

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

УДК 615.9

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-57-61

# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ОРГАНОМИНЕРАЛЬНОГО МИКРОУДОБРЕНИЯ

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

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

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

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

Цит: А.В. Истомин, Л.А. Румянцева, О.В. Ветрова, И.Г. Михайлов. Токсикологическая оценка опасности нового комплексного органоминерального микроудобрения. Токсикологический вестник. 2020; 3:57-61.

**Введение.** Развитие сельского хозяйства, повышение плодородия почвы, урожайности сельскохозяйственных культур, улучшение качества сельскохозяйственной продукции ставит на одно из первых мест эффективное использование удобрений.

Мировой рынок минеральных удобрений из года в год активно развивается.

В настоящее время получают развитие направления, связанные с появлением новых форм агрохимикатов, содержащих наряду с макро- и микроудобрениями другие компоненты – комплексы аминокислот, витамины, полисахариды и др.

Удобрения, рекомендуемые к использованию в сельском хозяйстве, должны пройти всестороннее токсиколого-гигиеническое изучение, что является основой для предотвращения их неблагоприятного влияния на здоровье работающих и населения, а также на экологию окружающей среды [2, 9,10].

Конкретные положения, касающиеся оценки, испытаний и государственной регистрации агро-

химикатов, заложены в разделе 15 «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», утвержденных Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 № 299.

Проведение экспериментальных исследований по изучению биологического действия на организм теплокровных животных новых удобрений, которые позволяют эффективно выполнять задачу обеспечения растений всеми необходимыми питательными элементами, использовать природные механизмы повышения плодородия почв, является критерием оценки агрохимикатов.

Нами проведено исследование комплексного органоминерального микроудобрения, в состав которого входят компоненты: кислота борная, хелаты металлов, соли азота, фосфора, калия, магния, а также, экстракт морских водорослей (смесь органических и неорганических веществ растительного происхождения, содержащая натуральные питательные элементы, антиоксиданты, альгино-

**Истомин Александр Викторович (Istomin Aleksandr Viktorovich)**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, [fnsg@yandex.ru](mailto:fnsg@yandex.ru), [pesticidi@fferisman.ru](mailto:pesticidi@fferisman.ru)

**Румянцева Лариса Александровна (Rumyantseva Larisa Aleksandrovna)**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, [fnsg@yandex.ru](mailto:fnsg@yandex.ru), [pesticidi@fferisman.ru](mailto:pesticidi@fferisman.ru)

**Ветрова Ольга Викторовна (Vetrova Olga Viktorovna)**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, [fnsg@yandex.ru](mailto:fnsg@yandex.ru), [pesticidi@fferisman.ru](mailto:pesticidi@fferisman.ru)

**Михайлов Иван Георгиевич (Mikhailov Ivan Georgievich)**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, [fnsg@yandex.ru](mailto:fnsg@yandex.ru), [pesticidi@fferisman.ru](mailto:pesticidi@fferisman.ru)

вую кислоту и фитогормоны: цитокинин, ауксин, гиббереллин и глицинбетаин), хвойный экстракт (используется с целью обогащения удобрений, кормовых добавок для животных, пищевой продукции растительными витаминами, хлорофиллами, флавоноидами, каротиноидами и т.д.).

**Цель исследования.** Оценка степени опасности и характера токсического действия комплексного органоминерального микроудобрения в условиях острого и субхронического эксперимента.

Для достижения поставленной цели устанавливались токсикометрические параметры воздействия комплексного органоминерального микроудобрения на лабораторных животных: определение параметров острой токсичности при введении препарата в желудок и нанесении на кожу ( $LD_{50}$ ), оценка раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаза, изучение кумулятивного и сенсibiliзирующего эффектов.

**Материалы и методы исследования.** В настоящих исследованиях использованы общепринятые наиболее информативные методы токсиколого-гигиенических, гематологических, биохимических, статистических исследований.

