

Белоедова Н.С.¹, Синицкая Т.А.¹, Порошин М.А.¹, Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Сафандеев В.В.¹

Характеристика пропизохлора в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах

¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Российская Федерация;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123995, Москва, Российская Федерация

Введение. Для обработки агрокультур был создан оригинальный гербицид избирательного действия — пропизохлор, производное хлорацетанилида. Его характеристика в остром токсикологическом эксперименте не раскрывает особенностей патогенеза интоксикации. Выявление закономерностей проявления токсических свойств пропизохлора в различных режимах при пероральном пути воздействия необходимо еще на стадии проектирования производства. Более того, необходимо обоснование ряда гигиенических регламентов для безопасного производства и дальнейшего его применения в сельском хозяйстве, что лежит в плоскости решения ведущих государственных задач, направленных на защиту здоровья человека и среды его обитания, и соответствует требованиям межнационального законодательства. Особая роль в разработке таких способов и методов принадлежит санитарно-токсикологическому изучению новых ксенобиотиков и молекул-дженериков, в результате которых устанавливаются величины пороговых и подпороговых доз пестицидных препаратов и их действующих веществ.

Цель исследования — характеристика пропизохлора в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи: изучить хроническое пероральное действие пропизохлора на организм крысы; установить дозу, не оказывающую видимого нежелательного эффекта ($NOEL_{ch}$); установить самую низкую дозу, при которой не наблюдается неблагоприятное воздействие ($LOAEL_{ch}$); рассчитать допустимую суточную дозу (или допустимое ежедневное воздействие) (ДСД, или ADI, или PDE) для человека.

Материал и методы. Объектом испытания в данной работе был выбран гербицид из класса хлорацетанилидов — пропизохлор. Тест-системой в хроническом эксперименте служили белые крысы-самцы, на которых оценивали влияние исследуемого соединения в динамике через 1, 3, 6 и 12 мес по состоянию интегральных показателей.

Результаты. Определены параметры пероральной токсичности исследуемого соединения и оценены изменения изучаемых интегральных показателей на различных этапах эксперимента в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании.

Ограничение исследования. Исследование ограничено изучением на лабораторных животных (крысы) только пероральной токсичности.

Заключение. На основании сравнительной характеристики пропизохлора в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах определены недействующая доза (NOEL), самая низкая действующая доза (LOAEL), а также обоснована допустимая суточная доза для человека (ДСД, или ADI, или PDE).

Ключевые слова: пестициды; производное хлорацетанилида; пропизохлор; хроническая пероральная токсичность; NOEL; LOAEL; ADI; PDE

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено комиссией по биоэтике ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Белоедова Н.С., Синицкая Т.А., Порошин М.А., Хамидулина Х.Х., Сафандеев В.В. Характеристика пропизохлора в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(1): 37-46. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-37-46>

Для корреспонденции: Сафандеев Виталий Васильевич, зав. отд. ингаляционной токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 140014, г. Мытищи, Российская Федерация. E-mail: visa.doc@mail.ru

Участие авторов. Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 08 июня 2022 / Принята в печать: 2023 / Опубликовано: 28 февраля 2023

Beloedova N.S.¹, Sinitskaya T.A.¹, Poroshin M.A.¹, Khamidulina Kh.Kh.^{1,2}, Safandeev V.V.¹

Characterization of a chloroacetanilide derivative in a chronic oral toxicology study in rats

¹Federal 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, 140014, Mytishi, Russian Federation;

²State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Educations «Russian Medical Academy of Post-Graduate Education», 123995, Moscow, Russian Federation

Introduction. For the treatment of agricultural crops, an original herbicide of selective action was created – propisochlor, a derivative of chloroacetanilide. Its characteristics in an acute toxicological experiment didn't reveal the features of the pathogenesis of intoxication. The identification of regularities in the manifestation of the toxic properties of propisochlor in various regimens with the oral route of exposure is necessary at the stage of production design. Moreover, it is necessary to substantiate a number of hygienic regulations for safe production and its further application in agriculture, which lies in the plane of solving the leading state tasks aimed at protecting human health and its environment, and meets the requirements of international legislation. A special role in the development of such methods and methods belongs to the sanitary-toxicological study of new xenobiotics and generic molecules, as a result of which threshold and subthreshold doses of pesticide preparations and their active substances are determined.

The aim of this study was to characterize propisochlor in a chronic oral toxicology study in rats. To achieve the goal, it was necessary to solve the following tasks: to study the chronic oral effect of the chloroacetanilide derivative on the rat organism; establish a dose that does not have a visible undesirable effect (NOEL_{ch}); set the lowest dose at which no adverse effects are observed (LOAEL_{ch}); calculate the allowable daily intake, or allowable daily exposure (ADD, or ADI, or PDE) for a person.

Material and methods. The object of testing in this work was a herbicide from the class of chloroacetanilide, propisochlor. The test system in the chronic experiment was white male rats, on which the influence of the test compound was evaluated in dynamics after 1, 3, 6 and 12 months according to the state of integral indicators.

Results. The parameters of the oral toxicity of the test compound were determined and the changes in the studied integral indicators were evaluated at various stages of the experiment in a chronic experiment.

Conclusion. Based on the comparative characterization of a new herbicide propisochlor in a chronic oral toxicology study in rats, a non-acting dose (NOEL), the lowest effective dose (LOAEL), and an acceptable daily dose for humans (ADI, or PDE) are justified.

