



Источники химической опасности. Опасные химические вещества

УДК 615.9:632.95(476)

DOI: 10.25514/CHS.2022.1.21001

**Токсиколого-гигиенические исследования технического
продукта циазофамида**

С. Ю. Петрова[✉], Т. Н. Гомолко

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск,
Беларусь, e-mail: petrova524a@mail.ru

Поступила в редакцию: 28.03.2022 г.; после доработки: 26.04.2022 г.; принята в печать: 04.05.2022 г.

Аннотация – Для предупреждения неблагоприятных последствий применения средств защиты растений, научного обоснования рисков в условиях реального применения и разработки мер по безопасному обращению необходимо проводить токсикологические и санитарно-химические исследования технических продуктов действующих веществ, оценку риска при их применении и гигиеническое нормирование новых действующих веществ, что позволит минимизировать негативное влияние на здоровье населения, окружающую среду и связанный с ними экономический ущерб. Представлены результаты токсиколого-гигиенических исследований технического продукта циазофамида 95%, идентифицированы его опасности для здоровья человека, определены классы опасностей. Показано, что технический продукт циазофамида 95% относится к малоопасным веществам по острой токсичности при пероральном и эпикутанном путях поступления, не обладает раздражающим, сенсибилизирующим и кумулятивным действием.

Ключевые слова: циазофамид, токсичность, раздражающее действие, сенсибилизация, кумуляция.

Chemical hazard sources. Hazardous chemical substances

UDC 615.9:632.95(476)

DOI: 10.25514/CHS.2022.1.21001

**Toxicological and hygienic studies of the technical product
cyazofamide**

Svetlana Yu. Petrova[✉], and Tatyana N. Gomolko

Republican Unitary Enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus,
e-mail: petrova524a@mail.ru

Received: March 28, 2022; Revised: April 26, 2022; Accepted: May 4, 2022

Abstract – In order to prevent the adverse effects of the use of plant protection products, to scientifically substantiate risks in conditions of actual use and to develop measures for safe handling, it is necessary to conduct toxicological and sanitary-chemical studies of new formulations, assess the risk in their use and hygienic regulation of new active substances, which

will minimize negative impact on public health, the environment and the associated economic damage. It has been shown that the technical product cyazofamide 95% belongs to low-hazard substances in terms of acute toxicity with oral and transdermal routes of intake, does not have an irritating, sensitizing and cumulative effect.

Keywords: cyazofamide, toxicity, irritant effect, sensitization, cumulation.

ВВЕДЕНИЕ

Химическая продукция является неотъемлемой частью жизни в современном мире. Современное развитие экономики тесно связано с широким использованием химических веществ, которые с одной стороны стимулируют рост уровня жизни населения, но с другой стороны, могут привести к потенциально негативному воздействию на состояние здоровья человека и окружающей среды. В последние десятилетия отмечается стремительный рост производства химических веществ и объема торговли ими, что вызывает озабоченность в связи с возможным риском, связанным с использованием опасных пестицидных составов [1].

Как и в большинстве стран мира, в Беларуси отмечается тенденция к увеличению числа регистрируемых средств защиты растений, что объясняется совершенствованием состава препаративных форм, необходимостью ротации пестицидов с целью снижения химической нагрузки на население. По состоянию на март 2022 г. в Беларуси зарегистрировано более 450 действующих веществ средств защиты растений, препаративных форм – более 800 [2].

Вместе с тем следует отметить, что на рынок поступают технические продукты действующих веществ, произведенные в том числе и на новых производственных площадках.

В частности, данный технический продукт содержит 95% действующего вещества – циазофамида, оставшиеся 5% – примеси, сведения о которых отсутствуют и которые могут отличаться от присутствующих в уже испытанном техническом продукте.

Существует опасение, что действие содержащихся в данном техническом продукте примесей на живые организмы не изучено в полной мере, что может отразиться на опасных свойствах технического продукта, поэтому для обеспечения безопасного применения технического продукта циазофамида 95% необходимо идентифицировать и классифицировать его опасные для здоровья свойства.

