

УДК 613.63:663.18

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕРБИЦИДНОГО ПРЕПАРАТА ЭФИЛОН, КЭ

Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Дубинина О.Н., Мухаммадиева Г.Ф.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

Исследовано токсическое действие гербицидного препарата Эфилон, КЭ (450 г/л 2-ЭГЭК) на организм лабораторных животных при различных путях поступления. Изучено раздражающее влияние на кожу и слизистые оболочки глаз, кумулятивный эффект, аллергенная активность. По величинам токсических доз продукт отнесен к 4 классу опасности (малотоксичные препараты) согласно гигиенической классификации пестицидов. Проведенные исследования были использованы при государственной регистрации гербицида.

Ключевые слова: гербициды, Эфилон (КЭ), острая токсичность, подострая токсичность, лабораторные животные

Для цитирования: Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Дубинина О.Н., Мухаммадиева Г.Ф. Изучение токсического действия гербицидного препарата эфилон, кэ. Медицина труда и экология человека. 2019; 1:82-87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10014>

STUDYING TOXIC EFFECT OF EFILON KE HERBICIDE PREPARATION

Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Dubinina O.N., Mukhammadieva G.F.

Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

We have studied the toxic effect of the Efilon KE herbicide preparation (450 g / l 2-EGE) administered into the body of laboratory animals. An irritant effect on the skin and mucous membranes of the eyes, cumulative effect, allergenic activity has been studied. In terms of toxic doses, the product is assigned to hazard Class IV (low-toxic drugs) according to the hygienic classification of pesticides. The studies conducted were used in the state registration of the herbicide.

Keywords: herbicides, Efilon (KE), acute toxicity, subacute toxicity, laboratory animals

For quotation: Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Dubinina O.N., Mukhammadieva G.F. Studying toxic effect of. Occupational health and human ecology. 2019; 1:82-87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10014>

Внедрение новых эффективных гербицидных препаратов в сельскохозяйственную практику является на современном этапе одним из главных факторов, обеспечивающих достаточное снабжение населения продовольствием. Отсюда вытекает необходимость новых научно-технологических разработок препаратов, отличающихся не только результативностью, но и одновременно отвечающих требованиям охраны труда работников и здоровья населения. Базовым условием медико-экологической безопасности при внедрении новых средств химизации сельского хозяйства служит их предварительная экспериментально-токсикологическая оценка [3, 4].

Эфилон, концентрат эмульсии (КЭ) является гербицидным препаратом, предложенным для использования на посевах зерновых и овощных культур. Действующей основой в нем выступает 3,6-дихлорпиридин-2-карбоновая кислота

(клопиралид, лонтрел), применяемая в виде технического продукта 2-этилгексилового эфира (2-ЭГЭК).

Целью работы была токсикологическая оценка гербицидного препарата Эфилон, КЭ (450 г/л 2-ЭГЭК) для решения вопроса соответствия гигиеническим требованиям, предъявляемым к гербицидам [1].

Эфилон, КЭ (450 г/л 2-ЭГЭК) является жидким продуктом коричневого цвета со специфическим запахом; рН 2% водной эмульсии составляет 5-7.

Материалы и методы исследований.

Исследования проводились на белых аутбредных мышах обоего пола и крысах-самцах, кроликах, морских свинках светлой масти в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (Приказ МЗ РФ от 23.08.2010 № 708н). Животные находились в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и комнатной температуре, на стандартном пищевом рационе, при неограниченном доступе к воде и пище.

Работа выполнялась в условиях токсикологических экспериментов (однократные и повторные введения вещества в желудок, ингаляционное воздействие, нанесение на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаза, аллергенная активность) в соответствии с положениями нормативных и методических документов [2, 5].

Критериями токсичности являлись общее состояние и поведение животных, их гибель, динамика физиологических, гематологических, биохимических, патоморфологических показателей.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационного анализа (t-критерий Стьюдента).

Результаты и обсуждение.

Среднесмертельная доза (DL50) препарата при пероральном введении определена для мышей и крыс на уровне 4800 (4280÷5380) мг/кг и 9600 (8730÷10560) мг/кг массы тела соответственно. Клиническая картина острой интоксикации первоначально выражалась двигательной заторможенностью, позднее наблюдалось общее угнетенное состояние, снижение рефлекторных реакций, уменьшение количества поедаемого корма. При введении высоких доз развивалось коматозное состояние, из которого часть животных выходила в течение одних-двух суток, другая часть погибала.

