

УДК: 303.447.32 + 57.081.2 + 57.084.1 + 615.9

Келемиш чычкандарга ооз аркылуу тез арада берилген диклосуламанын санитардык-токсикологиялык изилдөөдөгү мүнөздөмөсү

О.В. Ерастова, Т.А. Сеницкая

Керектөөчүлөрдүн укуктарын коргоо жана адамдын жыргалчылыгын көзөмөлдөө боюнча федералдык кызматынын Ф. Ф. Эрисман атындагы Федералдык бюджеттик илимий мекемеси, Мытищи, Россия Федерациясы

Корутунду. *Киришүү.* Гербициддер илимий адабияттарда сүрөттөлгөн касиеттеринен улам айыл чарбасында кеңири популярдуулукка ээ болуп, бүгүнкү күндө алар дүйнөлүк пестициддер рыногунун олуттуу үлүшүн бекем кармап турушат [14]. Албетте, заманбап гербициддерге өзгөчө көңүл бурулат. Циклооксигеназага жана лейкотриендерге таасири аркылуу арахидон кислотасынын синтезине кийлигишүүчү кээ бир касиеттерге ээ пестициддердин өкүлдөрү катары гербициддердин коопсуздугуна өзгөчө көңүл бурулат [5]. Мындай таасир ксимедондун аракет механизминин бир бөлүгүн элестетет жана адабиятта айтылгандай, лимфоциттердин [8], нейтрофилдердин [7] активдешине алып келиши мүмкүн жана натыйжада нейродегенеративдик оорулардын пайда болушуна алып келиши мүмкүн [9,10], анткени арахидон кислотасы мээдеги эң көп болгон май кислоталарынын бири.

Изилдөө максаты - Келемиштерде курч оралдык токсикологияны изилдөөдө фенилпирролдон туундусунун мүнөздөмөсү. Максатка жетүү үчүн, курч оозеки уулуулугун (LD_{50}) параметрлерин аныктоо зарыл болгон.

Материалдар жана ыкмалар. Эркек ак келемиштер курч экспериментте тест системасы катары кызмат кылган. Келемиштерге жасалган курч экспериментте диклосуламдын төмөнкү дозасы (дене салмагына карата) сыналган - 5000 мг/кг.

Натыйжалар. Курч экспериментте диклосуламдын LD_{50} 5000 мг/кг ашык экени аныкталган. Бул доза эркин жол берилет жана мурунку изилдөөлөр менен шайкеш келет. Мында малдын елumu байкоо жургузуунун буткул мезгилинде белгиленген эмес.

Жыйынтыгы. Изилдөөлөрдүн негизинде жана «Кооптуулугу боюнча пестициддердин гигиеналык классификациясына» ылайык, диклосуламдын активдүү заты курч пероралдык ууландыргычтыктын критерийи боюнча коркунучу аз кошулмаларга (коркунучтун 4-классы): LD_{50} үчүн кирери аныкталган. эркек келемиштер, оозеки, дене салмагынын 5000 мг/кг ашык [1].

Негизги сөздөр: пестициддер, сульфоанилиддер, диклосулам, курч пероралдык ууландыргычтык, LD_{50} , гербициддер.

Характеристика диклосулама в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах

О.В. Ерастова, Т.А. Сеницкая

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Мытищи, Российская Федерация

Адрес для переписки:

Ерастова Ольга Владимировна, 141014,
Российская Федерация, Мытищи, ул. Семашко 2,
ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора
Тел.: +7 (977) 377-83-36
E-mail: erastovaov@fferisman.ru

Contacts:

Erastova Olga Vladimirovna, 141014,
2 Semashko str., Mytishchi, Russian Federation
FBES «FSCH named after F.F. Erisman» of the
Rospotrebnadzor
Phone: +7 (977) 377-83-36
E-mail: erastovaov@fferisman.ru

Для цитирования:

Ерастова О.В., Сеницкая Т.А. Характеристика диклосулама в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. Здравоохранение Кыргызстана 2023, №1, с. 49-53.
doi.10.51350/zdravkg2023.1.2.6.49.53

Citation:

Erastova O.V., Sinitskaya T.A. Characterization of diclosulam in an acute oral toxicology study in rats. Health care of Kyrgyzstan 2023, No.1, pp. 49-53.
doi.10.51350/zdravkg2023.1.2.6.49.53

