

## НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ NEW INFORMATION ABOUT THE TOXICITY AND DANGER OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Погосян С.Б.<sup>1</sup>, Мурадян С.А.<sup>1</sup>, Тер-Закарян С.О.<sup>1</sup>, Кешишян А.А.<sup>2</sup>, Джанджапанян А.Н.<sup>1</sup>, Микаелян А.Р.<sup>3</sup>,  
Тадевоян Н.С.<sup>1</sup>

### Экспериментальная оценка параметров токсикометрии агрохимиката «Комплекс Плюс» и перспективы использования в сельском хозяйстве

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци, Министерство образования, науки, культуры и спорта Республики Армения, 0025, г. Ереван;

<sup>2</sup> Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, Министерство образования, науки, культуры и спорта Республики Армения, 0025, г. Ереван;

<sup>3</sup> Национальный политехнический университет, Министерство образования, науки, культуры и спорта Республики Армения, 0025, г. Ереван

**Введение.** Сельское хозяйство как наиболее приоритетная отрасль играет важную роль в экономике Армении. Увеличение объемов применения агрохимикатов обостряет вопросы здоровья и окружающей среды. В связи с этим, для обеспечения безопасных условий использования новых препаратов необходимы острые и подострые исследования.

**Цель исследования** – оценка токсического действия агрохимиката «Комплекс Плюс», синтезированного на основе имидаклоприда и предлагаемого в качестве стимулятора роста, инсектицида и комплекса микроэлементов одновременно.

**Материал и методы.** Установлены среднесмертельные дозы агрохимиката при пероральном и эпикутанном воздействиях, изучены половая чувствительность, воздействие на слизистые оболочки, местно-раздражающее, сенсibiliзирующее действие (крысы, кролики), поставлены иммунологические реакции *in vitro*. Результаты обработаны методом вариационной статистики, стандартная ошибка и другие показатели рассчитывались с использованием метода вероятностного анализа Литчфилда–Уилкоксона в модификации Прозоровского. Разница средних значений оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента (*t*-test). Уровень значимости оценивался при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Клиническая картина острой интоксикации проявлялась в виде некоторых нарушений деятельности ЦНС. Однократная среднесмертельная пероральная доза для крыс составила  $805 \pm 27$  мг/кг (2-й класс по классификации ВОЗ; 4-й класс по ГОСТ 32419), дермальная – более 2000 мг/кг (3-й класс по классификации ВОЗ; 4-й класс по ГОСТ 32419). Половая чувствительность не выявлена. Препарат не обладает кожно-раздражающим, кожно-резорбтивным действием, проявляет умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз кроликов. Сенсibiliзирующее действие не выявлено, иммунологические реакции *in vitro* отрицательны.

**Ограничение исследований.** Установлены параметры острой токсичности, сенсibiliзирующие свойства агрохимиката.

**Заключение.** При применении предлагаемого агрохимиката необходимо неукоснительно соблюдать установленные агротехнические требования, гигиенические регламенты, что несомненно снизит

неблагоприятные последствия препарата для населения и окружающей среды, а также будет способствовать экономически эффективному развитию сельского хозяйства в Армении.

**Ключевые слова:** Комплекс Плюс; агрохимикат; оценка; токсическое действие; аллергическое действие; класс опасности

**Соблюдение этических стандартов.** Экспериментальное исследование одобрено этическим комитетом ЕГМУ им. Мхитара Гераци.

**Для цитирования:** Погосян С.Б., Мурадян С.А., Тер-Закарян С.О., Кешишян А.А., Джанджапанян А.Н., Микаелян А.Р., Тадевосян Н.С. Экспериментальная оценка параметров токсикометрии агрохимиката «Комплекс Плюс» и перспективы использования в сельском хозяйстве. *Токсикологический вестник*. 2022; 31(2): 127–134. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-2-127-134>

**Для корреспонденции:** Погосян Сусанна Бабкеновна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци (ЕГМУ), 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: spoghosyan9@gmail.com

**Участие авторов:** Погосян С.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Мурадян С.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование; Тер-Закарян С.О., Кешишян А.А., Джанджапанян А.Н. – сбор и обработка материала; Микаелян А.Р. – концепция и дизайн лабораторных и полевых деляночных испытаний; Тадевосян Н.С. – обработка материала, статистический анализ, написание текста, редактирование. *Все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено на хозяйственно-договорной основе. Заказчик – Национальный политехнический университет Министерства образования, науки, культуры и спорта Республики Армения, 0025, г. Ереван, Республика Армения.