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с положениями нормативных и методических документов: «Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов» (№ 4263-87), руководство «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека» (P1.2.3156-13), методические указания «Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (МУ 2102-79).

В опытах по установлению острой пероральной токсичности использованы беспородные половозрелые белые крысы – самцы с массой тела 210-260 г. Животные содержались в условиях вивария на брикетированном корме.

Водный раствор комплексного микроудобрения вводили крысам утром однократно натощак, внутрижелудочно с помощью металлического зонда в 50% -ной концентрации. Испытаны дозы 2000 мг/кг, 4000 мг/кг, 7000 мг/кг, 10000 мг/кг м.т.

Для фиксирования сроков гибели проводилось наблюдение за состоянием и поведением животных в течение 14 дней после воздействия.

Для определения среднесмертельных доз использовали метод пробит-анализа В. Б. Прозоровского.

Для установления острой дермальной токсичности препарат наносили в нативном виде однократно на кожу выстриженного участка правого бока крысы 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 (Приложение 1 к СанПиН 1.2.2584-10) [4].

Местно-раздражающее действие на кожу определяли при однократном и многократном (в течение 14 дней) нанесении 0,5 мл препарата белым крысам (самцам) с массой тела 220 – 250 г и кроликам (самцам) с массой тела 3-3,5 кг.

При оценке раздражающего действия агрохимиката на кожу обращали внимание на возможные изменения кожи на месте аппликации: утолщение кожной складки, функционально-морфологические нарушения кожи (эритема, отек, трещины, изъязвления, некроз, сухость, шелушение и др.).

Исследование раздражающего действия агрохимиката на слизистые оболочки глаз выполняли на кроликах. Использовано 3 кролика.

Препарат вводили в нативном виде в количестве 0,1 мл в конъюнктивальный мешочек правого глаза каждого из трех животных 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 наблюдение 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.

Способность микроудобрения вызывать сенсibiliзацию организма оценивалась с помощью реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на мышцах по методу А.Д. Черноусова [5]. Для сенсibiliзации животным вводили однократно внутрикожно в основание хвоста 100 мкг исследуемого продукта, эмульгированного в 60 мкл смеси полного адъюванта Фрейнда и раствора Хенкса. Выявление сенсibiliзации проводили через 5 суток путем введения 100 мкг исследуемого препарата в пяточную область задней лапы мыши. Реакция оценивалась по величине отека у подопытных и контрольных животных. Использовано 20 мышей.

Изучение кумулятивных свойств микроудобрения проводилось по методу Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича на 20 (10 опытных + 10 контрольных) половозрелых беспородных белых крысах-самцах с массой тела 210-230г. [6]. Опытным животным препарат вводили внутривентрикулярно 5 раз в неделю, в течение 2-х месяцев в дозе  $1/10 LD_{50}$  (1000 мг/кг м.т.). Контрольным животным вводилась дистиллированная вода в эквивалентном объеме.

В течение опыта проводили наблюдение за внешним видом, общим состоянием и поведением, клинической картиной интоксикации; определяли массу тела, регистрировали изменения функционального состояния. Для оценки проявления кумулятивного действия регистрировали гибель животных и ряд физиологических, биохимических и гематологических показателей.

Состояние центральной нервной системы животных оценивали по способности к суммации подпороговых импульсов (СПП).

Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных на гематологическом анализаторе «Hema-screen 10 фирмы «HOSPITEX DIAGNOSTICS» (Италия). Определяли концентрацию эритроцитов (RBC); лейкоцитов (WBC); гемоглобина (HGB); тромбоцитов (PLT); средний объем эритроцита (MCV); гематокрита (HCT); средний объем тромбоцитов (MPV), тромбоцрит (PCT).

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). Определяли следующие показатели: общий белок; ферменты: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и щелочную фосфатазу.

По окончании эксперимента проводили эвтаназию животных в  $CO_2$  боксе АЕ 0904, вскрытие с макроскопическим исследованием внутренних органов и определением их абсолютной и относительной массы.

