. НИКОНОВ<sup>2</sup> ✉, И.И. КОЧИШ<sup>2</sup>

Проблема загрязнения окружающей среды пестицидами не теряет своей актуальности ввиду растущей потребности в продовольствии и в связи с многофакторностью процессов их биотрансформации и биоаккумуляции в живых организмах. По состоянию на 11 июля 2023 года в Российской Федерации зарегистрировано более 1200 препаративных форм разрешенных к применению инсектицидов, акарицидов и гербицидов (без учета фунгицидов, родентицидов, репеллентов, десикантов, регуляторов роста растений, микробиологический и биологических пестицидов и др.), многие из них входят в список особо опасных согласно данным PAN, например диазинон, хлорпирифос, диметоат, имидаклоприд, малатион, спиносид (PAN List of NHPs, 2021). Неконтролируемое применение пестицидов приводит к накоплению исходных соединений, метаболитов и продуктов разложения в почве, воде, растениях, организме животных и последующей биомагнификации стойких загрязнителей на более высоких трофических уровнях (V.P. Kalyabina с соавт., 2021; С.М. Volschenk с соавт., 2019; Z. Zhang с соавт., 2019). Кроме целевых вредителей пестициды оказывают неблагоприятное воздействие на сами сельскохозяйственные культуры, микробиоту почвы, а также объекты природных экосистем и человека. Более безопасны биопестициды, но при одновременном решении нескольких агротехнических задач их высокая селективность становится недостатком (W.-H. Leong с соавт., 2020; De O.H. Gomes с соавт., 2020). Абсорбция, распределение и перемещение пестицидов в биологических системах определяются их липофильностью (T. Chmiel с соавт., 2019; R. Beiras, 2018; S.-K. Kim с соавт., 2019). Высокая липофильность создает условия для высокого метаболического клиренса соединений. Прогнозировать биологическую активность веществ в организме позволяет  $\log P$ , описывающий их средство к белкам-мишеням (T. Chmiel с соавт., 2019), где  $P$  — коэффициент распределения, показывающий соотношение концентраций соединения в двух несмешивающихся фазах при равновесии. При чрезмерно высокой липофильности ( $\log P > 5$ ) пестициды могут связываться с гидрофобными мишенями, что приводит к неселективности и более высокой токсичности (С. Olisah с соавт., 2021). В настоящее время получено недостаточно данных о метаболизме и биоаккумуляции пестицидов в организме сельскохозяйственных животных и синергетических эффектах в реальных условиях. Распределение пестицидов в почве, грунтовых и поверхностных водах зависит, кроме их липофильности, от pH, температуры, количества изначально вносимых препаратов, содержания органических и неорганических веществ, сорбционных свойств твердых частиц (С.Д. Бурлака с соавт., 2019; S. Hintze с соавт., 2021; F.A.P.C. Gobas с соавт., 2018). Накопление пестицидов в почве приводит к снижению активности почвенных микроорганизмов, участвующих в круговороте элементов и разложении органических веществ, и может служить биологическим индикатором загрязнения экосистем. Содержание пестицидов в объектах окружающей среды в большинстве случаев определяют методами газовой, высокоэффективной и ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии, иммуноферментным методом и капиллярным электрофорезом (A. Samsidar с соавт., 2018; S. Hintze с соавт., 2021; L. Fu с соавт., 2018). Газовая хроматография больше подходит для летучих и термически стабильных соединений, а высокоэффективная жидкостная хроматография — для нелетучих и полярных. Для реализации нецелевого подхода, позволяющего идентифицировать и определять не выявленные при целевом исследовании соединения, подходящим инструментом может быть сочетание хроматографического разделения с масс-спектрометрией высокого разрешения. Поиск безопасных средств защиты растений и прогнозирование их токсичности, процессов биоаккумуляции в объектах окружающей среды и переноса по пищевым цепям возможно с использованием «нецелевого поиска», позволяющего одновременно проводить целевой и нецелевой анализ пестицидов, а также их метаболитов, и современных математических моделей QSAR, основанных на связи физико-химических свойств молекул и их воздействия на живые организмы (A. Speck-Planche, 2020; Н.А. Илюшина, 2019; О.Г. Колумбин, 2020), а именно липофильных свойств с их биологической активностью.

**Ключевые слова:** пестициды, липофильность, биоаккумуляция, загрязнение окружающей среды, токсичность, микробиом.

Потребность в продовольствии во всем мире растет. Согласно прогнозам ООН, в течение последующих 30 лет население планеты увеличится

на 2 млрд человек, достигнув к 2050 году 9,7 млрд, а к 2100 году — 11 млрд (1). Несмотря на развитие органического сельского хозяйства, около трети производства сельскохозяйственных культур во всем мире обеспечивается за счет применения пестицидов (2).

Пестициды способны оказывать неблагоприятное воздействие не только на целевые организмы — вредителей, но и на сами сельскохозяйственные культуры (3), а также микробиоту почвы (4). Сельскохозяйственные животные подвергаются их действию в случае потребления загрязненных кормов и воды (5-7), а также при непосредственном контакте (вдыхании загрязненного воздуха вблизи сельскохозяйственных угодий). Так, даже низкие концентрации хлорпирифоса, дихлорфенилдиметилмочевины и их смесей негативно влияют на физиологические и биохимические показатели кур (8). Отмечено снижение активности ацетилхолинэстеразы, изменение содержания биомаркеров печени (щелочная фосфатаза, аспаратамино-трансфераза и аланинаминотрансфераза) и почечных биомаркеров (общий белок, креатинин, мочевиная кислота и мочевиная). При этом необходимо отметить, что потребление мяса птицы в мире неуклонно растет, а накопление токсикантов в продукции животноводства может представлять угрозу здоровью человека (6, 8, 9). Проблема загрязнения объектов окружающей среды пестицидами касается и опыляющих растения насекомых (10, 11), в том числе наиболее важных из них — медоносных пчел (*Apis mellifera*), обеспечивающих значительное повышение урожайности (12-14).

При длительном использовании пестицидов вредители способны вырабатывать устойчивость к их действующим веществам (15-17). Кроме роста числа резистентных видов членистоногих, отмечается развитие множественной резистентности к токсикантам разных химических классов (18). Последующее чрезмерное их применение приводит к накоплению исходных соединений, метаболитов и продуктов разложения в почве, воде, растениях и организме сельскохозяйственных животных. Возможные негативные эффекты биоаккумуляции включают развитие онкопатологий (19), нарушение репродуктивной функции, а также иммунологические, эндокринные, нейродегенеративные нарушения (20, 21), врожденные дефекты и респираторные расстройства (22-24).

В Российской Федерации в настоящее время государственная регистрация пестицидов и агрохимикатов осуществляется в соответствии с порядком, утвержденным приказом от 31 июля 2020 года № 442 (с изменениями 19 января 2022 года) Министерства сельского хозяйства и соответствующими административными регламентами и включает организацию регистрационных испытаний пестицида или агрохимиката, организацию и проведение экспертизы регламентов применения и результатов регистрационных испытаний, государственную регистрацию и выдачу соответствующего свидетельства, внесение пестицида или агрохимиката в Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории РФ. Государственный каталог на начало 2020 года содержал 652 единицы препаратов (отдельных и смешанных по действующему веществу) (25). По состоянию на 11 июля 2023 года зарегистрировано более 1200 разрешенных к применению инсектицидов, акарицидов и гербицидов (без учета фунгицидов, родентицидов, репеллентов, десикантов, регуляторов роста растений, микробиологических и биологических пестицидов) (26). При этом некоторые из них, согласно критериям Pesticide Action Network, по состоянию на март 2021 года были включены в «Международный список особо опасных пестицидов PAN»: диазинон, хлорпирифос, диметоат, имidakлоприд, малатион, спиносад и др. (27).

Цель настоящего обзора заключалась в анализе научных сведений о свойствах пестицидов, обуславливающих их сорбцию, распределение, биоаккумуляцию и токсичность для биологических систем, а также стабильность и биodeградацию в окружающей среде, позволяющих прогнозировать биологическую активность препаратов, разрабатываемых на их основе.

