



Токсикологическая оценка с определением классов опасности адъюванта на основе лаурет-4-фосфата с применением экспериментального и расчетного методов

С. Ю. Петрова¹✉, С. Н. Камлюк¹, Т. Н. Гомолко¹

¹Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь, e-mail: petrova524a@mail.ru

Поступила в редакцию: 28.03.2025 г.; после доработки: 04.04.2025 г.; принята в печать: 16.04.2025 г.

Аннотация – В работе представлены оригинальные данные токсикологических исследований, выполненных экспериментальным и расчетным методами, по определению опасных свойств адъюванта на основе лаурет-4-фосфата, применяемого в аграрном секторе Республики Беларусь совместно с пестицидами химического синтеза. Также в работе отражены сведения по классификации опасностей изученной химической продукции для здоровья человека, полученные в результате применения двух различных методов – расчетного и экспериментального, для оценки по параметрам острой внутрижелудочной токсичности и острой токсичности при нанесении на кожу, оценки по параметрам алергоопасности. Одним из основных критериев при выборе подхода для проведения токсикологических исследований химической продукции служит полнота имеющихся сведений об опасных свойствах ее компонентов (токсикологический профиль). Применение в комплексных токсикологических исследованиях химической продукции сочетанного подхода (с использованием экспериментального и расчетного методов установления классов опасности) не только позволяет получить наиболее полную и всестороннюю оценку препаратов по опасным для здоровья человека свойствам, но и обеспечивает гармонизацию научно-прикладной исследовательской деятельности с руководящими принципами биоэтической концепции «трех R».

Ключевые слова: ПАВ, адъювант, лаурет-4-фосфат, класс опасности, токсичность.

Chemical hazard sources. Hazardous chemical substances

UDC 615.9:632.95(476)

DOI: 10.25514/CHS.2025.1.28002

Toxicological evaluation with determination of hazard classes of laureth-4-phosphate-based adjuvant using experimental and computational methods

Svetlana Yu. Petrova¹✉, Svetlana M. Kamliuk¹, and Tatyana N. Gomolko¹

¹Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution “Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health”, Minsk, Belarus, e-mail: petrova524a@mail.ru

Received: March 28, 2025; Revised: April 4, 2025; Accepted: April 16, 2025

Abstract – A preparation based on ethoxylated alcohol, widely used in agricultural production as an adjuvant (surfactant) together with pesticides of chemical synthesis, was chosen as an object of study of toxicity parameters. The paper presents original data of toxicological studies, carried out by experimental and calculated method, to determine the hazardous properties of adjuvant based on laureth-4-phosphate, used in the agricultural sector of the country together with pesticides of chemical synthesis. Also the paper reflects information on the classification of hazards of the studied chemical products for human health, obtained as a result of application of two different methods - calculated and experimental, for assessment by parameters of acute intragastric toxicity and acute toxicity when applied to the skin, assessment by parameters of allergy hazard.

One of the main criteria in selecting an approach for toxicological studies of chemical products is the completeness of available data on the hazardous properties of its components (toxicological profile). the use of a combined approach in complex toxicological studies of chemical products (using experimental and computational methods of establishing hazard classes) not only allows to obtain the most complete and comprehensive assessment of preparations in terms of hazardous properties for human health, but also provides a harmonious and comprehensive assessment of their properties.

Keywords: Surfactant, adjuvant, laureth-4-phosphate, hazard class, toxicity.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития научных знаний о химических, физико-химических свойствах и различных аспектах биологического действия средств защиты растений, включая как целевое воздействие на вредный объект, так и возможное сопутствующее влияние на здоровье населения и объекты окружающей природной среды, проведение токсиколого-гигиенических исследований агрохимикатов и «вспомогательных» препаратов, поступающих в обращение на территории Республики Беларусь, целесообразно и необходимо [1–3].

В частности, ряд средств защиты растений, предназначенных для уничтожения сорной растительности и насекомых-вредителей в посевах сельскохозяйственных культур, для профилактики ряда заболеваний ценных культур, вызываемых грибами и паразитами, применяются совместно со «вспомогательными», препаратами (например, на основе поверхностно-активных веществ – ПАВ), иначе называемыми адьювантами.

С одной стороны, благодаря совместному применению пестицидов химического синтеза с ПАВ достигается более продолжительный контакт распыляемых препаратов с поверхностью зеленых частей вегетирующих культур (листьями и стеблем), что обеспечивает более высокую эффективность применения препаратов, их более экономичный расход, а также способствует снижению химической нагрузки на население, как потребителя сельскохозяйственной продукции, и на объекты окружающей природной среды [4, 5].