Keywords: pesticides; chloroacetanilide; chronic oral toxicity; NOEL; LOAEL; ADI; PDE

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Commission on Bioethics of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, carried out in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or other Scientific Purposes (ETS No. 123), Directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63/EU of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Beloedova N.S., Sinitskaya T.A., Khamidulina Kh.Kh., Poroshin M.A., Safandeev V.V. Characterization of a chloroacetanilide derivative in a chronic oral toxicology study in rats. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(1): 37-46. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-37-46> (in Russian)

For correspondence: Vitaliy V. Safandeev, Head of the Department of Inhalation Toxicology of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, 140014, Mytishchi, Russian Federation. E-mail: visa.doc@mail.ru

Information about authors:

Beloedova N.S., <https://orcid.org/0000-0002-8090-1962>

Sinitskaia T.A., <https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>

Poroshin M.A., <https://orcid.org/0000-0001-9668-8361>

Khamidulina Kh.Kh., <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>

Safandeev V.V., <https://orcid.org/0000-0002-0073-1677>

Author contribution. All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Received: June 08, 2022 / Accepted: January 2023 / Published: February 28, 2023

Введение

Среди всех пестицидов гербицидам принадлежит 50–60% мирового рынка в товарно-денежном эквиваленте [1]. Современные гербициды большей частью являются синтетическими аналогами натуральных растительных гормонов, препятствующих росту сорных растений. К современным гербицидам относят и группу производных хлорацетанилидов (амиды). Поиск новых молекул из указанной группы в основном идет перебором различных по своей химической структуре радикалов. Кроме того, процесс синтеза производных хлорацетанилидов включает дорогостоящие этапы очистки, что диктует необходимость токсиколого-гигиенического изучения как молекул-дженериков, так и новых производных хлорацетанилидов для предотвращения их потенциально неблагоприятного влияния на здоровье человека и окружающую среду [2–6].

В данной работе изучаемым продуктом являлся препарат-дженерик, который технически, по содержанию входящих в него примесей, не был эквивалентен продукту фирмы-оригинатора. Ранее была изучена его характеристика в остром эксперименте [7]. Поэтому целью данного исследования явилась характеристика пропизохлора, производного хлорацетанилида, в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах.

Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи:

- изучить хроническое пероральное действие пропизохлора на организм крысы;
- установить дозу, не оказывающую видимого нежелательного эффекта (NOEL_{ch});
- установить самую низкую дозу, при которой не наблюдается неблагоприятное воздействие (LOAEL_{ch});
- рассчитать допустимую суточную дозу, или допустимое ежедневное воздействие (ДСД, или ADI, или PDE) для человека.

Материал и методы

Тест-система. В качестве тест-системы были использованы животные — белые аутбредные крысы-самцы (филиал питомника «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Животные после прибытия из питомника находились в помещении карантина вивария в течение 14 сут. После карантина крысы в течение 5 сут были акклиматизированы к условиям содержания вивария.

Условия содержания. Животных после прибытия из питомника содержали в соответствии с ГОСТ 33216–2014 [8]. Акклиматизация живот-

ных проходила в стандартных условиях вивария (температура воздуха 20–22 °С, влажность воздуха 36–40%) с 12-часовым (6⁰⁰–18⁰⁰) искусственным циклом «день/ночь» при неограниченном (ad libitum) доступе к воде и пище [9].

Все эксперименты проводили в промежутке времени с 12 до 16 ч. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с национальными [10] и международными руководствами [11, 12] и положениями протокола, утверждённого комитетом по биоэтике Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора.

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

В эксперименте использовали крыс-самцов ($n = 80$) с массой тела 160–170 г на начало эксперимента. Животных распределили на 4 группы (по 20 особей в группе): три опытных, каждая из которых получала пропизохлор в дозе 20, 63, 200 мг/кг массы тела соответственно, и контрольная группа интактных крыс. При этом в каждой из четырёх групп одна половина животных ($n = 10$) была использована для оценки гематологических и биохимических (данные не приведены) показателей, другая половина ($n = 10$) — для оценки физиологических показателей (поведения и т. д.).

Введение исследуемого соединения. Предварительно крысам, голодавшим не менее 2 ч, вводили внутривентрикулярно, с помощью металлического зонда, исследуемое соединение в 50% растворе рафинированного растительного масла (с добавлением полисорбата Твин-80) в разных дозах (см. выше). Введение исследуемого соединения (ИС) было ежедневным и многократным (5 раз в 1 нед) на протяжении 12 мес.

Наблюдение в хроническом эксперименте. Вели наблюдение за поведением, общим состоянием подопытных животных, включая наблюдение после воздействия изучаемого соединения на организм крыс в более отдалённые промежутки времени (до 12 мес включительно). Например, поведение и оценку суммационно-порогового показателя оценивали через 1, 3, 6 и 12 мес воздействия, массу тела — ежемесячно в течение 12 мес. Помимо регистрации массы тела, в ходе эксперимента фиксировали сроки гибели животных.

Гематологические исследования. Для токсикологической оценки через 1, 3, 6 и 12 мес воздействия ИС на организм крыс определяли морфофункциональный состав периферической цельной крови на гематологических анализаторах CELL-DYN 3700 System (Abbott, США) и Abacus Junior Vet 5 (Австрия).

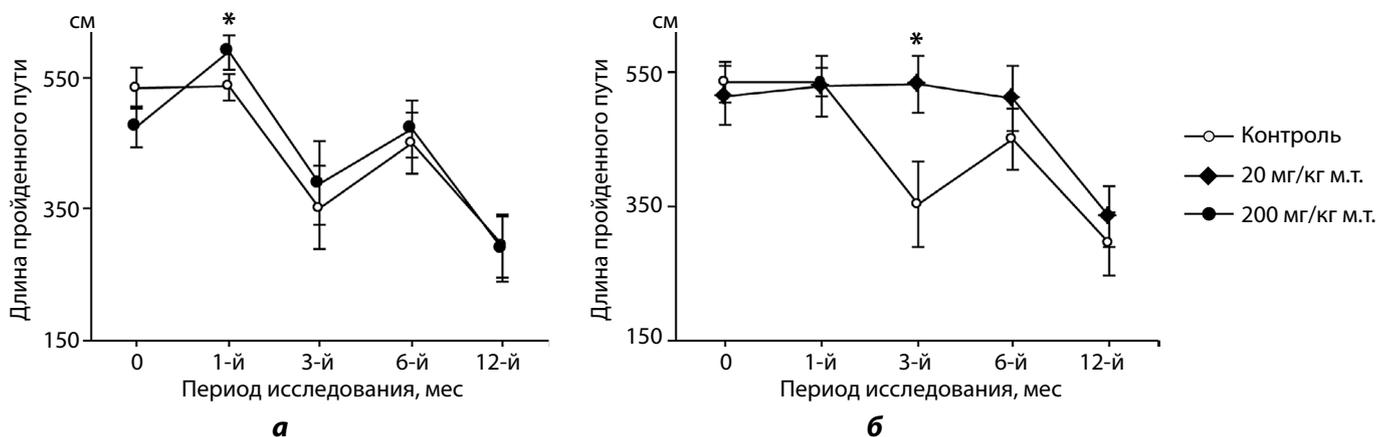


Рис. 1. Длина пройденного пути (см) животными контрольной группы, и получавшими исследуемое вещество в дозе 20 мг/кг массы тела (а) и 200 мг/кг массы тела (б).