Поступила в редакцию: 06 июня 2022 / Принята в печать: 01 марта 2023 / Опубликовано: 30 апреля 2023

Poghosyan S.B.<sup>1</sup>, Muradyan S.A.<sup>1</sup>, Ter-Zaqaryan S.H.<sup>1</sup>, Keshishyan A.A.<sup>2</sup>, Dzhandzhapanyan A.N.<sup>1</sup>, Mikaelyan A.R.<sup>3</sup>, Tadevosyan N.S.<sup>1</sup>

## The estimation of the toxic effects of «Complex Plus» agrochemical and perspective use in agriculture

<sup>1</sup>Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, Ministry of Education, Science, Culture and Sport of the Republic of Armenia, 0025, Yerevan;

<sup>2</sup>Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, Ministry of Education, Science, Culture and Sport of the Republic of Armenia, 0025, Yerevan;

<sup>3</sup>Armenian National Polytechnics University, Ministry of Education, Science, Culture and Sport of the Republic of Armenia, 0025, Yerevan

**Introduction.** The agriculture as a priority sector has an important role in the economy of Armenia. Increased use of agrochemicals strengthen health and environmental issues. To insure the safe use of new preparations, acute and sub-acute studies must to be done.

In this study, the estimation of the toxic effects of “Complex Plus” formulation synthesized on the basis of imidacloprid and proposed as growth stimulator, insecticide and microelements complex simultaneously has been achieved.

**Material and methods.** The oral and dermal LD<sub>50</sub> have been established, sensitivity by sex, skin-irritating and allergic effects, effect on the mucous membranes (rats, rabbits) were studied. The results were processed by the method of variation statistics; standard errors, etc. were calculated by the method of probabilistic analysis of Litchfield–Wilcoxon in the modification of Prozorovsky. The values difference was estimated by two-tailed Student’s test (*t*-test) with significance level at  $p < 0.05$ .

**Results.** The acute intoxication was manifested in some disorders of the central nervous system. Oral LD<sub>50</sub> was 805±27 mg/kg bodyweight (II Class, WHO; IV class GOST 32419); dermal LD<sub>50</sub>>2000 mg/kg bodyweight (III class, WHO; IV class GOST 32419). Sex sensitivity and skin-irritating effects were not revealed. The formulation had a moderate irritant effect on the mucous membranes of eyes (rabbits) and no sensitizing effect. Immunological tests *in vitro* were negative.

**Limitation.** Acute toxicity and sensitizing effect of formulation was studied.

**Conclusion.** Strict complying with the established agrotechnical requirements, hygienic regulations when using the proposed agrochemical will undoubtedly reduce the adverse effects of this formulation on the population and the environment, and will also contribute to development of agriculture in Armenia in the cost-effective way.

**Keywords:** *Complex plus; agrochemical; estimation; toxic effects; allergic effect; hazard class*

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the Ethical Committee of YSMU.

**For citation:** Poghosyan S.B., Muradyan S.A., Ter-Zaqaryan S.H., Keshishyan A.A., Dzhandzhapanyan A.N., Mikaelyan A.R., Tadevosyan N.S. Experimental evaluation of toxicometric parameters of agrochemical Complex Plus and perspective use in agriculture. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(2): 127-134. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-2-127-134> (In Russian)

**For correspondence:** *Susanna B. Poghosyan*, PhD in Biology, researcher of Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology, Scientific-Research Center at Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (YSMU), 0025, Yerevan, Republic of Armenia. E-mail: spoghosyan9@gmail.com

**Information about authors:**

Poghosyan S.B., <https://orcid.org/0000-0002-5834-1102> Muradyan S.A., <https://orcid.org/0000-0001-5075-9152>  
Ter-Zaqaryan S.H. <https://orcid.org/0000-0003-2748-8010> Keshishyan A.A., <https://orcid.org/0000-0001-8237-1216>  
Mikaelyan A.R., <https://orcid.org/0000-0002-4668-3498> Tadevosyan N.S., <https://orcid.org/0000-0002-4753-489X>  
Dzhandzhapanyan A.N., <https://orcid.org/0000-0002-1897-751X>

**Author contribution:** *Poghosyan S.B.* – the concept and design of the study, the collection and processing of the materials, writing text; *Muradyan S.A.* – the concept and design of the study, the collection and processing of the material, writing text; *Ter-Zaqaryan S.H., Keshishyan A.A., Dzhandzhapanyan A.N.* – the collection and processing of the materials; *Mikaelyan A.R.* – the concept and design of the laboratory plot tests; *Tadevosyan N.S.* – processing of the materials, statistical analysis, writing and editing text. *All co-authors* – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

**Acknowledgements.** The study was conducted on a contractual basis by order of the Armenian National Polytechnics University.

Received: June 6, 2022 / Accepted: March 1, 2023 / Published: April 30, 2023

## Введение

Современное ведение сельскохозяйственного производства невозможно представить без использования химических средств защиты растений. В структуре мирового производства пестицидов около 80% занимают фосфорорганические соединения, синтетические пиретроиды, производные карбаминовой кислоты. Резистентность вредных насекомых, экономические и экологические причины привели к созданию в конце 80-х годов инсектицидов с новым механизмом действия на основе производных 6-хлорникотиновой кислоты—неоникотиноидов. Пестициды данной группы зарегистрированы в 91 стране и разрешены к использованию для 60 видов культур.

