

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

Русаков В. ., Румянцева Л.А., Михайлов И.Г., Ветрова О.В., Истомин А.В.

К вопросу гигиенической безопасности новых комплексных минеральных удобрений с микроэлементами

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

Введение. В настоящее время наиболее востребованными в сельскохозяйственном производстве являются комплексные бесхлорные минеральные удобрения с микроэлементами. Включение в удобрения микроэлементов улучшает питание растений, оптимизирует действие удобрений. Вместе с тем микроэлементы добавляются в удобрение в виде солей, чаще всего в ионной форме, сульфатов, относящихся к веществам 1–2-го класса опасности, что может повлиять на токсичность удобрений и безопасность их производства и применения. Для предотвращения возможного негативного влияния на здоровье людей и среду обитания при производстве, реализации и применении удобрений необходимо проведение токсикологических исследований, входящих в процедуру государственной регистрации.

Цель исследования — изучение характера токсического действия на организм лабораторных животных (крысы, кролики, морские свинки) новых комплексных бесхлорных минеральных удобрений с микроэлементами.

Материал и методы. Для исследований были взяты образцы жидких агрохимикатов (препараты № 1, № 4, № 5) и твердых (препараты № 2, № 3) с различным содержанием азота, фосфора и калия и различным составом микроэлементов в виде солей. Экспериментальная работа выполнена на 90 нелинейных половозрелых белых крысах-самцах массой тела 200–220 г, 30 породистых кроликах-самцах массой тела 3000–3500 г и 90 морских свинок-самцах массой тела 350–400 г. При проведении работы использовали существующие методические подходы и рекомендации, включающие в себя общепринятые информативные методы токсикологических и статистических исследований.

Результаты. На основании проведенных исследований установлены параметры острой пероральной и дермальной токсичности, раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз, сенсибилизирующее действие 5 образцов комплексных бесхлорных минеральных удобрений с микроэлементами. Для всех изученных препаратов острая пероральная токсичность (LD_{50}) > 5000 мг/кг массы тела, острая дермальная токсичность (LD_{50}) > 2500 мг/кг массы тела, слабое раздражающее действие на кожу крыс (среднегрупповой общесуммарный балл выраженности кожно-раздражающего действия равнялся 0,7 баллов для препаратов № 1, № 4, № 5 и 0,5 баллов для препаратов № 2 и № 3), слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз кроликов (среднесуммарный балл выраженности раздражающего действия образцов жидких удобрений № 1, № 4, № 5 равнялся 1–3 баллам, твердых удобрений № 2, № 3 — 1–2 балла), отсутствие сенсибилизирующего эффекта у морских свинок в рамках стандартного протокола исследований (реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) показали отрицательные кожные пробы у морских свинок всех опытных групп; относительный процент лизиса не превышал 10%).

Ограничение исследований. Определение класса опасности было выявлено при изучении острого токсического действия новых комплексных бесхлорных минеральных удобрений с микроэлементами на организм лабораторных животных.

Заключение. Обобщение всех полученных результатов экспериментальных токсикологических исследований комплексных бесхлорных азотно-фосфорно-калийных удобрений с микроэлементами с точки зрения гигиенической безопасности позволяет отнести их к веществам умеренно опасным (класс опасности — 3).

Ключевые слова: минеральное удобрение; токсичность; раздражающее действие; сенсибилизирующее действие; гигиеническая безопасность

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Для цитирования: Русаков Н.В., Румянцева Л.А., Михайлов И.Г., Ветрова О.В., Истомин А.В. К вопросу гигиенической безопасности новых комплексных минеральных удобрений с микроэлементами. *Токсикологический вестник*. 2022; 31(1): 54-62. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-54-62>

Для корреспонденции: Русаков Владимир Николаевич, руководитель отдела здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Российская Федерация, Московская область, г. Мытищи. E-mail: rusakovvn@fferisman.ru

Участие авторов: Русаков В.Н. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Румянцева Л.А. — обработка материала, редактирование; Михайлов И.Г. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста, редактирование; Ветрова О.В. — статистический анализ, редактирование; Истомин А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 28 июня 2022 / Принята в печать: 2023 / Опубликовано: 30 февраля 2023

Rusakov V.N., Rumyantseva L.A., Mikhailov I.G., Vetrova O.V., Istomin A.V.