Согласно требованиям к проведению государственной экспертизы, действующие вещества средств защиты растений, поступающие в промышленное производство и применение, должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в объеме первичной и/или полной токсикологической оценки [3].

Цель исследования: изучить параметры острого токсического действия, раздражающие, сенсibiliзирующие и кумулятивные свойства технического продукта циазофамида 95% в экспериментах на лабораторных животных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектом исследования являлся технический продукт циазофамида с содержанием основного компонента 4-chloro-2-cyano-N,N-dimethyl-5-p-tolylimidazole-1-sulfonamide (циазофамида) 95% (рис. 1). Технический продукт циазофамида представляет собой твердый кристаллический порошок, желтого цвета, со слабым запахом, температурой плавления: 147°C, плотностью 1,450 г/см³ при 20°C.

Для выполнения задач, которые включали изучение острого токсического действия при поступлении в желудок и нанесении на кожу технического продукта циазофамида, также его раздражающие, сенсibiliзирующие и кумулятивные свойства, осуществлены экспериментальные исследования на уровне целого организма, отдельных его органов и систем. Исследования проведены в соответствии с методическими указаниями [4] и ГОСТ 32644-2014 [5], инструкциями [6], справочниками [7, 8] и методами статистики [9], содержащими методы изучения опасных для здоровья свойств химических веществ.

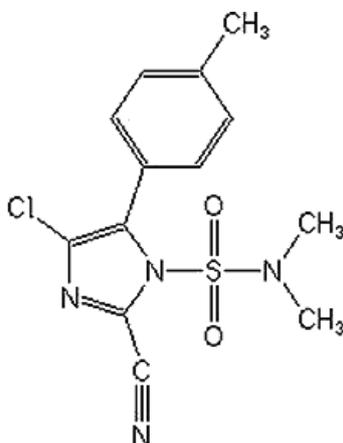


Рис. 1. Структурная формула циазофамида

Fig. 1. Structural formula of cyazofamid

В опытах использовали 3 вида лабораторных животных обоего пола, поставляемых виварием республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь: нелинейные белые мыши (исходная масса 17-23 г), рандомбредные белые крысы (исходная масса 180-210 г), кролики породы «Советская Шиншилла» (4,2-4,5 кг), после двухнедельного карантинного содержания. Для экспериментов были выбраны активные животные, хорошо поедающие корм с гладким и блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, которые содержались на стандартном рационе вивария. Обращение с животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики [10]. Для изучения острого токсического действия при нанесении на кожу и местного раздражающего действия шерсть выстригали на симметричных участках спины по обе стороны от позвоночника, оставляя шерстяной покров между ними в 2 см. Правый бок служил для аппликации изучаемого вещества, левый – для контроля.

Токсикологическое исследование проведено в объеме, который позволил дать оценку токсичности и опасности технического продукта циазофамида в острых опытах при различных путях поступления в организм (введении в желудок: внутрижелудочном, интрагастральном), нанесении на кожу: эпикутанном, накожном, трансдермальном), определить способность к кумуляции при повторном интрагастральном дозозмонотонном воздействии, изучить проявления местно-раздражающих и сенсибилизирующих свойств (таблица 1).

Таблица 1. Схема экспериментальных токсикологических исследований технического продукта циазофамида

Table 1. Scheme of experimental toxicological studies of the technical product of cyazofamide

Вид исследования	Основные регистрируемые параметры	Количество и вид животных или др.
Острая пероральная токсичность	Количество летальных исходов и время наступления гибели, симптомы интоксикации, поведенческие показатели, состав крови	12 крыс
Токсичность при однократном накожном нанесении	Симптомы интоксикации, динамика массы тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов	14 крыс
Изучение местно-раздражающих свойств	Выраженность эритемы, толщина кожной складки	12 крыс
Изучение ирритативного действия	Гиперемия конъюнктивы и роговицы, отек век, выделения из глаза	3 кролика
Изучение сенсибилизирующей способности	Величина отека в тесте опухания лапы мыши	20 мышей
Изучение кумулятивных свойств	Количество летальных исходов и время наступления гибели, симптомы интоксикации, динамика массы тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов, клиничко-лабораторные показатели крови	20 крыс

Изучение острой пероральной токсичности. В задачи исследования входило определение среднесмертельных и токсических доз, среднеэффективного времени наступления летальных исходов, изучение клинических проявлений отравления.

