

© СИНИЦКАЯ Т.А., ПОРОШИН М.А., 2026

Читать
онлайн
Read
online

Синицкая Т.А., Порошин М.А.

Токсиколого-гигиеническая характеристика веществ группы хлорацетанилидов (обзор литературы)

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

РЕЗЮМЕ

Группа хлорацетанилидов (хлорацетамидов) представлена веществами, широко применяемыми в качестве гербицидов во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации. В эту группу входят такие вещества, как алахлор, ацетохлор, бутахлор, диметенамид, метазлахлор, метолахлор, пропизохлор. Российские и зарубежные авторы сходятся во мнении об эффективности веществ данной группы против однодольных злаковых и некоторых двудольных сорных растений. Несмотря на высокую эффективность, применение изучаемых веществ в связи с их токсичностью повышает риск их неблагоприятного влияния на здоровье работающих и населения.

Поиск токсикологических сведений, в том числе об отдалённых и специфических эффектах, проведён по данным литературы, заключительным отчётам Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA), а также доступным информационным ресурсам и базам (Codex Alimentarius, FAO/WHO, Extoxnet, Scopus, Web of Science, MedLine, Springer Nature Link, CyberLeninka, PubMed, eLIBRARY).

Установлено, что токсичность веществ группы хлорацетанилидов различна, но все они обладают отдалёнными эффектами, метаболизируются в организме млекопитающих и объектах окружающей среды до более токсичных метаболитов, в том числе усиливающих повреждающее действие родительских соединений. При этом родительские соединения и их метаболиты токсичны для экосистем, гидробионтов, птиц, медоносных пчёл, червей, диких млекопитающих, устойчивы в почве и обладают подвижностью в грунтовых водах (модель FOCUS).

В доступной литературе отсутствует информация о токсическом действии веществ изучаемой группы при хроническом ингаляционном поступлении, что представляет научный интерес и аргументирует проведение соответствующих экспериментальных работ.

Ключевые слова: обзор токсичности хлорацетанилидов; отдалённые эффекты; специфические эффекты; эндокринные разрушители; гербициды; рацемические смеси; энантиомеры; пропизохлор

Для цитирования: Синицкая Т.А., Порошин М.А. Токсиколого-гигиеническая характеристика веществ группы хлорацетанилидов (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2026; 105(4): 456–463. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-4-456-463> <https://elibrary.ru/ziygku>

Для корреспонденции: Порошин Михаил Андреевич, e-mail: mikhail_poroshin@bk.ru

Вклад авторов: Синицкая Т.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Порошин М.А. — сбор материала и написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 14.07.2025 / Поступила после доработки: 20.11.2025 / Принята к печати: 24.03.2026 / Опубликовано: 18.05.2026

Tatyana A. Sinitskaya, Mikhail A. Poroshin

Toxicological and hygienic characteristics of substances of the chloroacetanilide group (literature review)

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation

ABSTRACT

The group of chloroacetanilides (chloroacetamides) comprises compounds widely used as herbicides in many countries around the world, including the Russian Federation. This group includes substances such as alachlor, acetochlor, butachlor, dimethenamid, metazachlor, metolachlor, and propisochlor. Currently, both Russian and international researchers agree on the effectiveness of these compounds against monocotyledonous grasses and certain dicotyledonous weed species. Despite their high efficacy, the use of the studied compounds, due to their toxicity, increases the risk of adverse effects on the health of workers and the general population.

The search for toxicological data, including information on delayed and specific effects, was conducted using existing literature, final reports of the European Food Safety Authority (hereinafter — EFSA), and accessible informational resources and databases (Codex Alimentarius, FAO/WHO, Extoxnet, Scopus, Web of Science, MedLine, Springer Nature Link, CyberLeninka, PubMed, Elibrary).

The toxicity of chloroacetanilide group compounds has been established to vary. These substances are characterized by delayed effects and are metabolized in the bodies of mammals and in environmental objects to more toxic metabolites, some of which enhance the damaging effects of the parent compounds. Both the parent compounds and their metabolites are toxic to ecosystems, aquatic organisms, birds, honeybees, earthworms, and wild mammals. They are persistent in soil and exhibit mobility in groundwater (FOCUS model).

It should be noted that the existing literature lacks information regarding the toxic effects of the studied group of compounds under conditions of chronic inhalation exposure. This gap constitutes scientific interest and substantiates the need for corresponding experimental studies.

Keywords: review of toxicity of chloroacetanilides; delayed effects; specific effects; endocrine disruptors; herbicides; racemic mixtures; enantiomers; propisochlor

For citation: Sinitskaya T.A., Poroshin M.A. Toxicological and hygienic characteristics of substances of the chloroacetanilide group (literature review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(4): 456–463. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-4-456-463> <https://elibrary.ru/ziygku> (In Russ.)

For correspondence: Mikhail A. Poroshin, e-mail: poroshin.ma@fncg.ru

Contribution: Sinitskaya T.A. — the concept and design of the study, editing; Poroshin M.A. — processing of material, writing text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: July 14, 2025 / Revised: November 20, 2025 / Accepted: March 24, 2026 / Published: May 18, 2026

Введение

Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, население планеты к 2037 г. составит 9 млрд человек. Очевидно, что для удовлетворения потребности населения в продуктах питания требуется интенсификация их производства агропромышленным комплексом (АПК), что ведёт к расширению использования и производства химических средств защиты растений (ХСЗР) — пестицидов. Термин «пестициды» определён Федеральным законом № 109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами», в котором указано, что это вещества или смесь веществ, в том числе используемые в качестве регуляторов роста растений, феромонов, дефолиантов, десикантов и фумигантов, и препараты химического или биологического происхождения, предназначенные для борьбы с вредными организмами¹.

Многие отечественные и зарубежные исследования описывают эффективность использования пестицидов [1]: они помогают предотвратить потенциальные потери урожая, связанные с насекомыми-вредителями, сорными растениями, грибковыми поражениями и заболеваниями культур, что способствует получению устойчивых урожаев сельскохозяйственных культур и повышению качества продукции.

