

УДК 613.6:632.951

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ТЕХНИЧЕСКОГО ПРОДУКТА ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗИНОНОВ

В.Н. Ракитский, Т.М. Епишина,
Е.Г. Чхвиркия, Т.А. Сеницкая,
Е.А. Мухина

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

Проведена экспериментальная оценка токсичности и опасности технического продукта производного триазинонов при пероральном пути поступления в организм лабораторных животных (крысы-самцы), в целях установления характера его биологического действия на теплокровных. Определены параметры острой пероральной токсичности (LD_{50}) на уровне 1693 ± 470 мг/кг м.т., класс опасности – 4 согласно гигиенической классификации пестицидов по степени опасности (СанПиН 1.2.2584-10). Установлены действующая 62,5 мг/кг м.т. и недействующая (NOELch) 12,5 мг/кг м.т. дозы. Обоснована допустимая суточная доза (ДСД) для человека 0,1 мг/кг м.т.

Ключевые слова: технический продукт, производное триазинонов, острая пероральная токсичность (LD_{50}), лабораторные животные, пероральное введение, токсичность.

Введение. В интересах охраны здоровья населения и окружающей среды постоянно ведется поиск и отбор наиболее эффективных и одновременно максимально безвредных пестицидов [1].

К числу перспективных препаратов для применения в практике сельского хозяйства относятся и гербициды на основе триазинонов. Объектом настоящего исследования являлся представитель указанного класса. Отсутствие данных о характере биологического действия технического продукта производного триазинонов послужило основанием для проведения настоящих исследований.

Цель исследования: изучение токсичности и опасности технического продукта производного триазинонов при его многократном пероральном поступлении в организм теплокровных (крысы-самцы), обоснование допустимой суточной дозы (ДСД) для человека.

Для достижения поставленной цели определяли параметры острой токсичности технического продукта при однократном пероральном пути поступления; изучали характер биологи-

ческого действия на организм крыс-самцов в хроническом эксперименте; установив недействующую дозу обосновывали допустимую суточную дозу (ДСД) для человека.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены в ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана и проводились в соответствии с «Методическими указаниями по гигиенической оценке новых пестицидов К, 1988» [2, 3], согласно утвержденным Стандартным операционным процедурам. В острых опытах использованы беспородные половозрелые белые крысы – самцы с массой тела 200-235 г, разведения питомника ЦПЛЖ «Андреевка», (Московская обл., Солнечногорский район, п/о Андреевка). Статистические группы включали по 6 животных. Технический продукт вводили металлическим зондом в суспензии, разведенной 1:1 (50-ная концентрация) на растительном масле, в желудок крысам-самцам, предварительно голодавшим не менее 2-х часов. Испытаны дозы 500, 1000, 2000 и 4000 мг/кг м.т. Животные содержались в условиях вивария на брикетированном корме. Проводилось

Ракитский Валерий Николаевич (Rakitskii Valery Nikolaevich), академик РАН, профессор, и.о. директора ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, pesticidi@yandex.ru

Епишина Татьяна Михайловна (Epishina Tatiana Mihailovna), д.б.н., с.н.с. отдела токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, pesticidi@yandex.ru

Чхвиркия Елена Григорьевна (Chkhvirkiya Elena Grigor'evna), д.м.н., профессор, и.о. зав. отдела токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, pesticidi@yandex.ru

Сеницкая Татьяна Алексеевна (Sinitskaya Tat'yana Alekseevna), д.м.н., профессор, заместитель директора института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, pesticidi@yandex.ru

Мухина Екатерина Александровна (Mukhina Ekaterina Aleksandrovna), м.н.с. отдела токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, pesticidi@yandex.ru

наблюдение за поведением и состоянием животных фиксировались сроки гибели в течение 14 дней после воздействия технического продукта [4].