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 1. Distance traveled (cm). Animals of the control group and animals inoculated with the test substance: а – at a dose of 20 mg/kg of body weight; б – at a dose of 200 mg/kg of body weight.

0 – background value of body weight, 1, 3, 6, 12 – months in which the length of the distance traveled was fixed;

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

Поведение и суммационно-пороговый показатель (СПП). Для рандомизации и выравнивания групп животных в настоящем исследовании они были приучены (хендлинг), а затем было оценено их поведение в тесте «Открытое поле» и «Норковом тесте» (Columbus Instruments, США). В «открытом поле» оценивали 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.

С помощью СПП определяли способность центральной нервной системы (ЦНС) 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% [13].

Некротия и гистопатология. По окончании эксперимента была проведена одномоментная эвтаназия выживших животных в CO_2 -боксе. После неё при аутопсии были определены относительные коэффициенты массы внутренних органов – сердца, почек, печени, селезёнки, желудка, надпочечников, лёгких с их последующей макроскопической оценкой.

Статистика. Полученные количественные данные обрабатывали статистически с помощью F -теста для оценки однородности выборки. При оценке различий между группами использовали

параметрический t -критерий Стьюдента с учётом поправки Бонферрони или непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Для анализа статистики использовали ПО GraphPad Prism (Version 5.0, GraphPad Software, США) и 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 $p \leq 0,05$ [14, 15].

Результаты и обсуждение

Масса тела в динамике. По сравнению с контрольной группой животных средняя масса тела подопытных крыс на всех сроках её регистрации не изменялась.

Оценка поведения. Через 1 мес от начала исследования, по сравнению с результатами оценки животных контрольной группы, принятыми за 100%, изучение поведенческих реакций выявило у подопытных крыс, получавших ИС в дозе 20 мг/кг массы тела (м.т.), следующие изменения: увеличение длины пройденного пути (рис. 1, а, б) и количество событий в норковом рефлексе (рис. 2, а, б).

Изучение поведенческих реакций при сравнении результатов оценки контрольной группы с подопытной группой животных, получавших ИС в дозе 200 мг/кг м.т., выявило следующие изменения: повышение общей активности через 3 и 6 мес от начала исследования (данные не при-

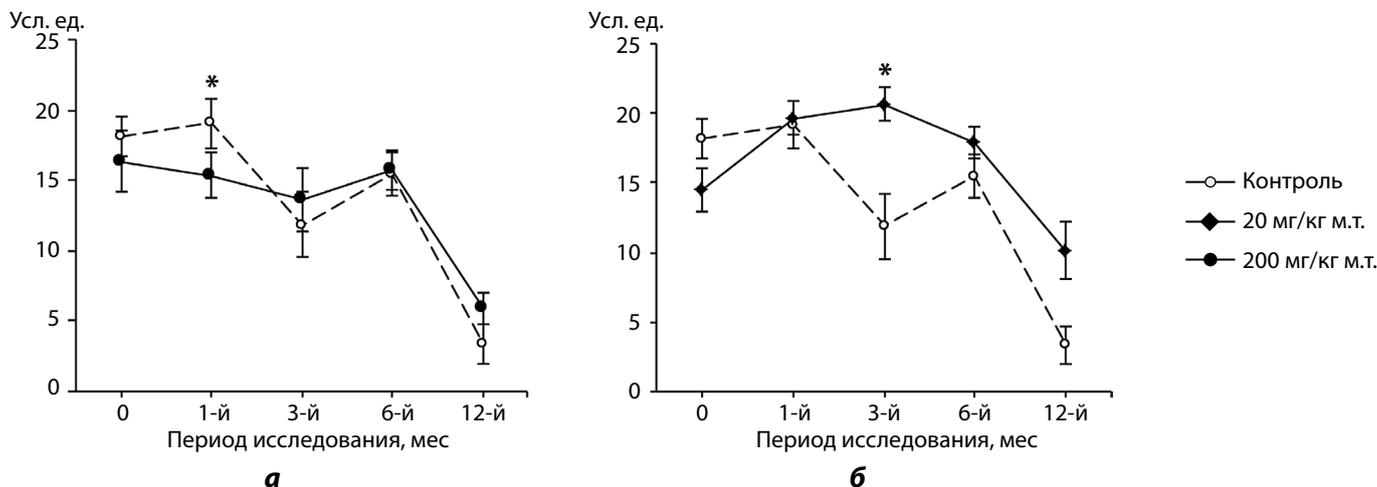


Рис. 2. Норковый рефлекс (в условных единицах) у животных контрольной группы и получавших исследуемое вещество в дозе 20 мг/кг массы тела (а) и 200 мг/кг массы тела (б).

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 2. Hole exploratory behavior in animals of the control group and animals inoculated with the test compound (conventional units): а – at a dose of 20 mg/kg of body weight; б – at a dose of 200 mg/kg of body weight.