Наиболее используемыми в мире группами ХСЗР являются гербициды, фунгициды и инсектициды (45; 28 и 27% в структуре мирового рынка ХСЗР соответственно) [2, 3]. В Российской Федерации наибольший процент зарегистрированных препаратов — гербициды (60% согласно Государственному каталогу по состоянию на 02.12.2024 г.)². Их использование во многом облегчает ручную уборку сорных растений, а чаще заменяет её, что позволяет повысить урожайность культур. Замена ручного труда гербицидами при уборке сорных растений стала выходом для аграриев во время пандемии COVID-19 [4].

Среди гербицидов по времени внесения выделяют предпосевные, дождевые и послевосходовые. Хорошую биологическую эффективность показали дождевые гербициды на основе производных хлорацетанилидов [5–7]. Кроме того, в настоящее время на территории Российской Федерации активно используются, производятся и планируются к производству препараты на основе некоторых производных хлорацетанилидов. Их используют на основных сельскохозяйственных культурах против однолетних злаковых и некоторых двудольных сорных растений.

Важно, что применение пестицидов может нанести серьёзный вред здоровью работающих и населения, а также объектам окружающей среды³. Поэтому использование и производство химических средств защиты растений в сельском хозяйстве возможно лишь после всестороннего токсиколого-гигиенического изучения и гигиенической регламентации, а также оценки рисков воздействия на здоровье работающих и населения.

Для разработки, актуализации гигиенических нормативов и расчёта рисков воздействия ксенобиотиков на работающих и население требуются данные о токсичности при всех путях поступления в острых, подострых, субхронических и хронических экспериментах с обязательным изучением отдалённых эффектов.

Настоящий обзор подготовлен с целью изучения токсических свойств веществ группы хлорацетанилидов, выявления

пробелов в материалах открытой печати и обоснования необходимости дополнительных экспериментальных исследований.

Токсикологическую оценку, в том числе анализ отдалённых и специфических эффектов, провели на основе данных научной литературы международных и национальных информационных ресурсов (Codex Alimentarius, FAO/WHO, Extolnet, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, Springer Nature Link), а также заключительных отчётов Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA).

Хлорацетанилиды

Известно, что хлорацетанилиды (хлорацетамиды) являются рацемической смесью R- и S-энантиомеров. При этом, по разным оценкам, примерно 30% зарегистрированных в настоящее время активных ингредиентов продаются в виде рацемических смесей энантиомеров пестицидов [8–10]. Кроме того, с 2015 г. наблюдается значительный рост производства хиральных пестицидов, и эта тенденция, вероятно, сохранится [11].

Наличие двух энантиомеров определяет биологическую эффективность, но одновременно может приводить к неблагоприятным эффектам для нецелевых организмов [12], поскольку в большинстве случаев только один из энантиомеров (чаще всего наибольшей эффективностью обладает S-энантиомер) хирального пестицида отвечает за активность против целевого вредителя. Причина состоит в том, что молекулярная мишень пестицида — фермент или биологический рецептор, активные центры которых также являются хиральными [4, 12]. Однако в хиральных средах, как физических (плоскополяризованный свет), так и химических (растворители, реагенты или катализаторы), поведение рацематов будет различным [10, 13], что может стать одной из причин некоторых различий в токсическом действии хлорацетанилидов.

По классификации механизмов действия веществ с гербицидной активностью HRAC (Herbicide Resistance Action Committee) [14] и WSSA (Weed Science Society of America) [15] вещества химического класса, обозначенного как α -хлорацетамиды (α -chloroacetamides), относятся к группе 15 (до 2020 г. по HRAC — группа K3), объединяющей ингибиторы синтеза жирных кислот с очень длинной цепью (Inhibition of very long-chain fatty acid synthesis). Общий механизм действия веществ данной группы заключается в ингибировании фермента — инициатора конденсации в системе элонгазы, что предотвращает образование очень длинноцепочечных жирных кислот [16]. Кроме того, их производные могут блокировать синтез других белков и ферментов, подавляя деление и развитие клеток [17].

В данную группу входят такие действующие вещества, как алахлор, ацетохлор, бутахлор, диметенамид, метахлор, метолахлор, пропизохлор. При этом, по данным Международной сети по борьбе с пестицидами (PAN) [18], на момент подготовки статьи алахлор запрещён к использованию в 117 странах, ацетохлор — в 51 стране, бутахлор — в 39 странах, а метолахлор — в 31 стране. Эти и некоторые другие действующие вещества группы хлорацетанилидов не были включены в странах ЕС в Annex № 1 Директивы 91/414/ЕЕС из-за наличия доказательств генотоксичности и канцерогенности (алахлор, ацетохлор), воздействия родительских соединений и их метаболитов на водную биоту (ацетохлор, диметенамид-рац, метолахлор-рац, С-метолахлор, пропизохлор) и высокой подвижности метаболитов в модели FOCUS (пропизохлор).

В Российской Федерации в Государственном каталоге пестицидов и агрохимикатов⁴ зарегистрированы препараты на основе следующих веществ изучаемой группы:

¹ Федеральный закон от 19 июля 1997 г. № 109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами». Онлайн-доступ: <https://base.garant.ru/11900732> (дата обращения: 09.06.2025 г.).

² «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов», разрешённых к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 02.12.2024 г. Онлайн-доступ: <https://mcx.gov.ru/ministry/departments/departament-rastenievodstva-mekhanizatsii-khimizatsii-i-zashchity-rasteniy/industry-information/info-dep-rast-gos-ysl-agrohim-arh-2024-god/> (дата обращения: 10.12.2024 г.).

³ В.Н. Ракитский и др. *Токсиколого-гигиеническая характеристика пестицидов и первая помощь при отравлении: справочник. Под ред. акад. В.Н. Ракитского. Выпуск 3.* М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и Ко»; 2020. 728 с.