С другой стороны, широкое применение в аграрном секторе страны средств защиты растений, разнообразных по назначению, принадлежности к классу химических соединений, принципу действия, агрегатному состоянию и ряд которых используется совместно с ПАВ, обуславливает необходимость

токсиколого-гигиенических исследований адъювантов [6]. Таким образом, в случае совместного применения в сельскохозяйственном производстве агрохимикатов с ПАВ, необходимо проведение исследований по опасным для здоровья человека свойствам и пестицидов, и адъювантов.

В настоящей работе представлены оригинальные данные токсикологических исследований по определению опасных свойств адъюванта (на основе этоксилированного производного лаурилового спирта), применяемого в аграрном секторе республики совместно с пестицидами химического синтеза. Также в работе отражены сведения по классификации опасностей изученной химической продукции для здоровья человека, полученные в результате применения двух различных методов – расчетного и экспериментального.

Цель работы: по результатам экспериментального и расчетного методов идентифицировать опасные для здоровья человека свойства адъюванта на основе лаурет-4-фосфата и установить классы их опасности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объекта изучения параметров токсичности был выбран препарат на основе этоксилированного лаурилсульфата. Данное химическое соединение широко применяется как в промышленности в качестве компонента химической продукции самого различного назначения, обладающего свойствами моющего, диспергирующего, солюбилизующего и смачивающего агента, так и в сельскохозяйственном производстве в качестве компонента вспомогательных препаратов (ПАВ), обеспечивающих пестицидным составам, совместно с которыми они применяются, эффект «прилипания» [7].

Основные данные о компонентном составе изучаемого препарата и их назначении приведены в таблице 1.

Таблица 1. Краткие сведения о компонентах адъюванта на основе этоксилированного спирта.

Table 1. Summary of the components of the ethoxylated alcohol-based adjuvant.

Наименование ISO	Наименование IUPAC	№ CAS	Концентрация в препарате, % мас.	Назначение
Лаурилфосфат (этоксилированное производное лаурилового спирта)	Лаурет-4-фосфат	68511-37-5	90,0	Поверхностно-активное вещество
Бутилированный гидрокситолуол	2,6-Ди-трет-бутил-4-метилфенол	128-37-0	7,0	Антиоксидант
Ортофосфорная кислота	—	7664-38-2	2,1	Регулятор кислотности
Додекан-1-ол	Додекан-1-ол	112-53-8	0,9	Феромон

Экспериментальные исследования по токсикологической оценке изучаемого адьюванта

Структурная формула основного ингредиента изучаемого препарата – лаурет-4-фосфата – представлена на рисунке 1.

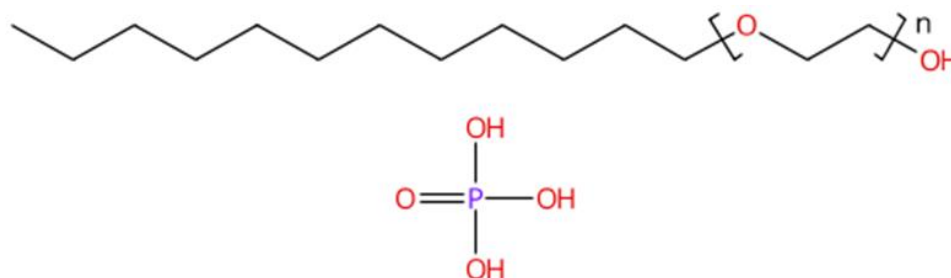


Рис. 1. Структурная формула лаурет-4-фосфата.

Fig. 1. The structural formula of laureth-4-phosphate.

Экспериментальные исследования по токсикологической оценке изучаемого адьюванта проведены на лабораторных млекопитающих (крысы, мыши) согласно общепринятым методам лабораторной практики и принципами биоэтики [8, 9].

Экспериментально полученные данные обрабатывали стандартными статистическими методами [10]. Для определения значимых различий между опытными и контрольными группами по показателям функционального состояния животных (крыс), которые оценивались в ходе субхронического эксперимента по изучению кумулятивного действия и в эксперименте по изучению сенсибилизирующей способности препарата, использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные по изученным параметрам представлены в работе в виде медианы и межквартильного интервала (Me [25%; 75%]) [11]. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Ранжирование исследуемого препарата по классам опасности на основании экспериментально полученных данных проводили, согласно критериям, приведенным в «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» (Раздел 15 «Требования к пестицидам и агрохимикатам») [12] и ГОСТ 32419-2022 [13].