Хронический эксперимент проводился на 80 белых крысах-самцах, с массой тела 165-185 г, которые были разделены на 4 группы (по 20 животных в каждой группе). В опытных группах испытывали действие технического продукта в дозах: 2,5; 12,5 и 62,5 мг/кг м.т., четвертая группа служила контролем. Животные на протяжении 12-ти месяцев 5 раз в неделю получали технический продукт с кормом. В динамике опыта проводили наблюдение за состоянием и поведением животных, потреблением воды и пищи, фиксировали сроки гибели животных, регистрировали изменения массы тела, физиологических, биохимических и гематологических показателей. Оценка состояния центральной нервной системы осуществлялась по способности животных суммировать подпороговые импульсы (суммационно-пороговый показатель – СПП в вольтах) с помощью импульсного стимулятора на приборе Ласт-1 (Россия) [5, 6]. Исследования поведенческих реакций (общая активность, длина пути, время отдыха, норковый рефлекс, ориентировочная реакция) проводили на совмещенной установке «открытого поля» и «открытой площадки» с автоматической регистрацией поведения крыс на приборе ОРТО-МАКС «Columbus Instumehts» (США) [7, 8]. Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных с помощью автоматического гематологического анализатора «CELL-DYN® 3700 System» (США). Изучались следующие показатели: концентрация лейкоцитов (содержание в процентах лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците. Биохимические исследования выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «EOS Bravo Forte» фирмы «HOSPITEX DIAGNOSTICS S.A.» (Италия) с использованием диагностических наборов реактивов производства «HOSPITEX DIAGNOSTICS s.r.l.» (Италия). Изучались следующие показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – кинетический (метод IFCC); Аланинаминотрансфераза – кинетический (метод IFCC); альбумин – бромкрезол зеленый; общий белок – колориметрический, биуретовый метод; мочевая кислота – ферментативный, с уриказой и пероксидазой; мочевины – энзи-

матический, УФ; глюкоза – энзиматический, колориметрический (GOD-POD); щелочная фосфатаза (ЩФ) – кинетический; триглицериды – энзиматический, колориметрический; холестерин – энзиматический, колориметрический (Trinder); лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – кинетический UV-тест (метод SFBC); холинэстераза – кинетический метод DGKC, с бутирилтиохолином; креатинин – метод Яффе, двухточечная кинетика; амилаза – кинетический метод; хлориды – колориметрический [9]. По окончании эксперимента проведена эвтаназия животных в CO₂ боксе с последующим определением абсолютной и относительной массы внутренних органов животных контрольной и опытных групп. Результаты проведенных исследований обработаны статистически в программе IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение. При изучении острой пероральной токсичности технического продукта установлено, что среднесмертельная доза (ЛД₅₀) для крыс-самцов при пероральном введении составляет 1693 ± 470 мг/кг м.т. Клиническая картина интоксикации при введении вещества в дозах 1000, 2000 и 4000 мг/кг м.т. характеризовалась угнетенным состоянием животных, учащением дыхания, раздражением слизистой носа, снижением потребления корма. Гибель животных отмечалась на первые и вторые сутки после введения изучаемого продукта. При дозе 500 мг/кг м.т. гибель животных отсутствовала. Доза 4000 мг/кг м.т. – абсолютно смертельная. У погибших животных при макроскопическом обследовании отмечались следующие патологоанатомические изменения: полнокровие печени, сглаженность ее краев, сосуды желудка и кишечника инъецированы.

Изучение хронического действия технического продукта проведено на 80 крысах-самцах, испытывали действие следующих доз: 2,5; 12,5 и 62,5 мг/кг м.т. Многократное (в течение 12 месяцев) пероральное введение исследуемого продукта в опытных группах, где животные получали его в дозах 2,5 и 12,5 мг/кг м.т. и в контрольной группе, гибели животных и признаков интоксикации не зарегистрировано. У животных этих групп во все сроки исследования не выявлено изменений по всем изученным физиологическим, гематологическим и биохимическим показателям (по сравнению с контрольными животными). Статистически достоверные изменения изученных показателей выявлены у животных опытной группы, получавших технический продукт в высшей дозе 62,5 мг/кг м.т. В высшей дозе из 20 крыс, взятых в опыт, погибло два животных на 7-м меся-

це исследований при получении 136 и 140 доз, 8500 мг/кг м.т. и 8750 мг/кг м.т., соответственно.