Функциональные исследования, выполненные на крысах при введении дозы 5000 мг/кг, обнаружили снижение показателей поведенческих реакций, содержания эозинофилов и возрастание доли моноцитов в лейкоцитарной формуле. При биохимических исследованиях установлено лишь снижение уровня холестерина в сыворотке крови. Измерение коэффициентов относительной массы внутренних органов выявило увеличение показателя надпочечников у подопытных животных.

При оценке опасности острого ингаляционного отравления аэрозолем Эфилон, КЭ, установлено, что максимально достигнутые концентрации, в среднем составившие 4580 мг/м³, через 15-20 минут от начала воздействия вызывали появление симптомов небольшого раздражения слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей крыс, которые проявлялись в виде груминга, двигательного беспокойства. По окончании четырехчасовой экспозиции животные выглядели вялыми, заторможенными. На следующие сутки общее состояние и поведение подопытных животных не отличалось от обычного. Случаев гибели не зарегистрировано в течение последующих двух недель наблюдения.

Эфилон, КЭ в нативном виде и его 50% и 25% разведения не обладают местным раздражающим действием на кожу морских свинок при однократном контакте. При повторных аппликациях на кожу в исследованиях на мышах наблюдалось развитие гиперемии эпидермиса в 1 балл после трех аппликаций продукта при 100%, 50% и 25% разведениях препарата. Интенсивность воспалительной реакции не изменялась в течение двухнедельных повторных воздействий. Более низкие разведения не вызвали видимой реакции на месте контакта.

При внесении 1 капли 50% препарата в конъюнктивальный мешок глаза кролика степень развившейся воспалительной реакции оценивалась в 1 балл; через 48 часов гиперемия конъюнктивы отсутствовала, как и в последующий двухнедельный период наблюдения.

При изучении острой кожной токсичности препарата в дозе 2500 мг/кг не зарегистрировано признаков нарушения общего состояния и поведения крыс в опытной группе. Функциональные исследования центральной нервной системы, картины периферической крови, биохимического статуса сыворотки крови, определение относительной массы внутренних органов не выявили достоверных отклонений от контроля.

Подострая кожная токсичность Эфилона, КЭ, исследованная на крысах при ежедневном нанесении нативного продукта на выстриженный участок боковой поверхности туловища в дозе 2500 мг/кг в течение двух недель, оценивается как слабовыраженная. При изучении функциональных показателей центральной нервной системы наблюдалось снижение спонтанной двигательной активности животных. Достоверных отклонений от контроля гематограммы, биохимических показателей сыворотки крови, коэффициентов относительной массы внутренних органов не найдено.

В двухмесячном эксперименте на крысах при оценке кумулятивных свойств препарата Эфилон, КЭ при ежедневном пероральном введении дозы 0,1 ДЛ50 гибели животных не отмечалось. Регистрировалось постоянное отставание показателей массы тела в подопытной группе по сравнению с контролем после трех недель опыта, степень которого нарастала (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика массы тела крыс при ежедневном введении
препарата Эфилон, КЭ в течение двух месяцев**

Группа крыс	Фоновые данные	10 дней	20 дней	30 дней	40 дней	50 дней
Опыт	189,0±4,1	205,6±6,8	217,5±5,6*	219,4±6,2*	218,1±5,6**	206,9±7,0**
Контроль	189,5±4,1	191,5±4,6	241,5±5,1	246,5±5,6	259,0±6,2	261,5±6,7

Примечание: * при $p < 0,01$; ** при $p < 0,001$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

Результаты функциональных исследований при введении крысам гербицида в течение двух месяцев представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Показатели функционального состояния крыс
после ежедневного перорального введения препарата Эфилон, КЭ**

Показатели	Опыт	Контроль
<i>Поведенческие реакции:</i>		
Норковый рефлекс	2,7±0,32*	3,6±0,25
Горизонтальная активность	13,8±2,1	11,0±2,88
Вертикальная активность	1,7±0,77	1,7±0,77
<i>Периферическая кровь:</i>		
Гемоглобин, г /л	14,02±0,09	13,98±0,18
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,3±0,34	4,75±0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,94±1,15	8,5±0,86
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,5±0,38	0,33±0,19
Сегментоядерные нейтрофилы, %	27,5±2,5	27,3±1,15
Эозинофилы, %	5,0±1,15	4,2±1,2
Моноциты, %	0,5±0,19	0,33±0,19
Лимфоциты, %	66,5±2,11	67,84±2,69
<i>Анализ мочи:</i>		
Диурез, мл/18 часов	3,6±0,24	4,4±0,31
Белок, мг/18 часов	22,8±3,6	22,94±5,05
Хлориды, мг/18 часов	19,7±1,8	16,6±2,4
<i>Сыворотка крови:</i>		
Белок, г/л	107,9±3,4*	96,2±3,5
Мочевая кислота, ммоль/л	342,0±17,9	406,0±35,4
Аспарагиновая трансаминаза, Е/л	7,3±0,3	7,8±0,3
Аланиновая трансаминаза, Е/л	3,9±0,3	3,5±0,11
Щелочная фосфатаза, Е/л	26,4±3,8*	16,75±1,3
Лактатдегидрогеназа, Е/л	108,7±10,9	93,78±9,98
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,26	2,3±2,5
Холестерин, ммоль/л	6,9±0,58**	3,46±0,29
<i>Коэффициенты относительной массы:</i>		
Сердце	3,74±0,19	3,48±0,13
Легкие	7,06±0,81	6,02±0,35
Печень	34,23±1,2***	27,9±0,92
Почки	8,46±0,28**	6,86±0,23
Селезенка	4,07±0,19	4,0±0,18
Надпочечники	0,25±0,015	0,24±0,025