Результаты проведенных исследований обработаны статистически общепринятыми методами с использованием t-критерия Стьюдента в программе ПК «Microsoft Excel».

**Результаты и обсуждение.** При изучении острой пероральной токсичности микроудобрения 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 среднесмертельную дозу. Поэтому, установлено, что среднесмертельная

доза ( $LD_{50}$ ) для крыс при пероральном введении составляет  $> 10000$  мг/кг м.т.

В данном исследовании величина среднесмертельной дозы ( $LD_{50}$ ) марок агрохимиката были сопоставимы с величинами  $LD_{50}$  для его компонентов.

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.

Изучение местно-раздражающего действия показало, что при однократном и многократном нанесении на кожу крыс и кроликов препарата при экспозиции 4 часа с последующим смывом видимых признаков раздражения сразу же после нанесения и в последующие сроки наблюдения (в течение 14 суток) не обнаружено.

Оценка раздражающего действия на слизистую оболочку глаза показала, что комплексное удобрение обладает раздражающим действием. Так, через 4 часа после внесения препарата у всех животных наблюдалось слезотечение, отчетливая гиперемия конъюнктивы, выделения из глаза, у одного кролика отмечено усиление сосудистого рисунка глазного яблока. Через 1 сутки после внесения препарата у трех кроликов отмечена гиперемия, слезотечение, увлажнение, у одного кролика осталось усиление сосудистого рисунка. Через 2 суток только у двух кроликов наблюдалась слабая гиперемия. Через 3 суток у всех трех кроликов указанные симптомы раздражения полностью исчезли.

При изучении сенсibilизирующего эффекта были получены результаты свидетельствующие об отсутствии способности у исследуемого препарата вызывать ГЗТ у мышей.

В результате тестирования было отмечено, что через 5 суток после введения 100 мкг исследуемого препарата мышам и через 24 часа после введения разрешающей дозы, величина отека задних лапок в опытной группе составила  $0,08 \pm 0,02$  мм, в контрольной группе –  $0,07 \pm 0,02$  мм ( $p > 0,05$ ).

Изучение кумулятивного действия образца микроудобрения проводилось в субхроническом эксперименте (в течение 2-х месяцев).

Клиническая картина интоксикации не проявлялась. За время проведения эксперимента гибели животных не зарегистрировано. Установлено, что препарат не обладает кумулятивными свойствами (по критерию «гибель животных»)  $K_{\text{кумуляция}} > 5$ .

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. Так, через 2 месяца после начала эксперимента масса тела у опытных крыс увеличилась с  $230,70 \pm 2,57$  до  $304,71 \pm 14,93$  г,

Таблица 1

**Динамика СПП (вольт) у крыс при ежедневном пероральном введении микроудобрения в течение 2-х месяцев**

Группы животных	Сроки эксперимента				
	Фон	2 недели	1 месяц	1,5 месяца	2 месяца
Контрольная	5,12	4,62	4,94	4,70	4,73
Опытная	4,95	4,74	4,62	4,61	4,63

Таблица 2

**Динамика гематологических показателей у крыс при ежедневном пероральном введении микроудобрения в течение 2-х месяцев**

Показатели	Контроль	Опыт	Сроки эксперимента	
			Контроль	Опыт
RBC 106/мм <sup>3</sup>	Через 1 месяц		Через 2 месяца	
	5,89± 0,20	6,40± 0,32	7,26± 0,31	7,96± 0,48
WBC 103/мм <sup>3</sup>	9,58± 0,79	9,15± 0,69	12,14± 0,98	11,46± 1,05
HGB г/дл	11,63± 0,60	13,20± 0,54	13,36± 0,93	14,54± 0,25
PLT 103/мм <sup>3</sup>	632,80± 50,27	671,60± 21,75	800,00± 22,20	809,57± 49,42
MCV мкм <sup>3</sup>	37,10± 0,53	37,40± 0,43	36,57± 0,48	35,57± 0,43
HCT %	21,77± 0,75	24,29± 1,46	25,34± 0,78	28,46± 1,70
MPV мкм <sup>3</sup>	4,10± 0,10	4,11± 0,10	4,14± 0,14	4,15± 0,14
PCT %	0,39± 0,03	0,41± 0,03	0,44± 0,04	0,37± 0,02

прирост массы тела составил 32%, у контрольных крыс масса тела увеличилась с 225,80±4,08 до 309,00±12,39 г, прирост массы тела составил 37%. У животных обеих групп происходило равномерное прибавление массы тела в течение всего периода наблюдения.