⁴ Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 02.12.2024 г. Онлайн-доступ: <https://mcx.gov.ru/ministry/departments/departament-rastenievodstva-mekhanizatsii-i-zashchity-rasteniy/industry-information/info-dep-rast-gos-ysl-agrohim-arh-2024-god/> (дата обращения: 10.12.2024 г.).

диметенамид-П, метазахлор, С-метолахлор и пропизохлор. В настоящий обзор включены наиболее используемые в мире соединения, разрешённые к применению на территории Российской Федерации, за исключением ацетохлора. Данное соединение включено в обзор, так как представляет интерес его токсикологический профиль. Оно было разрешено к применению во многих странах мира (в том числе и в России) до получения релевантных доказательств канцерогенности родительского соединения и наличия ко-метаболита.

В результате прицельного поиска литературы была найдена работа исследователей [16] сельскохозяйственного университета Чаудхари Чаран Сингх Харьяна (Индия) в журнале *Environmental Chemistry Letters*. Авторы опубликовали сеть совместного использования ключевых слов, показывающую термины, связанные с токсичностью хлорацетанилидов, диметенамида-рац, имидазолинонов и сульфонилмочевин для различных таксонов (см. **рисунок** на вклейке).

Необходимо отметить наличие связи между названиями действующих веществ группы хлорацетанилидов и терминами «генотоксичность», «эмбриотоксичность», «канцерогенность», «эндокринный разрушитель», а также терминами, связанными с токсичностью для водной и почвенной биоты. При целенаправленном научном поиске материалов были найдены работы, описывающие указанные выше и другие отдалённые эффекты веществ группы хлорацетанилидов [19–26].

Токсичность хлорацетанилидов

Токсичность соединений изучаемой группы различается [27–33] по показателям острой токсичности и уровням, не оказывающим нежелательный эффект (NOEL⁵) в хронических экспериментах. При этом токсичность рацемических смесей и энантиомеров одинакова, за исключением отдалённых эффектов.

Острая и хроническая токсичность, раздражающее и сенсибилизирующее действие

Наибольшей острой пероральной и хронической токсичностью обладает диметенамид (ЛД₅₀ перорально 379–466 мг/кг массы тела (м.т.)), наименьшей – пропизохлор (ЛД₅₀ перорально 2290–3765 мг/кг м.т.; NOEL крысы (2 года) = 20 мг/кг м.т.; NOEL мыши (18 мес) = 20 мг/кг м.т.; NOEL собаки (1 год) = 5 мг/кг м.т.). При этом все соединения, вошедшие в обзор, обладают сенсибилизирующим потенциалом от слабого до умеренного (классы 3А–3В) в соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов по степени опасности⁶ (далее – Гигиеническая классификация). Органами-мишенями являются печень и почки (табл. 1).

Отдалённые эффекты

Отдалённые и специфические эффекты веществ изучаемой группы различны (табл. 2). Так, при изучении мутагенных свойств ацетохлора учёные обнаружили повреждение хромосом на уровне доз, вызывающих цитотоксический эффект на культуре лимфоцитов периферической крови. При этом ацетохлор индуцировал повреждения ДНК в гепатоцитах при воздействии больших доз [34, 35]. Исследование мутагенной активности других хлорацетанилидов на стандартных генетических объектах в батареях тестов для учёта генных и хромосомных мутаций в опытах *in vivo* и *in vitro* показало отрицательные результаты. Это позволяет оценить другие вещества как не обладающие генотоксическими свойствами.

⁵ NOAEL (*англ.* no observed adverse effect level) — доза вещества, не вызывающая видимых нежелательных эффектов.

⁶ Методические рекомендации МР 1.2.0235–21 «Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 15 февраля 2021 г.). Онлайн-доступ: <https://base.garant.ru/407586426> (дата обращения: 21.05.2025 г.).

Канцерогенный потенциал

Канцерогенный потенциал веществ изучаемой группы вызывает опасения в связи с наличием работ [36], описывающих канцерогенный эффект алахлора, ацетохлора, метазахлора, метолахлора и пропизохлора. При этом в заключительных отчётах EFSA [31–35] имеется информация об образовании аденом и карцином желудка, бедренной кости, эпителия носа, мочевого пузыря, печени, лёгких, молочных желёз и щитовидной железы в хронических экспериментах при воздействии не только родительских соединений, но и их метаболитов.

При пероральном введении ацетохлора (47,5 мг/кг м.т.) крысам отмечали аденомы в эпителии носа, опухоли желудка и бедренной кости. У мышей обнаруживали аденомы и карциномы лёгких и гистиоцитарную саркому матки. Предположительно, ацетохлор вызывает повышенную конъюгацию печёночных ферментов, что приводит к компенсаторному повышению уровня тиреотропного гормона и формированию опухолей щитовидной железы. Описано повышение уровня тироксина у фермеров при работе с гербицидами, содержащими ацетохлор [37]. Изучение механизма появления назальных аденом позволило установить, что их возникновение не связано с генотоксическим механизмом (опухоли не метастазировали, не вызывали повреждения ДНК в назальных клетках крыс), а вызвано метаболической активацией пути, где основную роль играет сульфоксидный метаболит, активно аккумулированный в обонятельном эпителии крыс и усиливающий канцерогенное действие родительского соединения.

Также при воздействии метазахлора и пропизохлора обнаруживали опухоли щитовидной железы. При воздействии высоких доз метазахлора (578 мг/кг м.т.) отмечали увеличение частоты возникновения опухолей переходных клеток мочевого пузыря у мышей и аденом печени у крыс, однако эксперты EFSA не признали эти доказательства достаточными. Изучение канцерогенного потенциала пропизохлора у крыс обоего пола показало увеличение частоты доброкачественных опухолей фолликулярных клеток щитовидной железы, увеличение случаев лево- и правосторонних нефропатий, гиперплазии эндометрия и минерализации слизистой оболочки желудка. У самцов возникали единичные опухоли печени, у самок – фиброаденомы молочной железы. Влияние изучаемых веществ на щитовидную железу, молочные железы и репродуктивные органы представляется интересным для изучения воздействия на эндокринную систему в целом.

