

## НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.099 : 615.015.36

### ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АГРОХИМИКАТА

А.В. Истомин, Л.А. Румянцева,  
О.В. Ветрова, И.Г. Михайлов

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

Статья посвящена изучению характера токсического действия на организм лабораторных животных нового комплексного жидкого минерального удобрения «Агроминерал». Проанализированы результаты санитарно-токсикологических исследований по оценке токсичности и опасности агрохимиката и по результатам исследований установлены параметры острой и подострой токсичности, изучено раздражающее действие на кожу и слизистые, кумулятивный эффект, сенсibiliзирующее действие.

**Ключевые слова:** агрохимикат, токсичность, раздражающее действие, кумулятивный эффект, сенсibiliзирующее действие.

**Введение.** В настоящее время при наращивании производственных мощностей, всё возрастающего применения агрохимикатов, актуальными становятся вопросы по гигиенической оценке технологий, оборудования, машин, обеспечению безопасных условий труда. При этом возрастание угрозы безопасности жизнедеятельности диктует необходимость разработки и совершенствования мероприятий по снижению опасности воздействия вредных факторов среды обитания [1, 2].

Агрохимикат Агроминерал: марка «Олеистые» (опыт 1), марка «Стручковые и бобовые» (опыт 2), марка «Цветы» (опыт 3) представляет собой жидкое минеральное удобрение с микроэлементами, производимое путем растворения в воде готовых форм минеральных удобрений и неорганических солей микроэлементов, с последующим добавлением в раствор хелатирующего компонента. В состав агрохимиката входят карбамид, нитрат калия, борная кислота, сульфат железа, марганец сернокислый, медь сернокислая, цинк сернокислый - компоненты, относящиеся ко 2, 3 классу опасности.

Предотвращение возможного негативного влияния на здоровье человека и среду обитания подтверждает необходимость токсиколого-гигиенической оценки удобрения, рекомендуемого для использования в практике сельского хозяйства [3].

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводились на белых нелинейных крысах, кроликах и морских свинках в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (Приказ МЗ РФ №708н от 23.08.2010). Для решения поставленных задач использовали общепринятые информативные и доступные методы токсиколого-гигиенических, гематологических, биохимических, статистических исследований.

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с положениями нормативных и методических документов; в том числе руководство «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека», «Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов», методические указания «Оценка воздействия вредных химических сое-

**Истомин Александр Викторович (Istomin Aleksandr Victorovich)**, д.м.н., профессор, заведующий отделом здорового и безопасного питания ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская обл., г. Мытищи, erisman-istomin@yandex.ru  
**Румянцева Лариса Александровна (Rumyantseva Larisa Aleksandrovna)**, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела здорового и безопасного питания ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора 141014, Московская обл., г. Мытищи, fncg@yandex.ru  
**Ветрова Ольга Викторовна (Vetrova Olga Victorovna)**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела здорового и безопасного питания ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская обл., г. Мытищи, fncg@yandex.ru  
**Михайлов Иван Георгиевич (Mikhailov Ivan Georgievich)**, к.м.н., научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская обл., г. Мытищи, fncg@yandex.ru

динений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи».

Оценку повреждающего действия на слизистые оболочки глаз по степени гиперемии и отека, а также количеству выделений проводили по методу, предложенному А.Мajda и К.Chrusaielska, а класс опасности - по гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов [4].

В опытах по установлению острой пероральной токсичности использованы нелинейные половозрелые белые крысы - самцы с массой тела 220-250 г. Животные содержались в условиях вивария на брикетированном корме.

Агрохимикат Агроминерал вводили крысам в нативном виде утром, натошак, внутрижелудочно с помощью металлического зонда. В течение 14 дней после введения препарата проводили наблюдение за состоянием и поведением животных для фиксирования сроков их гибели. Для определения среднесмертельных доз использовали метод пробит-анализа Litchfield-Wilcoxon в модификации Прозоровского [5].