Острое отравление моделировали однократным введением циазофамида в желудок крысам-самцам массой 220 ± 10 г с помощью иглы-зонда в дозах 5010,0; 6340,0; 7940,0 и 10 000,0 мг/кг методом накопления. Каждую дозу испытывали на 3 интактных животных одного пола с последующим наблюдением в течение 14 суток с регистрацией клинической картины отравления и симптомов интоксикации [6].

Количественные параметры острой токсичности определяли пробит-анализом по методу Литчфилда и Уилкоксона в изложении М.Л. Беленького с уточнением характеристик потенциальной опасности смертельного отравления

[6]. По количеству летальных исходов определяли среднесмертельную дозу (DL_{50ac}).

Изучение токсичности при однократном нанесении на кожу.

Для изучения острого токсического действия при поступлении через кожу технический продукт циазофамида в дозе 2500 мг/кг равномерно наносили на поверхность кожи спины площадью 4 см x 5 см и втирали его в кожу стеклянной палочкой легкими массирующими движениями. Для предотвращения слизывания, животных фиксировали в специальных домиках на 4 часа. Эксперимент проведен на 7 беспородных крысах-самцах массой 180-200 г. Экспозиция составила 4 часа. Наблюдение за состоянием животных в первые 8 часов после нанесения проводили ежечасно, в последующие 14 дней – ежесуточно с регистрацией времени появления и исчезновения признаков токсичности и гибели [6].

Изучение местно-раздражающих свойств. Исследование проведено на 6 самцах белых беспородных крыс. На выстриженные участки кожи спины белых крыс размером 4 см x 4 см с правой стороны однократно наносили циазофамид в дозе 20 мг/см². Время экспозиции – 4 часа. По окончании аппликаций остатки вещества удаляли теплой водой [6].

Обработанный участок покрывали марлевой повязкой и фиксировали не вызывающей раздражения лентой, чтобы предотвратить доступ к месту аппликации и заглатывание/вдыхание образца. После 4-х часовой экспозиции остаток циазофамида удаляли с помощью воды и мыла, избегая грубых растираний, способных вызывать повреждение кожи. Ватным тампоном, смоченным в мыльном растворе, проводили смыв с участка кожи, на котором проводили аппликацию циазофамида. Манипуляцию повторяли 2 раза, затем сухим тампоном промокали участок кожи.

Кожа каждого животного на месте аппликации осмотрена на наличие кожно-раздражающей реакции через 1 час, 24, 48 и 72 часа после снятия повязки и затем 1 раз в день в течение 14 суток. Оценку в баллах функционального состояния кожи по выраженности эритемы и величины отека, и классификацию выраженности раздражающих свойств осуществляли по критериям, приведенным в таблице 2.

Изучение ирритативного действия. Исследования проведены на кроликах-альбиносах. Оба глаза каждого животного осматривались за 24 часа до начала исследования на наличие повреждений. Использованы здоровые взрослые молодые особи в количестве 3 штук. Циазофамид в количестве 50 мкл вносили в конъюнктиву одного глаза каждого животного после аккуратного отведения нижнего века от глазного яблока; глаз, не подвергшийся обработке, использовали в качестве контрольного. Глаза животного не промывали в течение 24 часов после внесения циазофамида и осматривали через 1, 24, 48 и 72 часа после введения вещества. Период наблюдения по учету поражений глаз (конъюнктивальной, роговой и радужной оболочки) длился 14 суток [6].

Таблица 2. Классификация кожных реакций.**Table 2.** Classification of skin reactions.