При нынешних масштабах химизации сельскохозяйственного производства актуальны вопросы охраны окружающей среды и здоровья, так как транслокация агрохимикатов из почвы в растения является причиной загрязнения продуктов питания и несет в себе потенциальную опасность для потребителей. Современные негативные тенденции в изменении показателей здоровья населения в связи с состоянием окру-

жающей среды ставят проблему обеспечения химической безопасности в разряд актуальных задач государственной политики.

Необходимо отметить, что в последние годы развитию сельского хозяйства в Республике Армения (РА) уделяется большое внимание. Эта отрасль считается приоритетной и ей отведена важная роль в экономике страны. Объемы производства отдельных видов сельскохозяйственных продуктов в среднем ежегодно повышаются на 4–8%, что, несомненно, тесно связано с применением агрохимикатов. Список зарегистрированных химических и биологических средств защиты растений, разрешенных для применения в РА, насчитывает более 2000 наименований [1]. В последние годы увеличился ввоз химических средств защиты растений (4–7 раз) и отдельных видов минеральных удобрений (азотных, фосфорных, калийных, смешанных) [2].

В условиях повышения сельскохозяйственного производства ненадлежащее применение агрохимикатов может сопровождаться нежелательными последствиями, такими как загрязнение окружающей среды, накопление различных компонентов и метаболитов (тяжелые металлы, поверхностно-активные вещества и пр.) в поч-

ве, грунтовых и поверхностных водах, сельскохозяйственной продукции, что может представлять реальную опасность для здоровья. В этой связи в республике продолжают изыскания новых, эффективных, более безопасных средств. Одним из них является отечественный агрохимикат «Комплекс Плюс», который предложен в качестве инсектицида, стимулятора роста растений, комплекса микроэлементов одновременно. Предлагаемый препарат, одним из основных компонентов которого является широко применяемый в сельскохозяйственной практике имидаклоприд из класса неоникотиноидов, был создан в Национальном политехническом университете РА.

Как известно, любой препарат, даже высокоэффективный, не может быть внедрен в сельскохозяйственную практику без токсиколого-гигиенической оценки. Исходя из этого, целью настоящего исследования было определение параметров токсикометрии нового агрохимиката «Комплекс Плюс» при внутрижелудочном и накожном поступлении, изучение возможных аллергенных свойств, определение класса опасности препарата.

## Материал и методы

Предметом исследования был агрохимикат «Комплекс Плюс», который синтезирован на основе имидаклоприда с включением в состав природной винной кислоты (ВК) – 20–25 г/л, а также микроэлементов: Са (хелат) – 23 г/л, Cu (хелат) – 0,5–1 г/л, Fe (хелат) – 1–1,5 г/л, Zn (хелатный). Стабильная хелатная форма данных металлов обеспечивается винно-кисло-амминными (в частности, моноэтаноламин) комплексами. Рецептурный состав агрохимиката «Комплекс Плюс» является коммерческой собственностью разработчиков.

Основные компоненты, входящие в состав данного комплекса, широко известны и хорошо изучены. Имидаклоприд (номер CAS 138261-41-3) – наиболее широко применяемый инсектицид из класса неоникотиноидов. Препарат среднетоксичен для теплокровных животных и человека; высокоопасен для пчел. Согласно классификации ВОЗ по острой оральной токсичности, имидаклоприд отнесен ко 2-му классу опасности ( $LD_{50} = 410–450$  мг/кг), по дермальной – 4-му классу опасности ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) [3]. Имидаклоприд не оказывает мутагенного действия в опытах *in vivo* и *in vitro*, не было отмечено также наличия канцерогенного, тератогенного действия, влияния на репродуктивную функцию организма [4]. Препараты на основе имидаклоприда

относятся к 3-му классу опасности для человека и 1-му классу опасности для пчёл [5].

Винная кислота ( $\geq 99,5$  %), номер CAS 87-69-4 L-(+), 147-71-7 D-(–), по острой оральной и дермальной токсичности отнесена к 5-му классу, по раздражающему действию на слизистые оболочки глаз – 1 классу опасности [6]. Активные компоненты и вспомогательные вещества «Комплекс Плюс», обеспечивают стабильность препарата.

Исследования на лабораторных животных как *in vivo*, так и *in vitro* были проведены в соответствии со стандартами GLP и руководящими принципами ЕРА [7–9]. Экспериментальным путем были определены некоторые параметры токсикометрии препарата «Комплекс Плюс» (далее препарат), установлен гигиенический класс опасности. Работа проведена в соответствии с этическими требованиями по обращению с подопытными животными. Протокол экспериментов был одобрен Комитетом по этике Ереванского государственного медицинского университета (№ 12-4/19-2019 г.).