Имеются доказательства, позволяющие классифицировать некоторые соединения как *эндокринный разрушитель*. Так, ацетохлор относится к классу опасности 1В в соответствии с МР 1.2.0313–22⁷ (далее – перечень) по влиянию на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (ГГГ). С-метолахлор включён в перечень по изменению уровней тестостерона, эстрадиола, ФС гормонов и наличию доказательств ускорения полового созревания потомства. Пропизохлор в перечень не включён, но в зарубежной литературе удалось найти работу, описывающую его влияние на выработку кортизола и ингибирование глюкокортикоидных рецепторов в экспериментах *in vitro* [38].

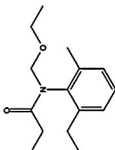
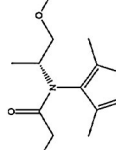
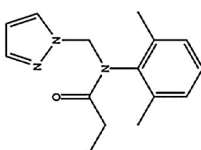
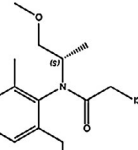
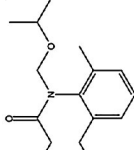
Тератогенность и эмбриотоксичность

Тератогенность и эмбриотоксичность хлорацетанилидов хорошо изучены. Доказательства тератогенности обнаруживали при воздействии диметенамида и пропизохлора. Так, наблюдалось увеличение среднего процента ранних резорбций и расщепление грудных позвонков в результате тератогенного эффекта диметенамида-рац и п-энантиомера. При этом диметенамид-П оказывал токсическое действие на организм матери (на основании снижения массы тела)

⁷ МР 1.2.0313–22. Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей. Онлайн-доступ: https://gphv.ru/files/MR1_2_0313-22.pdf (дата обращения: 19.05.2025 г.).

Таблица 1 / Table 1

Токсичность хлорацетанилидов
Toxicity of chloroacetanilides

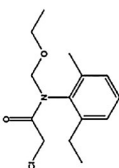
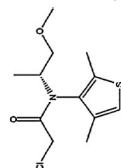
Вещество Substance		Токсикометрические показатели острой токсичности Toxicometric indices of acute toxicity				Раздражающее действие (РД) Irritating action (IA)		Сенсибилизирующее действие Sensitizing effect		Характеристика хронического эксперимента Characteristics of a chronic experiment		
наименование name	структурная формула structural formula	ЛД ₅₀ , мг/кг м.т. (класс опасности*) LD ₅₀ , mg/kg of body weight (hazard class*)		ЛК ₅₀ ингаляционно, мг/м³ (класс опасности*) LC ₅₀ inhalation, mg/m³ (hazard class*)	степень выраженности РД degree of severity IA	на кожу и глаза to skin and eyes	класс опасности* Hazard class*	степень выраженности кожной сенсибилизации severity of skin sensitization	класс опасности* Hazard class*	животное (возраст) animal (age)	NOEL**, мг/кг м.т. mg/kg of body weight	орган-мишень target organ
		перорально oral	дермально dermal									
Ацетохлор Acetochlor		1929 (4)	> 2000 (4)	3990 (3)	Обладает РД Possesses IA	Глаза Eyes	3В	Умеренная Sensitizing	3А	Крысы (2 года) Rats (2 years) Мыши (18 мес) Mice (18 month) Собаки (1 год) Dogs (1 year)	11 13 2	Печень Liver
Диметенамид Dimethenamid		379–466 (3)	> 2000 (4)	2200 (3)	Слабая Weak	Кожа и глаза Skin and eyes	3В	Умеренная Sensitizing	3А	Крысы (2 года) Rats (2 years) Мыши (94 нед) Mice (94 weeks) Собаки (1 год) Dogs (1 year)	5 3.8 2	Печень Liver
Метазахлор Metazachlor		2150 (4)	> 2000 (4)	> 3450 (3)	Не обладает РД Non-irritant	–	4	Слабая Weak	3В	Крысы (2 года) Rats (2 years) Мыши (18 мес) Mice (18 month) Собаки (1 год) Dogs (1 year)	17.6 38 2	Печень, почки Liver, kidney
Метолахлор Metolachlor		2670 (4)	> 2000 (4)	> 2910 (3)	Не обладает РД Non-irritant	–	4	Слабая Weak	3В	Крысы (2 года) Rats (2 years) Мыши (2 года) Mice (2 years) Собаки (1 год) Dogs (1 year)	15 4.3 9.7	Печень Liver
Пропизохлор Propisochlor		2290–3765 (4)	> 2000 (4)	> 5000 (3)	Не обладает РД Non-irritant	–	4	Умеренная Sensitizing	3А	Крысы (2 года) Rats (2 years) Мыши (18 мес) Mice (18 month) Собаки (1 год) Dogs (1 year)	20 20 5	Печень Liver

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – классы опасности приведены в соответствии с Методическими рекомендациями МР 1.2.0235–21 «Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 15 февраля 2021 г.). Онлайн-доступ: <https://base.garant.ru/407586426> (дата обращения: 21.05.2025 г.). ** NOEL – величины недействующих уровней в хроническом эксперименте.

Note. Here and in the table. 2: * – hazard classes are given in accordance with the Methodological Recommendations МР 1.2.0235–21 "Hygienic classification of pesticides and agrochemicals by degree of danger" (approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on February 15, 2021). Online access: <https://base.garant.ru/407586426> (date of application: 05/21/2025). ** NOEL – values of ineffective levels in a chronic experiment.