При проведении классификации опасности и маркировки по опасным для здоровья человека свойствам изучаемого адьюванта руководствовались методическими документами национального и международного значения: ГОСТ 32423-2013, ГОСТ 31340-2022 и согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки [14–16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования по параметрам острой токсичности при однократном внутрижелудочном введении

Параметры острой пероральной токсичности адьюванта на основе этоксилированного спирта определяли в эксперименте на белых беспородных

крысах (самцы) при интрагастральном введении препарата в дозах 6340, 5010, 3980 и 3160 мг/кг. Препарат вводили в нативном виде интрагастрально с помощью иглы-зонда белым крысам массой 220 ± 10 г, доза объемно не превышала физиологической вместимости желудка.

В условиях однократного внутрижелудочного введения в изученных дозах гибели животных не отмечено. Значение DL_{50} составило более 6340 мг/кг, на основании чего изученный препарат отнесен к малоопасным веществам по показателю острой токсичности при однократном внутрижелудочном введении (4 класс опасности) согласно классификации опасности, приведенной в разделе 15 ЕСТ, и не классифицируется как продукция, обладающая острым токсическим действием при пероральном пути поступления в соответствии с критериями ГОСТ 32419-2022 [12, 13].

Исследования по параметрам острой токсичности при нанесении на кожу

Параметры острой дермальной токсичности адьюванта определяли в эксперименте на белых беспородных крысах при нанесении на кожу препарата в нативном виде в дозе 2500 мг/кг.

При нанесении на кожу гибель животных и выраженные симптомы интоксикации отсутствовали. DL_{50} препарата при нанесении на кожу белых крыс составила более 2500 мг/кг, что позволяет отнести препарат к малоопасным веществам по показателю острой токсичности при однократном накожном нанесении (4 класс опасности) согласно классификации опасности, приведенной в разделе 15 ЕСТ, и к 5 классу в ГОСТ 32419-2022 [12, 13].

Исследования по оценке сенсибилизирующего действия

В целях оценки адьюванта по показателю алергоопасности проведены исследования на лабораторных млекопитающих – белых мышах. Для изучения сенсибилизирующей способности препарата во внутрикожном тесте опухания лапы мыши (ВТОЛ) были задействованы взрослые самцы мышей весом 20 ± 2 г. Состояние сенсибилизации воспроизводили с помощью смеси 0,33% раствора препарата в физиологическом растворе и полного адьюванта Фрейнда (ПАФ) при объемном соотношении, равном 1:1. Данную смесь внутрикожно вводили подопытным животным в основание хвоста в объеме 60 мкл (группа воздействия), тогда как для животных контрольной группы использовали смесь физиологического раствора и ПАФ в эквивалентном объеме.

С целью определения гиперчувствительности замедленного типа разрешающую дозу препарата (по 40 мкг 0,33% раствора препарата в физиологическом растворе на животное) вводили внутрикожно в апоневроз задней лапы каждого экспериментального животного на шестые сутки после введения препарата. Результаты провокационного внутрикожного теста опухания лапы в исследованиях сенсибилизирующей способности препарата учитывали через 24 часа (таблица 2).

Таблица 3. Показатели внутрикожного теста опухания лапы у мышей, sensibilized ПАВ в стандартной дозе по 100 мкг в ПАФ, Ме (25%; 75% квантили).**Table 3.** Performance of intradermal paw swelling test in mice sensitized to surfactant at a standard dose of 100 µg in full adjuvant Freund, Me (25%; 75% of the quartile).