Определение острой пероральной токсичности препарата проводилось на крысах обоего пола, разделенных на 5 групп ( $n = 10$ ), со средней массой тела 0,160–0,200 кг, одна из групп служила контролем. Препарат вводился внутрижелудочно (*per os*), в виде водных растворов натощак, однократно, в дозах 350 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 2000 мг/кг массы тела. Контрольная группа получала дистиллированную воду в тех же объемах. В период наблюдений (14 суток) учитывались внешний вид и поведение, состояние шерстного покрова, клиническая картина интоксикации, реакции на тактильные и болевые раздражители, динамика прироста массы тела, случаи летальных исходов у животных [10].

Установление острой дермальной токсичности препарата проводилось на крысах ( $n = 6$ ) со средней массой тела 0,235–0,240 кг. Контрольная группа получала дистиллированную воду аналогичным образом. Воздействие препарата оценивалось непосредственно после контакта и в течение 14 суток по внешнему виду, поведению, состоянию шерстного покрова, реакции на тактильные и болевые раздражители, а также по степени выраженности признаков интоксикации, динамике прироста массы тела, случаям летальных исходов [8]. Оценка некоторых показателей морфологического состава периферической крови, таких как количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина у подопытных крыс проводилась по общепринятой методике [11].

Местно-раздражающее действие препарата изучалось на крысах со средней массой тела 0,200–0,250 кг ( $n = 10$ ), путём однократных аппликаций на неповрежденную кожу нативного препарата в количестве 0,5 мл ( $DL_{100}$ , 2000 мг) с экспозицией 4 ч. Противоположная сторона тела животных служила контролем. Во избежание заливания, стирания препарата животные помещались в специальные индивидуальные камеры. Результаты тестирования оценивались сразу после экспозиции и в течение наблюдаемого срока (14 суток). Учитывались состояние шерстного покрова, наличие гиперемии, эритемы, отёка кожи [12].

Раздражающее действие препарата на слизистые оболочки глаз оценивалось на кроликах со средней массой тела 3,0–3,5 кг ( $n = 6$ ). Нативный препарат в количестве 0,1 мл вносился в конъюнктивный мешок правого глаза кролика, при мягком оттягивании нижнего века от глазного яблока. Левый глаз служил контролем. Состояние слизистой оболочки глаз оценивалось по степени и выраженности гиперемии, усилению сосудистого рисунка глазного яблока, наличию слезотечения, отёка, выворачивания век, блефароспазма, помутнения роговицы [10].

Сенсибилизирующее действие препарата изучалось на морских свинках-альбиносах со средней массой тела 0,250–0,300 кг ( $n = 10$ ), по схеме комплексной сенсибилизации [13, 14]. В фазе индукционной экспозиции в наружную поверхность уха морских свинок ( $n = 10$ ) однократно, внутрикожно вводилось 0,02 мл рабочего раствора, содержащего 50 мкг препарата. Контрольной группе в том же объеме вводился физиологический раствор. Через 30 мин и через 2, 24, 48, 72 ч после контакта и в течение наблюдаемого срока (10 суток) оценивалось состояние тестируемой кожи по наличию гиперемии, отека, раздражения, некроза. После индукционной фазы на одной из латеральных частей тела тестируемых свинок в течение 7 дней ежедневно ставились однократные эпикутанные, 4-часовые аппликации препарата в той же дозе. Реакция кожи оценивалась в динамике (через 4, 24 ч и далее до 30 сут) по критериям фазы индукционной экспозиции. Далее, в фазе провокационной экспозиции на противоположном боку опытных свинок ставилась скарификационная проба 0,1% раствором гидрохлорида гистамина. Кожные реакции, являющиеся результатом индукционных и провокационных экспозиций, оценивались по шкале Магнусона–Кпигмана [15]. Оценку возможной сенсибилизации организма тестируемых животных также проводили *in vitro* по иммунологическим

реакциям специфической агломерации (РСАЛ) и специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) [14]. При постановке РСАЛ агломерированные клетки подсчитывались в 500–1000 лейкоцитах под микроскопом ЕХ-20. После чего рассчитывался процент соотношения агломерированных лейкоцитов в опытной пробе к таковым в контроле. Реакция считалась положительной, если в опытной пробе процент агломерированных лейкоцитов превышал таковой в контроле не менее чем на 20%. При оценке РСЛЛ под микроскопом ЕХ-20 подсчитывалось абсолютное количество лейкоцитов как в пробе, так и контроле. Реакция считалась положительной при значении соотношения разницы количества лейкоцитов в контрольной и опытной группах к количеству лейкоцитов в контрольной группе более 10%.