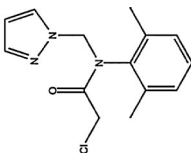
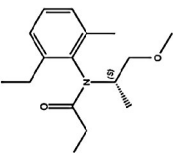
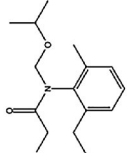
Таблица 2 / Table 2

Отдалённые эффекты хлорацетанилидов
Remote effects of chloroacetanilides

Вещество Substance	Канцерогенность Carcinogenicity				Эмбриотоксичность Embryotoxicity			Тератогенность Teratogenicity			Репродуктивная токсичность Reproduction toxicity				
	животное animal	возраст age	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weigh	эффект effect	класс опасности Hazard class	животное animal	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weigh	класс опасности Hazard class	животное animal	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weigh	класс опасности Hazard class	животное animal	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weigh	класс опасности Hazard class	
Ацетохлор Acetochlor 	Мыши Mice	36 мес month	95	Канцерогенность Carcinogenicity	2В	Крысы Rats	400 (для матерей maternal) 200 (для плодов offspring)	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	Крысы Rats	21 (для родителей и потомства parental and offspring) 61 (репродукция reproductive)	Крысы Rats	21 (для родителей и потомства parental and offspring) 61 (репродукция reproductive)	Крысы Rats	
		78 нед weeks	116	Канцерогенность Carcinogenicity											
				1.1	Общетоксический General toxic				3		4				3
		Крысы Rats	24 мес month	22	Канцерогенность Carcinogenicity	2В									
Диметенамид Dimethenamid 	Крысы Rats	2 года years	6	Общетоксический General toxic	4	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	Крысы Rats Диметенамид-П Dimethenamid-P	25 (для матерей maternal) 300 (для плодов offspring)	Крысы Rats	45 (для родителей parental) 175 (репродукция reproductive) 45 (потомство offspring)	Крысы Rats	45 (для родителей parental) 175 (репродукция reproductive) 45 (потомство offspring)	Крысы Rats	
		Мыши CD-1 Mice CD-1	2 года years	6	Общетоксический General toxic				4	Крысы Rats	50 (для матерей и плодов maternal and offspring)		Диметенамид- рас Dimethenamid-rac		3

Окончание Таблицы 2 на стр. 461 / End of Table 2 on page 461

Окончание Таблицы 2. Начало на стр. 460/ End of Table 2. Start on page 460

Вещество Substance	Канцерогенность Carcinogenicity				Эмбриотоксичность Embryotoxicity				Тератогенность Teratogenicity				Репродуктивная токсичность Reproduction toxicity			
	животное animal	возраст age	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weight	эффект effect	класс опасности Hazard class	животное animal	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weight	класс опасности Hazard class	животное animal	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weight	класс опасности Hazard class	животное animal	NOEL, мг/кг м.т. mg/kg of body weight	класс опасности Hazard class		
Метазаклор Metazachlor 	Собаки Dogs	12 мес month	8	Общетоксический General toxic	4	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	4	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	4	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	4		
	Крысы Rats	24 мес month	404	Общетоксический General toxic												
	Мыши B6C3F1 Mice	18 мес month	38	Общетоксический General toxic												
	B6C3F1															
Метолахлор Metolachlor 	Собаки Dogs	12 мес month	10	Общетоксический General toxic	4	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	4	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	4	Крысы Rats	Эффект не обнаружен No effect detected	4		
	Крысы Rats	24 мес month	15	Общетоксический General toxic												
	Мыши B6C3F1 Mice	24 мес month	4.3	Общетоксический General toxic												
	B6C3F1															
Пропизохлор Propisochlor 	Крысы Rats	52 нед weeks	63	Канцерогенность Carcinogenicity	3	Кролики Rabbits	снижение числа жёлтых тел, увеличение массы плаценты, дозозависимое увеличение процента выкидышей decrease in the number of yellow bodies, increase in placental weight, dose-dependent increase in the percentage of miscarriages	2	Крысы Rats	175 (для матерей maternal) 350 (для плодов offspring)	3	Крысы Rats	6.9 (для родителей parental) 187.3 (репродукция reproductive) 6.9 (потомство offspring)	3		
			20	Общетоксический General toxic		Крысы Rats	увеличение гибели беременных самок, самопроизвольные выкидыши increased mortality of pregnant females, spontaneous miscarriages		Кролики Rabbits	< 30 (для матерей maternal) 30 (для плодов offspring)						

при более низкой по сравнению с рацематом дозе. У плодов же диметенамид-рац оказывал тератогенный эффект при воздействии меньшей дозы.

При изучении тератогенного эффекта пропизохлора отмечали нарушение оссификации грудинных позвонков (гиреообразные формы), расщепление люмбальных тел позвонков, асимметрию грудинных тел позвонков, увеличение числа рудиментарных рёбер.

Эмбриотоксичность веществ изучаемой группы различна. Диметенамид, метазахлор и метолахлор не обладают эмбриотоксическим эффектом и относятся к 4-му классу опасности по эмбриотоксичности в соответствии с Гигиенической классификацией. Ацетохлор и пропизохлор таким действием обладают. В доступной литературе представлены исследования, подтверждающие эмбриотоксичность ацетохлора: отмечали снижение массы тела плодов крыс и числа имплантаций при дозах, токсичных для материнского организма (3-й класс). При воздействии пропизохлора у кроликов отмечали снижение числа жёлтых тел, увеличение массы плаценты, дозозависимое увеличение процента выкидышей, у крыс — увеличение массы плаценты [19]. Данное соединение относится ко 2-му классу опасности в соответствии с Гигиенической классификацией.

Репродуктивная токсичность

Авторы, изучавшие репродуктивную токсичность веществ данной группы, отмечали снижение массы тела потомства при дозах, токсичных для материнского организма, при воздействии ацетохлора, диметенамида и пропизохлора.

Несмотря на высокую эффективность изучаемых веществ, в открытой печати представлено достаточно данных о негативных эффектах хлорацетанилидов. При этом вещества данной группы обладают отдалёнными эффектами, метаболизируются в организме млекопитающих и объектах окружающей среды до более токсичных метаболитов, в том числе усиливающих повреждающее действие родительских соединений. Но поскольку эти исследования охватывали пероральное поступление веществ, открытым остаётся вопрос о проявлении их токсических свойств изучаемых веществ при других путях поступления. Особенно хотелось бы заострить внимание на ингаляционном пути.