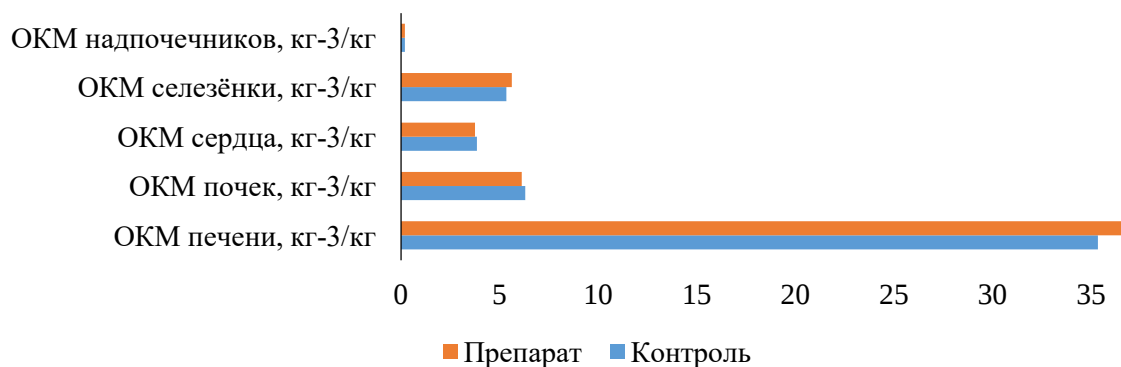
Вариант	Толщина кожной складки, мм	Баллы
Контроль	0,010 [0,010; 0,010]	0,0
Препарат на основе лаурет-4-фосфата	0,010 [0,000; 0,020]; p=0,54	0,0

Согласно экспериментальным данным, исследуемый адъювант характеризуется отсутствием sensibilizing способности: в условиях проведенного эксперимента не установлено наличие алергоопасности для данного препарата, на основании чего он может быть отнесен к 4 классу, согласно классификации опасности, приведенной в разделе 15 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований [12] и не классифицируется как продукция, обладающая sensibilizing действием в соответствии с критериями ГОСТ 32419-2022 [13].

Изучение кумулятивных свойств

Исследования кумулятивного действия адъюванта на основе лаурет-4-фосфата проведены в условиях 30-суточного субхронического эксперимента при повторном внутрижелудочном введении препарата в дозе 634,0 мг/кг. Животным контрольной группы внутрижелудочно вводили дистиллированную воду в эквивалентных объемах.

Результаты наблюдений за состоянием животных в течение 30-суточного периода воздействия при оценке некумулятивного потенциала ПАВ показали отсутствие гибели животных (значение коэффициента кумуляции > 5,0. В ходе эксперимента не отмечено значимых изменений по показателю массы тела у животных из группы воздействия по сравнению с животными из контрольной группы. По таким показателям, как значения относительных коэффициентов массы (ОКМ) внутренних органов – печени, почек, сердца, селезенки и надпочечников, у экспериментальных групп животных (опыт и контроль) не установлено значимых различий (рис. 2).

**Рис. 2.** Медианные значения полученных коэффициентов масс внутренних органов белых крыс при повторном внутрижелудочном введении адъюванта.**Fig. 2.** Median values of derived internal organ mass ratios of white rats during repeated intragastric administration of adjuvant.

В ходе эксперимента установлено, что внутрижелудочное введение адьюванта на основе лаурет-4-фосфата привело к некоторому повышению уровня глюкозы, мочевины, а также значительному ($p < 0,05$) возрастанию активности АлаТ (аланинаминотрансферазы) в сыворотке крови (рисунок 3).

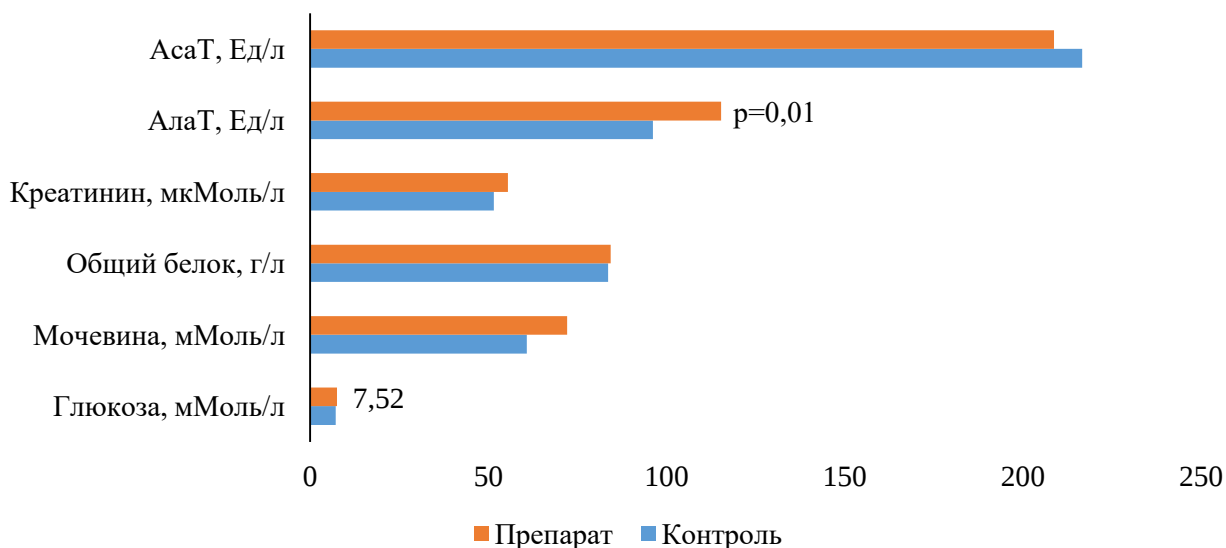


Рис. 3. Медианные значения основных биохимических показателей крови белых крыс при повторном внутрижелудочном поступлении адьюванта