Результаты экспериментов обработаны по методу вариационной статистики [16]. Среднесмертельные дозы, стандартные ошибки рассчитывались методом пробит-анализа Litchfield–Wilcoxon в модификации Прозоровского. Разница средних значений оценивалась по *t*-критерию Стьюдента (*t*-test), уровень значимости изученных показателей оценивался при уровне  $p < 0,05$  [17]. Класс опасности при пероральном и дермальном воздействии нового агрохимиката установлен по классификации опасности пестицидов, рекомендованной ВОЗ [3, 18].

## Результаты и обсуждение

Результатами проведенных исследований установлено, что при однократном пероральном введении препарата подопытным крысам максимально переносимая доза ( $DL_0$ ) – 350 мг/кг, абсолютно смертельная ( $DL_{100}$ ) – 2000 мг/кг. Среднесмертельная доза препарата ( $DL_{50}$ ) составила  $805 \pm 27$  мг/кг. Половая чувствительность животных к препарату не выражена.

Клиническая картина острой интоксикации подопытных крыс сводилась к некоторым нарушениям деятельности ЦНС: кратковременное возбуждение, переходящее в заторможенность, нарушение координации движений, тремор конечностей. У экспериментальных животных шерстный покров был неопрятным, отмечалась апатия к воде, пище, снижение реакции на болевые и тактильные раздражители. Гибель в зависимости от введенной дозы регистрировалась в первые двое суток после воздействия препарата. Клинические проявления интоксикации постепенно исчезали на вторые сутки. При введении препарата в дозах 350 мг/кг, 500 мг/кг статистически значимых различий в приросте массы тела

Таблица 1 / Table 1

**Динамика массы тела крыс при однократном воздействии «Комплекс Плюс»**  
**Dynamics of bodyweight of rats after a single oral administration of «Complex Plus» (per os)**

Показатель	Контрольная группа	Доза		
		350 мг/кг	500 мг/кг	1000 мг/кг
Масса тела, фон, кг	0,180 ± 0,0006	0,180 ± 0,0007	0,179 ± 0,0006	0,179 ± 0,0004
Масса тела через 14 сут, кг	0,184 ± 0,0006	0,184 ± 0,0006	0,183 ± 0,0005	0,175 ± 0,0003*

Примечание. \* – разница значима при  $p < 0,05$ .

крыс за весь период наблюдений не отмечалось, в дозе 1000 мг/кг регистрировалось некоторое отставание прироста массы тела подопытных животных – 2,2 % (табл. 1).

При оценке острой дермальной токсичности препарата в дозе 2000 мг/кг (экспериментально установленная абсолютно смертельная пероральная доза) гибели животных, видимых клинических признаков интоксикации, морфо-функциональных изменений кожи не выявлено. В период наблюдений животные опытной группы равномерно прибавляли в массе тела, что указывает на отсутствие общетоксического воздействия препарата. Оценка некоторых показателей морфологического состава периферической крови, таких как количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина у подопытных крыс также не выявила значимых изменений (табл. 2). Острая дермальная токсичность ( $DL_{50cut}$ ) препарата оказалась более 2000 мг/кг.

Препарат не обладает местно-раздражающим действием при однократном воздействии на неповрежденную кожу крыс. Не были зарегистрированы такие морфо-функциональные нарушения кожи, как эритема, отек, трещины, изъязвления, признаки некроза, сухости, шелушения.

Воздействие препарата на слизистые оболочки глаз кроликов характеризовалось как слабо раздражающее, проявляющееся в виде слезотечения, гиперемии конъюнктивы, которые исчезали на третьи сутки наблюдений.

При оценке первичной сенсибилизирующей активности в фазах индукционной и провокационной экспозиций местной реакции кожи выявлено не было. После первого и второго тестирования у подопытных животных реакция кожи на действие препарата оценивалась в 0 баллов по шкале Магнуссона–Кпигмана. Результаты иммунологических *in vitro*-тестов показали, что у опытной группы агломерированные лейкоциты в среднем составили 0,8%, в контрольной – 0,78%. Соотношение агломерированных лейкоцитов опытной группы к контролю в процентном исчислении составило 1,1, что свидетельствует об отрицательной реакции РСАЛ. Результаты РСЛЛ показали, что абсолютное среднее количество лейкоцитов в опытной группе составило  $12,21 \pm 0,83 \cdot 10^9/л$ , в контрольной –  $12,66 \pm 0,18 \cdot 10^9/л$ . РСЛЛ оценена как отрицательная, поскольку соотношение разницы количества лейкоцитов в контрольной и опытной группах к количеству лейкоцитов в контрольной группе составило 3,6% (менее 10%).