0 – background value of body weight, 1, 3, 6, 12 – months in which the activity of the animals was fixed;

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

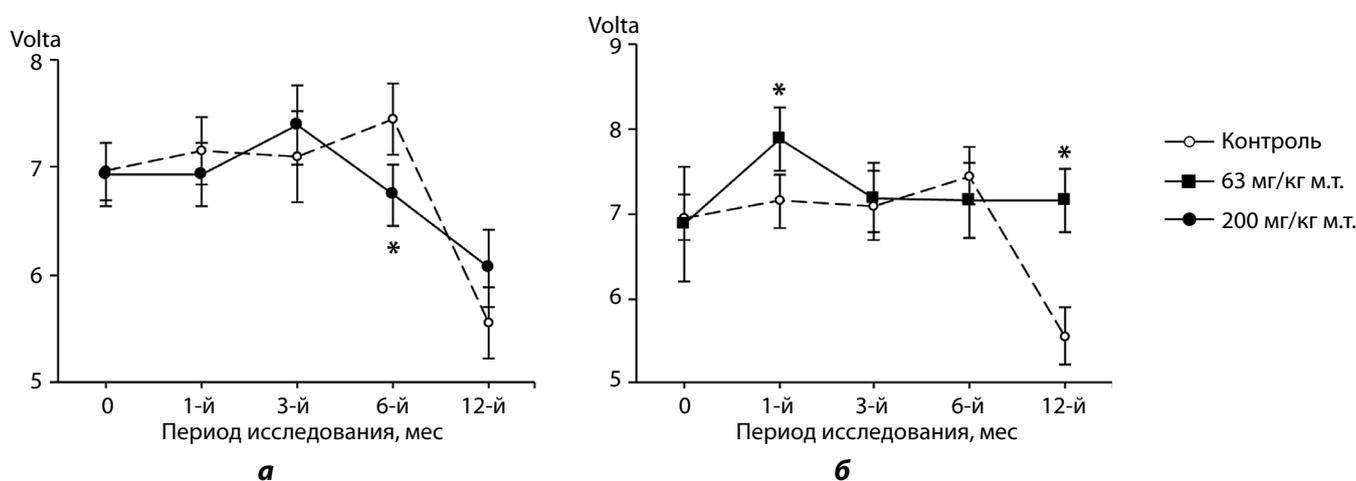


Рис. 3. Суммационно-пороговый показатель (Volta) у животных контрольной группы и получавших исследуемое вещество в дозе 20 мг/кг массы тела (а) и 63 мг/кг массы тела (б).

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 3. Summation-threshold indicator (Volta) in animals of the control group and animals inoculated with the test compound: а – at a dose of 20 mg/kg of body weight; б – at a dose of 63 mg/kg of body weight.

0 – background value of body weight, 1, 3, 6, 12 – months in which was made fixation of summation-threshold indicator in animals;

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

ведены), увеличение длины пройденного пути через 3 мес от начала исследования (см. рис. 1, а, б), снижение показателя времени без движений через 3 и 6 мес от начала исследования (данные не приведены), увеличение количества событий в норковом рефлексе через 3 мес от начала исследования (см. рис. 2, а, б). Следовательно, введение исследуемого вещества в изученных концентрациях стимулировало моторный и исследовательский компоненты поведения подопытных животных.

Суммационно-пороговый показатель (СПП). При оценке состояния ЦНС у животных, получивших ИС в дозе 20 мг/кг м.т., отмечено уменьшение СПП через 6 мес от начала исследования (рис. 3, а), а у животных, получивших ИС в дозе 63 мг/кг м.т., отмечено, напротив, увеличение СПП через 1 и 12 мес от начала исследования (рис. 3, б).

Примечательно, что при оценке состояния ЦНС у животных, получивших ИС в дозе 200 мг/кг м.т., отмечено сначала уменьшение

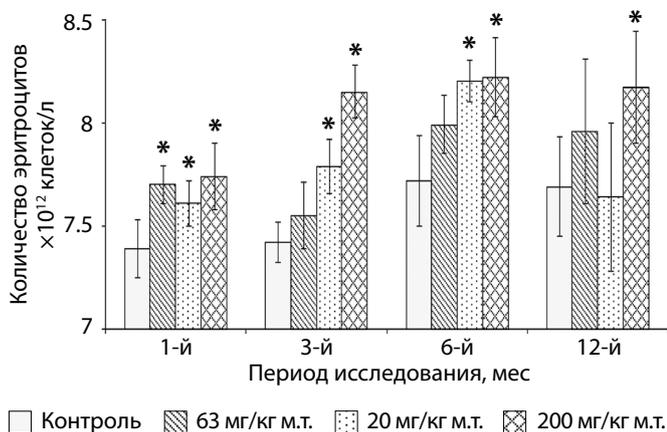


Рис. 4. Показатели количества эритроцитов у животных через 1, 3, 6 и 12 мес исследований.

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 4. Indicators of the number of erythrocytes ($\times 10^{12}$ cells/L) after 1, 3, 6 and 12 months of research.

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

СПП через 1 мес, а затем увеличение СПП через 12 мес от начала исследования, что является классическим проявлением компенсационных реакций организма в ответ на раздражение (исследуемое вещество).

Гематологические исследования. Стоит отметить интересный факт изменения количества эритроцитов через 1, 3, 6 и 12 мес в зависимости от дозы (зависимость доза-эффект) воздействия ИС на организм крыс. Так, через 1 мес наблюдения количество эритроцитов было увеличенным у подопытных групп животных, получивших ИС

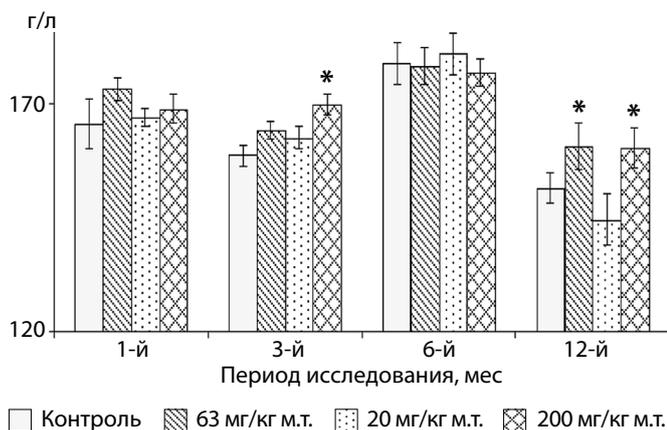


Рис. 5. Показатель концентрации гемоглобина у животных через 1, 3, 6 и 12 мес исследований.