On the issue of hygienic safety of new complex fertilizers with trace elements

F.F. Erisman Federal Scientific Hygiene Center of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation

Introduction. Currently, the most popular in agricultural production are complex chlorine-free mineral fertilizers with trace elements. The inclusion of trace elements in fertilizers improves plant nutrition, optimizes the effect of fertilizers. At the same time, trace elements are added to the fertilizer in the form of salts, in ionic form, most often, sulfates belonging to substances of hazard class 1–2, which can affect the toxicity of fertilizers and the safety of their production and use. To prevent a possible negative impact on human health and the environment for production, sale and use, it is necessary to conduct toxicological studies included in the state registration procedure.

The *aim of the study* is to study the nature of the toxic effect on the body of laboratory animals (rats, rabbits, guinea pigs) of new complex chlorine-free mineral fertilizers with trace elements.

Material and methods. Samples of liquid agrochemicals (preparations No. 1, No. 4, No. 5) and solid (preparations No. 2, No. 3) with different nitrogen, phosphorus and potassium content and different composition of trace elements in the form of salts were taken for research. The experimental work was performed on 90 nonlinear, sexually mature white male rats weighing 200–220 g, 30 purebred male rabbits weighing 3000–3500 g and 90 male guinea pigs weighing 350–400 g. During the work, existing methodological approaches and recommendations were used, including generally accepted informative methods of toxicological and statistical studies.

Results. Based on the conducted studies, the parameters of acute oral and dermal toxicity, irritating effect on the skin and mucous membranes of the eyes, sensitizing effect of 5 samples of complex chlorine-free mineral fertilizers with trace elements were established. For all studied drugs, acute oral toxicity (LD_{50}) > 5000 mg/kg body weight, acute dermal toxicity (LD_{50}) > 2500 mg/kg body weight, mild irritating effect on the skin of rats (the average group-wide total score of the severity of the skin-irritating effect was 0.7 points for drugs No. 1, No. 4, No. 5 and 0.5 points for drugs No. 2 and No. 3), mild irritating effect on the mucous membranes rabbit eye shells (the average cumulative score of the severity of the irritating effect

of samples of liquid fertilizers No. 1, No. 4, No. 5 was 1–3 points, solid fertilizers No. 2, No. 3 — 1–2 points), the absence of a sensitizing effect in guinea pigs within the standard research protocol (reactions of specific leukocyte lysis (RSL) showed negative skin tests in guinea pigs of all experimental groups; the relative percentage of lysis did not exceed 10%).

Research limitation. The definition of the hazard class was revealed in the study of the acute toxic effect of new complex chlorine-free mineral fertilizers with trace elements on the body of laboratory animals.

Conclusion. Generalization of all the obtained results of experimental toxicological studies of complex chlorine-free nitrogen-phosphorus-potassium fertilizers with trace elements from the point of view of hygienic safety allows them to be classified as moderately dangerous substances (hazard class — 3).

Keywords: mineral fertilizer; toxicity; irritant effect; sensitizing effect; hygienic safety

Compliance with ethical standards. The study does not require the submission of the conclusion of the Biomedical ethics committee or other documents.

For citation: Rusakov V.N., Rumyantseva L.A., Mikhailov I.G., Vetrova O.V., Istomin A.V. On the issue of hygienic safety of new Complex mineral Fertilizers with Trace Elements *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(1): 54-62. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-54-62> (in Russian)

For correspondence: Vladimir N. Rusakov, Head of the Department of Healthy and Safe nutrition, F.F. Erisman Federal Scientific Hygiene of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 141014, Mytishchi Moscow region, Russian Federation. E-mail: rusakovvn@fferisman.ru

Information about the authors:

Rusakov V.N. <https://orcid.org/0000-0001-9514-9921>

Mikhailov I.G. <https://orcid.org/0000-0002-4389-1996>

Istomin A.V. <https://orcid.org/0000-0001-7150-225X>

Rumyantseva L.A. <https://orcid.org/0000-0002-0878-7763>

Vetrova O.V. <https://orcid.org/0000-0002-4564-1763>

Author contribution: Rusakov V.N. — research concept and design, text writing, editing; Rumyantseva L.A. — material processing, editing; Mikhailov I.G. — research concept and design, material processing, text writing, editing; Vetrova O.V. — statistical analysis, editing; Istomin A.V. — concept and design research, editing.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: June 28, 2022 / Accepted: January 2023 / Published: February 30, 2023

Введение

Разработка современных агротехнических приемов в технологиях возделывания сельскохозяйственных культур, в том числе производство новых форм минеральных удобрений, направлено на повышение урожайности, получение качественной сельскохозяйственной продукции.