Образование эритемы и отека	Уровень классификации
Отсутствие эритемы и отека	0
Слабая эритема (едва заметная, розоватый тон) Слабый отек (едва заметный)	1
Умеренно-выраженная эритема (розовато-красный тон). Умеренный отек (область отека хорошо различима за счет определенной припухлости)	2
Выраженная эритема (красный тон). Выраженный отек (припухлость примерно на 1 мм)	3
Резко-выраженная эритема (говяжья краснота) – образования ожога, препятствующего классификации эритемы (ярко-красный тон). Резко выраженный отек (припухлость более 1 мм и выход отека за границы области экспозиции).	4

Проводили расчет по каждому животному, затем вычисляли среднегрупповой показатель.

Изучение кумулятивных свойств. Экспериментально оценку кумулятивных свойств по методу Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича [6] проводили путем введения в желудок с помощью иглы-зонда фиксированной дозы технического продукта циазофамида, составляющей 1/10 от DL_{50ac} (1000,0 мг/кг) самцам белых крыс в течение 60 суток 5 раз в неделю. Контрольной группе вводили дистиллированную воду в эквивалентных объемах. В ходе эксперимента регистрировали проявления клинической картины отравления, изменения массы тела животных, а также сроки их гибели.

На 60-е сутки эксперимента после одномоментной декапитации крыс при аутопсии определены относительные коэффициенты массы внутренних органов, изучен морфологический состав и показатели кислотно-основного состояния крови, а также, определен ряд биохимических показателей мочи и сыворотки крови [7, 8]. Коэффициент кумуляции рассчитывали отношением суммарной дозы вещества при многократном введении, вызвавшей гибель 50% животных, взятых в эксперимент, к DL_{50} , установленной при однократном введении.

Изучение сенсibiliзирующей способности. Экспресс-сенсibiliзацию осуществляли на модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на белых мышах. В опытную и контрольную группы отобрано по 10 беспородных белых мышей. Животных сенсibiliзировали 100 мкг циазофамида однократно внутрикожно в основание хвоста туберкулиновым или микрошприцом. Циазофамид растворяли в стерильном физиологическом растворе таким образом, чтобы сенсibiliзирующая доза на 1 животное содержалась в 30 мкл (0,35% рабочую концентрацию). Из рабочей концентрации циазофамида готовили в соотношении 1:1 смесь с иммуностимулятором – полным адьювантом Фрейнда (ПАФ) при их тщательном эмульгировании (перемешивании на магнитной мешалке). Опытным животным вводили по 60 мкл сенсibiliзирующей дозы в ПАФ,

контрольным – 60 мкл смеси ПАФ с растворителем (без изучаемого вещества) [6].

Выявление сенсibilизации проводили на 6-е сутки опыта провокационной пробой – по тесту опухания лапы мыши (ТОЛМ).

В подушечку задней лапы (под апоневроз) контрольных и опытных животных вводят разрешающую дозу циазофамида (100 мкг). При этом применяли рабочие концентрации вещества, используемые для сенсibilизации, в объеме 40 мкл. О величине отека (показатель ТОЛМ), то есть о развитии ГЗТ, судили по разнице в толщине лапы, измеряемой до и через 24 часа после перкутанного тестирования инженерным микрометром в мм.

Сравнивали среднегрупповые показатели ТОЛМ опытных и контрольных животных в абсолютных (мм) и относительных (балл) единицах. Оценку ТОЛМ в баллах проводят по следующей шкале: 0 баллов – ТОЛМ до 0,1 мм; 1 балл – 0,11-0,20 мм; 2 балла – 0,21-0,30 мм; 3 балла – 0,31-0,40 мм; 4 балла – 0,41-0,50 мм; 5 баллов – 0,51 мм и более.

Экспериментальные данные выражали в когерентных единицах СИ. Полученные в опытах материалы для оценки достоверности подвергали статистической обработке общепринятыми методами [9]. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение острой токсичности технического продукта циазофамида при внутрижелудочном введении и кожном нанесении

Смертность экспериментальных животных после внутрижелудочного введения циазофамида приведена в таблице 3.