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 5. Index of hemoglobin (g/L) concentration after 1, 3, 6 and 12 months of research.

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

во всех трёх изученных концентрациях – 20, 63 и 200 мг/кг м.т. Через 3 и 6 мес наблюдения аналогичная картина была только у подопытных групп животных, получивших ИС в концентрациях 63 и 200 мг/кг м.т. Через 12 мес повышенное количество эритроцитов можно было наблюдать только у животных подопытной группы, получивших ИС в концентрации 200 мг/кг м.т. (рис. 4). Следовательно, наблюдаем эффект привыкания (реакция компенсации) со стороны системы красной крови в ответ на раздражитель, когда со временем «чувствительность» отклика уменьшается, то есть ответ вызывает только всё большая концентрация исследуемого вещества.

Воздействие на крыс ИС в дозе 200 мг/кг м.т. привело к увеличению концентрации гемоглобина через 3 и 12 мес, в дозе 20 мг/кг м.т. – только через 12 мес воздействия (рис. 5), что является доказательством действия минимально исследуемой дозы.

Количество лейкоцитов у подопытных групп животных, получивших ИС в дозе 20 и 200 мг/кг м.т. в первый месяц наблюдения, было увеличенным. На третий месяц наблюдений количество лейкоцитов снизилось у подопытных групп животных, получивших ИС в дозе 63 мг/кг м.т. На шестой месяц наблюдений наблюдали увеличение количества лейкоцитов у подопытных групп животных, получивших ИС только в дозе 63 мг/кг м.т., а на 12-й месяц наблюдений – у всех групп подопытных животных (рис. 6).

При сравнении показателей лимфоцитов и нейтрофилов были заметны реципрокные изменения. Так, в 1-й месяц наблюдения количество

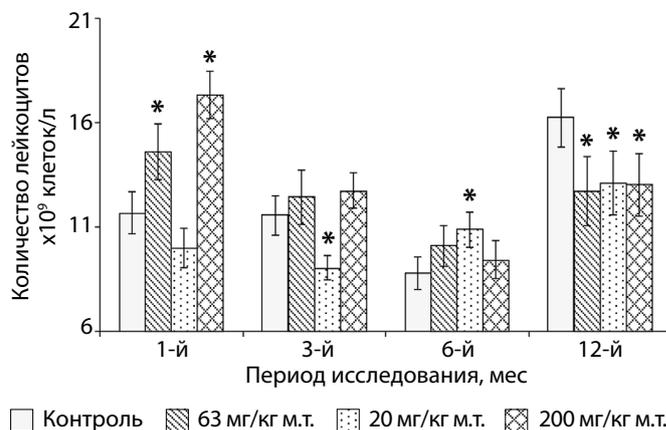


Рис. 6. Показатели количества лейкоцитов у животных через 1, 3, 6 и 12 мес исследований.

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 6. Indicators of the number of leukocytes ($\times 10^9$ cells/L), after 1, 3, 6 and 12 months of research.

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

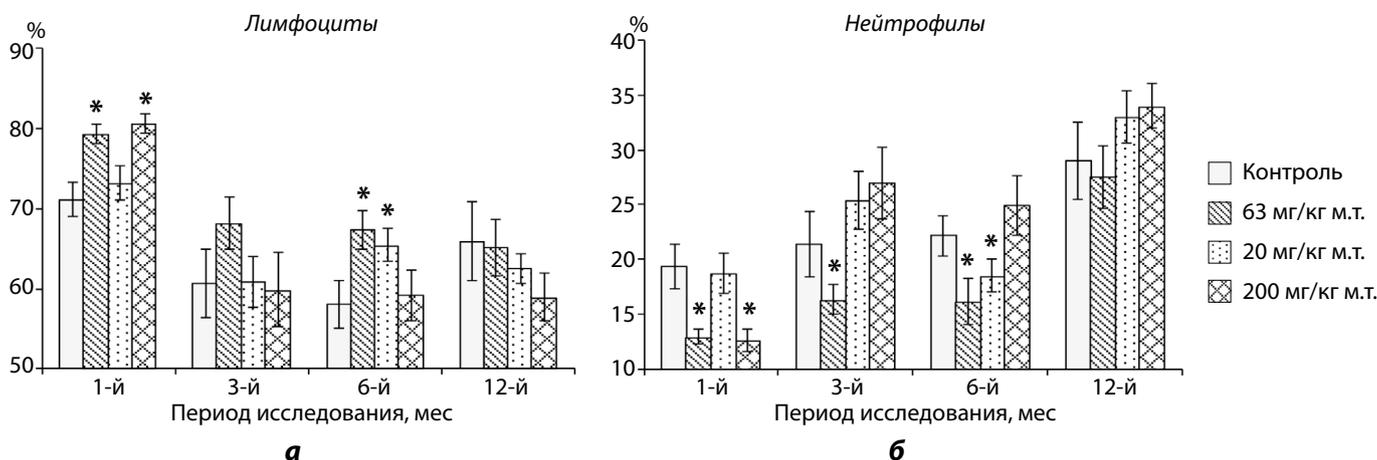


Рис. 7. Показатели доли (%) лимфоцитов (а) и нейтрофилов (б) от общего количества лейкоцитов у животных через 1, 3, 6 и 12 мес исследований.

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 7. Indicators of the proportion (%) of lymphocytes (a), neutrophils (б) of the total number of leukocytes after 1, 3, 6 and 12 months of research.