Таким образом, клиническая картина острой интоксикации «Комплекс Плюс» выражалась в некотором нарушении деятельности центральной нервной системы экспериментальных животных. Половая чувствительность к препарату не выявлена. Препарат не обладает местно-раздражающим действием на неповрежденную кожу крыс, проявляет слабое воздействие на слизистые оболочки глаз кроликов. Сенсибилизирующее действие препарата в фазах индукционной

Таблица 2 / Table 2

**Некоторые показатели крыс при однократном дермальном воздействии «Комплекс Плюс»**  
**Certain indicators of rats after single dermal exposure to «Complex Plus»**

Показатель	Контрольная группа (n = 6)	Опытная группа (n = 6)
Масса тела, фон, кг	0,236 ± 0,004	0,240 ± 0,004
Масса тела, через 14 сут, кг	0,261 ± 0,003	0,264 ± 0,002
Прирост массы тела, %	9,6	9,1
Количество эритроцитов, $10^{12}/л$	5,68 ± 0,53	5,23 ± 0,44
Количество лейкоцитов, $10^9/л$	11,77 ± 0,98	12,62 ± 1,21
Содержание гемоглобина, г/л	6,09 ± 0,32	6,70 ± 0,25

и провокационной экспозиций не выявлено. Результаты иммунологических реакций *in vitro* (РСАЛ, РСЛЛ) отрицательны, из чего можно заключить, что агрохимикат не обладает аллергенным действием.

С целью оценки перспектив использования и эффективности предлагаемого препарата «Комплекс Плюс» в Научном центре агробиотехнологии при Национальном аграрном университете Армении были проведены лабораторные и полевые деляночные испытания рабочих растворов препарата – 1% раствор (100 мл/10 л воды) – для листового питания, 2% (200 мл/10 л воды) – для корневого питания на чечевице (*Lens culinaris*) и картофеля (*Solanum tuberosum*) [19]. Было показано стимулирующее действие, которое проявлялось интенсификацией ростовых процессов, увеличением содержания хлорофилла в зеленых частях растений, укорочением периода между цветением и плодоношением, увеличением прироста биомассы как подземных, так и наземных частей растений. Было отмечено также уменьшение численности вредителей в опытных образцах, что можно объяснить действием инсектицидного компонента препарата – имидаклоприда.

## Заключение

Известно, что препараты из группы неоникотиноидов и, в частности синтезированные на основе имидаклоприда имеют благоприятные профили безопасности из-за их предпочтительного сродства к подтипам никотиновых рецепторов (nAChR) насекомых, плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер млекопитающих, низких норм применения и др. [20–26].

Изученный нами отечественный агрохимикат «Комплекс Плюс», предложенный в качестве регулятора роста – инсектицида – комплекса микроэлементов одновременно. Впервые была проведена первичная токсикологическая оцен-

ка общего комплексного состава агрохимиката. По результатам исследований «Комплекс Плюс» по острой пероральной токсичности отнесен ко 2-му классу, по дермальной – к 3-му классу опасности в соответствии с классификацией ВОЗ [3]. Согласно критериям классификации опасности, установленным для химической продукции ГОСТ 32419–2022\* в соответствии с требованиями Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химической продукции (СГС), «Комплекс Плюс» относится к 4-му классу опасности при внутрижелудочном поступлении и при попадании на кожу [18].

Результаты лабораторных и полевых деляночных испытаний показали, что препарат оказывает стимулирующее действие на рост испытуемых культур (чечевица, картофель), а также снижает численность вредителей в опытных образцах.

Имидаклоприд в соответствии с СГС опасен для окружающей среды – препарат сравнительно стоек в почве, период полураспада составляет до 100 дней, он очень токсичен для представителей водной биоты. Исходя из этого, при применении препарата «Комплекс Плюс» необходимо соблюдать рекомендуемые нормы расхода, кратность обработок, соответствующие агротехнические требования. При использовании «Комплекс Плюс» также неукоснительно следует руководствоваться установленными гигиеническими регламентами во избежание неблагоприятных последствий для здоровья человека. Подобный подход будет способствовать снижению потенциальной опасности предлагаемого агрохимиката для населения и окружающей среды, обеспечит экономически эффективное развитие сельского хозяйства в республике.