Резюме. Введение. Гербициды snискали широкую популярность в сельском хозяйстве благодаря своим свойствам, описанным в научной литературе, и на сегодняшний день они прочно удерживают существенную долю мирового рынка пестицидов [14]. Безусловно, современным гербицидам уделяется самое пристальное внимание. Особое внимание уделяется вопросам безопасности гербицидов [5] как представителям пестицидов, обладающих некоторыми свойствами вмешательства в синтез арахидоновой кислоты посредством влияния на циклооксигеназу и лейкотриены. Такое влияние напоминает часть механизма действия ксимедона, и, как описано в литературе, может привести к активации лимфоцитов [8], нейтрофилов [7], и, в итоге, привести к возникновению нейродегенеративных заболеваний [9, 10], поскольку арахидоновая кислота является одной из самых распространенных жирных кислот мозга.

Цель исследования - Характеристика диклосулама в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. Для достижения цели необходимо было определить параметры острой пероральной токсичности (LD_{50}).

Материалы и методы. Тест-системой в остром эксперименте служили белые крысы-самцы. В остром эксперименте на крысах была испытана следующая доза (в пересчете на массу тела) диклосулама – 5000 мг/кг.

Результаты. В остром эксперименте было установлено, что LD_{50} диклосулама составила более 5000 мг/кг. Данная доза является свободно переносимой и согласуется с предыдущими исследованиями. Гибель животных при этом на всем сроке наблюдения не отмечали.

Выводы. На основании проведенных исследований и в соответствии с «Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности», установлено, что действующее вещество диклосулам по критерию острой пероральной токсичности относится к мало опасным соединениям (4 класс опасности): LD_{50} для крыс-самцов, перорально, составляет более 5000 мг/кг массы тела [1].

Ключевые слова: пестициды, сульфоанилиды, диклосулам, острая пероральная токсичность, LD_{50} , гербициды.

Characterization of a phenylpyrrole derivative fungicide in an acute oral toxicology study in rats

O.V. Erastova, T.A. Sinitskaya

Federal Budgetary Establishment of Science «F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Mytishchi, Russian Federation

Abstract. Introduction. Herbicides have gained wide popularity in agriculture due to their properties described in the scientific literature, and today they firmly hold a significant share of the global pesticide market. Of course, modern herbicides are given the closest attention. Particular attention is paid to the safety of herbicides as representatives of pesticides that have some properties of interference in the synthesis of arachidonic acid through the effect on cyclooxygenase and leukotrienes. Such an effect resembles part of the mechanism of action of xymedon, and, as described in the literature, can lead to the activation of lymphocytes, neutrophils, and, as a result, lead to the occurrence of neurodegenerative diseases, since arachidonic acid is one of the most abundant fatty acids in the brain.

The purpose -Characterization of diclosulam in an acute oral toxicology study in rats. To achieve the goal, it was necessary to determine the parameters of acute oral toxicity (LD_{50}).

Materials and methods. Male white rats served as the test system in the acute experiment. In an acute experiment on rats, the following dose (in terms of body weight) of diclosulam was tested - 5000 mg/kg.

Results. In an acute experiment, it was found that the LD_{50} of diclosulam was more than 5000 mg/kg. This dose is freely tolerated and is consistent with previous studies. In this case, the death of animals was not noted during the entire period of observation.

Conclusions. Based on the studies and in accordance with the «Hygienic Classification of Pesticides by Hazard», it was found that the active substance diclosulam, according to the criterion of acute oral toxicity, belongs to low-hazard compounds (hazard class 4): LD_{50} for male rats, orally, is more than 5000 mg/kg body weight.

Key words: pesticides, phenylpyrrole derivative, acute oral toxicity, LD_{50} , fungicides.

Введение

Изучение влияния гербицидов на здоровье человека и окружающей среды является неотъемлемой

стратегией превентивной токсикологии пестицидов, получившей особое внимание общественности при строительстве объектов первой Универсиады в Российской Федерации [3].

В данной работе изучаемым продуктом являлся дженерик, который технически, по содержанию входящих в него примесей, не был эквивалентен продукту фирмы-оригинатора. Поэтому целью данного исследования явилась характеристика диклосулама в остром пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. Для достижения цели необходимо было определить параметры острой пероральной токсичности (LD_{50}).