Применение наиболее опасных для живых организмов хлорорганических пестицидов — дихлордифенилтрихлорметилметана (ДДТ), гексахлорциклогексана (ГХЦГ), алдрина, гексахлорбензола, эндрина, гептахлора, хлордана — запрещено на территории России, как и в большинстве стран Северного полушария. При этом они продолжают использоваться в Юго-Восточной Азии и вследствие чрезвычайной стойкости способны мигрировать в другие регионы в результате циркуляции воды и переноса морскими течениями. В работе V.Y. Tsygankov (28) изомеры ГХЦГ, а также ДДТ и его метаболиты были обнаружены во всех исследованных с 2000 по 2017 год образцах морских организмов, отобранных в Японском, Беринговом и Охотском море.

Две основные группы пестицидов — химические и биопестициды (19). Химические — это в основном синтетические соединения. Биопестициды получают из природных источников (животные, растения, бактерии, некоторые минералы) (2). Химические пестициды по происхождению делятся на большое количество групп и подгрупп. Наиболее широко представлены хлорорганические (ХОП), фосфорорганические (ФОП), карбаматы, пиретроиды, бензимидазолы и триазолы. Биопестициды подразделяются на микробиологические (содержат бактериофаги, бактерии, дрожжи и грибы, чаще других используется *Bacillus thuringensis*); биохимические (природные нетоксичные вещества, например половые феромоны насекомых, растительные экстракты) и так называемые встроенные средства защиты растений (вырабатываются растениями) (19). Биопестициды более безопасны для животных. При этом они селективны по отношению к целевым вредителям, что является и их преимуществом, и недостатком при решении одновременно нескольких агротехнических задач (19, 29).

По целевому организму пестициды классифицируются как гербициды (уничтожают растения), инсектициды (насекомые), фунгициды (грибы), зооциды (теплокровные животные), нематициды (нематоды), моллюскоциды (моллюски), альгициды (водоросли), бактерициды (бактерии, хотя их принято рассматривать в числе фунгицидных средств) (30, 31). Первые три группы — наиболее репрезентативные, внутри них существуют дополнительные подгруппы.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, World Health Organization, WHO) классифицирует пестициды в соответствии со значением острой токсичности (ЛД<sub>50</sub>, при пероральном поступлении, мг/кг): Ia — чрезвычайно опасные (< 5), Ib — очень опасные (5-50), II — умеренно опасные (50-2000), III — мало опасные (> 2000), IV — маловероятно представляющие опасность (5000 и более) (19, 32). Агентство по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, EPA) выделяет 4 класса опасности (20). Гигиеническая классификация препаратов, принятая в Российской Федерации, включает 4 класса опасности (средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг): чрезвычайно опасные (≤ 50), высокоопасные (51-200), умеренно опасные (201-1000) и малоопасные (>1000) (33). Кроме того, учитываются не только показатели острой токсичности, но и аллергенность, тератогенность, эмбриотоксичность, репродуктивная токсичность, мутагенность и канцерогенность, а также стойкость в почве.

Предотвратить попадание пестицидов в почву, воду, воздух и расте-

ния не представляется возможным, поэтому ведется поиск новых эффективных, но безопасных для человека и окружающей среды средств защиты растений, а также практикуется ответственное обращение с пестицидами более ранних поколений (2, 3, 16, 34).

Свойства пестицидов, определяющие сорбцию, распределение, биоаккумуляцию и токсичность для биологических систем. Метаболизм, биологическая активность и биоаккумуляция пестицидов в органах и тканях сельскохозяйственных животных в первую очередь определяются их структурой, а соответственно, физико-химическими свойствами. Пестициды в организме связываются с белками плазмы, клетками крови, липидами и распределяются в различных органах и периферических тканях (35). Абсорбция, распределение и перемещение химических соединений в биологических системах зависит от их липофильности (35-38). Липофильность определяет способность ксено- и эндобиотиков к метаболическим преобразованиям и их сродство к белкам-мишеням (36). От липофильных свойств зависит биологическая активность и токсичность соединений (35, 39). Соответственно, их оптимизация при разработке новых пестицидных препаратов может помочь в выборе структуры, коррелирующей с токсичностью и потенциалом биodeградации.

Почва способна удерживать пестициды, в результате чего нарушается правильная последовательность биохимических путей в биогеохимических почвенных циклах, снижается активность микроорганизмов, играющих ключевую роль в круговороте элементов и разложении органических веществ (17). Ферментативная активность почв, характеризующая ее биологическую активность, отличается высокой чувствительностью к внешним воздействиям. Снижение активности почвенных микроорганизмов может служить биологическим индикатором загрязнения экосистем (4).

Микрофлора почвы высокочувствительна к триазолам, максимальное токсическое действие отмечено в начальный период после их внесения, восстановление может занять до 10 нед (40). В исследовании токсичности малатиона (фосфорорганический пестицид, ФОП) продемонстрировано угнетение и снижение количества микроорганизмов *Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp., *Arthrobacter* sp., *Azotobacter* sp., *Flavobacterium* sp. и *Penicillium* sp. уже при одной производственной концентрации пестицида (ПК), при 2 ПК видами-доминантами становятся *Pseudomonas* sp. и *Bacillus* sp., а при 5 ПК происходит гибель всей микросреды (41). Отрицательное действие инсектицида связано с наличием атомов фосфора, серы, а также с особенностями морфологии и чувствительностью микроорганизмов.

Липофильность, а именно степень гидрофобности, обуславливает распределение соединений между водной и органической фазой. Она характеризуется коэффициентом разделения (распределения)  $P$ , показывающим отношение концентраций соединения в двух несмешивающихся фазах при равновесии. При этом другие солюбилизирующие среды, например биомембраны, также могут участвовать в этом распределении (36, 37). Значение  $\log P$  позволяет прогнозировать биологическую активность веществ в организме, поскольку описывает их сродство к белкам-мишеням (36).

Метаболизм пестицидов, как и других ксенобиотиков, может включать одну или две стадии. На первой полярная группа вводится в молекулу при участии преимущественно цитохром Р450-зависимых монооксигеназ и в меньшей — флавинодержущих монооксигеназ и гидролаз (36). На второй при введении уридин-5-дифосфат глюкоуронозилтрансферазой, сульфотрансферазой и глутатион-S-трансферазой гораздо более объемных заместителей (сахаров, сульфатов или аминокислот) происходит значительное увеличение

растворимости соединения в воде (36). Сайты связывания ферментов в основном липофильны и легко принимают молекулы липофильных пестицидов.

Хлорорганические пестициды отличаются высокой липофильностью, стойкостью, токсичностью и способностью к биоаккумуляции (42). Наиболее опасными представителями считаются 4,4-дихлордифенилтрихлорметилметан (ДДТ) и  $\gamma$ -гексахлорциклогексан ( $\gamma$ -ГХЦГ — линдан) —  $\log P$  соответственно 6,91 и 3,72 (43). Они могут сохраняться в почвах в течение многих лет, устойчивы к деградации, обладают эстрогенными и канцерогенными свойствами и в большинстве стран запрещены к применению (2, 44). Фосфорорганические пестициды, карбаматы и пиретроиды в настоящее время нашли более широкое применение в связи с меньшей, чем у ХОП, стойкостью. Однако нельзя однозначно отнести их к категории малоопасных соединений, поскольку некоторые представители при трансформации образуют высокотоксичные продукты, как, например, 3,5,6-трихлор-2-пиридиол в случае хлорпирифоса (4, 7, 45).

В процессе оценки риска и пересмотра краткосрочных и долгосрочных эффектов многие из зарегистрированных пестицидов попадают в категорию запрещенных к применению. Например, в 2018 году было показано, что использование сульфоксафлора (зарегистрирован в 2007 году, группа сульфоксиминов), как и некоторых представителей группы неоникотиноидов (имидаклоприд, тиаметоксам и клотианидин) (13, 29, 46), приводит к сокращению численности пчел-опылителей (47). Установлено, что хлорпирифос, циперметрин и тиаклоприд вызывают эндокринные нарушения у медоносных пчел (48). Максимальные изменения экспрессии маркерных генов *MRJP2* и *MRJP3* (индукция основных белков маточного молочка), *ILP1* (инсулиноподобный пептид), *HBG3* (альфа-глюкозидаза), *Sima* и пониженная регуляция *Buffy* отмечены для хлорпирифоса.