Для установления острой дермальной токсичности агрохимикаты наносили в нативном виде однократно на кожу выстриженного участка правого бока размером 4x4 см в дозе 2000 мг/кг массы тела, распределяя равномерно. Наблюдения за состоянием и поведением животных проводилось в течение 14 дней. Основное внимание фокусировалось на состоянии кожи и шерсти, глаз, слизистых оболочек, дыхательной, вегетативной и центральной нервной системы, соматомоторной деятельности и поведении. Также уделялось внимание возможности появления тремора, конвульсий, слюноотделения, диареи, летаргии, сна и комы. Результаты изучения острой пероральной и дермальной токсичности оценивали по гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов и по ГОСТ 12.1.007-76.

Местно-раздражающее действие препарата изучалось на двух видах животных: на белых крысах (самцы) с массой тела 200-250 г и кроликах (самцы) с массой тела 3-3,5 кг. На испытуемый участок кожи однократно наносили агрохимикат в нативном виде в количестве 0,5 мл. Для оценки раздражающего действия агрохимиката на кожу фиксировали характер изменений кожи на месте аппликации, утолщение кожной складки, функционально-морфологические нарушения кожи (эритема, отек, трещины, изъязвления, некроз, сухость, шелушение и др.). Исследование раздражающего действия на слизистые оболочки глаз агрохимиката Агроминерал выполняли на кроликах. Тестируемый агрохимикат вводили в нативном виде в количестве 0,1 мл в конъюнктивальный мешочек правого глаза каждого живот-

ного при мягком оттягивании нижнего века от глазного яблока. Левый глаз не подвергался воздействию испытуемого вещества и использовался в качестве контрольного. Ежедневно, в течение 14 дней, проводили наблюдения за состоянием роговицы и слизистой оболочки глаза. Влияние вещества на слизистую оболочку оценивали по появлению и степени выраженности гиперемии, усилению сосудистого рисунка глазного яблока, наличию слезотечения, увлажнения и выделения из глаза и по другим признакам повреждения глаза, таких как, отек, частичное выворачивание век, блефароспазм, помутнение роговицы.

Оценку кумулятивного эффекта препаратов проводили по методу Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича, используя 40 (30 опытных + 10 контрольных) половозрелых нелинейных белых крыс - самцов с массой тела 230-260 г для каждой марки [6]. В течение опыта проводили наблюдение за состоянием животных, обращая внимание на внешний вид, общее состояние и поведение, сроки гибели и клиническую картину интоксикации, определяли массу тела, функциональные, физиологические, в крови животных определяли биохимические и морфологические показатели. Состояние нервной системы оценивали по суммационно-пороговому показателю (СПП).

Биохимические исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе «EOS Bravo Forte» (Италия) и включали определение в сыворотке крови следующих показателей: общий белок, альбумин, ферменты (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и щелочная фосфатаза). Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных с помощью полуавтоматического гематологического анализатора «Hema-screen 10» (Италия). Определялись следующие показатели: концентрация эритроцитов (RBC); лейкоцитов (WBC); гемоглобина (HGB); тромбоцитов (PLT); средний объем эритроцита (MCV); средний объем тромбоцитов (MPV); гематокрита (HCT); тромбокрит (PCT). Через 1 и 2 месяца от начала воздействия препарата у животных определяли гематологические показатели.

Исследование сенсibilизирующего действия препарата проводили на морских свинках белой масти по схеме комплексной сенсibilизации и по методу О.Г. Алексеевой и А.И. Петкевич [7]. Для получения адекватных результатов тестирования использовались максимальные концентрации вещества, не оказывающие раздражающего эффекта при однократном нанесении.

Результаты проведенных исследований обработаны статистически общепринятыми мето-

дами с использованием t - критерия Стьюдента в программе «Microsoft Excel».

**Результаты и обсуждение.** При изучении острой пероральной токсичности агрохимиката Агроминерал однократно внутрижелудочно вводили белым крысам самцам препарат в дозе 10000 мг/кг массы тела. В течение всего эксперимента (14 дней) внешний вид, водопотребление, поедание корма, двигательная активность у опытных крыс не отличались от контрольных. Отсутствие клинической картины интоксикации и гибели лабораторных животных не позволили установить среднесмертельные дозы. Поэтому  $DL_{50}$  для крыс составляет > 10000 мг/кг массы тела (м.т.).