При исследовании влияния микроудобрения на центральную нервную систему крыс по динамике суммационно-порогового показателя (СПП) в обеих группах лабораторных животных не было выявлено негативного влияния. Как показано в таблице 1 величина СПП у опытных и контрольных крыс достоверно не различалась и составляла от 4,61 до 4,94 (вольт).

Результаты по определению гематологических показателей представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, колебания исследуемых показателей: концентрация эритроцитов; лейкоцитов; гемоглобина; тромбоцитов; средний объем эритроцита; гематокрита; средний объем тромбоцитов, тромбокрита незначительны. Анализ представленных данных не выявил ста-

тистически достоверного изменения показателей периферической крови у опытных животных по сравнению с контролем.

При оценке влияния агрохимикатов на функции и системы организма большое значение приобретают исследования изменений биохимических показателей, характеризующих обменные процессы в организме.

Анализ представленных данных не выявил статистически достоверных изменений в сыворотке крови опытной группы после 2-х месяцев воздействия препарата. Было выявлено незначительное снижение общего белка, активности АЛТ и АСТ у крыс, получавших микроудобрение (общий белок – опыт: 72,00±1,41 г/л; контроль: 66,19 ±1,56 г/л; АЛТ – опыт: 33,16±2,16 Е/л; контроль: 49,06 ±1,81 Е/л; АСТ – опыт: 120,71±6,16 Е/л; контроль: 132,29 ±6,45 Е/л). Данные показатели находились в пределах физиологической нормы.

При макроскопическом анатомическом исследовании, а также при оценке коэффициентов масс внутренних органов экспериментальных

животных, получавших препарат, не выявлены признаки повреждающего действия на основные органы и системы организма. Анализ представленных данных не выявил статистически достоверных изменений относительной и абсолютной массы внутренних органов у животных опытной группы по сравнению с контролем.

**Заключение.** Изученный образец комплексного органоминерального микроудобрения в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов (Приложение 1 СанПиН 1.2.2584-10) по параметрам острой токсичности (пероральной и дермальной) относится к малоопасным соединениям – 4 класс опасности (перорально –  $LD_{50} > 10000$  мг/кг м.т., дермально

$> 2000$  мг/кг м.т.), не обладает раздражающим действием на кожу (4 класс опасности), оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку глаза, класс опасности – 3А, не обладает сенсибилизирующим и кумулятивным действием, что позволяет сделать вывод о возможности применения изучаемого комплексного микроудобрения в сельскохозяйственном производстве и в условиях личных подсобных хозяйств при соблюдении регламентов применения и требований безопасности. По гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов (приложение 1 к СанПиН 1.2.2584-10) агрохимикат относится к веществам умеренно опасным: класс опасности – 3.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вредные вещества в промышленности: Органические вещества: Новые данные с 1974 по 1984г.: Справочник / Под ред. Э.Н. Левиной, И.Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1985.
2. Ветрова О.В., Истомин А.В. Актуальность вопросов гигиенической безопасности при производстве минеральных удобрений на региональном уровне / Материалы международного конгресса «Питание и здоровье». – М., – 2013. – С.20.
3. Вредные вещества в окружающей

- среде. Элементы 1-IV групп периодической системы и их неорганические соединения. Справ.-энц. изд. /Под ред. В.А. Филова и др. – СПб.: НПО «Профессионал», 2012.-464 с.
4. СанПиН 1.2.2584-10 «Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов» (приложение 1).
5. Лойт А.О. Профилактическая токсикология. Первичная токсикологическая