Fig. 3. Median values of major blood biochemical parameters of white rats during repeated intragastric administration of adjuvant.

Согласно результатам оценки гематологических показателей у белых крыс в условиях повторного дозомонотонного внутрижелудочного введения адьюванта на основе лаурет-4-фосфата, по таким ключевым критериям оценки возможного токсического действия, как количество:

- лейкоцитов,
- тромбоцитов,
- эритроцитов,
- гемоглобина

в периферической крови, не установлено значимых межгрупповых различий.

Полученные результаты исследования влияния ПАВ в субхроническом эксперименте на состояние мочевыделительной системы белых крыс оценивали по таким основным показателям, как pH (концентрация ионов водорода), суточный диурез, удельный вес мочи, уровни содержания мочевины, общего белка и креатинина; при этом различий по указанным критериям сравнения у животных из групп воздействия и контроля также обнаружено не было.

В целом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что в условиях повторного 30-суточного внутрижелудочного введения ПАВ белым крысам в дозе, кратной 1/10 ДЛ₅₀, кумулятивные эффекты по критерию смертности не обнаружены. Коэффициент кумуляции – больше 5,0 (4 класс опасности) согласно разделу 15 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований [12].

Классификация исследуемого препарата с применением расчетного метода

Основным компонентом исследуемого адьюванта является анионное поверхностно-активное вещество – лаурет-4-фосфат (90,0%), относящееся к группе сложных эфиров фосфорной кислоты (этоксилированное производное лаурилового спирта), характеризующееся следующими опасными свойствами: вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз (H314) и относится к 1 классу опасности по воздействию на кожу и глаза [13, 16, 17].

На втором месте после лаурет-4-фосфата по массовой доле содержания в препарате (7,0%) находится бутилированный гидрокситолуол с молекулярной формулой: $C_{15}H_{24}O / C_6H_2(OH)(CH_3)(C(CH_3)_3)_2$, с молекулярным весом 230 г/моль. Бутилированный гидрокситолуол представляет собой белое кристаллическое твердое вещество [18] и характеризуется раздражающим действием на кожу и глаза [13, 16].

Третьим компонентом исследуемого ПАВ является ортофосфорная кислота (2,1%) с молекулярной формулой H_3PO_4 и молекулярным весом 97,995 г/моль; компонент представляет собой прозрачную бесцветную жидкость / прозрачное кристаллическое твердое вещество [19], которое характеризуется острой оральной (H302) и кожной токсичностью (H313), вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз (H314, H318) и относится к 1 классу опасности по воздействию на кожу и глаза [13, 16].

Наименее значимым по количественному содержанию в исследуемом препарате на основе лаурет-4-фосфата является додекан-1-ол (0,9%) с молекулярной формулой: $C_{12}H_{26}O / CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH$ и молекулярным весом 186,33 г/моль. Додеканол представляет собой бесцветную густую жидкость со сладковатым запахом, характеризуется раздражающим действием на кожу и глаза [20].

Таким образом, в состав препарата входят вещества (лаурет-4-фосфат и ортофосфорная кислота) с суммарной массовой долей в препарате 92,1%, которые вызывают серьезные ожоги кожи и повреждения глаз, на основании чего в соответствии с критериями ГОСТ 32423-2013 (общая сумма ингредиентов, относящихся к 1 классу, превышает 5%), препарат может быть отнесен к смесевой химической продукции, вызывающей поражение (некроз) кожи и серьезное повреждение глаз (H 314) – 1 класс опасности [14, 16].

Согласно критериям оценки в соответствии с гигиенической классификацией по раздражающему действию на кожу и слизистые оболочки глаз раздела 15 ЕСТ, данный препарат также может быть отнесен к 1 классу опасности [12].