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

лимфоцитов у животных, получивших ИС в дозе 20 или 200 мг/кг м.т., увеличилось (рис. 7, а), тогда как количество нейтрофилов уменьшилось (рис. 7, б). Такая реакция чаще всего сопровождается процессами воспаления или новообразования. Аналогичные изменения наблюдали через 3 мес у подопытных животных, получивших ИС в дозе 20 мг/кг м.т.; через 6 мес наблюдений – для животных, получивших ИС в дозе 20 и 63 мг/кг м.т. Через 12 мес наблюдений изменения не были зафиксированы. С третьего месяца наблюдений мы не заметили изменений у подопытных групп животных, получивших

ИС в дозе 200 мг/кг м.т. (была выявлена тенденция к увеличению нейтрофилов, начиная с третьего месяца исследований), и тенденция к снижению лимфоцитов на 12-й месяц исследований, по сравнению с контрольной группой (см. рис. 7).

В динамике, через 3 и 6 мес отметили тенденцию к увеличению ($p = 0,01$) доли базофилов (рис. 8, а) и эозинофилов (рис. 8, б) от общего количества лейкоцитов у всех групп животных по сравнению с 1-м месяцем наблюдений. Данные на 12-й месяц не представлены по причине технического сбоя оборудования на момент исследования.

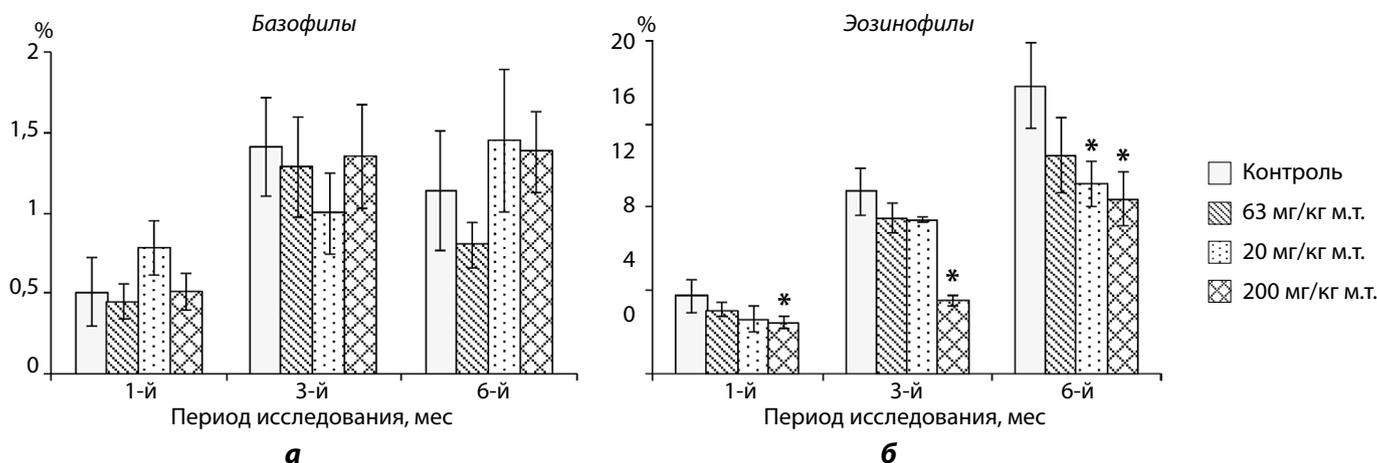


Рис. 8. Показатели доли (%) базофилов (а), эозинофилов (б) от общего количества лейкоцитов у животных через 1, 3 и 6 мес исследований.

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 8. Indicators of the proportion (%) of basophils (a), eosinophils (б) of the total number of leukocytes after 1, 3 and 6 months of research.

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

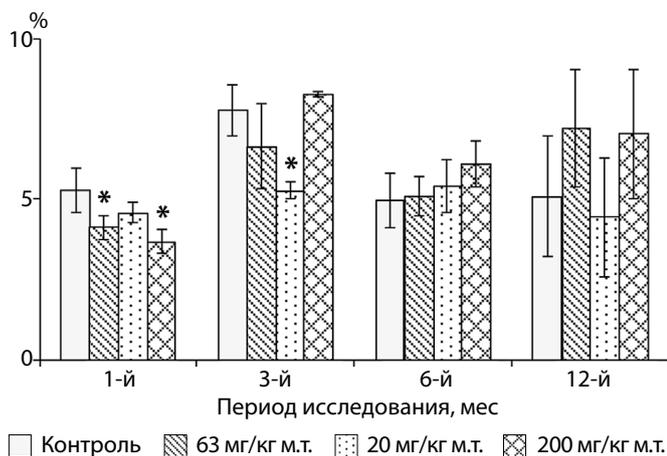


Рис. 9. Показатели доли (%) моноцитов от общего количества лейкоцитов у животных через 1, 3, 6 и 12 мес исследований.

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 9. Indicators of the proportion (%) of monocytes from the total number of leukocytes after 1, 3, 6 and 12 months of studies.

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

Известно, что базофилы мигрируют в очаг аллергической реакции из кровотока преимущественно вместе с эозинофилами. При анализе полученных данных отметили снижение относительного содержания эозинофилов в крови животных, получивших ИС в дозе 200 мг/кг м.т. на всех сроках наблюдения и в дозе 63 мг/кг м.т., начиная с 6-го месяца наблюдения, по сравнению со значениями в контрольной группе животных. В ходе эксперимента наблюдался рост доли эозинофилов во всех исследуемых группах животных и опережающий рост доли эозинофилов – в контрольной, что может быть связано с воздействием пропизохлора. Чем выше была получаемая животными доза пропизохлора, тем более выражено «ингибирование» роста доли эозинофилов.

При анализе *содержания моноцитов* наблюдали снижение их количества в 1-й месяц исследования у животных, получивших ИС в дозе 20 и 200 мг/кг м.т., на 3-й месяц – только у животных, получивших ИС в дозе 63 мг/кг м.т. (рис. 9).

При оценке показателей крови обращали внимание и на *содержание тромбоцитов* (рис. 10).