Поведение пестицидов в экосистемах обусловлено множеством факторов, определяющих их стойкость и способность к биоразложению. Их распределение в почве, грунтовых и поверхностных водах зависит от особенностей почвы, содержания органических и неорганических веществ и сорбционных свойств твердых частиц (3, 36, 49), структуры соединения, определяющего его растворимость в воде, pH, температуры, количества изначально вносимых препаратов (в соответствии с сезонностью агротехнических мероприятий) (35, 50, 51). Распределение соединений между водной средой и почвой, как и биоаккумуляция, зависит от их липофильности (гидрофобности) (35, 36, 51), усиление фитотоксичности пестицидов — от водного режима почвы, который обуславливает миграцию соединений вглубь по почвенным горизонтам (3).

Известно, что ХОП в кислой среде более стабильны, чем в щелочной, а органические соединения, присутствующие в почве, связывают большинство пестицидов в водно-нерастворимые формы, поэтому они не гидролизуются и становятся практически не доступны для микроорганизмов (3, 49, 52). Например, исследование запрещенного к применению  $\gamma$ -ГХЦГ на модели  $C^{14}$ -линдана показало, что количество связанной формы в почве со временем увеличивается, а основная масса локализуется преимущественно в верхнем слое (0-3 см) (3). Накопление в репродуктивных органах растений устойчивых к разложению пестицидов приводит к их попаданию в продукты пчеловодства с нектаром и пыльцой (9). Рециркуляции пестицидов может также способствовать использование воды из поверхностных источников в сельскохозяйственных целях (ирригационные мероприятия и водоснабжение животноводческих ферм).

При вымывании пестицидов из почвы и с поверхности обрабатываемых растений они попадают в водные источники, что негативно сказывается на состоянии живых организмов (11, 24, 53). Биологическим индикатором загрязнения может быть рыба (53). Биоаккумуляция глифосата и его метаболита аминотетрафосфоновой кислоты (АМФК), бифентрина, азоксистробина и ципроконазола отмечена у рыб, обитающих в воде на рисовых полях (54). Бифентрин был обнаружен во всех образцах рыбы после fumигации, он обладает наибольшим из четырех изученных соединений потенциалом биоаккумуляции, стабилен и характеризуется высокой стойкостью и биодоступностью. Для липофильных ХОП отмечена видоспецифическая аккумуляция в органах и тканях рыб, коррелирующая с содержанием липидов (42). Вместе с тем на биоаккумуляцию влияют метаболические процессы. Детоксикация пиретроидов происходит через окисление цитохромом P450 и последующий гидролиз, катализируемый карбоксилэстеразой (54). Присутствие ароматических аминокислот в активном центре ацетилхолинэстеразы создает гидрофобную область, и ввиду липофильности пиретроидов они могут взаимодействовать с активным центром, вызывая ингибирование ферментативной активности. У водных организмов отсутствует фермент карбоксилэстераза, поэтому разрушение и выведение пиретроидов у рыб снижается. Активность ацетилхолинэстеразы в мозге рыб была значительно снижена, и, хотя она считается специфическим нейротоксическим биомаркером воздействия ФОП и карбаматов, в нескольких исследованиях отмечены аналогичные эффекты для триазолов, пиретроидов и глифосата (54).

При поступлении ксенобиотиков в организм животного с кормом и водой эпителиальная мембрана кишечника служит основным физиологическим барьером для транспортировки токсиканта в кровотоки (36). Пассивный перенос посредством диффузии через липидные мембраны в трансклеточном и парацеллюлярном механизмах — доминантный путь для липофильных молекул. Проникновение ксенобиотиков в центральную нервную систему также происходит за счет пассивной диффузии, и, как правило, более высокая липофильность обеспечивает более легкое преодоление гематоэнцефалического барьера. Слишком высокая липофильность ( $\log P > 2,8$ ), напротив, может привести к увеличению неспецифического связывания с белками плазмы (36). Обладающие чрезмерно высокой липофильностью соединения ( $\log P > 5$ ) имеют тенденцию связываться с гидрофобными мишенями, что повышает риск неселективности и токсичности (39).

Как уже было отмечено, ХОП стабильны и способны к биоаккумуляции, они цитотоксичны как для высших животных, так и для микроорганизмов. Несмотря на запрет применения, их циркуляция в агроэкосистемах продолжается. Согласно исследованиям Института водных и экологических проблем СО РАН (г. Барнаул), на участках бывшего хранения и применения пестицидов в Республике Алтай сохранились очаги интенсивного загрязнения ДДТ и ГХЦГ почв и сопряженных с ними природных сред (поверхностных вод, донных осадков и растений) (55). Причем в кормах и пищевой продукции растительного и животного происхождения, произведенных на загрязненной территории, до сих пор иногда обнаруживают остаточные содержания пестицидов превышающие их максимально допустимые уровни (МДУ). Кроме того, ХОП способны транспортироваться на неограниченные расстояния с воздухом и водой, а их перенос на более высокие трофические уровни приводит к биомагнификации (56-58). От загрязнения хлорорганическими соединениями, применяемыми в сельском хозяйстве, страдают и дикие животные (29, 58, 59). Использование запасов липидов при-

водит к перераспределению токсикантов в организме перелетных птиц и оказывает негативное влияние в период размножения (29, 59). Биомагнификация ХОП обусловлена их высокой липофильностью. При включении в пищевую цепь дополнительных звеньев, таких как хищные рыбы, хищные млекопитающие или человек, поступающая в организм доза пестицидов может многократно повышаться (35, 60).

Метаболизму и биоаккумуляции пестицидов в организме сельскохозяйственных животных, как показал анализ литературы за 2017-2022 годы (PubMed, PubChem, ScienceDirect и eLibrary), уделяется недостаточно внимания, а воздействию их комбинаций посвящены лишь единичные работы (61). В основном представлены результаты исследований *in vivo* на лабораторных животных (мыши, крысы, собаки, кролики) и *in vitro* на культуре клеток лимфоцитов (человека и животных), L8824 (гепатоциты печени белого амура), Neuro-2a (нейробластома мыши) и С6 (глиома крысы, индуцированная *in vivo* N-нитрозометилмочевинной) (62-64). Синергетические взаимодействия между пестицидами и возможное усиление токсичности для живых организмов при совместном действии, даже если действующие нормативы по каждому из них в отдельности не нарушены, в настоящее время также изучены недостаточно. Например, для пчел существующие процедуры оценки риска разработаны в основном для отдельных соединений и не учитывают реальных условий воздействия нескольких пестицидов одновременно. Как правило, это использование фунгицидов и инсектицидов, чаще всего комбинаций триазолов или ФОП с пиретроидами (12, 47). Полученные в результате единичных работ данные показали, что совместное воздействие пестицидов на *Apis mellifera* в естественных условиях может нанести серьезный ущерб в результате аддитивных, антагонистических и синергетических взаимодействий. Установлено, что активация ФОП цитохромом P450 может приводить к снижению способности к детоксикации пиретроидов в результате ингибирующего действия ФОП на эстеразы. Аналогичный механизм отмечен и для тетраконазола (триазол) в комбинации с пиретроидами (12). Исследований синергизма в реальных условиях пока проведено недостаточно. При этом необходима кумулятивная оценка риска, а не суммирование эффектов для отдельных соединений (35).

Современные методы определения содержания пестицидов и их метаболитов. Прогнозирование биологической активности новых препаратов. При выборе метода определения содержания пестицидов в различных объектах наиболее важны их летучесть, термическая стабильность и полярность. Пестициды в объектах окружающей среды в большинстве случаев определяют классическими аналитическими методами: газовой (ГХ), высокоэффективной и ультравысокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ и УВЭЖХ), иммуноферментным методом (ИФА) и капиллярным электрофорезом (КЭ) (2, 6, 19, 50, 65). ГХ, как правило, используется для летучих и термически стабильных соединений, ВЭЖХ — для нелетучих и полярных (15, 19, 66). Современные хроматографические методы служат золотым стандартом в определении содержания пестицидов и их метаболитов. Они селективны и высокочувствительны благодаря сочетанию ГХ и ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием в режиме МС/МС, а также МС-ВР (масс-спектрометрия высокого разрешения) (5, 15, 67, 68). В настоящее время УВЭЖХ- и ВЭЖХ-МС-ВР стали наиболее эффективными инструментами мониторинга остаточных содержаний пестицидов и их метаболитов в объектах окружающей среды и пищевой продукции (69).