В данном исследовании величины среднесмертельных летальных доз ( $LD_{50}$ ) марок агрохимиката были сопоставлены с величинами  $LD_{50}$  для его компонентов. Все изученные марки агрохимиката относятся к малоопасным веществам 4 класса опасности согласно СанПиН 1.2.2584-10 (приложение 1).

Изучение острой дермальной токсичности показало отсутствие гибели животных и видимых признаков интоксикации. На основе полученных данных была установлена  $LD_{50}$  > 2000 мг/кг м.т.

Раздражающего действия на кожу крыс после нанесения препарата и в последующие сроки наблюдений (1-14 дней) не выявлено. У всех кроликов через 4 часа нанесения препарата не наблюдались видимые изменения кожи. При изучении раздражающего действия агрохимиката Агроминерал на слизистые оболочки глаз, через 4 часа после внесения препарата у всех кроликов наблюдалась выраженная гиперемия конъюнктивы, отек век. На 2-е сутки у всех кроликов симптомы раздражения сохра-

нялись, а также отмечалось помутнение роговицы. Указанные симптомы раздражения проходили на 3-е и 4-е сутки.

Таким образом, агрохимикат Агроминерал не обладает раздражающим действием на кожу крыс и кроликов при однократном нанесении, обладает умеренным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз кроликов.

Изучение кумулятивного действия агрохимиката Агроминерал проводилось в субхроническом опыте (в течение 2-х месяцев). Клиническая картина интоксикации не проявлялась. За время проведения эксперимента гибель животных отсутствовала. Коэффициент кумуляции (по критерию гибели) составил  $K_{кум} > 5$ , что свидетельствует о слабом кумулятивном действии препарата.

Анализ динамики изменения массы тела крыс показал отсутствие статистически достоверных различий массы тела у опытных животных по сравнению с контрольными животными в течение всего эксперимента (табл. 1).

Как видно из представленных материалов, прирост массы тела у опытных крыс составлял 21-23%, у контрольных – 25%. У животных всех групп происходило равномерное прибавление массы тела в течение всего периода наблюдения.

При исследовании влияния удобрений на центральную нервную систему крыс по динамике СПП во всех групп лабораторных животных не было выявлено негативного влияния. Величина СПП у опытных и контрольных крыс достоверно не отличалась друг от друга и составляла от 4,67 до 5,03 (вольт).

Результаты по определению гематологических показателей при введении крысам агро-

Таблица 1

**Динамика изменений функционального состояния белых крыс-самцов при ежедневном введении агрохимиката в течение 2-х месяцев (опыт 1, опыт 2, опыт 3)**

Показатели	Контроль	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3
Масса тела, г. Фон	236,80 ± 6,27	242,70 ± 5,43	238,30 ± 6,03	235,90 ± 6,07
Через 8 недель	295,50 ± 8,87	310,56 ± 10,70	293,00 ± 8,02	286,10 ± 7,64
Прирост массы тела, %	25	28	23	21
СПП, Фон	4,75 ± 0,14	5,01 ± 0,15	4,75 ± 0,16	4,95 ± 0,12
Через 2 недели	4,82 ± 0,11	4,67 ± 0,12	4,90 ± 0,09	4,89 ± 0,16
Через 1 месяц	4,74 ± 0,08	4,68 ± 0,16	4,98 ± 0,10	4,77 ± 0,13
Через 1,5 месяца	4,86 ± 0,08	4,91 ± 0,10	4,68 ± 0,13	4,89 ± 0,07
Через 2 месяца	4,97 ± 0,11	5,02 ± 0,13	4,93 ± 0,10	5,03 ± 0,11

Таблица 2

**Динамика гематологических показателей у белых крыс-самцов после ежедневного перорального введения агрохимиката в течение 2-х месяцев (опыт 1, опыт 2, опыт 3)**