Мировой рынок минеральных удобрений из года в год активно развивается. Идут поиски новых технологий и синтеза удобрений, более сбалансированных для питания растений, более технологичного производства безопасных минеральных удобрений. Производство удобрений является одним из важнейших направлений отечественной химической промышленности.

Недостатком многих минеральных удобрений является наличие в них сопутствующих балластных элементов, таких, как хлор. Балластные элементы могут накапливаться в почве в значительных количествах, отрицательно влияя на ее свойства, мигрировать в грунтовые воды.

В настоящее время наиболее востребованными в сельскохозяйственном производстве являются

комплексные бесхлорные минеральные удобрения с микроэлементами.

При выращивании картофеля применение бесхлорных калийных удобрений способствует не только повышению урожайности, но и повышению качества продукции: увеличению содержания крахмала в клубнях.

Включение в удобрения микроэлементов улучшает питание растений, оптимизирует действие удобрений. В этом случае возрастает эффективность как макро-, так и микроэлементов. Вместе с тем микроэлементы добавляются в удобрение в виде солей, чаще всего, сульфатов, относящихся к веществам 1–2-го класса опасности, что может повлиять на токсичность удобрений, особенно жидких форм, и безопасность их производства и применения.

Для предотвращения возможного негативного влияния на здоровье людей и среду обитания к производству, реализации и применению допускаются агрохимикаты, прошедшие процедуру государственной регистрации, включая токсиколого-гигиенические исследования и получившие свидетельство о государственной регистрации,

Таблица 1 / Table 1

**Содержание азота, фосфора и калия (NPK)
в агрохимикатах, %**
Nitrogen, phosphorus and potassium (NPK) content
in agrochemicals, %

№ препарата	Азот общий (N)	Фосфор (P ₂ O ₅)	Калий (K ₂ O)
1	0,5	15,0	20,0
2	12,0	11,5	24,0
3	13,0	40,0	13,0
4	5,0	7,0	3,0
5	6,0	12,0	6,0

внесённые в «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации». Данные требования распространяются на удобрения (минеральные, органоминеральные, органические, микробиологические), химические мелиоранты, предназначенные для питания растений и регулирования плодородия почв [1–4].

Экспериментальные исследования проведены в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России».

В данной статье представлены результаты исследований токсического действия 5 образцов новых твердых и жидких бесхлорных минеральных удобрений с различным содержанием азота, фосфора и калия и различным составом микроэлементов при внутрижелудочном поступлении и дермальном воздействии, результаты определения местно-раздражающих и сенсибилизирующих свойств.

Материал и методы

Для исследований были взяты образцы жидких агрохимикатов (препараты № 1, № 4, № 5) и твёрдых (препараты № 2, № 3) с различным содержанием азота, фосфора и калия и различным составом микроэлементов в виде солей.

В табл. 1 представлено содержание основных питательных элементов в исследуемых образцах.

В состав исследованных образцов агрохимикатов № 1–5 входили микроэлементы в хелатной форме: марганец, железо, медь, цинк. Бор и молибден – в ионной форме. Содержание каждого микроэлемента не превышало 1% (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

**Содержание микроэлементов
в агрохимикатах, %**
The content of trace elements
in agrochemicals, %

№ препарата	Марганец (Mn)	Железо (Fe)	Медь (Cu)	Цинк (Zn)	Бор (B)	Молибден (Mo)
1	0,5	0,05	0,5	0,5	0,2	0,2
2	0,04	–	–	0,05	0,01	–
3	0,01	0,02	0,002	0,002	0,01	–
4	0,05	0,65	–	0,1	0,1	–
5	0,01	–	0,005	0,01	0,01	–

Для решения поставленных задач использовали существующие методические подходы и рекомендации, включающие в себя общепринятые информативные методы токсикологических и статистических исследований [5–8].