Присутствие метаболитов пестицидов в объектах окружающей среды

и продукции животноводства представляет опасность в связи с их возможной токсичностью и количествами, превышающими остаточные содержания исходных соединений, как в случае с ДДТ и его метаболитами дихлордифенилдихлорэтаном (ДДД) и дихлордифенилдихлорэтиленом (ДДЕ). ДДТ трансформируется с дальнейшим накоплением его метаболитов в продуктах с высоким содержанием жиров, поэтому, например, в яйцах суммарные концентрации ДДД и ДДЕ могут превышать содержание исходного соединения (70). Наиболее релевантные метаболиты (часто обнаруживаемые и хорошо изученные) входят в область применения разрабатываемых методик целевого анализа, однако другим продуктам трансформации, которые также могут присутствовать в образцах пищевой продукции, внимания уделяется недостаточно. При этом способность химического вещества в процессе трансформации образовывать продукты, имеющие большую токсичность, чем исходное соединение, — один из базовых критериев выбора приоритетных химических веществ, преднамеренно присутствующих в пищевой продукции, для оценки риска здоровью (71).

В окружающей среде пестициды могут подвергаться процессам разложения, включающим метаболические (происходящие с помощью микроорганизмов, в растениях и животных) и абиотические (химические реакции, такие как гидролиз и фотодеградация). Следовательно, могут образоваться тысячи новых соединений с неизвестной токсичностью, стабильностью или склонностью к биоаккумуляции (72). Например, в России зарегистрировано 12 препаратов для лечения и профилактики варроатоза медоносной пчелы, содержащих в качестве действующего вещества амитраз (73). В Швейцарии подобные препараты не одобрены для применения. Амитраз очень быстро разлагается, и в настоящее время идентифицированы три основных продукта распада: N-(2,4-диметилфенил)-N-метилформамид, N-(2,4-диметилфенил)-формамид и 2,4-диметиланилин (74). В частности, в посевах, обработанных пестицидами, были обнаружены (+)-транс-хризантемовая кислота (основной метаболит  $\lambda$ -цигалотрина), 2-гидрокси-4-метоксибензофенон (метаболит дельтаметрина) и метилметаксиловая кислота (метаболит металаксила), а также 3-феноксibenзойная кислота (метаболит  $\lambda$ -цигалотрина и дельтаметрина) (72). При этом 2,4-диметиланилин высокотоксичен для водных организмов (75). Установлено, что некоторые метаболиты неоникотиноидов также проявляют токсичность, эквивалентную исходному соединению или превосходящую ее (76, 77).

ВЭЖХ–МС/МС в основном используется для целевого анализа, поскольку получаемая спектральная информация относится только к анализам, входящим в область применения конкретных методик. Нецелевой анализ позволяет обнаружить не выявленные при целевом исследовании соединения. Нецелевой анализ методом ВЭЖХ–МС/МС возможен лишь при небольшом числе анализов. Сочетание хроматографического разделения с МС-ВР служит более подходящим инструментом для реализации нецелевого подхода, так как позволяет получать полный масс-спектр с пиками  $m/z$  для всех присутствующих в образце анализов. Разработанные методики «нецелевого поиска» позволяют одновременно проводить целевой и нецелевой анализ образцов для идентификации и пестицидов, и их метаболитов (72, 78-81).

Пробоподготовка — наиболее важная и лимитирующая стадия анализа при определении содержания пестицидов и их метаболитов ввиду существенного различия физико-химических свойств. Наименее трудоемкой процедурой для сложных матриц (растительная и животноводческая продукция, почва) остается метод дисперсионной твердофазной экстракции



QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe — быстрый, простой, дешевый, эффективный, точный и надежный) (19, 23, 42, 69, 82). Кроме того, выбор метода подготовки образцов и их последующего исследования определяются аналитическими задачами (например, мониторинг конкретного объекта исследования — воды, воздуха, почвы, продовольственного сырья или готовой пищевой продукции, оценка риска, контроль работы очистных сооружений, токсикологическая экспертиза, арбитражный анализ проб для подтверждения ранее полученного полуколичественного результата) (14, 23, 66, 83, 84). Скрининговые методики удобны в случае большого потока рутинных проб, но при обнаружении пестицида потребуются подтверждение количественным методом.

Ввиду роста потребности в новых пестицидах, характеризующихся меньшей токсичностью и потенциальной опасностью для здоровья сельскохозяйственных животных и человека, все шире применяются различные математические модели, разработанные на основе связи биологической активности и физико-химических свойств соединений, прогнозирования токсикологических параметров и последствий их применения. В том числе это математические модели QSAR (quantitative structure-activity relationship, количественное соотношение структура—свойство). С. Hansch впервые использовал математические методы для корреляционных исследований связи физико-химических свойств молекул с их биологической активностью (36). Моделирование QSAR нашло широкое применение в области биомедицинской химии (85-87). Модели с различными дескрипторами липофильности разработаны для решения биологических, фармацевтических и экологических задач (36, 88). Большинство из них включают липофильность, выраженную в виде  $\log P$ . В последнее время появились работы (в том числе российских специалистов) по скринингу и прогнозированию токсичности пестицидов, но таких сообщений пока крайне мало (89-91). Предварительное исследование внеэкспериментальной (по описанным ранее данным) модели скрининга липофильности, растворимости в воде, токсичности, биодоступности и мутагенности на примере 490 пестицидов и их действующих веществ выявило удовлетворительное совпадение (83-94 %) между характеристиками, полученными экспериментально (ранее описанными), и расчетными, полученными с использованием QSAR-моделей (91).

Стабильность и биodeградация химических пестицидов. Стабильность пестицидов в почве различна и обусловлена, кроме гидрофобности и полярности, множеством дополнительных факторов (рН, активность микроорганизмов, влажность и температура). Время разложения на нетоксичные компоненты может составлять от нескольких недель до десятков лет (92). Хлорорганические пестициды устойчивы к разложению в почве, что способствует их накоплению в пыльце и нектаре медоносных растений и переносу в продукты пчеловодства (в мед, маточное молочко, пергу, пчелиную обножку), хотя значения остаточных количеств могут не превышать МДУ (9). Производные триазолов способны сохраняться в почве в течение одного года (40). Глифосат (ФОП) быстро теряет активность, при этом период его полураспада в зависимости от типа почв, по разным данным (наиболее актуальные сведения 2010 года), от 2 до 197 сут, типичный период полураспада в полевых условиях — 47 сут (93). А вот период полураспада его метаболита АМФК в почве составляет от 119 до 900 сут (22).

Разложение пестицидов происходит посредством гидролиза, фотолиза и биodeградации (24). На биodeградацию могут влиять и условия окружающей среды, например влажность почвы. Она определяет не только соотношение связанных и гидролизированных форм соединений, но и разнооб-

разие почвенных микроорганизмов и их активность (17, 94, 95). Основные группы бактерий, участвующие в биодegradации, — *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Actinomycetes*, *Nocardia*, *Streptomyces*, *Thermoactinomyces*, *Micromonospora*, *Mycobacterium*, *Rhodococcus*, *Flavobacterium*, *Comamonas*, *Escherichia*, *Azotobacter* и *Alcaligenes* (95). Как правило, аэробная микробная активность повышается с увеличением влажности почвы до максимума, а затем снижается. Низкое содержание воды в почве снижает активность микроорганизмов, что может способствовать более длительной сорбции пестицидов и меньшей их деградации в засушливых регионах (94).

Применение химических пестицидов старых поколений, обладающих стойкостью и токсичностью для агроэкосистемы, требует разработки эффективных методов их детоксикации. Среди биологических способов детоксикации пестицидов в почве наиболее доступным в реальных условиях пока остается стимуляция ее собственной микробиоты (4, 34). Использование специализированных микроорганизмов, отобранных из природной среды или выведенных генно-инженерными способами, перспективно и отрабатывается в лабораторных условиях, но может привести к непрогнозируемым экологическим последствиям (34, 96). В некоторых случаях при метаболизации ксенобиотиков могут образовываться более токсичные промежуточные соединения (35, 36, 45).