Таблица 3. Смертность экспериментальных животных после внутрижелудочного введения циазофамида.

Table 3. Mortality of experimental animals after intragastric administration of cyazofamide.

Группа	Доза, мг/кг массы тела	Сроки гибели после введения									Итоговая смертность
		1 День (день введения)					Дни				
		30 минут	1ч	2ч	3ч	4ч	2	3	4	5-14	
1	5010	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3*
2	6340	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3
3	7940	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3
4	10000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3

*Смертность/общее количество животных в группе

В условиях однократного внутрижелудочного введения в дозах 5010,0; 6340,0; 7940,0 и 10 000,0 на протяжении 14 суток наблюдения гибели животных не отмечено. DL₅₀ для белых крыс-самцов составила более 10 000,0 мг/кг, что

позволило отнести технический продукт циазофамид к малоопасным веществам (4 класс опасности) при однократном внутрижелудочном введении согласно ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» и разделу 15 (Требования к пестицидам и агрохимикатам) Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [11, 12].

При нанесении на кожу гибель животных и выраженные симптомы интоксикации отсутствовали. DL_{50} при нанесении на кожу белых крыс составила более 2500 мг/кг, что позволило отнести технический продукт циазофамид к малоопасным веществам (4 класс опасности) при однократном нанесении на кожу [11, 12].

Клинические проявления острой интоксикации при всех путях поступления (пероральный, кожный): слабая эритема на месте нанесения, покраснения вокруг глаз и/или носа и аногенитальное окрашивание наблюдались в течение нескольких дней после введения циазофамида.

Исследование раздражающих свойств при однократном воздействии на неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки глаз, изучение сенсибилизирующего действия

1. Определение кожно-раздражающего действия.

На месте аппликации циазофамида при осмотре через 1, 24, 48 и 72 часа после удаления повязки, а также контрольные участки кожи (левый бок) всех животных оставались без изменений. На протяжении всего экспериментального периода эритемы и отека не выявлено. Средний балл кожно-раздражающей реакции через 24, 48 и 72 ч и в течение последующего срока наблюдения после удаления повязки составил 0,00 баллов (таблица 4).

Таблица 4. Средний балл кожно-раздражающей реакции у каждого животных после 4-часовой аппликации технического продукта циазофамид.

Table 4. Mean score of skin-irritant reaction in each animal after 4-hour application of the technical product cyazofamide.

Номер животного	Место аппликации	Средний балл кожно-раздражающей реакции	
		Эритема	Отек
1	Правый бок	0,00	0,00
2	Правый бок	0,00	0,00
3	Правый бок	0,00	0,00
4	Правый бок	0,00	0,00
5	Правый бок	0,00	0,00
6	Правый бок	0,00	0,00
1	Левый бок (контроль)	0,00	0,00
2	Левый бок (контроль)	0,00	0,00
3	Левый бок (контроль)	0,00	0,00
4	Левый бок (контроль)	0,00	0,00
5	Левый бок (контроль)	0,00	0,00
6	Левый бок (контроль)	0,00	0,00
Суммарный балл		0,00	0,00

По результатам исследований установлено, что технический продукт циазофамид не обладает раздражающим действием на кожные покровы крыс (4 класс) [12].

2. Изучение раздражающего действия технического продукта циазофамид на слизистые оболочки глаз.

Однократная инстиляция технического продукта циазофамида в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов приводила к повышенному увлажнению глаза, проходящему в течение первых 15 минут-получаса наблюдения. Гиперемии конъюнктивы и роговицы, отека не отмечено. Средний балл раздражающего действия технического продукта циазофамида на слизистые оболочки глаз кроликов через 24, 48 и 72 ч и в течение последующего срока наблюдения составил 0,00 баллов. Технический продукт циазофамид является веществом, не обладающим раздражающим действием на слизистые оболочки глаз, и относится к 4 классу согласно разделу 15 (Требования к пестицидам и агрохимикатам) Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [12].

3. Сенсибилизирующее действие на белых мышах.