Общеизвестно, что ксенобиотики при вдыхании практически сразу попадают в системный кровоток, минуя потери,

связанные с задержкой веществ биологическими мембранами и эффектом пресистемной элиминации, как при поступлении *per os*. Во-первых, это приводит к тому, что токсикант во время и после всасывания в кровоток малого круга кровообращения сразу транспортируется в ближайшие внутренние органы и может оказывать на них повреждающее действие. Поэтому особое внимание необходимо уделять пневмо-, кардио- и нейротоксическому действию ксенобиотиков. Во-вторых, слабая задержка ксенобиотиков в виде аэрозоля респираторной фракции (< 5 мкм) биологическими мембранами приводит к тому, что токсическая доза веществ в крови может быть достигнута при относительно низкой концентрации вещества в сравнении с пероральным поступлением. Такие особенности лежат в патогенезе ингаляционных отравлений, поэтому необходимо прицельно оценивать как острую, так и хроническую ингаляционную токсичность всех веществ, которые могут находиться в воздухе при их производстве и применении.

Заключение

Таким образом, вещества изучаемой группы обладают разной токсичностью при остром и хроническом поступлении и приводят к развитию неблагоприятных отдалённых эффектов. При этом хлорацетанилиды, разрешённые к применению на территории Российской Федерации, относятся к 3-му и 4-му классам опасности в соответствии с Гигиенической классификацией за исключением пропизохлора. Данное соединение относится к 3-му классу опасности по канцерогенности, тератогенности, репродуктивной токсичности и ко 2-му — по эмбриотоксичности. Однако стоит учесть, что все исследования в доступной литературе проведены применительно к пероральному поступлению хлорацетанилидов.

Поскольку при производстве и применении пестицидов велика вероятность их попадания в организм работающих и населения через дыхательные пути, а также с учётом ограниченной информации о токсических эффектах при хроническом ингаляционном поступлении, считаем необходимым провести экспериментальные работы по оценке токсических эффектов веществ группы хлорацетанилидов при их многократном ингаляционном поступлении для предотвращения возможного неблагоприятного влияния на состояние здоровья работающих и населения.

Литература

(п.п. 3–18, 21–24, 26–38 см. References)

1. Тареев А.И., Березнов А.В., Смирнов В.В., Тареева А.А., Кислая С.С. Мировой рынок химических средств защиты растений: потенциальные потери урожая, тренды и перспективы производства пестицидов для экономики России. *Техника и технология пищевых производств*. 2024; 54(2): 310–29. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-2-2508> <https://elibrary.ru/hkncpp>
2. Анализ производственных цепочек на рынках высокотехнологичной химии. Средства защиты растений. М.; 2022. Доступно: <https://muctr.ru/upload/iblock/049/iinkj8jk92bnz6snk9msgqy4pej69eq0.pdf>
19. Белоедова Н.С., Порошин М.А., Сеницкая Т.А., Сафандеев В.В. Оценка влияния гербицида пропизохлора на эмбриональное развитие крыс. В кн.: *Здоровая среда — 2023: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Уфа; 2023: 223–30. <https://elibrary.ru/nhcbug>
20. Белоедова Н.С., Сеницкая Т.А., Порошин М.А., Хамидулина Х.Х., Сафандеев В.В. Характеристика пропизохлора в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(1): 37–46. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-37-46> <https://elibrary.ru/hucphw>
25. Хамидулина Х.Х., Проскурина А.С. К вопросу о регулировании эндокринных разрушителей в Российской Федерации. В кн.: *Медико-биологические аспекты химической безопасности: Сборник научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых*. СПб.; 2023: 92–3. <https://elibrary.ru/zyssvf>

References

1. Tareev A.I., Bereznov A.V., Smirnov V.V., Tareeva A.A., Kislaya S.S. Global market of chemical crop protection agents: forecasting yield losses and economic prospects for domestic pesticide production. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*. 2024; 54(2): 310–29. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-2-2508> <https://elibrary.ru/hkncpp> (in Russian)
2. Analysis of production chains in high-tech chemical markets. Plant protection products. Moscow; 2022. Available at: <https://muctr.ru/upload/iblock/049/iinkj8jk92bnz6snk9msgqy4pej69eq0.pdf> (in Russian)
3. Hagbblade S., Minton B., Pray C., Reardon D., Zilberman D. The herbicide revolution in developing countries: patterns, causes, and implications. *Eur. J. Dev. Res.* 2017; 29: 533–59. <https://doi.org/10.1057/s41287-017-0090-7>
4. Gámiz B., López-Cabeza R., Cox L., Celis R. Environmental fate of chiral pesticides in soils. In: Rodríguez-Cruz M.S., Sánchez-Martín M.J., eds. *Pesticides in Soils. The Handbook of Environmental Chemistry*, vol. 113. Cham: Springer; 2021. https://doi.org/10.1007/978_2021_796
5. Xie J., Zhao L., Liu K., Guo F., Liu W. Enantioselective effects of chiral amide herbicides napropamide, acetochlor and propisochlor: The more efficient R-enantiomer and its environmentally friendly. *Sci. Total. Environ.* 2018; 626: 860–6. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.140>
6. Mahajan G., Chauhan B.S. Evaluation of preemergent herbicides for *Chloris virgata* control in mungbean. *Plants (Basel)*. 2021; 10(8): 1632. <https://doi.org/10.3390/plants10081632>