Таким образом, липофильность обуславливает сорбцию пестицидов, их распределение и токсичность для биологических систем. Чрезмерно высокая липофильность ( $\log P > 5$ ) влечет за собой связывание пестицидов с гидрофобными мишенями, что приводит к неселективности и более высокой токсичности. Липофильные свойства считаются определяющими в процессах биоаккумуляции и биомagnификации пестицидов в организме сельскохозяйственных животных, а также их дальнейшей деградации, и позволяют прогнозировать биологическую активность препаратов, разрабатываемых на их основе. В настоящее время актуально создание препаратов, которые эффективны, безопасны для нецелевых организмов и легко разлагаются в окружающей среде. Также важно совершенствование методов аналитического контроля остаточных количеств пестицидов. Сочетание нецелевого скрининга пестицидов и их метаболитов в почве, воде, организме животных и продукции животноводства методом УВЭЖХ–МС–ВР и QSAR-моделирования (для предварительной оценки токсичности) может стать эффективным инструментом оценки риска здоровью животных и человека и обеспечения пищевой безопасности.

*<sup>1</sup>Всероссийский государственный центр качества  
и стандартизации лекарственных средств  
для животных и кормов,*

123022 Россия, г. Москва, Звенигородское ш., 5,  
e-mail: kanc@vgnki.ru, hamsster@mail.ru, tretyakov81@gmail.com,  
phorez@yandex.ru;

*<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московская государственная академия  
ветеринарной медицины и биотехнологии —*

*МВА им. К.И. Скрябина,*  
109472 Россия, г. Москва, ул. Академика Скрябина, 23,  
e-mail: ilnikonov@mgavm.ru ✉, kochish.i@mail.ru

*Поступила в редакцию  
22 сентября 2023 года*

# THE TOXICITY FORECASTING

(review)

L.K. Kish<sup>1</sup>, O.I. Lavrukhina<sup>1</sup>, A.V. Tretyakov<sup>1</sup>, D.A. Makarov<sup>1</sup>, I.N. Nikonov<sup>2</sup>✉,  
I.I. Kochish<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality, 5, Zvenigorodskoye sh., Moscow, 123022 Russia, e-mail kanc@vgnki.ru, hamster@mail.ru, tretyakov81@gmail.com, phorez@yandex.ru;

<sup>2</sup>Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, 23, ul. Akademika Skryabina, Moscow, 109472 Russia, e-mail ilnikonov@mgavm.ru (✉ corresponding author), kochish.i@mail.ru

ORCID:

Kish L.K. orcid.org/0000-0002-3814-7134

Lavrukhina O.I. orcid.org/0000-0001-6248-5726

Tretyakov A.V. orcid.org/0000-0002-4984-9502

Makarov D.A. orcid.org/0000-0003-3834-0695

Nikonov I.N. orcid.org/0000-0001-9495-0178

Kochish I.I. orcid.org/0000-0002-8502-6052

The authors declare no conflict of interests

Final revision received September 22, 2023

doi: 10.15389/agrobiol.2023.6.990eng

Accepted October 18, 2023

## Abstract

The problem of pesticides contamination save actuality because of the growing demand for food and multi-factorial processes of their biotransformation and bioaccumulation in living organisms. As of July 11, 2023, more than 1,200 approved insecticides, acaricides and herbicides have been registered in Russian Federation (excluding fungicides, rodenticides, repellents, desiccants, plant growth regulators, microbiological and biological pesticides, etc.), many of them are included in the list of particularly dangerous according to PAN data, for example, diazinon, chlorpyrifos, dimethoate, imidacloprid, malathion, spinosad (PAN List of HHPs, 2021). Their uncontrolled using results the accumulation of parent compounds, metabolites and degradation products in soil, water, plants, and animals and the subsequent biomagnification of persistent pollutants at higher trophic levels (V.P. Kalyabina et al., 2021; C.M. Volschenk et al., 2019; Z. Zhang et al., 2019). Pesticides have an adverse effect not only for target pests, but also on the crops, soil microbiota, natural ecosystems objects and humans. Biopesticides are safer, but at the same time, their high selectivity becomes a disadvantage in solving several agrotechnical objectives (W.-H. Leong et al., 2020; De O.H. Gomes et al., 2020). The absorption, distribution, and transport of pesticides in biological systems are determined by their lipophilicity (T. Chmiel et al., 2019; R. Beiras, 2018; S.-K. Kim et al., 2019). High lipophilicity generates conditions for high metabolic clearance of compounds. The biological activity of substances in the organism could be predicted by logP which describes their affinity for target proteins (T. Chmiel et al., 2019), where P is the distribution coefficient showing the ratio of the compound concentrations in two immiscible phases at equilibrium state. The extremely lipophilicity of pesticides (logP > 5) can result to their binding to hydrophobic targets, which provides non-selectivity and higher toxicity (C. Olisah et al., 2021). Insufficient data has been obtained on the metabolism and bioaccumulation of pesticides in farm animals and synergistic effects in real conditions by this time. The distribution of pesticides in soil, ground and surface waters depends not only on their lipophilicity, but on pH, temperature, the initial amounts of preparations, organic and inorganic substances content, solids sorption properties (S.D. Burlaka et al., 2019; S. Hintze et al., 2021; F.A.P.C. Gobas et al., 2018). The accumulation of pesticides in the soil results the decreasing of the involved in the circulation of elements and organic substances degradation soil microorganism activity and can be the biological indicator of ecosystems pollution. Generally, the levels of pesticide residues in environment are measured by gas, high-performance and ultra-high-performance liquid chromatography, enzyme immunoassay and capillary electrophoresis (A. Samsidar et al., 2018; S. Hintze et al., 2021; L. Fu et al., 2018). Gas chromatography is appropriate for volatile and thermally stable compounds, while high-performance liquid chromatography is more relevant for non-volatile and polar compounds. A combination of chromatographic separation with high-resolution mass spectrometry could be required for non-targeted analysis that allows the not detected in the target study compounds identification and determination. The search for safe plant protection substances and forecasting of their toxicity, bioaccumulation processes in environment and the transfer through food chains, is possible using a combination of two approaches. These are «non-targeted search» and modern QSAR mathematical models. The «non-targeted search» allows both targeted and non-targeted analysis of pesticides and their metabolites, and QSAR models are based on the correlation of physicochemical, particularly lipophilic properties of molecules and their effects on living organisms (A. Speck-Planche, 2020; N.A. Ilyushina, 2019; O.G. Columbin, 2020).

Keywords: pesticides, lipophilicity, bioaccumulation, environmental pollution, toxicity, microbiome.

## REFERENCES

1. *Global'nye voprosy povestki dnya. Narodonaselenie* [Global issues on the agenda. Population]. Available: <https://www.un.org/ru/global-issues/population>. Accessed: 04/15/2022 (in Russ.).