Материалы и методы

В качестве тест-системы были использованы животные – белые аутбрендные крысы-самцы (филиал питомника «Андреевка» ФГБУН ИЦБМТ ФМБА России). Животные после прибытия из питомника находились в помещении карантина вивария в течение 14 суток. После карантина животные в течение 5 суток были акклиматизированы к условиям содержания вивария.

Животных после прибытия из питомника содержали в соответствии с ГОСТ 33216-2014 [2]. Акклиматизация животных проходила в стандартных условиях вивария (температура 20-22°C, влажность 40-60%) с 12-часовым искусственным циклом «день/ночь» (600/1800) при неограниченном доступе к воде и пище, что применяется в большинстве современных научных исследованиях [6].

Все эксперименты проводили в промежутке времени с 10 ч до 14 ч. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с международными руководствами [13,15] и положениями протокола, утвержденного комитетом по биоэтике Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФНЦГ им. Эрисмана Роспотребнадзора.

Все животные, согласно принятой методике, были промаркированы с помощью нетоксичного красителя, нанесенного на разные части тела животного (ID-метка).

В остром эксперименте использовали крыс-самцов ($n=12$) с массой тела 220-240 г на начало эксперимента. В подопытной группе была испытана доза диклосулама 5000 мг/кг массы тела.

Предварительно голодавшим не менее 2-х часов крысам внутрижелудочно, с помощью металлического зонда, вводили исследуемое соединение в 40%-ом растворе рафинированного растительного масла (без добавления Твин-80) в течение первых суток однократно.

Крысам контрольной группы вводили в корм растительное масло в объеме, эквивалентном получаемому подопытным крысам, но без добавления исследуемого соединения.

Проводили наблюдение за поведением, общим состоянием подопытных животных, а также фиксировали сроки гибели животных в течение 14 суток

после однократного воздействия исследуемого соединения.

Для рандомизации и выравнивания групп животных в настоящем исследовании были приручены, а затем оценены с помощью анализа поведения крысы в тесте «Открытое поле» (Columbus Instruments, США) и «Норковом тесте» (Columbus Instruments, США), снабженных автоматическими анализаторами (Opto-Varimex-5 Auto-Track, США). В открытом поле оценивали такие параметры, как общую активность (вертикальная и горизонтальная в совокупности), длину пройденного пути (см) и время без движения (с). В норковом тесте оценивали норковый рефлекс и ориентировочную реакцию.

Методы оценки и интерпретации, использованные в исследовании поведения, подробно описаны ранее в литературе [11].

С помощью СПП определяли способность центральной нервной системы суммировать подпороговые импульсы. Величину СПП, отражающую величину порога возбудимости, определяли по факту отдергивания задней лапы крысы от подведенного электрода при равномерном увеличении подаваемого электрического импульса (напряжения). За норму коэффициента вариации указанного показателя была принята величина 28-30% [12].

По окончании эксперимента была проведена эвтаназия выживших животных в CO_2 -боксе с последующим макроскопическим исследованием внутренних органов.

Полученные количественные данные обрабатывали статистически с помощью F-теста для оценки однородности выборки. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для анализа статистики использовали Excel (Microsoft Corporation, 2019, США).

Количественные параметры в работе представлены в виде среднего значения (M) и статистической ошибки среднего арифметического (m). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$ [4].

Результаты исследования и их обсуждение

В остром эксперименте при однократном пероральном введении исследуемого соединения в дозе 5000 мг/кг массы тела и более, у крыс отмечали сниженную двигательную активность, уменьшение потребления корма, затрудненное дыхание. Гибель животных при этом на всем сроке наблюдения не отмечали. Обозначенные выше симптомы характерны для веществ, обладающих нейротоксическим эффектом. Однако, в данном исследовании не проводились исследования уровней моноаминоксидаз, моноами

нов и нейромедиаторов, чтобы изучить патогенез симптомов.

В остром эксперименте было установлено, что ЛД₅₀ диклосулама составила более 5000 мг/кг. Данная доза является свободно переносимой и согласуется с предыдущими исследованиями. Более высокие дозы не тестировались и являются перспективой для дальнейших исследований.