\* Межгосударственный стандарт ГОСТ 32419-2022 Классификация опасности химической продукции. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 7 июля 2022 г. № 572-ст ГОСТ 32419-2022 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2023 г.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 3, 4, 9, 19, 21, 25, 26 см. в References)

1. Справочник химических и биологических средств защиты растений, разрешенных к применению в Республике Армения. Ереван: Айкарли. 2013 (на армянском).
2. Внешняя торговля Республики Армения в 2017 году. Статистический ежегодник Армении. 2018. [https://armstat.am/file/article/f\\_t\\_4nish\\_2017\\_00.pdf](https://armstat.am/file/article/f_t_4nish_2017_00.pdf) (на армянском, английском)
3. Имидаклоприд. Справочник. Пестициды.рф. [https://www.pesticide.ru/active\\_substance/imidacloprid](https://www.pesticide.ru/active_substance/imidacloprid)
4. ГОСТ 30333–2007 L(+)-Винная кислота. М.: Стандартинформ, 2007. [https://www.carlroth.com/SDB\\_4890\\_RU\\_RU.pdf](https://www.carlroth.com/SDB_4890_RU_RU.pdf)
5. ГОСТ 33215–2014. Правила размещения и ухода за животными. Окружающая среда, жильё и управление. М.: Стандартинформ, 2014. <https://docs.cntd.ru/document/1200127506>
6. ГОСТ 33216–2014. Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартинформ, 2014. <https://docs.cntd.ru/document>
7. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Киев; 1988.
8. Кост Е.Ю. *Справочник по клинико-лабораторным методам*. М.: Медицина; 1975.
9. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обеспокоенность предельно допустимых уровней загрязнения кожи (МУ). М.: Медицина; 1980.
10. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. *Аллергия к промышленным ядам. Методические указания*. М.: Медицина; 1992.
11. Алексеева О.Г., Петкевич А.И., Черноусов А.Д., Шамсутдинова Н.А. Оценка некоторых методов *in vitro* для выявления аллергии к химическим веществам. *Гигиена и санитария*. 1978; 4: 68–71.
12. ГОСТ 32375–2013: Межгосударственный стандарт. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке кожной чувствительности. М.: Стандартинформ, 2013. <https://docs.cntd.ru/document/1200110799>
13. Гланц С.А. *Медико-биологическая статистика. 4-е издание*. М.: Практика; 1999.
14. Беленкий М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. М.: Медгиз; 1963.

18. ГОСТ 32419–2022. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. М.: Стандартиформ, 2022. <https://docs.cntd.ru/document/1200189295>
20. Бойко Т.В., Герунова Л.К., Гонохова М.Н. Токсикологические характеристики неоникотиноидов. *Бюллетень Омского государственного аграрного университета*. 2015; 4 (20): 49–54. <https://elibrary.ru/vdltrd>
22. Долженко В.И. Совершенствование ассортимента инсектицидов и технологий их применения для защиты картофеля от вредителей. *Агрехимия*. 2009; 4: 43–54. <https://naukarus.com/sovershens>
23. Еремина О.Ю., Лопатина Ю.В. Перспективы использования неоникотиноидов в сельском хозяйстве России и сопредельных стран. *Агрехимия*. 2005; 6: 87–93. <https://elibrary.ru/hscprnz>
24. Лепешкин И.В., Гринько А.П., Жминько П.Г., Багацкая Е.Н., Зварич Г.В., Назаренко Л.И., Супрун Н.Э., Ющук С.И. Токсиколого-гигиеническая оценка инсектицида Ин Сет Sc. *Environment & Health*. 2014; (4): 63–9. <https://oaji.net/articles/2015/1827-1428655301.pdf>