2. Samsidar A., Siddiquee S., Md Shaarani S. A review of extraction, analytical and advanced methods for determination of pesticides in environment and foodstuffs. *Trends in Food Science & Technology*, 2018, 71: 188-201 (doi: 10.1016/j.tifs.2017.11.011).
3. Emirova D.E. *Uchenye zapiski Krymskogo inzhenerno-pedagogicheskogo universiteta. Seriya: Biologicheskie nauki*, 2019, 1: 20-25 (in Russ.).
4. Polyak Yu.M., Sukharevich V.I. *Agrokimiya*, 2020, 3: 83-93 (in Russ.).
5. Garlito B., Ibáñez M., Portolés T., Serrano R., Amlund H., Lundebye A.K., Sanden M., Berntssen M.H.G., Hernández F. LC-MS/MS method for the determination of organophosphorus pesticides and their metabolites in salmon and zebrafish fed with plant-based feed ingredients. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2019, 411(27): 7281-7291 (doi: 10.1007/s00216-019-02104-6).
6. Mahugija J.A.M., Chibura P.E., Lugwisha E.H.J. Residues of pesticides and metabolites in chicken kidney, liver and muscle samples from poultry farms in Dar es Salaam and Pwani, Tanzania. *Chemosphere*, 2018, 193: 869-874 (doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.11.094).
7. Hou K., Yang Y., Zhu L., Wu R., Du Z., Li B., Zhu L., Sun S. Toxicity evaluation of chlorpyrifos and its main metabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP) to *Eisenia fetida* in different soils. *Comparative Biochemistry and Physiology — Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2022, 259: 109394 (doi: 10.1016/j.cbpc.2022.109394).
8. El-Nahhal Y., Lubbad R. Acute and single repeated dose effects of low concentrations of chlorpyrifos, diuron, and their combination on chicken. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2018, 25(11): 10837-10847 (doi: 10.1007/s11356-018-1313-y).
9. Budnikova N.V., Mitrofanov D.V. *Sbornik nauchnykh trudov Krasnodarskogo nauchnogo tsentra po zootekhnii i veterinarii*, 2020, 9(1): 274-277 (in Russ.).
10. Kalinnikova T.B., Gatiyatullina A.F., Egorova A.V. *Rossiyskiy zhurnal prikladnoy ekologii*, 2021, 3(27): 50-57 (in Russ.).
11. Rogozin M.Yu., Beketova E.A. *Molodoy uchenyy*, 2018, 25(211): 39-43 (in Russ.).
12. Wang Y., Zhu Y.C., Li W. Comparative examination on synergistic toxicities of chlorpyrifos, acephate, or tetraconazole mixed with pyrethroid insecticides to honey bees (*Apis mellifera* L.). *Environmental Science and Pollution Research*, 2020, 27(7): 6971-6980 (doi: 10.1007/s11356-019-07214-3).
13. Kasiotis K.M., Zafeiraki E., Kapaxidi E., Manea-Karga E., Antonatos S., Anastasiadou P., Milonas P., Machera K. Pesticides residues and metabolites in honeybees: A Greek overview exploring *Varroa* and *Nosema* potential synergies. *Science of The Total Environment*, 2021, 769: 145213 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145213).
14. Murcia-Morales M., Diaz-Galiano F.J., Vejsnæs F., Kilpinen O., Van der Steen J.J.M., Fernández-Alba A.R. Environmental monitoring study of pesticide contamination in Denmark through honey bee colonies using APIStrip-based sampling. *Environmental Pollution*, 2021, 290: 117888 (doi: 10.1016/j.envpol.2021.117888).
15. Pan X.-L., Dong F.-S., Wu X.-H., Xu J., Liu X.-G., Zheng Y.-Q. Progress of the discovery, application, and control technologies of chemical pesticides in China. *Journal of Integrative Agriculture*, 2019, 18(4): 840-853 (doi: 10.1016/S2095-3119(18)61929-X).
16. Anuchina A.V. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*, 2019, 1: 1 (in Russ.).
17. Wotejko E., Jabłońska-Trypuć A., Wydro U., Butarewicz A., Łozowicka B. Soil biological activity as an indicator of soil pollution with pesticides — a review. *Applied Soil Ecology*, 2020, 147: 103356 (doi: 10.1016/j.apsoil.2019.09.006).
18. Sukhoruchenko G.I. *Zashchita i karantin rasteniy*, 2020, 1: 14-18 (in Russ.).
19. Leong W.-H., Teh S.-Y., Hossain M.M., Nadarajaw T., Zabidi-Hussin Z., Chin S.-Y., Lai K.S., Lim S.-H.E. Application, monitoring and adverse effects in pesticide use: the importance of reinforcement of Good Agricultural Practices (GAPs). *Journal of Environmental Management*, 2020, 260: 109987 (doi: 10.1016/j.jenvman.2019.109987).
20. Chavoshani A., Hashemi M., Mehdi Amin M., Ameta S.C. Chapter 5 — Risks and challenges of pesticides in aquatic environments. In: *Micropollutants and challenges*. A. Chavoshani, M. Hashemi, M.M. Amin, S.C. Ameta (eds.). Elsevier, 2020: 179-213 (doi: 10.1016/B978-0-12-818612-1.00005-2).
21. Agost L., Velázquez G.A. Peri-urban pesticide contamination risk index. *Ecological Indicators*, 2020, 114: 106338 (doi: 10.1016/j.ecolind.2020.106338).
22. Miroshnikova D.I., Kiryushin V.A., Motalova T.V. *Nauka molodykh*, 2018, 6(2): 318-325 (in Russ.).
23. Yu X., Zhang R., Liu H., Zhang Z., Shi X., Sun A., Chen J. Highly-selective complex matrices removal via a modified QuEChERS for determination of triazine herbicide residues and risk assessment in bivalves. *Food Chemistry*, 2021, 347: 129030 (doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129030).
24. Lojo-López M., Andrades J.A., Egea-Corbacho A., Coello M.D., Quiroga J.M. Degradation of simazine by photolysis of hydrogen peroxide Fenton and photo-Fenton under darkness, sunlight and UV light. *Journal of Water Process Engineering*, 2021, 42: 102115 (doi: 10.1016/j.jwpe.2021.102115).
25. *Stranovoy obzor proizvodstva i ispol'zovaniya osobo opasnykh pestitsidov v Rossii* [Country overview

- of the production and use of highly hazardous pesticides in Russia]. Moscow, 2020. Available: [https://ipen.org/sites/default/files/documents/final\\_russia\\_hhp\\_country\\_situation\\_report\\_ru\\_and\\_en\\_14\\_may\\_2020.pdf](https://ipen.org/sites/default/files/documents/final_russia_hhp_country_situation_report_ru_and_en_14_may_2020.pdf). Accessed 09/24/2023 (in Russ.).
26. Gosudarstvennyy katalog pestitsidov i agrokhimikatov po sostoyaniyu na 11 iyulya 2023 g. Available: <https://mcx.gov.ru/ministry/departments/departament-rasteniyevodstva-mekhanizatsii-khimizatsii-i-zashchity-rasteniy/industry-information/info-arkhiv/?ysclid=lpcebzbs3w287727821>. Accessed: 01.08.2023 (in Russ.).
  27. PAN International List of Highly Hazardous Pesticides (PAN List of HHPs). March 2021. Available: [https://pan-international.org/wp-content/uploads/PAN\\_HHP\\_List.pdf](https://pan-international.org/wp-content/uploads/PAN_HHP_List.pdf). Accessed: 11.07.2023.
  28. Tsygankov V.Y. Organochlorine pesticides in marine ecosystems of the Far Eastern Seas of Russia (2000-2017). *Water Research*, 2019, 161: 43-53 (doi: 10.1016/j.watres.2019.05.103).
  29. De O. Gomes H., Menezes J.M.C., da Costa J.G.M., Coutinho H.D.M., Teixeira R.N.P., do Nascimento R.F. A socio-environmental perspective on pesticide use and food production. *Eco-toxicology and Environmental Safety*, 2020, 197: 110627 (doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110627).
  30. Tuzimski T. Herbicides and pesticides. In: *Encyclopedia of Analytical Science*. P. Worsfold, C. Poole, A. Townshend, M. Miry (eds). Academic Press, 2019: 391-398 (doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.14395-1).
  31. Rathi B.S., Kumar P.S., Vo D.-V.N. Critical review on hazardous pollutants in water environment: Occurrence, monitoring, fate, removal technologies and risk assessment. *Science of The Total Environment*, 2021, 797: 149134 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.149134).
  32. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2019. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332193/9789240005662-eng.pdf?ua=1>. Accessed: 07/11/2023.
  33. MR 1.2.0235-21. *Gigienicheskaya klassifikatsiya pestitsidov i agrokhimikatov po stepeni opasnosti*. Available: <https://base.garant.ru/407586426/?ysclid=lpcebrd2q7m329935195>. Accessed: 24.09.2023 (in Russ.).
  34. Danilova A.A. *Agrokhiimiya*, 2021, 6: 49-56 (in Russ.).
  35. Kalyabina V.P., Esimbekova E.N., Kopylova K.V., Kratasyuk V.A. Pesticides: formulants, distribution pathways and effects on human health — a review. *Toxicology Reports*, 2021, 8: 1179-1192 (doi: 10.1016/j.toxrep.2021.06.004).
  36. Chmiel T., Mieszowska A., Kempnińska-Kupczyk D., Kot-Wasik A., Namieśnik J., Mazerska Z. The impact of lipophilicity on environmental processes, drug delivery and bioavailability of food components. *Microchemical Journal*, 2019, 146: 393-406 (doi: 10.1016/j.microc.2019.01.030).
  37. Beiras R. Chapter 12 — Biotransformation. In: *Marine pollution*. R. Beiras (ed.). Elsevier, 2018: 205-214 (doi: 10.1016/B978-0-12-813736-9.00012-X).
  38. Kim S.-K., Kang C.-K. Temporal and spatial variations in hydrophobicity dependence of field-derived metrics to assess the biomagnification potential of hydrophobic organochlorine compounds. *Science of The Total Environment*, 2019, 690: 300-312 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.06.221).
  39. Olisah C., Rubidge G., Human L.R.D., Adams J.B. A translocation analysis of organophosphate pesticides between surface water, sediments and tissues of common reed *Phragmites australis*. *Chemosphere*, 2021, 284: 131380 (doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131380).
  40. Rygalov A.S. *Vremya otkrytiy*, 2019, 5(5): 24-32 (in Russ.).
  41. Mallyabaeva M.I., Tyumkina T.V., Zaynutdinova E.M., Balakireva S.V., Kudryavtseva I.Yu., Sa-farov A.Kh. *Problemy sbora, podgotovki i transporta nefii i nefteproduktov*, 2021, 2(130): 93-104 (in Russ.).
  42. Arisekar U., Shakila R.J., Jeyasekaran G., Shalini R., Kumar P., Malani A.H., Rani V. Accumulation of organochlorine and pyrethroid pesticide residues in fish, water, and sediments in the Thamirabarani river system of southern peninsular India. *Environmental Nanotechnology. Monitoring & Management*, 2019, 11: 100194 (doi: 10.1016/j.enmm.2018.11.003).
  43. Hansch C., Leo A., Hoekman D. *Exploring QSAR — hydrophobic, electronic, and steric constants*. American Chemical Society, Washington, DC: 1995.
  44. Dorozhkin V.I. *Rossiyskiy zhurnal Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii*, 2021, 3(39): 244-248 (in Russ.).
  45. Huang Y., Zhang W., Pang S., Chen J., Bhatt P., Mishra S., Chen S. Insights into the microbial degradation and catalytic mechanisms of chlorpyrifos. *Environmental Research*, 2021, 194: 110660 (doi: 10.1016/j.envres.2020.110660).
  46. Aseperi A.K., Busquets R., Cheung P.C.W., Hooda P.S., Barker J. Fate of neonicotinoids in the environment: why bees are threatened. In: *The handbook of environmental chemistry*. A. Núñez-Delgado, M. Arias-Estévez (eds.). Springer, Berlin, 2022 (doi: 10.1007/978\_2022\_853).
  47. Azpiazu C., Bosch J., Bortolotti L., Medrzycki P., Teper D., Molowny-Horas R., Sgolastra F. Toxicity of the insecticide sulfoxaflor alone and in combination with the fungicide fluxapyroxad in three bee species. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 6821 (doi: 10.1038/s41598-021-86036-1).
  48. Fent K., Haltiner T., Kunz P., Christen V. Insecticides cause transcriptional alterations of endocrine related genes in the brain of honey bee foragers. *Chemosphere*, 2020, 260: 127542 (doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127542).
  49. Burlaka S.D., Muzychenko G.F. *Elektronnyy setevoy politematicheskii zhurnal «Nauchnye trudy*