- оценка химических веществ. – СПб.: Тега, 1996. – 36 с.
6. Новиков С.М., Фурсова Т.Н. Метод количественной оценки кумулятивных свойств вредных веществ /Гигиена и санитария. – 1987. – №10. – С. 52 – 55.
7. МУ 1.2.1105-02 «Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств». – М. 2002.
8. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство.-М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиоло-

- гии Роспотребнадзора, 2014.- 639 с.
9. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Березняк И.В. Комплексное воздействие химических веществ в условиях промышленного и сельскохозяйственного производства / Под ред. А.И. Потапова и др. – М.: Шико, 2012. – 176 с.
10. Тулакин А.В., Механтьева Л.Е. Гигиена окружающей и производственной среды предприятий минеральных удобрений /Под ред. А.И. Потапова. – М, 2007. – 220 с.

## REFERENCES:

1. Harmful substances in industry: Organic substances: New data from 1974 to 1984: Handbook / ed. by E.N. Levina, I.D. Gadaskina. – L.: Chemistry, 1985 (in Russian).
2. Vetrova O.V., Istomin A.V. Relevance of issues of hygienic safety in the production of mineral fertilizers at the regional level / Materials of the international Congress "Nutrition and health". – Moscow. – 2013. – P. 20 (in Russian).
3. Harmful substances in the environment. Elements of groups 1-IV of the periodic

- table and their inorganic compounds. Ref.-Enc. ed. /ed. V.A. Filov et al. – SPb.: NPO "Professional", 2012. -464 p (in Russian).
4. SanPiN 1.2.2584-10 "Hygienic requirements for the safety of testing, storage, transportation, sale, use, neutralization and disposal of pesticides and agrochemicals" (Annex 1) (in Russian).
5. Loyt A.O. Preventive toxicology. Primary toxicological assessment of chemical substances. – St. Petersburg: Teza, 1996. – 36 p. (in Russian).
6. Novikov S.M., Fursova T.N. Method of

- quantitative assessment of cumulative properties of harmful substances / Hygiene and sanitation. – 1987. – No. 10. – Pp. 52-55 (in Russian).
7. MU 1.2.1105-02 "Assessment of the toxicity and hazard of disinfectants". – M. 2002 (in Russian).
8. Assessment of the toxicity and hazard of chemicals and their mixtures for human health: Guidance. – Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2014. – 639 p. (in Russian).

9. Potapov A.I., Rakitskiy V.N., Berезnyak I.V. Complex impact of chemical substances in the conditions of industrial and agricultural production /ed. by A.I. Potapov et al. – Moscow: Shiko, 2012. – 176 p. (in Russian).
10. Tulakin A.V., Mekhan't'eva L.E. Hygiene of the environment and production environment of mineral fertilizers enterprises / ed. by A. I. Potapov. – M, 2007. – 220 p. (in Russian).

A.V. Istomin, L.A. Rummyantseva, O.V. Vetrova, I.G. Mikhailov

## TOXICOLOGICAL HAZARD ASSESSMENT OF A NEW COMPLEX ORGANOMINERAL MICROFERTILIZER

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

The article is devoted to the study of the nature of the toxic effects of a new complex organic mineral fertilizer on the organism of laboratory animals. The assessment of its toxicity and hazard has been performed with the definition of acute and subacute toxicity parameters, as well as irritant effect on skin and mucous membranes, sensitizing and cumulative effects.

**Keywords:** organic mineral fertilizer, acute oral toxicity, acute dermal toxicity; irritant effect on skin and eyes, cumulative sensitizing effect.

Quote: A.V. Istomin, L.A. Rummyantseva, O.V. Vetrova, I.G. Mikhailov. Toxicological hazard assessment of a new complex organomineral microfertilizer. Toxicological Review. 2020; 3-57-61.

Материал поступил в редакцию 24.10.2019 г.