## REFERENCES

1. Handbook on plant protection chemical and biological means allowed for application in the Republic of Armenia. Yerevan. "Haykarli" Publishing House. 2013. (in Armenian)
2. Foreign Trade of the Republic of Armenia for 2017 according to the Commodity Nomenclature of External Economic Activity at the 4-digit level (in Armenian and English). [https://armstat.am/file/article/f\\_t\\_4nsh\\_2017\\_00.pdf](https://armstat.am/file/article/f_t_4nsh_2017_00.pdf)
3. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and Guidelines to classification 2019. WHO, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240005662>
4. Imidacloprid - MATERIAL SAFETY DATA SHEET. [https://www.arborchem.com/label-sds/msds\\_Quali-pro\\_Imidacloprid2F.pdf](https://www.arborchem.com/label-sds/msds_Quali-pro_Imidacloprid2F.pdf)
5. Imidacloprid. Handbook. Пестициды.ру. [https://www.pesticide.ru/active\\_substance/imidacloprid](https://www.pesticide.ru/active_substance/imidacloprid) (in Russian)
6. State Standard (GOST) 30333-2007 L(+)-Wine acid. Standartinform. 2007. [https://www.carlroth.com/SDB\\_4890\\_RU\\_RU.pdf](https://www.carlroth.com/SDB_4890_RU_RU.pdf) (in Russian)
7. Interstate Standard 33215-2014: Guidelines for accommodation and care of animals. Environment, housing and management. <https://docs.cntd.ru/document/1200127789> (in Russian)
8. Interstate Standard 33216-2014: Guidelines for accommodation and care of animals. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits. <https://docs.cntd.ru/document/1200127506> (in Russian)
9. European Convention for the protection of Vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. No 123, Council of Europe 1991. <https://rm.coe.int/168007a67b>
10. Guidelines for the hygienic evaluation of new pesticides. 1988. 206 pp. (in Russian)
11. Cost E.U. *Handbook on clinical laboratory methods*. 1975; 3–25. (in Russian)
12. *Guidelines on Evaluation of the impact of harmful chemical compounds on the skin and determination of acceptable levels of skin contamination*. 1980. (in Russian)
13. Alekseeva O.G., Duyeveva L.A. *Allergy to industrial poisons. Guidelines*. 1992. (in Russian)
14. Alekseeva O.G., Petkevich A.I., Chernousov A.D., Shamsutdinova N.A. Estimation of certain methods *in vitro* for determination of allergy to chemicals. *Gigiena i sanitariya (Hygiene and Sanitation Russian Journal)*. 1978 (4): 68–71. (in Russian)
15. Interstate standard 32375-2013. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Tests for the evaluation of skin sensitization. Standartinform. 2013. <https://docs.cntd.ru/document/1200110799> (in Russian)
16. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics. 4th edition [Mediko-biologicheskaya statistika. 4-e izdanie]*. 1999. (in Russian)
17. Belenkij M.L. *Elements of quantitative assessment of the pharmacological effect*. 1963. (in Russian)
18. Interstate Standard 32419–2022: Hazard classification of chemical products. General requirements. Standartinform. 2022. <https://docs.cntd.ru/document/1200189295> (in Russian)
19. Mikaelyan A.R., Babayan B.G., Nersisyan G.H., Grigoryan A.M. The study of Tartaric acid based new complex preparation of plant growth activation. *Bulletin of high technology*. 2021; 1(15): 10–20. <https://bulletin.am/wp-content/uploads/2021/08/2.pdf>
20. Boyko T.V., Gerunova L.K., Gerunov V.I., Gonokhova M.N. Toxicological characteristics of neonicotinoids. *Byulleten' Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2015; 4(20): 49–54. <https://elibrary.ru/vdltrd> (in Russian)
21. Buckingham S.D., Lapiet B., Corronc Le H., Grolleau F., Sattelle D. B. Imidacloprid actions on insect neuronal acetylcholine receptors. *Journal Experimental Biology*. 1997; 200: 2685–2692. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub/med/9326496>
22. Dolzhenko V.I. Improving the assortment of insecticides and technologies for their use to protect potatoes from pests. *Agrokhimiya*. 2009; 4: 43–54. <https://doi.org/10.1242/jeb.200.21.2685> (in Russian)
23. Eryomina O.Y. Perspectives for the use of neonicotinoids in agriculture in Russia and neighboring countries. *Agrokhimiya*. 2005; 6: 87–93. <https://elibrary.ru/hscprnz> (in Russian)
24. Lepeshkin I., Grynko A., Zhminko P., Bagatska O., Zvorych G., Nazarenko L., Suprun N., Yuschuk S. Toxicological and hygienic assessment of insecticides IN CET SC. *Environment and Health*. 2014; 4: 64–9. <https://oaji.net/articles/2015/1827-1428655301.pdf>
25. Sheets L.P. *Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide. Handbook of Pesticide Toxicology (Chapter 54), 2nd ed.; Kreiger RI and Kreiger WC (Ed); 2001: 1123–1130.*
26. Sheets L.P., Li A.A., Minnema D.J., Collier R.H., Creek M.R., Peffer R.C. A critical review of neonicotinoid insecticides for developmental neurotoxicity. *Critical Reviews in Toxicology*. 2016; 46(2): 153–190. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1090948>

## ОБ АВТОРАХ:

**Погосян Сусанна Бабкеновна (Pogosyan Susanna Babkenovna)**, кандидат биол. наук, научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: spoghosyan9@gmail.com

**Тадевосян Наталя Степановна (Tadevosyan Natalya Stepanovna)**, кандидат мед. наук, научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: tadevosnat@yahoo.com

**Мурадян Сусанна Аршавировна (Muradyan Susanna Arshavirovna)**, мл. научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: susannaturadyan5555@gmail.com

**Тер-Закарян Сирануш Оганнесовна (Ter-Zakaryan Siranush Ogannesovna)**, мл. научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: siran.terzakaryan@mail.ru

**Джанджапанян Ашот Норайрович (Dzhandzhapanyan Ashot Norayrovich)**, кандидат хим. наук, руководитель лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: chanchashot@gmail.com

**Кешишян Анна Араевна (Keshishyan Anna Araevna)**, мл. научный сотрудник лаборатории нейробиологии центра COBRAIN Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: keshishyan91@bk.ru

**Микаелян Арам Размикович (Mikaelyan Aram Razmikovich)**, кандидат хим. наук, руководитель лаборатории получения сельскохозяйственных ядохимикатов и контроля качества Национального политехнического университета, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: aramtm@sia.am