На основе идентифицированных опасностей в соответствии с ГОСТ 31340-2022 предупредительная маркировка ***препаративной формы исследуемого адьюванта выглядит следующим образом:***



Сигнал: **Опасно!**

H314

При попадании на кожу и глаза вызывает химические ожоги.

Меры по предупреждению опасности:

Предотвращение:

P260: Не вдыхать пыль/аэрозоли;

P264: После работы тщательно вымыть руки;

P280: Использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз;

Меры по ликвидации ЧС (реагирование):

P301+P330+P331: ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: прополоскать рот. Не вызывать рвоту!

P303+P361+P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду, кожу промыть водой или под душем;

P363: Перед повторным использованием выстирать загрязненную одежду;

P304+P340: ПРИ ВДЫХАНИИ: свежий воздух, покой;

P305+P351+P338: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз;

P310: Немедленно обратиться за медицинской помощью;

Условия безопасного хранения:

P405: Хранить в недоступном для посторонних месте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных экспериментальных исследований по токсикологической оценке адьюванта на основе лаурет-4-фосфата, изученный препарат отнесен к малоопасным веществам по показателю острой токсичности при однократном внутрижелудочном введении (4 класс опасности) согласно классификации опасности, приведенной в разделе 15 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований, и не классифицируется как продукция, обладающая острым токсическим действием при пероральном пути поступления в соответствии с критериями ГОСТ 32419-2022 [12, 13]. Установлено, что изученная продукция может быть отнесена к малоопасным веществам по показателю острой токсичности при однократном накожном нанесении (4 класс опасности) согласно классификации опасности, приведенной в разделе 15 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований, и к 5 классу в соответствии с ГОСТ 32419-2022 [12, 13]. Согласно результатам исследований по оценке алергоопасности, изученный препарат может быть отнесен к 4 классу, согласно классификации опасности, приведенной в разделе 15 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований [12], и не классифицируется как продукция,

обладающая сенсibilизирующим действием в соответствии с критериями ГОСТ 32419-2022 [13].

Вместе с тем, анализ компонентного состава, а также физико-химических свойств и токсикологического профиля каждого из основных компонентов исследуемого адьюванта на основании результатов расчетного метода, позволил установить наличие существенной степени опасности данного препарата в отношении поражающих свойств для кожи и органов зрения. В частности, в состав препарата входят вещества (лаурет-4-фосфат и ортофосфорная кислота) с суммарной массовой долей в препарате 92,1 %, которые вызывают серьезные ожоги кожи и повреждения глаз, что позволяет классифицировать исследованный адьювант как химическую продукцию, вызывающую поражение (некроз) кожи и серьезное повреждение глаз (Н 314), и присвоить 1 класс опасности в соответствии с критериями ГОСТ 32423-2013 [14, 16].

Таким образом, применение в комплексных токсикологических исследованиях агрохимикатов и иной смесевой химической продукции сочетанного подхода (с использованием экспериментального и расчетного методов установления классов опасности) не только позволяет получить наиболее полную и всестороннюю оценку препаратов по опасным для здоровья человека свойствам, но и обеспечивает гармонизацию научно-прикладной исследовательской деятельности с руководящими принципами концепции «трех R» (**R**eplacement – замена, **R**eduction – сокращение и **R**efinement – усовершенствование), суть которых наиболее полно отражена в работе У. М. С. Рассела и Р. Л. Берча о минимизации физического и психического ущерба для лабораторных животных наряду с возможностями замены применения методов *in vivo* на альтернативные подходы [21].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Истомин А. В., Румянцева Л. А., Ветрова О. В., Михайлов И. Г. (2017). Изучение токсического действия нового агрохимиката. *Токсикологический вестник*. (3), 144. <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-toksicheskogo-deystviya-novogo-agrohimikata> (дата обращения 25.03.2025).
2. Петрова С. Ю., Гомолко Т. Н. (2023). Токсиколого-гигиенические исследования с оценкой риска при применении в условиях агропромышленного комплекса гербицида, содержащего дифлюфеникан, метрибузин и флорасулам. *Химическая безопасность*. 7(1), 184–197. <https://doi.org/10.25514/CHS.2023.1.24014>.
3. Камлюк С. Н., Петрова С. Ю., Ильюкова И. И., Гомолко Т. Н., Лаппо Л. Г. (2024). Токсиколого-гигиеническая оценка протравителя семян на основе прохлораза, тритиконазола и азоксистробина для безопасного применения в сельском хозяйстве.

Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровая среда». Уфа. 261–264.