Анализ количества тромбоцитов показал их повышение на 3-й месяц наблюдений у животных, получивших ИС в дозе 200 мг/кг м.т., и на шестой месяц у животных, получивших ИС в дозе 20 мг/кг м.т. Однако у животных, получивших исследуемое соединение в дозе 200 мг/кг, через 6 мес воздействия отмечали снижение количества тромбоцитов (см. рис. 10).

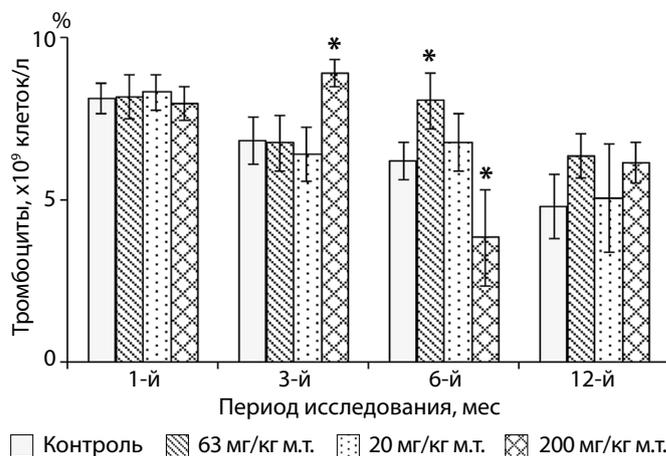


Рис. 10. Показатели количества тромбоцитов у животных через 1, 3, 6 и 12 мес исследований.

* – $p \leq 0,05$ – значимые различия по сравнению с животными контрольной группы.

Fig. 10. Indicators of the proportion of monocytes ($\times 10^9$ cells/L) of the total number of leukocytes after 1, 3, 6 and 12 months of research.

* – $p \leq 0.05$ – significant differences compared with animals in the control group.

Таким образом, полученные результаты подтверждают факт системного воздействия исследуемого соединения на организм подопытных животных: в дозе 200 мг/кг м.т. к 1-му месяцу наблюдений, в меньших дозах – 63 и 20 мг/кг м.т. – в более поздние сроки наблюдений. Большая доза вызывает скоротечный срыв компенсаторных сил организма, меньшая – в более отдаленные сроки наблюдений.

Некротия и гистопатология. Макроскопическое исследование внутренних органов показало отсутствие общепатологических и специфических деструктивных изменений в органах и тканях животных, а состояние внутренних органов у подопытных и контрольных крыс соответствовало норме.

Заклучение

Обнаруженные гуморальные расстройства являются неклиническими проявлениями интоксикации организма подопытных животных, выраженными в том числе и в изменении их поведения. При этом изученные показатели при проведении токсикологических исследований являются интегральными, отражают общее состояние подопытных животных, подвергавшихся воздействию исследуемого соединения. Хроническое пероральное воздействие исследуемого соединения в меньшей дозе вызывает проявление компенсаторных (резервных) реакций ор-

ганизма, а максимальная приводит к декомпенсаторным реакциям через 12 мес воздействия. Было установлено, что изучаемое соединение оказывает политропное действие на организм теплокровных животных в дозах 63 и 200 мг/кг массы тела, вызывая изменение функционального состояния центральной нервной системы и гематологических показателей у животных. На основании изменения интегральных показателей установлена величина минимальной неэффективной дозы для изученного вещества ($NOEL_{ch}$), составившая менее 20 мг на 1 кг массы тела. При этом в группе животных, получавших изучаемое вещество в дозе 63 мг/кг массы тела отмечены единичные изменения и ее можно рассматривать в качестве близкой к пороговой. На основании изменения интегральных показате-

телей обоснована недействующая доза ($NOEL_{ch}$) на уровне менее 20 мг/кг массы тела, действующие – 63 и 200 мг/кг массы тела.

На основании проведенных исследований можно признать изученный технический продукт – дженерик – эквивалентным аналогичному техническому продукту фирмы-оригинатора, так как входящие в него примеси не оказывают выраженного морфологически негативного влияния на организм животных. Обоснована ДСД для человека, исходя из недействующей дозы, установленной в 12-месячном хроническом эксперименте, проведенном на крысах (самцы) и коэффициента запаса 100. Полученная величина (0,02) находится на изоэффективном уровне с величиной ДСД, равной 0,025 мг/кг (СанПиН 1.2.3685–21). Согласно данным ЕС – ADI-0,025 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 4, 11, 12 см. в References)

1. Государственная программа Российской Федерации «Охрана окружающей среды» на 2012–2020 годы. Основы государственной политики в области экологического развития России на период до 2030 года. Утв. Президентом РФ от 30 апреля 2012 г.
2. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».
3. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утв. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года, № 299. Глава II, разд. 15: Требования к пестицидам и агрохимикатам.
4. *Национальные регистры и перечни химических веществ: преимущества и подходы к созданию*. Под ред. Krueger J., Deim S., Zastenskaya I. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро: 2018; 96. ISBN 9789289053174
5. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52-ФЗ (последняя редакция). Доступ из справ.-правовой системы Гарант. Текст: электронный.
6. Порошин М.А., Белоедова Н.С., Сафандеев В.В. Аэрозольная камерная установка по типу «голова-нос» tse systems для экспонирования лабораторных животных в эксперименте по нормированию производного дипиридия. *Медицина труда и экология человека*. 2022; 2: 189–205.
7. ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2016 г. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2015 г. № 1733-ст.
8. Сафандеев В.В., Лопатина М.В. Влияние ограниченного и неограниченного употребления корма на массу линейных и нелинейных животных. *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. 2019; 7: 71–5. <https://doi.org/10.26155/vet.zoo.bio.201907011>
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 199н «Правила надлежащей лабораторной практики» от 01.04.2016. Доступ из справ.-правовой системы Гарант. Текст: электронный.
10. Сперанский С.В. *Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Методические рекомендации*. Новосибирск; 1975.
11. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007; 7(3–4): 2090–120.
12. Ноткин Е.Л. *Статистика в гигиенических исследованиях*. Под ред. проф. А.М. Меркова. М.: Медицина; 1965; 272.