- KubGTU»*, 2019, 7: 283-287 (in Russ.).
50. Hintze S., Hannalla Y.S.B., Guinchard S., Hunkeler D., Glauser G. Determination of chlorothalonil metabolites in soil and water samples. *Journal of Chromatography A*, 2021, 1655: 462507 (doi: 10.1016/j.chroma.2021.462507).
  51. Gobas F.A.P.C., Lai H.-F., Mackay D., Padilla L.E., Goetz A., Jackson S.H. AGRO-2014: A time dependent model for assessing the fate and food-web bioaccumulation of organic pesticides in farm ponds: model testing and performance analysis. *Science of The Total Environment*, 2018, 639: 1324-1333 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.05.115).
  52. Tan H., Li Q., Zhang H., Wu C., Zhao S., Deng X., Li Y. Pesticide residues in agricultural topsoil from the Hainan tropical riverside basin: determination, distribution, and relationships with planting patterns and surface water. *Science of The Total Environment*, 2020, 722: 137856 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.137856).
  53. Vieira C.E.D., Costa P.G., Caldas S.S., Tesser M.E., Risso W.E., Escarrone A.L.V., Primel E.G., Bianchini A., dos Reis Martinez C.B. An integrated approach in subtropical agro-ecosystems: Active biomonitoring, environmental contaminants, bioaccumulation, and multiple biomarkers in fish. *Science of The Total Environment*, 2019, 666: 508-524 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.02.209).
  54. Rossi A.S., Fantyn N., Michlig M.P., Repetti M.R., Cazenave J. Fish inhabiting rice fields: Bioaccumulation, oxidative stress and neurotoxic effects after pesticides application. *Ecological Indicators*, 2020, 113: 106186 (doi: 10.1016/j.ecolind.2020.106186).
  55. Robertus Yu.V., Puzanov A.V., Kulikova-Khlebnikova E.N., Lyubimov R.V. *Agrokhimiya*, 2017, 3: 38-47 (in Russ.).
  56. Barghi M., Jin X., Lee S., Jeong Y., Yu J.-P., Paek W.-K., Moon H.-B. Accumulation and exposure assessment of persistent chlorinated and fluorinated contaminants in Korean birds. *Science of The Total Environment*, 2018, 645: 220-228 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.040).
  57. Volschenk C.M., Gerber R., Mkhonto M.T., Ikenaka Y., Yohannes Y.B., Nakayama S., Ishizuka M., van Vuren J.H.J., Wepener V., Smit N.J. Bioaccumulation of persistent organic pollutants and their trophic transfer through the food web: Human health risks to the rural communities reliant on fish from South Africa's largest floodplain. *Science of The Total Environment*, 2019, 685: 1116-1126 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.06.144).
  58. Zhang Z., Pei N., Sun Y., Li J., Li X., Yu S., Xu X., Hu Y., Mai B. Halogenated organic pollutants in sediments and organisms from mangrove wetlands of the Jiulong River Estuary, South China. *Environmental Research*, 2019, 171: 145-152 (doi: 10.1016/j.envres.2019.01.028).
  59. Zhu C., Sun Y., Li D., Zheng X., Peng X., Zhu T., Mo L., Luo X., Xu X., Mai B. Evidence for complex sources of persistent halogenated compounds in birds from the south China sea. *Environmental Research*, 2020, 185: 109462 (doi: 10.1016/j.envres.2020.109462).
  60. Govaerts A., Verhaert V., Covaci A., Jaspers V.L.B., Berg O.K., Addo-Bediako A., Jooste A., Bervoets L. Distribution and bioaccumulation of POPs and mercury in the Ga-Selati River (South Africa) and the rivers Gudbrandsdalslegen and Rena (Norway). *Environment International*, 2018, 121(Part 2): 1319-1330 (doi: 10.1016/j.envint.2018.10.058).
  61. Ferré D.M., Jotalan P.J., Lentini V., Ludueña H.R., Romano R.R., Gorla N.B.M. Biomonitoring of the hematological, biochemical and genotoxic effects of the mixture cypermethrin plus chlorpyrifos applications in bovines. *Science of the Total Environment*, 2020, 726: 138058 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138058).
  62. Ferré D.M., Ludueña H.R., Romano R.R., Gorla N.B.M. Evaluation of the genotoxic potential of cypermethrin, chlorpyrifos and their subsequent mixture, on cultured bovine lymphocytes. *Chemosphere*, 2020, 243: 125341 (doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125341).
  63. Wang L., Wang L., Shi X., Xu S. Chlorpyrifos induces the apoptosis and necroptosis of L8824 cells through the ROS/PTEN/PI3K/AKT axis. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, 398: 122905 (doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.122905).
  64. Almami I.S., Aldubayan M.A., Felemban S.G., Alyamani N., Howden R., Robinson A., Pearson T.D.Z., Boocock D., Algarni A.S., Garner A.C., Griffin M., Bonner P.L.R., Hargreaves A.J. Neurite outgrowth inhibitory levels of organophosphates induce tissue transglutaminase activity in differentiating N2a cells: evidence for covalent adduct formation. *Archives of Toxicology*, 2020, 94: 3861-3875 (doi: 10.1007/s00204-020-02852-w).
  65. Fu L., Lu X., Tan J., Zhang H., Zhang Y., Wang S., Chen J. Bioaccumulation and human health risks of OCPs and PCBs in freshwater products of Northeast China. *Environmental Pollution*, 2018, 242(Part B): 1527-1534 (doi: 10.1016/j.envpol.2018.08.046).
  66. Pang G.-F., Fan C.-L., Chang Q.-Y., Yang F., Cao Y.-Zh. A GC-MS, GC-MS/MS and LC-MS/MS study of the degradation profiles of pesticide residues in green tea. In: *Analysis of pesticide in tea* /G.-F. Pang, C.-L. Fan, Q.-Y. Chang, F. Yang, Y.-Zh. Cao (eds.). Elsevier, 2018: 849-858 (doi: 10.1016/B978-0-12-812727-8.00013-4).
  67. De Paepe E., Wauters J., Van Der Borgh M., Claes J., Huysman S., Croubels S., Vanhaecke L. Ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap high-resolution mass spectrometry for multi-residue screening of pesticides, (veterinary) drugs and mycotoxins in edible insects. *Food Chemistry*, 2019, 293: 187-196 (doi: 10.1016/j.foodchem.2019.04.082).
  68. Hasan G.M.M.A., Das A.K., Satter M.A. Multi residue analysis of organochlorine pesticides in