4. Brankov, M., Simić, M., Vukadinović, J., Zarić, M., Tataridas, A., Božinović, S., Dragičević, V. (2025). Could adjuvants serve as an agroecological tool? *Frontiers in Agronomy*. 6, 1–6. <http://dx.doi.org/10.3389/fagro.2024.1523208>.
5. Петрова С. Ю., Камлюк С. Н., Ильюкова И. И., Гомолко Т. Н. (2024). Определение ориентировочно безопасного уровня воздействия ипродиона – действующего вещества средства защиты растений в атмосферном воздухе населенных мест. *Материалы 24-й международной научной конференции «Сахаровские чтения 2024 года: экологические проблемы XXI века».* Минск: ИВЦ Минфина. Ч. 1. С. 218–221.
6. Polli, E. G., Alves, G. S., de Oliveira, J. V., Kruger, G. R. (2021). Physical–Chemical Properties, Droplet Size, and Efficacy of Dicamba Plus Glyphosate Tank Mixture Influenced by Adjuvants. *Agronomy*, 11, 1321. <https://doi.org/10.3390/agronomy11071321>.
7. Миренков Ю. А., Саскевич П. А. (2024). *Химическая защита растений. Курс лекций: учебно-методическое пособие.* Горки : БГСХА. 143 с.
8. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004. Минск: РЦГЭиОЗ, 2004. 43 с.
9. Коробейникова Е. П., Комарова Е. Ф. (2016). Лабораторные животные – биомодели и тест-системы в фундаментальных и доклинических экспериментах в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (НЛП/GLP). *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. (1). <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornye-zhivotnye-biomodeli-i-test-sistemy-v-fundamentalnyh-i-doklinicheskikh-eksperimentah-v-sootvetstvii-so-standartami>. (дата обращения 25.03.2025).
10. Сыса А. Г., Живицкая Е. П. (2018) *Статистический анализ в биологии и медицине.* Минск: ИВЦ Минфина.
11. Баврина А. П. (2021). Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. *Медицинский альманах*. 1 (66), 64–73. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-pravila-primeneniya-parametricheskikh-i-neparametricheskikh-kriteriev-v-statisticheskom-analize-mediko-biologicheskikh/viewer>. (дата обращения 25.03.2025).
12. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Раздел 15: Требования к пестицидам и агрохимикатам. https://eec.eaeunion.org/upload/files/depsanmer/P2_299/%d1%80%d0%b0%d0%b7%d0%b4%d0%b5%d0%bb%2015%20%d0%95%d0%a1%d0%a2.pdf. (дата обращения 25.03.2025).
13. ГОСТ 32419-2022. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 35 с.
14. ГОСТ 32423-2013. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм. М.: Стандартинформ, 2014. 16 с.
15. ГОСТ 31340-2022. Предупредительная маркировка химической продукции. Общие требования. М.: Российский институт стандартизации, 2022. 57 с.
16. Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание. (2023). Организация Объединенных Наций: Нью-Йорк и Женева. <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (дата обращения 25.03.2025).
17. PubChem. Compound Summary. Laureth-4 phosphate. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Laureth-4-phosphate>. (дата обращения: 25.03.2025).
18. PubChem. Compound Summary. Butylated Hydroxytoluene. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31404>. (дата обращения 25.03.2025).

19. PubChem. Compound Summary. Phosphoric Acid.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1004>. (дата обращения 25.03.2025).
20. PubChem. Compound Summary. Lauryl Alcohol.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8193>. (дата обращения 25.03.2025).
21. Russell, W. M. N., Bunch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. London, Methuen. P. 55. <https://caat.jhsph.edu/principles/chap2a> (дата обращения 25.03.2025).

References:

1. Istomin, A. V., Rumyantseva, L. A., Vetrova, O. V., & Mikhailov, I. G. (2017). Study of the toxic effect of a new agrochemical. *Toxicological Bulletin*. (3), 144 (in Russ).
<https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-toksicheskogo-deystviya-novogo-agrohimikata> (accessed 25.03.2025).
2. Petrova, S. Y., & Gomolko, T. N. (2023). Toxicologo-hygienic studies with risk assessment in the use of herbicide containing diflufenican, metribuzin and florasulam under agroindustrial complex conditions. *Chemical Safety Science*. 7(1), 184–197 (in Russ).
<https://doi.org/10.25514/CHS.2023.1.24014>. (accessed 25.03.2025).
3. Kamliuk, S.N., Petrova, S.Y., Ilyukova, I.I., Gomolko, T.N., & Lappo, L.G. (2024). Toxicological and hygienic evaluation of seed dressing based on prochloraz, triticonazole and azoxystrobin for safe use in agriculture / *Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation "Healthy Environment"*. Ufa. 261–264 (in Russ).
4. Brankov, M, Simić, M, Vukadinović, J, Zarić, M, Tataridas, A, Božinović, S, & Dragičević, V. (2025). Could adjuvants serve as an agroecological tool? *Frontiers in Agronomy*. 6. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fagro.2024.1523208>.
5. Petrova, S. Yu., Kamlyuk, S. N., Ilyukova, I. I., Gomolko, T. N. (2024). Determination of tentatively safe level of exposure to iprodione - the active ingredient of plant protection agent in the atmospheric air of populated areas. *Proceedings of the 24th International Scientific Conference "Sakharov Readings 2024: environmental problems of the XXI century"*. Minsk: data-processing center of the Ministry of Finance, P. 1, 218–221 (in Russ).
6. Polli, E. G., Alves, G. S., de Oliveira, J. V., Kruger, G. R. (2021). Physical-Chemical Properties, Droplet Size, and Efficacy of Dicamba Plus Glyphosate Tank Mixture Influenced by Adjuvants. *Agronomy*. 11, 1321. <https://doi.org/10.3390/agronomy11071321>.
7. Mirenkov, Y. A. Saskevich, P. A. (2024). *Chemical plant protection. A course of lectures : teaching manual*. Gorki : BGSKhA (in Russ).
8. Requirements for experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruction 1.1.11-12-35-2004 : Collection of normative documents. Minsk: RTSGEiOH, 2004. 43 p. (in Russ).
9. Korobeinikova, E. P., Komarova, E. F. (2016). Laboratory animals - biomodels and test systems in fundamental and preclinical experiments in accordance with the standards of good laboratory practice (NLP/GLP). *Journal of basic medicine and biology*. (1) (in Russ). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornye-zhivotnye-biomodeli-i-test-sistemy-v-fundamentalnyh-i-doklinicheskikh-eksperimentah-v-sootvetstvii-so-standartami>. (accessed 25.03.2025).
10. Sysa, A. G., Zhivitskaya, E. P. (2018). Statistical analysis in biology and medicine. Minsk : data-processing center of the Ministry of Finance (in Russ).
11. Bavrina, A. P. (2021). Modern rules of application of parametric and nonparametric criteria in statistical analysis of biomedical data. *Medical Almanac*. 1(66), 64–73 (in Russ). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-pravila-primeneniya-parametricheskikh-i-neparametricheskikh-kriteriev-v-statisticheskoy-analize-mediko-biologicheskikh/viewer>. (accessed 25.03.2025). (in Russ).

12. Requirements for pesticides and agrochemicals. Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control). Section 15 (in Russ).
https://eec.eaeunion.org/upload/files/depsanmer/P2_299/%d1%80%d0%b0%d0%b7%d0%b4%d0%b5%d0%bb%2015%20%d0%95%d0%a1%d0%a2.pdf. (accessed 25.03.2025).
13. GOST (State Standard) 32419-2022. Hazard classification of chemical products. General requirements: Moscow: Russian Institute of Standardization, 2023. 35 p. (in Russ).
14. GOST (State Standard) 32423-2013. Hazard classification of mixed chemical products on the effect on the organism. Moscow : Standardinform, 2014. 13 p. (in Russ.)
15. GOST (State Standard) 31340-2022. Warning labeling of chemical products. General requirements. Moscow: Russian Institute of Standardization, 2022. 57 p. (in Russ).
16. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Tenth revised edition. (2023). United Nations: New York and Geneva.
<https://unece.org/sites/default/files/2023-07/GHS%20Rev10e.pdf> (accessed 25.03.2025).
17. PubChem. Compound Summary. Laureth-4 phosphate.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Laureth-4-phosphate>. (accessed 25.03.2025).
18. PubChem. Compound Summary. Butylated Hydroxytoluene.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31404>. (accessed 25.03.2025).
19. PubChem. Compound Summary. Phosphoric Acid.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1004>. (accessed 25.03.2025).
20. PubChem. Compound Summary. Lauryl Alcohol.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8193>. (accessed 25.03.2025).
21. Russell, W. M. N., Bunch. R. L. (1959). The principles of humane experimental technique. London, Methuen. P. 55. <https://caat.jhsph.edu/the-principles-of-humane-experimental-technique/>. (accessed 25.03.2025).