REFERENCES

1. The State Program of the Russian Federation «Environmental Protection» for 2012–2020. Fundamentals of state policy in the field of environmental development of Russia for the period up to 2030. Approved by the President of the Russian Federation on April 30, 2012. [Gosudarstvennaya programma Rossijskoj Federacii "Ohrana okruzhayushhej sredy" na 2012–2020 gody. Osnovy gosudarstvennoj politiki v oblasti ekologicheskogo razvitiya Rossii na period do 2030 goda. Utv. Prezidentom RF ot 30 aprelya 2012 g. (in Russian)]
2. Decree of the President of the Russian Federation of June 6, 2019 No. 254 "On the Strategy for the Development of Healthcare in the Russian Federation for the period up to 2025" [Ukaz Prezidenta RF ot 6 iyunya 2019 g. No. 254 "O Strategii razvitiya zdorovooxraneniya v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda"]. (in Russian)
3. Uniform sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control), approved. Decision of the Customs Union Commission dated May 28, 2010, No. 299. Chapter II, Sec. 15: Requirements for pesticides and agrochemicals. [Edinye sanitarno-epidemiologicheskie i gigienicheskie trebovaniya k tovaram, podlezhashhim sanitarno-epidemiologicheskomu nadzoru (kontrolyu), utv. Resheniem Komissii tamozhennogo soyuza ot 28 maya 2010 goda, No. 299. Glava II, razd. 15: Trebovaniya k pesticidam i agroximikatam]. (in Russian)
4. *National chemicals registers and inventories: benefits and approaches to development*. Edited by: Mr Jonathan Krueger, Ms Szilvia Deim, Dr Irina Zastenskaya. World Health Organization, Regional Office for Europe: 2018; 96.
5. Federal Law "On the sanitary and epidemiological well-being of the population" dated March 30, 1999 No. 52-FZ (last edition). Access from the legal system Garant. Text: electronic [Federal'nyj zakon "O sanitarno-epidemiologicheskome blagopoluchii naseleniya" ot 30.03.1999 No. 52-FZ (poslednyaya redakciya). Dostup iz sprav.-pravovoj sistemy Garant]. (in Russian)
6. Pesticide toxicity. Evaluating safety and risk / Edited by Arlene Blessing, Purdue Pesticide Programs. Purdue university cooperative extension service. PPP-40. 2016. URL: <https://www.extension.purdue.edu/extmedia/PPP/PPP-40.pdf> (Accessed: 01/31/2022).
7. Poroshin M.A., Beloedova N.S., Safandeev V.V. TSE'S "Head/nose-only" aerosol exposure system for laboratory animals in an experiment on the regulation of a dipyrindium derivative. *Medicina Truda i Ekologiya cheloveka*. 2022; 2: 189–205. (in Russian)
8. GOST 33216–2014 "Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of laboratory rodents and rabbits". It was put into effect as a national standard of the Russian Federation from July 1, 2016 by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated November 9, 2015 No. 1733-art. [GOST 33216–2014 "Rukovodstvo po soderzhaniyu i uhotu za laboratornymi zhivotnymi. Pravila soderzhaniya i uhotu za laboratornymi gryzunami i krolikami". Vvedyon v dejstvie v kachestve nacional'nogo standarta Rossijskoj Federacii s 1 iyulya 2016 g. prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 9 noyabrya 2015 g. № 1733-st.]. (in Russian)
9. Safandeev V.V., Lopatina M.V. Influence of limited and unlimited use of feed on the mass of linear and nonlinear animals. *Veterinariya, Zoonekhniz i Biotekhnologiya*. 2019; 7: 71–5. <https://doi.org/10.26155/vet.zoo.bio.201907011> (in Russian)
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n «Rules of good laboratory practice» dated 04/01/2016. Access from the legal system Garant. Text: electronic [Prikaz Ministerstva zdorovooxraneniya RF No. 199n «Pravila nadlezhashhej laboratornoj praktiki» ot 01.04.2016. Dostup iz sprav.-pravovoj sistemy Garant. Tekst: e'lektronnyj']. (in Russian)
11. 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> (accessed 01/30/2022). Text: electronic.
12. 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) (Accessed 30.01.2022). Text: electronic.
13. Sперанский С.В. *Determination of the summation-threshold index (STP) for various forms of toxicological experiment. Guidelines [Opredelenie summacionno-porogovogo pokazatelya (SPP) pri razlichnyx formax toksikologicheskogo eksperimenta. Metodicheskie rekomendacii]*. Novosibirsk, 1975. (in Russian)
14. Prozorovskiy V.B. Statistical processing of pharmacological research results. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narcologiya*. 2007; 7(3–4): 2090–120. (in Russian)
15. Notkin E.L. *Statistics in hygienic research*. Edited by prof. A.M. Merkov [Statistika v gigienicheskix issledovaniyax. Pod red. prof. A.M. Merkova]. Moscow: Medicine; 1965; 272. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Белоедова Наталья Сергеевна (Beloedova Natal'ya Sergeevna) – кандидат биол. наук, старший научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Российская Федерация. E-mail: beloedovans@fferisman.ru

Синицкая Татьяна Алексеевна (Sinitskaya Tatiana Alekseevna) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности пестицидов ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора 141014, Мытищи, Российская Федерация. E-mail: sinitskaiata@fferisman.ru

Порошин Михаил Андреевич (Poroshin Mikhail Andreevich) – врач-ординатор, младший научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Российская Федерация. E-mail: poroshinma@fferisman.ru

Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidiya Khizbulayevna) – доктор медицинских наук, профессор, директор филиала «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва; заведующая кафедрой общей гигиены и медицины труда ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Российская Федерация. E-mail: director@rphv.ru

Сафандеев Виталий Васильевич (Safandeev Vitaly Vasilyevich) – кандидат биологических наук, врач-ординатор, заведующий отделом ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Российская Федерация. E-mail: visa.doc@mail.ru