Внутрикожное введение в основание хвоста белых мышей изучаемого вещества не сопровождалось при постановке разрешающей внутрикожной пробы развитием отечно-пролиферативной реакции. Выраженность реакции по абсолютному (мм) и относительному (в баллах) показателям у животных опытной группы не отличалось от таковых в соответствующей контрольной группе. Результаты исследований представлены в таблице 5.

Таблица 5. Показатели алергизации белых мышей, сенсибилизированных внутрикожно техническим продуктом циазофамид, $X_{cp} \pm Sx_{cp}$

Table 5. Indicators of allergization of white mice sensitized intradermally with the technical product cyazofamide, $X_{av} \pm Sx_{av}$

Показатели	Группы сравнения		
	Единица измерения	Контроль	Опыт
Абсолютный показатель	мм	0,014±0,004	0,02±0,003, P=0,31
Относительный показатель	балл	0,00	0,00

По результатам исследований установлено, что технический продукт циазофамид не обладает сенсибилизирующим действием (4 класс) [12].

Изучение кумулятивных свойств технического продукта циазофамида при внутрижелудочном введении

В ходе эксперимента не отмечено гибели лабораторных животных, отмечено достоверное снижение массы тела опытной группы по сравнению с контрольными животными (таблица 6).

Таблица 6. Масса тела белых крыс при внутрижелудочном введении технического продукта циазофамид, Me (25%, 75%)**Table 6.** Body weight of white rats after intragastric administration of the technical product cyazofamide, Me (25%, 75%)

Группы животных	Показатели
	Масса тела, г
Контроль	281,43±9,04 (250; 305)
Технический продукт циазофамид	242,86±7,23 (220; 280) p=0,01*

*Статистически достоверные отличия от контроля при p<0,05

При дозозависимом введении технического продукта циазофамида отмечено увеличение относительного коэффициента массы печени и надпочечников (таблица 7).

Таблица 7. Относительные коэффициенты масс внутренних органов белых крыс при внутрижелудочном введении технического продукта циазофамида, Me (25%; 75% квартили)**Table 7.** Relative mass coefficients of the internal organs of white rats after intragastric administration of the technical product cyazofamide, Me (25%; 75% quartile)

Исследуемые показатели, кг ⁻³ /кг	Группы животных	
	Контроль	Технический продукт циазофамид
ОКМ печени	29,11±0,79 (24,82; 31,47)	33,73±0,5 (31,91; 35,3) P=0,002*
ОКМ почек	7,66±0,31 (6,07; 8,33)	8,31±0,27 (7,39; 9,36) P=0,28
ОКМ сердца	3,83±0,19 (3,03; 4,6)	4,2±0,15 (3,86; 4,82) P=0,11
ОКМ селезенки	3,92±0,23 (2,85; 4,5)	4,3±0,13 (3,82; 4,79) P=0,2
ОКМ надпочечников	0,14±0,01 (0,1; 0,15)	0,18±0,01 (0,15; 0,23) P=0,003*

*Статистически достоверные отличия от контроля при p<0,05

Относительные коэффициенты массы почек, селезенки и сердца не отличались от величин, полученных в контрольной группе лабораторных животных.

В ходе эксперимента установлено, что внутрижелудочное введение технического продукта циазофамида привело к изменениям со стороны биохимических показателей крови экспериментальных животных по отношению к контрольной группе: в сыворотке крови опытной группы отмечено снижение активности аспаратаминотрансферазы (таблица 8).

Таблица 8. Биохимические показатели крови белых крыс при внутрижелудочном поступлении технического продукта циазофамида, Me (25 %; 75 % квартили).**Table 8.** Biochemical parameters of the blood of white rats with intragastric intake of the technical product cyazofamide, Me (25%; 75% of the quartile).