Оценка острой токсичности. Одной из основных поставленных задач исследований являлось установление величин среднесмертельных доз (LD₅₀), вызывающих гибель 50% лабораторных животных при однократном внутрижелудочном введении веществ и при однократном нанесении на неповрежденные кожные покровы (LD₅₀).

В исследованиях были использованы белые крысы нелинейные, самцы с исходной массой тела 200–220 г. Перед началом эксперимента для акклиматизации к лабораторным условиям животные находились на карантине в течение 7 дней и содержались на брикетированном корме в условиях вивария, соответствующем гигиеническим нормативам. Параметры микроклимата в лабораторных помещениях: температура воздуха 20,1–24,5 °С, относительная влажность воздуха — 45–55%.

Исследования по выявлению токсических свойств при внутрижелудочном поступлении проводили на половозрелых белых крысах-самцах, по 6 животных в каждой опытной группе. С этой целью однократно натошак животным опытных групп с помощью металлического зонда с тупым концом вводили жидкие препараты в нативном виде или твердые препараты в виде 50% водных растворов, из расчета на 1 кг массы тела (м.т.) животного, методом фиксированной дозы [9]. Кормление животных проводилось спустя 2 ч после введения препаратов. За животными наблюдали в первые 4 ч после введения испытуемой дозы, затем — ежедневно в течение 14 сут; при этом обращали внимание на поведение, состояние, внешний вид,

наличие аппетита, уровень водопотребления, степень проявления реакции на внешние раздражители и другие симптомы интоксикации [5, 8].

Изучение острой дермальной токсичности проводили на половозрелых белых крысах-самцах по 6 особей в каждой группе, для этого на выстриженный участок правого бока животного площадью 20 см² (4×5 см) наносили и затем втирали в кожу стеклянной палочкой, массирующими движениями жидкие препараты в дозе 2500 мг/кг м.т. животного или 50% водные растворы твёрдых удобрений в дозе 2500 мг/кг м.т. животного. Животным контрольной группы наносили дистиллированную воду в том же количестве. Для предотвращения слизывания препарата крыс фиксировали в специальных домиках на 4 ч, после чего остатки препарата удаляли ватным тампоном, смоченным дистиллированной водой. Наблюдение за состоянием животных проводили в первые 4 ч после нанесения препаратов, в дальнейшем — в течение последующих 14 сут.

Изучение раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз. Изучение раздражающего действия на кожные покровы лабораторных животных (крысы) образцов новых комплексных удобрений с микроэлементами проводили путем однократных аппликаций на выстриженные участки правого бока белых крыс площадью 20 см² (4×5 см). В опыте использовали самцов с чистой здоровой кожей без механических повреждений. Жидкие препараты или 50% водные растворы твердых удобрений наносили в количестве 0,5 мл, при экспозиции 4 ч с последующим их смывом. Контролем служили симметрично расположенные на левом боку участки кожи, на которые наносили дистиллированную воду в том же количестве. Оценку функционального состояния кожи на опытном и контрольном участках кожи каждого животного проводили визуально спустя 4 ч после аппликации по степени выраженности эритемы, наличию отека, утолщения кожной складки, трещин. Период наблюдений составлял 14 дней.

При изучении раздражающего действия на слизистые оболочки глаз в качестве лабораторных животных использовали кроликов (по 3 кролика на каждый испытуемый образец агрохимиката). В конъюнктивальный мешок правого глаза каждого животного вносили дозаторной пипеткой жидкие препараты в объеме 0,1 мл. Твёрдые агрохимикаты, имеющие дисперсность частиц не более 10 микрон, вносили в опытный глаз в количестве 50 мг. Левый глаз при этом служил контрольным, куда в том же количестве вносили дистиллированную воду. Визуальное наблюдение

за состоянием слизистой оболочки и конъюнктивы глаз подопытных животных проводили через 4 ч, затем 1 раз в сутки в течение последующих двух недель, оценивая в баллах степень выраженности гиперемии, отёка и выделений у каждого взятого в эксперимент животного.