- fish, milk, egg and their feed by GC-MS/MS and their impact assessment on consumers health in Bangladesh. *NFS Journal*, 2022, 27: 28-35 (doi: 10.1016/j.nfs.2022.03.003).
69. Lavrukhnina O.I., Amelin V.G., Kish L.K., Tret'yakov A.V., Lavrukhnin D.K. *Khimicheskaya bezopasnost'*, 2022, 6(2): 81-116 (doi: 10.25514/CHS.2022.2.23006) (in Russ.).
  70. Istomin A.V., Eliseev Yu.Yu., Eliseeva Yu.V. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO*, 2014, 2(251): 18-2 (in Russ.).
  71. Zaytseva N.V., Khotimchenko S.A., Shur P.Z., Suvorov D.V., Zelenkin S.E., Bessonov V.V. *Voprosy pitaniya*, 2023, 92(1): 26-35 (doi: 10.33029/0042-8833-2023-92-1-26-35) (in Russ.).
  72. Danek M., Plonka J., Barchanska H. Metabolic profiles and non-targeted LC-MS/MS approach as a complementary tool to targeted analysis in assessment of plant exposure to pesticides. *Food Chemistry*, 2021, 356: 129680 (doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129680).
  73. *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv dlya veterinarnogo primeneniya* [State register of medicines for veterinary use]. Available: [https://galen.vetr.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f\\_chemicalName=amitraz](https://galen.vetr.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f_chemicalName=amitraz). Accessed: 03/16/2023 (in Russ.).
  74. Kast C., Sieber T., Droz B., Peduzzi D., Fontana-Mauron C., Kilchenmann V. Amitraz-Abbauprodukte in Honig und Wachs. *Schweizerische Bienen-Zeitung*, 2021, 11: 16-19.
  75. *ILO International Chemical Safety Cards (ICSC). ICSC number 1562*. Available: [https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=en&p\\_card\\_id=1562&p\\_version=2](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&p_card_id=1562&p_version=2). Accessed: 02/28/2023.
  76. Watanabe E. Review of sample preparation methods for chromatographic analysis of neonicotinoids in agricultural and environmental matrices: from classical to state-of-the-art methods. *Journal of Chromatography A*, 2021, 1643: 462042 (doi: 10.1016/j.chroma.2021.462042).
  77. Casida J.E. Neonicotinoid metabolism: compounds, substituents, pathways, enzymes, organisms, and relevance. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(7): 2923-2931 (doi: 10.1021/jf102438c).
  78. Rajski Ł., Petromelidou S., Díaz-Galiano F.J., Ferrer C., Fernández-Alba A.R. Improving the simultaneous target and non-target analysis LC-amenable pesticide residues using high speed Orbitrap mass spectrometry with combined multiple acquisition modes. *Talanta*, 2021, 228: 122241 (doi: 10.1016/j.talanta.2021.122241).
  79. Sun F., Tan H., Li Y., De Boevre M., Zhang H., Zhou J., Li Y., Yang S. An integrated data-dependent and data-independent acquisition method for hazardous compounds screening in foods using a single UHPLC-Q-Orbitrap run. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 401: 123266 (doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.123266).
  80. Gómez-Pérez M.L., Romero-González R., Vidal J.L.M., Frenich A.G. Identification of transformation products of pesticides and veterinary drugs in food and related matrices: Use of retrospective analysis. *Journal of Chromatography A*, 2015, 1389: 133-138 (doi: 10.1016/j.chroma.2015.02.052).
  81. Prata R., López-Ruiz R., Petrarca M.H., Godoy H.T., Frenich A.G., Romero-González R. Targeted and non-targeted analysis of pesticides and aflatoxins in baby foods by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap mass spectrometry. *Food Control*, 2022, 139: 109072 (doi: 10.1016/j.foodcont.2022.109072).
  82. Hrynko I., Kaczyński P., Łozowicka B. A global study of pesticides in bees: QuEChERS as a sample preparation methodology for their analysis — critical review and perspective. *Science of The Total Environment*, 2021, 792: 148385 (doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148385).
  83. Roik B.O., Ermilov I.V. *Aktual'nye voprosy veterinarnoy biologii*, 2019, 3(43): 69-78 (in Russ.).
  84. Hidalgo-Ruiz J.L., Romero-González R., Vidal J.L.M., Frenich A.G. Monitoring of polar pesticides and contaminants in edible oils and nuts by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 2021, 343: 128495 (doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128495).
  85. Grigor'ev V.Yu., Raevskaya O.E., Yarkov A.V., Raevskiy O.A. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2018, 1(3): e00019 (doi: 10.18097/BMCRM00019) (in Russ.).
  86. Chandrasekaran B., Abed S.N., Al-Attraqchi O., Kuche K., Tekade R.K. Computer-aided prediction of pharmacokinetic (ADMET) properties. In: *Advances in pharmaceutical product development and research, dosage form design parameters* /R.K. Tekade (ed.). Academic Press, 2018: 731-755 (doi: 10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X).
  87. Sidorov P., Viira B., Davioud-Charvet E., Maran U., Marcou G., Horvath D., Varnek A. QSAR modeling and chemical space analysis of antimalarial compounds. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2017, 31(5): 441-451 (doi: 10.1007/s10822-017-0019-4).
  88. Rashid M. Design, synthesis and ADMET prediction of bis-benzimidazole as anticancer agent. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 96: 103576 (doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103576).
  89. Speck-Planche A. Multi-scale QSAR approach for simultaneous modeling of ecotoxic effects of pesticides. In: *Ecotoxicological QSARs. Methods in pharmacology and toxicology*. K. Roy (ed.). Humana, New York, 2020: 639-660 (doi: 10.1007/978-1-0716-0150-1\_26).
  90. Ilyushina N.A. *Ekologicheskaya genetika*, 2019, 17(2): 101-112 (in Russ.).
  91. Kolumbin O.G. *Vestnik Pridnestrovskogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie i khimicheskie nauki*, 2020, 2(65): 143-149 (in Russ.).
  92. Fedorov L.A. Yablokov A.V. *Pestitsidy — toksicheskiy udar po biosfere i cheloveku* [Pesticides are a toxic blow to the biosphere and humans]. Moscow, 1999 (in Russ.).

93. Henderson A.M., Gervais J.A., Luukinen B., Buhl K., Stone D., Strid A., Cross A., Jenkins J. *Glyphosate technical fact sheet*. National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services, 2010. Available: <http://npic.orst.edu/factsheets/archive/glyphotech.html>. Accessed: 08/11/2022.
94. Ochoa V., Maestroni B. Pesticides in water, soil, and sediments. In: *Integrated analytical approaches for pesticide management*. B. Maestroni, A. Cannavan (eds.). Academic Press, 2018.
95. Bhatt P., Pathak V.M., Joshi S., Bisht T.S., Singh K., Chandra D. Chapter 12 — Major metabolites after degradation of xenobiotics and enzymes involved in these pathways. In: *Smart bioremediation technologies*. P. Bhatt (eds.). Academic Press, 2019: 205-215 (doi: 10.1016/B978-0-12-818307-6.00012-3).
96. Sharipov D.A., Chetverikov S.P. *Ekobiotekh*, 2021, 4(1): 60-67 (in Russ.).