Биохимический состав сыворотки	Вариант	
	Контроль	Технический продукт циазофамида
Глюкоза, мМоль/л	6,64±0,38 (5,38; 8,09)	7,19±0,31 (6,31; 8,46) P=0,23
Общий белок, г/л	58,11±1,69 (52,3; 66,8)	61,76±5,36 (43,1; 79,4) P=0,75
Мочевина, мМоль/л	26,78±0,35 (25,15; 27,83)	27,27±0,34 (26,19; 28,85) P=0,48
АлаТ, Ед/л	69,79±2,52 (63; 79)	70,23±3,55 (59,6; 86,3) P=0,85
АсаТ, Ед/л	176,8±10,23 (146,6; 214,2)	151,46±9,73 (127,8; 203,2) P=0,05*
Креатинин, мкМоль/л	19,56±0,83 (15,52; 22,72)	19,05±0,8 (15,46; 22,49) P=0,34

*Статистически достоверные отличия от контроля при p<0,05

Содержание глюкозы, общего белка, мочевины, креатинина, активность аланинаминотрансферазы не имели отличий от контрольной группы животных.

Количество тромбоцитов, лейкоцитов, уровня гемоглобина и эритроцитов в периферической крови у опытных животных не отличалось от контрольной группы (таблица 9).

Таблица 9. Морфологический состав периферической крови белых крыс при внутрижелудочном введении технического продукта циазофамида, Ме (25 %; 75 % квартили).

Table 9. Morphological composition of the peripheral blood of white rats after intragastric administration of the technical product cyazofamide, Me (25%; 75% quartile)

Морфологический состав крови	Вариант	
	Контроль	Технический продукт циазофамида
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	13,94±1,17 (8,3; 17,3)	16,19±3,1 (8,6; 33,9) P=0,95
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	8,51±0,16 (7,89; 9,03)	8,53±0,32 (6,91; 9,66) P=0,9
Гемоглобин, г/л	168,71±1,57 (164; 176)	170,14±5,91 (144; 191) P=0,34
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	583,14±42,69 (472; 759)	701,29±54,18 (507; 849) P=0,1

При воздействии технического продукта циазофамида со стороны показателей функционального состояния почек у подопытных животных отмечено повышенное содержание креатинина (таблица 10) по отношению к контрольной группе животных.

Таблица 10. Показатели функционального состояния почек белых крыс при внутрижелудочном введении технического продукта циазофамида, Ме (25 %; 75 % квартили).

Table 10. Indicators of the functional state of the kidneys of white rats after intragastric administration of the technical product cyazofamide, Me (25%; 75% of the quartile).

Вариант	Суточный диурез	pH	Удельный вес	Мочевина, ммоль/л	Общий белок, г/л	Креатинин, мкмоль/л
Контроль	6,6±0,58 (4,28; 8,45)	5,98±0,05 (5,8; 6,2)	1± 0,003 (0,98; 1)	242,13±36,38 (163,42; 391,51)	3,18±1,39 (0; 7,1)	33,28±8,44 (15,99; 68,88)
Технический продукт циазофамида	8,84±1,19 (4,55; 12) P=0,13	6,03±0,04 (5,9; 6,2) P=0,47	1±0,003 (0,98; 1) P=0,69	211,64±14,58 (146,85; 250,45) P=0,75	1,82±1,1 (0; 6,9) P=0,87	521,22±215, 82 (40,29; 1134,86) P=0,04*

*Статистически достоверные отличия от контроля при $p < 0,05$

Достоверных отличий изменения объема суточного диуреза, pH, удельного веса, содержания общего белка и мочевины по сравнению с контрольной группой не выявлено.