Изучение сенсibilизирующего действия. Исследование сенсibilизирующего действия исследуемых препаратов проводили на морских свинках белой масти по схеме комплексной сенсibilизации в соответствии с Методическими указаниями [10] методом внутрикожной сенсibilизации. Статистические группы включали 8 морских свинок в опытной группе и 8 — в контрольной группе для каждого исследуемого препарата. Животным опытной группы вводили однократно в кожу внешней поверхности ушной раковины 200 мкг исследуемого препарата в виде водного раствора с последующим (через 10 дней) нанесением препарата на кожу в разведениях, не оказывающих раздражающего действия и тестированием на противоположный бок животного после 7 накожных аппликаций (провокационная проба).

Для получения адекватных результатов тестирования использовалась максимальная концентрация вещества, не оказывающая раздражающего эффекта при однократном нанесении. В качестве разрешающей дозы применялась эпикутанная проба.

В нашем эксперименте оценку кожной реакции проводили через 24 и 48 ч после эпикутанной пробы.

С целью выбора концентрации для постановки кожных тестов определяли порог первичного раздражающего действия препарата, для чего интактным морским свинкам наносили на кожу бока различные концентрации вещества: в виде нативного препарата, 50, 25, 10% водных растворов в течение 7 дней. Концентрация, не вызывающая признаков раздражения, была использована в качестве разрешающей и тестирующей.

Для оценки иммунологической реактивности в крови морских свинок через 48 ч после проведения провокационной пробы определяли реакцию специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ).

Показатель РСЛЛ рассчитывали на основе относительного процента лизиса по формуле:

$$\text{РСЛЛ} = \frac{L_{\text{контроль}} - L_{\text{опыт}}}{L_{\text{контроль}}} \cdot 100,$$

где L — абсолютное количество лейкоцитов.

Реакция расценивается как положительная и свидетельствует о сенсibilизирующем действии препарата при РСЛЛ, равной 10% и выше.

Результаты исследований токсического действия новых комплексных азотно-фосфорно-калийных удобрений с микроэлементами**Results of studies of the toxic effect of new complex nitrogen-phosphorus-potassium fertilizers with trace elements**

Показатели оценки токсичности агрохимиката	№ образца исследованного препарата				
	1	2	3	4	5
Острая оральная токсичность, LD _{50per} (крысы), мг/кг массы тела	> 5000	> 5000	> 5000	> 5000	> 5000
Острая дермальная токсичность, LD _{50cut} (крысы), мг/кг массы тела	> 2500	> 2500	> 2500	> 2500	> 2500
Местное раздражение кожи, баллы (крысы)	0,7	0,5	0,5	0,7	0,7
Раздражение слизистых оболочек глаз, баллы (кролики)	1	1	2	2	3

Результаты

Острая токсичность при внутрижелудочном поступлении и нанесении на кожу. При однократном внутрижелудочном введении белым крысам образцов удобрений № 1, № 2, № 3, № 4 и № 5 в дозе 5000 мг/кг м.т. не зарегистрировано гибели лабораторных животных. В течение всего периода наблюдения (14 дней) поведение и внешний вид животных всех опытных групп не отличались от интактных, они были активны, охотно поедали корм, имели гладкий шерстный покров.

Среднесмертельная доза всех образцов продуктов при внутрижелудочном введении (LD_{50per}) > 5000 мг/кг м.т.

Все изученные удобрения относятся к малоопасным веществам (4-го класса опасности) по острой токсичности при внутрижелудочном введении [7, 10].

При однократном нанесении крысам-самцам препаратов № 1, № 2, № 3, № 4, № 5. на выстриженный участок бока в дозе 2500 мг/кг м.т. гибели животных не зафиксировано. Наблюдения за состоянием и поведением подопытных животных продолжались в течение 14 дней. Во все сроки наблюдений клинических симптомов интоксикации у подопытных животных не было выявлено. На всем протяжении эксперимента у животных не отмечалось снижения двигательной активности и потребления корма. Среднесмертельная доза всех образцов продуктов при дермальном нанесении (LD_{50cut}) > 2500 мг/кг м.т.

Это позволило классифицировать все исследуемые удобрения как малоопасные вещества (4-го класса опасности) по острой токсичности при дермальном нанесении [7, 9].

Местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз. Местно-раздражающее действие на кожу удобрений было изучено при

однократном нанесении на выстриженный участок кожи бока крыс размером 2×2 см жидких препаратов в количестве 0,5 мл или твердых — 0,5 г в нативном виде. После нанесения испытуемых препаратов на кожу крыс через 4 ч была выявлена слабая эритема (препарат № 1 — у 67% крыс, препарат № 2 — у 50%, препарат № 3 — у 50%, препарат № 4 — у 67%, препарат № 5 — у 67% крыс), незначительные расчёсы на месте аппликации зафиксированы только при нанесении препарата № 1 у 17% крыс. Симптомы раздражающего действия сохранялись в течение 2 сут. В течение дальнейшего периода наблюдения видимых признаков раздражения на участках кожи подопытных животных до конца эксперимента (14 дней) не было обнаружено.

Среднегрупповой общесуммарный балл выраженности кожно-раздражающего действия равнялся 0,7 баллам для препаратов № 1, № 4, № 5 и 0,5 баллам — для препаратов № 2 и № 3.

Согласно классификации выраженности кожно-раздражающего действия веществ при однократном нанесении на кожу все 5 образцов агрохимикатов обладают слабым раздражающим действием [10].

Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. Все изучаемые удобрения при их однократном внесении в конъюнктивный мешок в нативном виде в количестве 0,1 мл или 50 мг вызывали раздражение у всех 15 кроликов. Через 4 ч и в течение 2 сут после внесения агрохимикатов были зафиксированы гиперемия конъюнктивы роговицы, слезотечение и увлажнение опытного глаза у всех кроликов (препараты: № 1, № 2, № 3, № 4, № 5), отёк век (препарат № 5).

Как видно из табл. 3, среднесуммарный балл выраженности раздражающего действия жидких удобрений (препараты № 1, № 4, № 5) равнялся 1–3 баллам, твердых удобрений — 1–2 баллам.

Показатели реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) для оценки сенсibiliзирующего действия изучаемых агрохимикатов, $M \pm m$
Indicators of the reaction of specific leukocyte lysis (RSLL) to assess the sensitizing effect of the studied agrochemicals, $M \pm m$

Группа животных	Кожные пробы	№ образца				
		1	2	3	4	5
Контроль	Отрицательные	4,12 ± 1,11	2,28 ± 0,77	4,02 ± 0,76	4,51 ± 0,79	4,34 ± 0,64
Опыт	Отрицательные	6,24 ± 1,24	2,95 ± 0,62	5,68 ± 0,69	5,92 ± 0,75	5,36 ± 0,59

Симптомы раздражения слизистой оболочки глаз сохранялись в течение 2 суток. Во время дальнейшего проведения наблюдения в течение всего эксперимента (14 сут) каких-либо признаков раздражения не было обнаружено.

Таким образом, можно заключить, что все изученные образцы жидких и твердых удобрений относятся к веществам умеренно опасным по выраженности раздражающего действия на слизистые оболочки [10].

Результаты исследований острой пероральной и дермальной токсичности, раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и кожу агрохимикатов представлены в табл. 3.

Сенсибилизирующее действие. Для оценки сенсибилизирующего действия изучаемых агрохимикатов были использованы морские свинки белой масти, которых сенсибилизировали введением однократно в кожу наружной поверхности уха 200 мкг каждого изучаемого препарата. Для определения первичного порога раздражающего действия на кожу бока морских свинок наносили препараты в нативном виде, а также в виде 50, 25 и 10% водных растворов препаратов. Наносимые препараты не вызывали раздражающего действия при однократном нанесении, поэтому в дальнейшем при эпикутанном нанесении был использован нативный препарат. Через 10 дней после внутрикожного введения препаратов было проведено эпикутанное нанесение 7 накожных аппликаций нативного препарата опытному животному и физиологического раствора – контрольным. При нанесении 7 аппликаций нативного препарата не зафиксировано изменения кожных покровов у опытных животных. Через 48 ч после проведения провокационной пробы (нанесение на противоположный бок нативного препарата) изменений кожных покровов также не было выявлено.

Результаты алерготестирования всех 5 изучаемых препаратов, проведенного после провока-

ционной пробы, по определению специфического показателя — реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) — показали отрицательные кожные пробы у морских свинок всех опытных групп; относительный процент лизиса не превышал 10% (табл. 4).