Примечание: * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$; *** при $P < 0,001$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

Выявлено снижение спонтанной двигательной активности подопытных животных по числу заглядываний «в норки» (метод открытой площадки) при введении Эфилона. В сыворотке крови повышалось содержание общего белка, холестерина, ферментативной

активности щелочной фосфатазы, однако активность других ферментов (аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, лактатдегидрогеназы) достоверно не отклонялась от контроля. При макроскопическом обследовании внутренних органов найдено увеличение показателей относительной массы печени и почек.

Аллергенная активность препарата в исследованиях на белых мышах (тест гиперчувствительности замедленного типа) и морских свинках (кожный тест, тест розеткообразующих клеток, реакция дегрануляции тучных клеток) не выявлена.

Заключение.

Гербицидный препарат Эфилон, КЭ (450 г/л 2-этилгексильовый эфир клопиралида) по величинам токсических доз при однократном пероральном введении является малоопасным: 4 класс опасности, согласно гигиенической классификации пестицидов [1].

Местное раздражающее влияние на кожу и слизистые оболочки глаз слабо выражено. Кожно-резорбтивное действие слабо выражено: ДЛ50 > 2500 мг/кг м.т.

Не представляет опасности смертельных ингаляционных отравлений при вдыхании аэрозоля, однако при ингаляции достаточно высоких концентраций компонентов препаративной формы могут отмечаться функциональные сдвиги со стороны центральной нервной системы, слабое раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей.

Аллергенная активность и иммуномодулирующее действие не проявляются. Кумулятивные свойства слабо выражены: Ккум.>5.

Острая энтеральная интоксикация выражается прежде всего угнетением двигательной активности. При повторном воздействии препарата на организм также наблюдается усиление процессов торможения ЦНС и угнетение двигательной активности животных, нарушение процессов обмена веществ, морфофункционального состояния печени и почек.

Материалы изучения токсичности и опасности препарата Эфилон, КЭ были включены в досье для рассмотрения возможности государственной регистрации. Препарат зарегистрирован в качестве разрешенного к применению на территории РФ.

Список литературы:

1. Гигиеническая классификация пестицидов по степени опасности: МР № 2001/26 от 16.04.2001.
2. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ 4263-87 от 13.03.87. Минздрав СССР, ВНИИГИНТОКС. Киев; 1988.
3. Онищенко Г.Г. Гигиенические аспекты обеспечения экологической безопасности при обращении с пестицидами и агрохимикатами. Гигиена и санитария. 2003; № 3: 3-5
4. Ракидский В.Н., Березняк И. В., Ильницкая А. В. и соавт. Идентификация риска воздействия пестицидов при проведении государственных регистрационных испытаний. Сборник трудов 4 съезда токсикологов России; 2013, 6-8 ноября; М.; 2013.
5. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: МУ 1.1.0578-96.

References:

1. Hygienic classification of pesticides in terms of danger degree: MG No. 2001/26 dat-ed 04.16.2001.
2. Guidelines for the hygienic evaluation of new pesticides: MI 4263-87 dated from 13.03.87. USSR Ministry of Health, VNIIGINTOKS. Kiev; 1988
3. Onishchenko G.G. Hygienic aspects of ensuring environmental safety when handling pesticides and agrochemicals. Hygiene and sanitation. 2003; Number 3: 3-5.
4. Rakidsky V.N., Berezhnyak I.V., Il'nitskaya A.V. et al. Identification of pesticides ex-posure risk during state registration tests. Col. of papers of the 4th Congress of Russian toxicologists; 2013 November 6-8; M .; 2013
5. Requirements for the conduction of experimental studies to substantiate the maximum allowable concentrations of industrial chemical allergens in the work environment air and atmosphere: MG 1.1.0578-96