Показатели	Контроль	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3
Через 1 месяц RBC 10 <sup>6</sup> /мм <sup>3</sup>	4,99± 0,38	5,96± 0,50	5,90± 0,61	5,55± 0,63
WBC 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	8,07± 0,98	9,60± 1,17	9,84± 1,47	9,74± 1,89
HGB г/дл	13,53± 0,40	12,56± 0,45	12,00± 0,58	13,69± 0,63
PLT 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	412,14± 36,37	437,86± 66,46	452,71± 85,24	452,29± 45,30
MCV мкм <sup>3</sup>	49,00± 1,02	51,57± 1,21	49,57± 0,48	49,57± 0,37
MCV мкм <sup>3</sup>	6,43± 0,30	6,43± 0,57	6,43± 0,72	6,14± 0,59
MCV мкм <sup>3</sup>	24,54± 2,22	31,11± 3,24	29,14± 3,01	27,67± 3,24
HCT %	0,31± 0,03	0,47± 0,13	0,46± 0,13	0,52± 0,13
Через 2 месяца RBC 10 <sup>6</sup> /мм <sup>3</sup>	5,37± 0,35	4,85± 0,23	4,68± 0,22	4,59± 0,53
WBC 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	9,19± 1,65	9,70± 1,25	7,54± 0,79	6,63± 0,71
HGB г/дл	13,73± 0,92	13,40± 0,77	12,51± 0,60	11,76± 1,27
PLT 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	347,86± 51,48	348,71± 44,98	315,00± 58,15	394,29± 24,61
MCV мкм <sup>3</sup>	51,86± 0,86	51,00± 0,54	52,00± 0,38	50,00± 0,72
MCV мкм <sup>3</sup>	7,14± 0,26	7,14± 0,14	7,43± 0,30	6,86± 0,34
MCV мкм <sup>3</sup>	27,97± 2,16	24,66± 1,05	24,33± 1,16	22,89± 2,59
HCT %	0,27± 0,02	0,25± 0,03	0,23± 0,04	0,35± 0,03

химиката Агроминерал марки: «Олеистые», «Стручковые и бобовые», «Цветы» в течение 2-х месяцев представлены в таблице 2.

Установлено, что колебания исследуемых показателей: концентрация эритроцитов; лейкоцитов; гемоглобина; тромбоцитов; средний объем эритроцита; средний объем тромбоцитов; гематокрита; тромбокрита незначительны. Анализ представленных данных не выявил статистически достоверного изменения показателей периферической крови у опытных животных по сравнению с контролем.

В результате проведенных биохимических исследований было обнаружено незначительное снижение активности АЛТ и АСТ у крыс, получавших агрохимикат Агроминерал (АЛТ – опыт 1: 45,0±4,1 Е/л; контроль: 72,4±6,9 Е/л; АСТ – опыт 1: 124,60±2,09 Е/л; контроль: 176,20±12,12 Е/л); (АЛТ - опыт 2: 54,00±3,58 Е/л; контроль: 72,4±6,9 Е/л); (АСТ – опыт 3: 133,80±6,97 Е/л; контроль: 176,20±12,12 Е/л). Данные показатели находились в пределах физиологи-

ческой нормы и существенно не отличались. Изучение сенсibilизирующего действия агрохимиката Агроминерал (опыт 3) не выявило достоверных изменений у опытных животных по сравнению с контролем.

**Заключение.** Препарат не обладает раздражающим действием на кожу крыс и кроликов при однократном нанесении; обладает умеренным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз кроликов; не обладает сенсibilизирующим действием, кумулятивный эффект слабый (Ккум. >5). LD<sub>50</sub> для крыс-самцов при пероральном введении > 10000 мг/кг м.т., LD<sub>50</sub> при дермальном нанесении > 2000 мг/кг м.т.

Проведенные исследования по изучению токсического действия позволяют сделать вывод о том, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов по степени опасности агрохимикат Агроминерал относится к 3-му классу опасности (3А – класс опасности по раздражающему действию на слизистые оболочки глаз).