При оценке показателей РСЛЛ не выявлено статистически достоверных изменений у опытных животных по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод об отсутствии сенсибилизирующих свойств у препаратов № 1, № 2, № 3, № 4, № 5.

Обсуждение

В результате экспериментальных исследований комплексных бесхлорных азотно-фосфорно-калийных удобрений с различными микроэлементами на лабораторных животных было установлено, что для всех препаратов перорально $LD_{50} > 5000$ мг/кг м.т., дермально > 2500 мг/кг м.т.

Не было обнаружено клинических признаков интоксикации во время наблюдений, изменений в поведении, потреблении воды и пищи, а также гибели животных в опытных группах. Раздражающее действие препаратов на кожу крыс (эритема, расчесы) выявлено через 4 ч после однократного нанесения каждого из 5 агрохимикатов. Наблюдение за животными показало, что симптомы раздражающего действия были идентичными, одинаково выраженными и сохранялись у всех опытных животных только в течение 2 суток после нанесения препаратов.

Изучение раздражающего действия препаратов на слизистую оболочку глаза кроликов показало, что все препараты проявляют раздражающее действие (отчетливая гиперемия конъюнктивы и роговицы, слезотечение и увлажнение опытного глаза), у препарата № 5 зафиксирован отек век, но все признаки раздражающего действия сохранялись только в течение первых 2 сут, существенных различий не получено.

По результатам проведённых токсикологических исследований не установлено каких-либо существенных различий по всем исследованным показателям у изучаемых агрохимикатов, имеющих различное агрегатное состояние, различное соотношение основных питательных элементов азота, фосфора и калия, содержащих микроэлементы и в форме хелатов, и в форме солей.

Полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии у изученных нами комплексных бесхлорных азотно-фосфорно-калийных удобрений с микроэлементами сенсibiliзирующих свойств, о чем свидетельствуют величина реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) в опытной и контрольной группах (менее 10%), отсутствие достоверных отличий среднегрупповых показателей.

Заключение

Изученные образцы новых бесхлорных комплексных азотно-фосфорно-калийных удобрений с различными микроэлементами (бор, железо марганец, медь, молибден, сера, цинк)

в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов по параметрам острой токсичности (пероральной и дермальной) относятся к малоопасным соединениям — 4-й класс опасности (перорально — средняя смертельная доза при введении в желудок, $LD_{50} > 5000$ мг/кг м.т., дермально — средняя смертельная доза при нанесении на кожу, $LD_{50} > 2500$ мг/кг м.т.), обладают раздражающим действием на кожу (класс опасности — 3В), проходящим в течение 2 сут, оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку глаза — гиперемия конъюнктивы и роговицы, слезотечение и увлажнение глаза, отек век, явления раздражения сохраняются в течение 2 сут (класс опасности — 3В); не вызывают сенсibiliзирующие эффекты в рамках стандартного протокола исследований.

Обобщение всех полученных результатов экспериментальных токсикологических исследований комплексных бесхлорных азотно-фосфорно-калийных удобрений с микроэлементами с точки зрения гигиенической безопасности позволяет отнести их к веществам умеренно опасным (класс опасности — 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветрова О.В., Истомин А.В. Актуальность вопросов гигиенической безопасности при производстве минеральных удобрений на региональном уровне. В кн.: «Материалы Международного Конгресса «Питание и здоровье». Международная конференция детских диетологов и гастроэнтерологов. Москва, 13–15 декабря 2013 г.». М.: 2013: 20.
2. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Березняк И.В. Комплексное воздействие химических веществ в условиях промышленного и сельскохозяйственного производства: монография. М.: Шико; 2012. ISBN 978-5-900758-50-3
3. Сычев В.Г., Шаповал О.А., Ветрова О.В., Можарова И.П., Истомин А.В. Актуальные вопросы биологической эффективности, гигиены и токсикологии в современных технологиях агрохимикатов. *Токсикологический вестник*. 2018; 6: 39–44.
4. Тулакин А.В., Механтьева Л.Е. Гигиена окружающей и производственной среды предприятий минеральных удобрений. Под ред. Академия РАМН, профессора А.И. Потапова. М.: 2007.
5. Инструкция 1.1.11-12-35–2004 Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ. Минск: 2004.
6. МУ 1.2.1105–02 Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств. М.: 2002.
7. МР 1.2.0235–21 Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности. М.: 2021.
8. Руководство Р 1.2.3156–13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2014: 639 с.
9. ГОСТ 32296–2013. Межгосударственный стандарт. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы.
10. МУ № 4263–87. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Киев: ВНИИГИНТОКС; 1988: 210 с.