Наблюдение за общим состоянием животных в ходе хронического эксперимента выявило отклонения по таким показателям, как масса тела (достоверное снижение начиная с 4-х месяцев и до конца эксперимента, $p < 0,05$), поведенческие реакции (достоверное снижение ориентировочной реакции через 1 и 12 месяцев и показателя длины пути через 6 месяцев, увеличение показателя времени отдыха через 3 месяца воздействия вещества, $p < 0,05$), суммационно-пороговому показателю (достоверное увеличение через 3; 6 и 12 месяцев, $p < 0,05$).

При оценке влияния химической продукции на организм большое значение имеют исследования изменений биохимических показателей, характеризующих обменные процессы в организме. Анализ полученных данных биохимических исследований показал, что при многократном воздействии изучаемого технического продукта в дозе 62,5 мг/кг м.т. в организме животных происходит изменение состояния углеводного обмена – снижение содержания глюкозы в сыворотке крови через 3 и 12 месяцев, анаэробного гликолиза о чем свидетельствуют статистически достоверные изменения ключевых ферментов анаэробного гликолиза – ЛДГ и ЩФ (снижение активности щелочной фосфатазы через месяц воздействия, лактатдегидрогеназы через 12 месяцев, $p < 0,05$); липидного и липопротеидного обмена (статистически достоверное увеличение содержания альбумина через 1; 3 и 12 месяцев, холестерина через 1; 3 и 6 месяцев, общего белка через 3 месяца, снижение триглицеридов через 6 месяцев воздействия, $p < 0,05$); аминокислотного метаболизма (статистически достоверное увеличение содержания альбумина через 1; 3 и 12 месяцев, мочевины через 12 месяцев, снижение активности АСТ через 6 месяцев воздействия, $p < 0,05$). Длительное многократное введение производного триазинов в дозе 62,5 мг/кг м.т. приводит к статистически достоверному снижению концентрации лейкоцитов в крови опытных животных через 3 ($r = -0,954$) и 6 месяцев, увеличение концентрации тромбоцитов ($r = 0,962$), через 3 месяца введения, $p < 0,05$. При анализе результатов абсолютной и относительной массы внутренних органов у животных, получавших изучаемый продукт в дозе 62,5 мг/кг м.т.,

выявлено статистически достоверное снижение абсолютной массы почек, селезенки, семенников; увеличение относительной массы печени, сердца, надпочечников ($p < 0,05$).

Таким образом, при изучении хронического действия установлено, что многократное (в течение 12 месяцев) пероральное введение изучаемого технического продукта вызывает статистически достоверные изменения по таким показателям, как масса тела, суммационно-пороговому показателю, поведенческими реакциям. Анализ данных гематологических и биохимических исследований показал, что при многократном его воздействии в дозе 62,5 мг/кг м.т. в организме животных происходит изменение состояния углеводного, липидного и липопротеидного обмена; аминокислотного метаболизма. Дозы 2,5 и 12,5 мг/кг м.т., не вызывавшие у лабораторных животных изменения изученных показателей на всем протяжении эксперимента, приняты, как недействующие. На основании недействующей дозы (NOELch) – 12,5 мг/кг м.т. и коэффициента запаса 100 научно обоснована ДСД для человека на уровне 0,1 мг/кг м.т.

Выводы: 1. Проведенные исследования по оценке параметров острой токсичности действующего вещества показали, что изученный технический продукт производный триазинов в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности (СанПиН 1.2.2584-10) по острой пероральной токсичности относится к малоопасным соединениям (4 класс опасности).

2. При анализе результатов хронического эксперимента установлено, что длительное многократное пероральное введение исследованного технического продукта в организм животных в дозах 2,5 и 12,5 мг/кг м.т. не вызывает статистически достоверных изменений по всем изученным показателям, доза 62,5 мг/кг м.т. обладает политропным действием на организм крыс-самцов и является действующей. Доза 12,5 мг/кг м.т. – недействующая (NOELch).