Review article

7. Zia Ul Haq M., Shafiq S., Mohsin M.Z.Ul., Ali M., Khaliq A., Abbas R.N., et al. Pre-emergence herbicide selection for successful cultivation of black seed (*Nigella sativa* L.), psyllium (*Plantago ovata* Forsk.) and quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants*. 2024; 43: 100576. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2024.100576> <https://elibrary.ru/pbvtbb>
8. Jeschke P. Current status of chirality in agrochemicals. *Pest Manag. Sci.* 2018; 74(11): 2389–404. <https://doi.org/10.1002/ps.5052>
9. Basheer A.A. Chemical chiral pollution: impact on the society and science and need of the regulations in the 21st century. *Chirality*. 2018; 30(4): 402–6. <https://doi.org/10.1002/chir.22808>
10. Drăghici C., Chirila E., Sica M. Enantioselectivity of chiral pesticides in the environment. In: Simeonov L.I., Macaeu F.Z., Simeonova B.G., eds. *Environmental Security Assessment and Management of Obsolete Pesticides in Southeast Europe*. Springer; 2013: 91–102.
11. Ye J., Zhao M., Niu L., Liu W. Enantioselective environmental toxicology of chiral pesticides. *Chem. Res. Toxicol.* 2015; 28(3): 325–38. <https://doi.org/10.1021/tx500481n>
12. Garrison A.W. An introduction to pesticide chirality and the consequences of stereoselectivity. In: Garrison A.W., Gan J., Liu W., ed. *Chiral Pesticides: Stereoselectivity and Its Consequences. ACS Symposium Series. Volume 1085*. Washington: American Chemical Society; 2011: 1–7. <https://doi.org/10.1021/bk-2011-1085.ch001>
13. Musarurwa H., Tavengwa N.T. Green aspects during synthesis, application and chromatographic analysis of chiral pesticides. *Trends Environ. Anal. Chem.* 2020; 27: e00093. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2020.e00093>
14. Herbicide Resistance Action Committee. Global Herbicide Classification Lookup. Available at: <https://hracglobal.com/tools/classification-lookup>
15. Weed Science Society of America. Available at: <https://wssa.net>
16. Bamal D., Duhan A., Pal A., Beniwal R.K., Kumawat P., Dhanda S., et al. Herbicide risks to non-target species and the environment: A review. *Environ. Chem. Lett.* 2024; 22: 2977–3032. <https://doi.org/10.1007/s10311-024-01773-9>
17. Kim H., Wang H., Ki J.S. Chloroacetanilides inhibit photosynthesis and disrupt the thylakoid membranes of the dinoflagellate *Prorocentrum minimum* as revealed with metazachlor treatment. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 211: 111928. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.111928>
18. Pesticide action network international (PAN); 2022. Available at: <https://pan-international.org/pan-international-consolidated-list-of-banned-pesticides/>
19. Beloedova N.S., Poroshin M.A., Sinitskaya T.A., Safandeev V.V. Assessment of the effect of the herbicide propisochlor on the embryonic development of rats. In: *Zdorovaya Sreda - 2023: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation [Zdorovaya sreda – 2023: Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem]*. Ufa; 2023: 223–30. <https://elibrary.ru/nhcbg> (in Russian)
20. Beloedova N.S., Sinitskaya T.A., Poroshin M.A., Khamidulina Kh.Kh., Safandeev V.V. Characterization of a chloroacetanilide derivative in a chronic oral toxicology study in rats. *Toksikologicheskii vestnik*. 2023; 31(1): 37–46. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-37-46> <https://elibrary.ru/hucphw> (in Russian)
21. Furukawa S., Harada T., Thake D., Iatropoulos M.J., Sherman J.H. Consensus diagnoses and mode of action for the formation of gastric tumors in rats treated with the chloroacetanilide herbicides alachlor and butachlor. *Toxicol. Pathol.* 2014; 42(2): 386–402. <https://doi.org/10.1177/0192623313484106>
22. Dierickx P.J. Glutathione-dependent cytotoxicity of the chloroacetanilide herbicides alachlor, metolachlor, and propachlor in rat and human hepatoma-derived cultured cells. *Cell Biol. Toxicol.* 1999; 15(5): 325–32. <https://doi.org/10.1023/a:1007619919336>
23. Ma X., Zhang Y., Guan M., Zhang W., Tian H., Jiang C., et al. Genotoxicity of chloroacetamide herbicides and their metabolites *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Mol. Med.* 2021; 47(6): 103. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4936>
24. Vashistha V.K., Sethi S., Mittal A., Das D.K., Pullabhotla R.V.S.R., Bala R., et al. Stereoselective analysis of chiral pesticides: a review. *Environ. Monit. Assess.* 2024; 196(2): 153. <https://doi.org/10.1007/s10661-024-12310-0>
25. Khamidulina Kh.Kh., Proskurina A.S. On the Issue of Regulation of Endocrine Disruptors in the Russian Federation. In: *Medical and Biological Aspects of Chemical Safety: Collection of Scientific Papers of the V All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists [Mediko-biologicheskie aspekty khimicheskoi bezopasnosti: Sbornik nauchnykh trudov V Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh]*. St. Petersburg; 2023: 92–3. <https://elibrary.ru/zyssvf> (in Russian)
26. Turner J.A. *The Pesticide Manual*. 18th ed. British Crop Production Council; 2018.
27. Extension Toxicology Network (EXTOXNET). Pesticide Information Profile (PIP) Acetochlor; 1996. Available at: <https://extoxnet.orst.edu/pips/acetochl.htm>
28. Extension Toxicology Network (EXTOXNET). Pesticide Information Profile (PIP) Metolachlor; 1996. Available at: <https://extoxnet.orst.edu/pips/metolach.htm>
29. European Food Safety Authority (EFSA). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluzinazam. *EFSA J.* 2008; 6(7): 137r. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.137r>
30. Alvarez F., Arena M., Auteri D., Binaglia M., Castoldi A.F., Chiusolo A., et al. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance S-metolachlor excluding the assessment of the endocrine disrupting properties. *EFSA J.* 2023; 21(2): e07852. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7852>
31. Arena M., Auteri D., Barmaz S., Bellisai G., Brancato A., Brocca D., et al. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethenamid-P. *EFSA J.* 2018; 16(4): e05211. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5211>
32. European Food Safety Authority (EFSA). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metazachlor. *EFSA J.* 2008; 6(7): 145r. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.145r>
33. European Food Safety Authority (EFSA). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propisochlor. *EFSA J.* 2010; 8(9): 1769. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1769>
34. Ashby J., Kier L., Wilson A.G., Green T., Lefevre P.A., Tinwell H., et al. Evaluation of the potential carcinogenicity and genetic toxicity to humans of the herbicide acetochlor. *Hum. Exp. Toxicol.* 1996; 15(9): 702–35. <https://doi.org/10.1177/096032719601500902>
35. Dirheimer G. Commentary on the publication: Evaluation of the potential carcinogenicity and genetic toxicity to humans of the herbicide acetochlor. *Hum. Exp. Toxicol.* 1997; 16(4): 188. <https://doi.org/10.1177/096032719701600403>
36. Hurley P.M. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ. Health Perspect.* 1998; 106(8): 437–45. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106437>
37. Kongtip P., Nankongnab N., Kallayanatham N., Pundee R., Choochouy N., Yimsabai J., et al. Thyroid hormones in conventional and organic farmers in Thailand. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16(15): 2704. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152704>
38. Shen Y., Zhang J., Xie J., Liu J. In vitro assessment of corticosteroid effects of eight chiral herbicides. *J. Environ. Sci. Health B.* 2020; 55(2): 91–102. <https://doi.org/10.1080/03601234.2019.1665408>