REFERENCES

1. Vetrova O.V., Istomin A.V. The relevance of hygienic safety issues in the production of mineral fertilizers at the regional level. In: "Materials of the International Congress "Nutrition and Health". International Conference of Pediatric Nutritionists and Gastroenterologists. Moscow, December 13–15, 2013" ["Materialy Mezhdunarodnogo Kongressa "Pitanie i zdorov'e". Mezhdunarodnaya konferenciya detskikh dietologov i gastroenterologov. Moskva, 13–15 dekabrnya 2013 g.]. Moscow: 2013; 20. (in Russian)
2. Potapov A.I., Rakitsky V.N., Berезnyak I.V. Complex impact of chemicals in industrial and agricultural production: monograph [Kompleksnoe vozdejstvie himicheskikh veshchestv v usloviyakh promyshlennogo i sel'skhozajstvennogo proizvodstva: monografiya]. Moscow: Shiko; 2012. (in Russian)
3. Sychev V.G., Shapoval O.A., Vetrova O.V., Mozharova I.P., Istomin A.V. Actual questions of biological efficiency, hygiene and toxicology in modern technologies of agrochemicals. *Toksikologicheskij vestnik*. 2018; (6): 39–44. (in Russian)
4. Tulakin A.V., Mekhant'yeva L.E. Hygiene of the environment and working environment of mineral fertilizer enterprises. Ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor A.I. Potapov. [Gigiena okruzhayushchej i proizvodstvennoj sredy predpriyatij mineral'nyh udobrenij. Pod red. Akademika RAMN, professora A.I. Potapova]. Moscow: 2007. (in Russian)
5. Instructions 1.1.11-12-35–2004 Requirements for setting up experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances [Trebovaniya k postanovke eksperimental'nyh issledovanij dlya pervichnoj toksikologicheskoy ocenki i gigienicheskoy reglamentacii veshchestv]. Minsk: 2004. (in Russian)
6. MI 1.2.1105–02 Evaluation of toxicity and danger of disinfectants [Ocenka toksichnosti i opasnosti dezinficiruyushchih sredstv]. Moscow: 2002. (in Russian)
7. MR 1.2.0235–21 Hygienic classification of pesticides and agrochemicals according to the degree of danger [Gigienicheskaya klassifikaciya pesticidov i agrohikmatov po stepeni opasnosti]. Moscow: 2021. (in Russian)
8. P 1.2.3156–13. Guide. Evaluation of the toxicity and danger of chemicals and their mixtures for human health [Rukovodstvo. Ocenka toksichnosti i opasnosti himicheskikh veshchestv i ih smesej dlya zdorov'ya cheloveka]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор; 2014. (in Russian)
9. GOST 32296–2013. Interstate standard. Methods of testing the chemicals of human hazard. Main requirements to acute oral Toxicity tests by fixed dose procedure.
10. MI № 4263-87 Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides [Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoy ocenke novykh pesticidov]. Kiev: VNIIGINTOX; 1988: 210.

ОБ АВТОРАХ:

Русаков Владимир Николаевич (Rusakov Vladimir Nikolaevich), кандидат медицинских наук, руководитель отдела здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация. E-mail: rusakovvn@fferisman.ru

Румянцева Лариса Александровна (Rumyantseva Larisa Aleksandrovna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация. E-mail: rumyantsevala@fferisman.ru

Михайлов Иван Георгиевич (Mikhailov Ivan Georgievich), кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация. E-mail: mikhailovig@fferisman.ru

Ветрова Ольга Викторовна (Vetrova Olga Viktorovna), кандидат биологических наук, ведущий сотрудник отдела здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация. E-mail: vetrovaov@fferisman.ru

Истомин Александр Викторович (Istomin Aleksandr Viktorovich), доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела здорового и безопасного питания ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация. E-mail: istominav@fferisman.ru