Выводы

На основании проведенных исследований и в соответствии с «Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности», установлено, что действующее вещество диклосулам по критерию острой пероральной токсичности относится к мало опасным соединениям (4 класс опасности): ЛД₅₀ для крыс-самцов, перорально, составляет более 5000 мг/кг массы тела [1].

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

Список литературы:

1. Гигиеническая классификация пестицидов по степени опасности МР № 2001/26 от 16.04.2001 г – Доступ из справ.-правовой системы Гарант. – Текст: электронный.
2. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». – Доступ из справ.-правовой системы Гарант. – Текст: электронный.
3. Мухачев, С. Г. Экологические проблемы на примере строительства объектов Универсиады-2013 / С. Г. Мухачев, А. А. Санчугова, В. В. Сафандеев // Механизмы обеспечения экологической безопасности: российский и зарубежный опыт: Материалы Международной научно-практической конференции, Казань, 01 января – 31 2013 года. – Казань: Издательство "Познание", 2013. – С. 94-97. – EDN ZWAJPD
4. Ноткин Е.Л. Статистика в гигиенических исследованиях. М. – 1965. – 272 с.
5. Порошин, М. А. Аэрозольная камерная установка по типу "голова-нос" TSE systems для экспонирования лабораторных животных в эксперименте по нормированию производного дипиридила / М. А. Порошин, Н. С. Белоедова, В. В. Сафандеев // Медицина труда и экология человека. – 2022. – № 2(30). – С. 187-204. – DOI 10.24412/2411-3794-2022-10214. – EDN GGCSXC.
6. Сафандеев, В. В. Влияние ограниченного и неограниченного употребления корма на массу линейных и нелинейных животных / В. В. Сафандеев, М. В. Лопатина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2019. – № 7. – С. 71-75. – DOI 10.26155/vet.zoo.bio.201907011.
7. Сафандеев, В. В. Влияние препарата ксимедон на активацию нейтрофильных гранулоцитов / В. В. Сафандеев // 85-я Всероссийская студенческая научная конференция, 14-я Всероссийская студенческая медико-историческая конференция "СНО КГМУ – 110 лет": Сборник тезисов, Казань, 09–16 апреля 2020 года. – Казань: Без Издательства, 2011. – С. 162. – EDN XURAPZ.
8. Сафандеев, В. В. Влияние препарата ксимедон на процессы активации лимфоцитов / В. В. Сафандеев // 86-я Всероссийская студенческая научная конференция памяти чл.-корр. Академии наук РТ, проф. И.Г. Салихова и 15-я Всероссийская студенческая медико-историческая конференция, посвященная 200-летию клинического медицинского образования в Казани: Сборник тезисов, Казань, 23–24 апреля 2020 года. – Казань: Без Издательства, 2012. – С. 170. – EDN OGBJWB.
9. Сафандеев, В. В. Новый подход к оценке степени деградации нигростриатной дофаминергической системы на экспериментальной модели болезни Паркинсона / В. В. Сафандеев, М. В. Угрюмов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69. – № 3. – С. 382-392. – DOI 10.1134/S0044467719030122. – EDN ISHOYY.
10. Сафандеев, В. В. Оценка метаболизма катехоламинов в периферических органах как показатель их десимпатизации под влиянием нейротоксинов / В. В. Сафандеев, А. А. Колачева, М. В. Угрюмов // Доклады Академии наук. – 2019. – Т. 486. – № 1. – С. 118-122. – DOI 10.31857/S0869-56524861118-122. – EDN RCGSPO.
11. Современные подходы к оценке острой ингаляционной токсичности химических веществ в воздушной среде на примере производного гидроксикумарина / В. В. Сафандеев, Н. С. Белоедова, М. А. Порошин, Т. А. Синицкая // Медицина труда и экология человека. – 2022. – № 2(30). – С. 205-223. – DOI 10.24412/2411-3794-2022-10215. – EDN WONGDF.
12. Сперанский С.В. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Методические рекомендации, Новосибирск, 1975. 26 с.
13. Directive 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the protection of animals used for scientific purposes, of 22 September 2010. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF> (дата обращения: 30.01.2022). – Текст: электронный.
14. National registers and lists of chemicals: advantages and approaches to creation / Vera Barrantes. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2018, p. 36.
15. OECD series on principles of Good Laboratory Practice and compliance monitoring, Number 1, ENV/MC/CHEM (98)17."Principles on Good Laboratory Practice" – URL: [https://one.oecd.org/document/ENV/MC/CHEM\(98\)17/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/MC/CHEM(98)17/en/pdf) (дата обращения: 30.01.2022). – Текст: электронный.