Сведения об авторах

Синицкая Татьяна Алексеевна, член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Центра гигиенического нормирования ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: sinitskaya.ta@fncg.ru

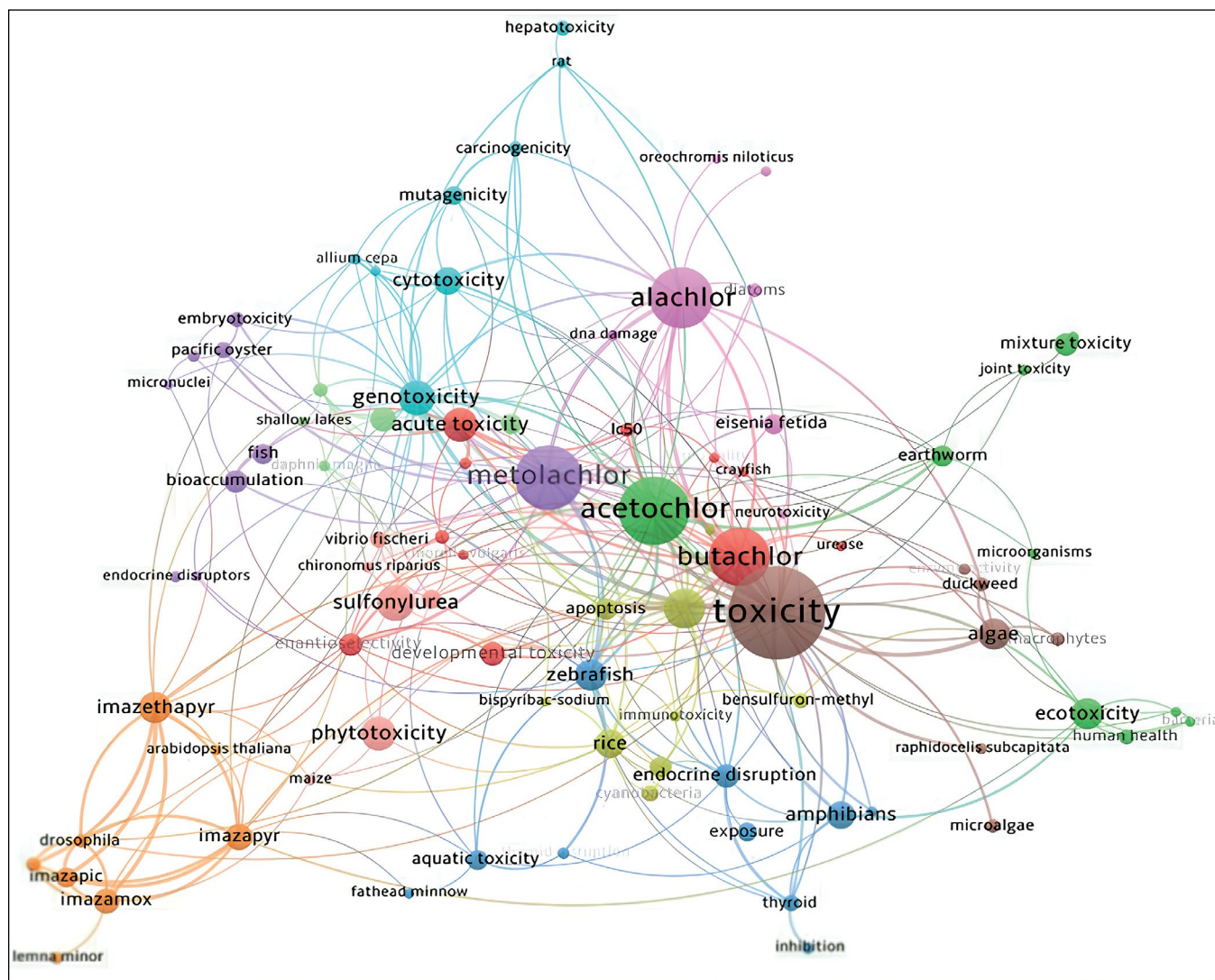
Порошин Михаил Андреевич, науч. сотр. отд. ингаляционной токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора 141014, Мытищи, Россия. E-mail: poroshin.ma@fncg.ru

About the authors

Tatyana A. Sinitskaya, DSc (Medicine), professor, corresponding member of the RAS, Center for Hygienic Standardization, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1344-3866> E-mail: sinitskaya.ta@fncg.ru

Mikhail A. Poroshin, researcher, Department of inhalation toxicology, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9668-8361> E-mail: poroshin.ma@fncg.ru

К статье Т.А. Синицкой и М.А. Порошина
To the article by Tatyana A. Sinitskaya and Mikhail A. Poroshin



Сеть совместного использования ключевых слов, показывающая библиометрические термины, связанные с токсичностью хлорацетанилидов, пиримидинилкарбоксы, имидазолинонов и сульфонилмочевин для различных таксонов.

Keyword co-occurrence network showing bibliometric terms related to chloroacetanilides, pyrimidinylcarboxy, imidazolinone, and sulfonyleurea herbicides toxicity for various taxons.