Результаты эксперимента позволяют сделать вывод о том, что дозозависимое внутрижелудочное введение технического продукта циазофамида в течение двух месяцев (5 раз в неделю) в дозе, кратной $1/10$ LD_{50} , не приводило к гибели животных. Коэффициент кумуляции $> 5,1$. Следовательно, технический продукт циазофамид обладает слабо выраженными кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов (4 класс) [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов экспериментальных исследований согласно разделу 15 (Требования к пестицидам и агрохимикатам) Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [12], ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [12] технический продукт циазофамида 95% относится к малоопасным веществам (4 класс опасности) при однократном внутрижелудочном введении и нанесении на кожу, не обладает раздражающим действием на кожные покровы крыс (4 класс) и слизистые оболочки глаз кроликов (4 класс), не оказывает сенсибилизирующего действия (4 класс). В условиях повторного 60-суточного внутрижелудочного введения технического продукта циазофамида белым крысам в дозе, кратной $1/10_{LD_{50}}$, кумулятивных эффектов по критерию смертности не выявлено, по функциональным изменениям вещество оказывает политропное действие. Коэффициент кумуляции составил более 5,1 (4 класс). Лимитирующий показатель вредного действия на организм технического продукта циазофамида – общетоксическое действие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Средства защиты растений. <http://selhozhimiya.net/> (дата обращения: 24.03.2022).
2. Государственный реестр средств защиты растений и удобрений, разрешенных к применению на территории Республики Беларусь. <https://ggiskzr.by/reestr/> (дата обращения: 24.03.2022).
3. Инструкция 2.2.3.10–24–81–2006. Требования к проведению государственной санитарно-гигиенической экспертизы средств защиты растений (утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 24.12.2006). Минск: Министерство здравоохранения, 2006. 17 с.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов № 4263-87 (утв. МЗ СССР 13 марта 1987 г). Киев, 1988.
5. ГОСТ 32644-2014 Межгосударственный стандарт. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. <https://docs.cntd.ru/document/1200115815> (дата обращения: 23.03.2022).
6. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ (утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 14.12.2004). Минск: Министерство здравоохранения, 2004. 43 с.
7. Кост Е. А. (1975). *Справочник по клиническим лабораторным исследованиям*. М.: Медицина.

8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. https://balka-book.com/files/2017/09_05/12_38/u_files_store_3_413182.pdf. (дата обращения: 24.03.2022).
9. Рокицкий П.Ф. (1964). *Биологическая статистика*. Минск: Высшая школа, 328 с.
10. ТКП 125-2008. Надлежащая лабораторная практика. (утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 28.03.2008 № 56). Минск, 2008. 35 с.
11. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
12. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенических требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утв. Решением Комиссии тамож. союза от 28 мая 2010 г. № 29). http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx. (дата обращения: 24.03.2022).

References:

1. Plant protection products. <http://selhozhimiya.net/> (accessed: 24. 03.2022).
2. State register of plant protection products and fertilizers permitted for use on the territory of the Republic of Belarus. <https://ggiskzr.by/reestr/> (accessed: 24.03.2022).
3. Instruction 2.2.3.10–24–81–2006. Requirements for the state sanitary and hygienic examination of plant protection products (approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on December 24, 2006). Minsk: Ministry of Health, 2006. 17 p (in Russ).
4. Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides No. 4263-87 (approved by the Ministry of Health of the USSR on March 13, 1987). Kyiv, 1988 (in Russ).
5. GOST 32644-2014. Interstate standard. Test methods for the effects of chemical products on the human body. <https://docs.cntd.ru/document/1200115815> (accessed: 24.03.2022).
6. Instruction 1.1.11-12-35-2004. Requirements for the organization of experimental studies for the primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances (approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 14.12.2004). Minsk: Ministry of Health, 2004. 43 p (in Russ).
7. Coast, E. A. (1975). *Handbook of Clinical Laboratory Research*. M.: Medicine.
8. Kamyshnikov, V. S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. https://balka-book.com/files/2017/09_05/12_38/u_files_store_3_413182.pdf. (accessed: 03.24.2022).
9. Rokitsky P.F. (1964). *biological statistics*. Minsk: Higher School, 328 p (in Russ).
10. TCP (Technical Code of Practice) 125-2008. Good laboratory practice. (approved by the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on March 28, 2008 No. 56). Minsk, 2008. 35 p.
11. GOST (State Standart) 12.1.007-76 SSBT. Harmful substances. Classification and general safety requirements (in Russ).
12. Uniform sanitary and epidemiological and hygienic requirements for products (goods) subject to sanitary and epidemiological supervision (control) (approved by the Decision of the Customs Union Commission dated May 28, 2010 No. 29). http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx. (accessed 03.24.2022).