References

1. Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger MP No. 2001/26 dated 16.04.2001.
2. GOST 33216-2014. Interstate standard. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of laboratory rodents and rabbits. – Access from the legal system Garant. – Text: electronic.
3. Mukhachev, S. G. Environmental problems on the example of the construction of Universiade-2013 facilities / S. G. Mukhachev, A. A. Sanchugova, V. V. Safandeev // Mechanisms for ensuring environmental safety: Russian and foreign experience: Materials of the International Scientific and Practical conference, Kazan, January 01 - 31, 2013. - Kazan: Publishing house "Knowledge", 2013; 94-97.
4. Notkin E.L. Statistics in hygiene research. M. – 1965. – 272 p.
5. Poroshin M.A. TSE's «head/nose-only» aerosol exposure system for laboratory animals in an experiment on the regulation of a dipyrindylum derivative / M.A. Poroshin, V. V. Safandeev, Beloedova N.S. // Occupational medicine and human ecology. 2022; 2:189-205.
6. Safandeev, V. V. Influence of limited and unlimited use of feed on the mass of linear and nonlinear animals / V. V. Safandeev, M. V. Lopatina // Veterinary science, zootechnics and biotechnology. – 2019. – № 7. – P. 71-75. – DOI 10.26155/vet. zoo.bio. 201907011.
7. Safandeev, V. V. Influence of the xymedon on the activation of neutrophilic granulocytes / V. V. Safandeev // 85th All-Russian Student Scientific Conference, 14th All-Russian Student Medical and Historical Conference "SSS KSMU - 110 years" : Collection of abstracts, Kazan , April 09–16, 2020. - Kazan: Without Publishing House, 2011; 162.
8. Safandeev, V. V. Influence of the xymedon on the processes of activation of lymphocytes / V. V. Safandeev // 86th All-Russian Student Scientific Conference in memory of Corr. Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, prof. I.G. Salikhov and the 15th All-Russian Student Medical and Historical Conference dedicated to the 200th anniversary of clinical medical education in Kazan: Collection of abstracts, Kazan, April 23–24, 2020. - Kazan: Without Publishing House, 2012; 170.
9. Safandeev, V.V. A New Approach to Assessing the Extent of Degradation of the Nigrostriatal Dopaminergic System in an Experimental Model of Parkinson's Disease. / V.V. Safandeev, M.V. Ugrumov // Neurosci. Behav. Physi. – 2020; 50: 451–458. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-00920-3>.
10. Safandeev, V.V. Estimation of metabolism of catecholamines in peripheral organs as an indicator of their desympathization under the influence of neurotoxins / V.V. Safandeev, A.A. Kolacheva, M.V. Ugrumov // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2019; 486 (1):171-174. <https://doi.org/10.1134/S1607672919030037>.
11. Modern approaches to the evaluation of acute inhalation toxicity of chemicals in the air environment (based on the hydroxycumarin derivative) / Safandeev V.V., Beloedova N.S., Poroshin M.A., Sinitskaya T.A. // Occupational medicine and human ecology. 2022; 2 (30):205-223.
12. Speransky S.V. Determination of the summation-threshold index (STP) for various forms of toxicological experiment. Guidelines, Novosibirsk, 1975. 26 p

Авторы:

Ерастова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник
ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи, Рос-
сийская Федерация
e-mail:erastovaov@fferisman.ru

Синицкая Татьяна Алексеевна, Член-корреспондент РАН, д.м.н.,
Руководитель центра гигиенического нормирования химических ве-
ществ в воздушной среде и почве ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора, Мытищи, Российская Федерация
ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>

Authors:

Erastova Olga Vladimirovna, Junior Research FBES «FSCH named
after F.F. Erisman» of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federa-
tion
e-mail:erastovaov@fferisman.ru

Sinitskaya Tatyana Alekseevna, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, MD, Head of the Center for Hygienic Regulation
of Chemicals in the air and soil FBES «FSCH named after F.F. Erisman»
of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federation
ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>

Поступила в редакцию 15.11.2022

Принята к печати 10.03.2023

Received 15.11.2022

Accepted 10.03.2023