3. Обоснована ДСД для человека на уровне 0,1 мг/кг м.т., исходя из NOELch на уровне 12,5 мг/кг м.т., установленного в 12-ти месячном хроническом эксперименте, проведенном на крысах-самцах, и коэффициента запаса 100 с учетом невыраженных специфических и отдаленных эффектов действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ракитский В. Н. Гигиенические принципы и критерии оценки опасности (риска) пестицидов. В кн.: Сборник научных трудов: Гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья населения. М.; 1999.
2. Синицкая Т. А., Малиновская Н. Н. Токсиколого-гигиеническое обоснование допустимой суточной дозы ацетамиприда. Москва. Гигиена и санитария. 2016; 95(11):1055-1058.
3. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Киев. 1988; 210с.
4. Каган Ю. С. Общая токсикология пестицидов. Киев. «Здоровья». 1981; 176с.
5. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., Медицина. 1964; 227с.
6. Павленко С. М. Применение суммационно-порогового показателя в токсикологическом эксперименте

на белых крысах. Методики санитарно-токсико-логического эксперимента: Сб. науч. тр. МНИИГ им. Ф.Ф.Эрисмана. М. 1975; 5-7.

7. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического

нормирования. Киев. 1980; 47 с.
8. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М. Медицина. 1975; 448 с.

9. Клиническая биохимия: Пособие для врачей-лаборантов В.Г.Калб, В.С.Камышников. Минск. Беларусь. 1976; 311 с.

REFERENCES:

1. *Rakitskii V.N.* Hygienic principles and criteria of pesticide danger (risk) assessment. In: Collection of Studies: Hygienic Aspects of Environment and Public Health Protection. Sbornik nauchnykh trudov: Gigenicheskie aspekty okhrany okruzhayushchry sredy i zdoron'ya naseleniya. Moscow; 1999. (in Russian)
2. *Sinitskaya T.A., Malinovskaya H.H.* Toxicological-hygienic justification of the

acceptable daily intake of acetamidrid. M. Gigiena and sanitary. 2016; 95(11):1055-1058.
3. Methodical instruction on hygienic assessment of new pesticides. Kiev. 1988; 210 p.
4. *Kagan Y.S.* General pesticide toxicology. - Kiev. Zdorovie. 1981; 176 p.
5. *Rylova M.L.* Method of exploring chronic action of adverse environment factors in the

experiment. L., Medicine. 1964; 227 p.
6. *Pavlenko S.M.* Application of summation-threshold index in toxicological experiment on white rats. Methodic of sanitary-toxicological experiment: scientific works collections of MNIIG named after F.F.Erisman. M. 1975; 5-
7. Methodical recommendation on using reaction of animals' behaviour

in toxicological researches for hygienic standartization. Kiev. 1980; 47 p.
8. *Anokhin P.K.* Surveys on functional systems physiology. M. Medicine. 1975; 448p.
9. Clinical biochemistry: Manual for laboratory doctors. Kalb V.G., Kamyshnikov V.S. Minsk, Byelorussia. 1976; 311p.

V.N. Rakitskii, T.M. Epishina, E.G. Chkhvirkiya, T.A. Sinitskaya, E.A. Mukhina

ASSESSMENT OF TOXICITY AND HAZARD OF TECHNICAL PRODUCT OF TRIAZINONE'S DERIVATIVE

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

Experimental assessment of toxicity and hazard of technical product of triazinone's derivative at its peroral administration into warm-blooded animals' bodies (male rats) has been conducted to determine the character of the substance biological action. Its acute peroral toxicity was at the level of $LD_{50} - 1693 \pm 470$ mg/kg of body weight, hazard class – 4 according to Hygienic Classification of Pesticides (Sanitary Rules & Standards 1.2.2584-10). Effective dose was 62.5 mg/kg b.w., non-effective dose (NOEL) was 12.5 mg/kg b.w. ADI was 0.1 mg/kg b.w.

Keywords: technical product, triazinone's derivative, acute peroral toxicity (LD_{50}), laboratory animals, peroral administration, toxicity.

Переработанный материал поступил в редакцию 23.05.2018 г.

