УДК 615.9.632.95

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ГЕРБІЦИДНОГО ПРЕПАРАТУ «ГАЛЕОН, В. Р.» ТА ЙОГО ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ

Леоненко Н. С., Яструб Т. О., Кірсенко В. В., Коваленко В. Ф.

ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

У статті представлено результати досліджень з визначення токсичності, неефективних рівнів дії похідних піридину — клопіраліду та піклорама за умов субхронічного експерименту. Обґрунтовано можливість використання раніше встановлених нормативів і регламентів для цих препаратів.

Ключові слова: клопіралід, піклорам, неефективні рівні дії

Вступ

Для захисту посівів від бур'янів в Україні запропоновано гербіцидний препарат «Галеон, в. р.» виробництва фірми ТОВ «Агрохім-контакт». Діючими речовинами вищевказаного гербіциду є хлорпохідні піридину — клопіралід та піклорам.

За токсикологічними параметрами хлорпохідні піридину відносяться до помірно- або малотоксичних речовин (3–4 клас небезпеки), мають виражену подразнюючу дію при нанесенні на слизові оболонки. Середні смертельні дози препаратів цієї групи при введенні лабораторним тваринам у шлунок більші за 2000 мг/кг [1–3].

Клінічна картина інтоксикації препаратами цієї групи характеризується зниженням рухової активності, порушенням координації рухів. Токсична дія проявляється зміною активності окисно-відновних ферментів, збільшенням кількості еритроцитів, гемоглобіну, ретикулоцитів та лейкоцитів, а також сульфгідрильних груп цільної крові.

Для них розроблені гігієнічні нормативи та регламенти в різних середовищах, встановлені недіючі та порогові рівні, розраховані допустимі добові дози (ДД) для людини. Разом із тим, токсикологічна оцінка препарату «Галеон, в. р.» та його діючих речовин піклорама та клопіраліду виробництва фірми «Jinan Kesaijinong Chem Co., Ltd» (Китай), не проводилась.

Мета роботи — визначення токсичності, неефективних рівнів дії похідних піридину — клопіраліду та піклорама за умов субхронічного експерименту та обґрунтування можливості використання раніше встановлених нормативів і регламентів для цих препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Гербіцидний препарат «Галеон в. р.» це прозора рідина коричневого кольору зі специфічним слабким запахом. Густина 1,11 г/см³ (20 °С), рН 7–8, стабільність суспензії > 75 %, стабільний при зберіганні в заводській упаковці, при температурі +54 ± 2 °С препарат зберігає свої властивості. При зберіганні рекомендується уникати температур нижче 0 °С та вище 3 °С. Діючі речовини препарату «Галеон в. р.»: клопіралід та піклорам належать до класу хлорпохідних піридину. Основні фізико-хімічні властивості цих сполук представлені в таблиці 1.

При визначенні параметрів токсичності препарату «Галеон в. р.» та його діючих речовин при пероральному, дермальному та інгаляційному впливові критеріями дії речовини на організм слугували прояви симптомів інтоксикації та загибель тварин; розраховували ЛД₅₀, оцінювали сенсibilізуючу та подразнюючу дію [4]. Дослідження проводили на різних видах тварин (щурі, кролі, мурчак).

При обґрунтуванні неефективних рівнів дії клопіраліду та піклорама оцінювали вплив препаратів на інтегральні показники (маса та приріст маси тіла, коефіцієнти маси внутрішніх органів), гематологічні, біохімічні показники, що характеризують стан органів та систем організму. Можливість пошкодження клітинних мембран печінки та метаболічних процесів визначали за активністю амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), вмісту глюкози, білка, сечовини, креатиніну в сироватці крові [5]. Функціональний стан нирок досліджували за добовим діурезом, вмістом сечовини та креатиніну в сечі [5]. Морфологічний склад крові оцінювали за абсолютною кількістю еритроцитів і лейкоцитів; відносний вміст окремих популяцій лейкоцитів — за лейко-

Таблиця 1

Основні фізико-хімічні властивості клопіраліду та піклорама

Характеристика	Клопіралід	Піклорам
Назва IUPAC	3,6-дихлорпіридин-2-карбонова кислота	4-аміно-3,5,6-трихлоро-2-карбонова кислота
Емпірична формула	$C_6H_3Cl_2NO_2$	$C_6H_3Cl_3N_2O_2$
Структурна формула
Реєстраційний номер CAS	1702-17-6	1981-02-1
Відносна молекулярна маса	192,0	241,5
Агрегатний стан, колір	біла кристалічна речовина	кристалічна речовина без кольору
Густина/ Питома щільність	1,57 г/см ³ при 20 °C	1,81 г/мл
Температура плавлення	151–152 °C	209,5–215 °C
Тиск пари	1,33 мПа (24 °C)	0,082 мПа (35 °C)
Розчинність у воді г/дм ³ при 20 °C	118 г/дм ³ (pH 5); 143 г/дм ³ (pH 7), 157 г/дм ³ (pH 9)	400 г/дм ³ (25 °C)
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³	ксілол – 6,5 (20 °C) ацетон – 153 циклогексан – 387	ацетон – 19,8 (25 °C) дихлорметан – 0,6
Коефіцієнт розподілу в системі «октанол-вода»	$K_{o/w} = 1,56 \cdot 10^{-2}$ (pH 5) $2,33 \cdot 10^{-3}$ (pH 7) $2,80 \cdot 10^{-3}$ (pH 9)	$K_{o/w} \lg P = 1,9$ (0,1н HCl)

цитарною формулою, крім того, визначали вміст гемоглобіну та гематокрит у крові [6, 7]. Терміни дослідження – 14, 30, 60, 90 доба після початку введення препарату та відновний період – через 2 тижні після закінчення введення. Піддослідним тваринам вводили препарат у шлунок щоденно, в один і той же час за допомогою металевого зонда 5 днів на тиждень протягом 90 днів у вигляді 10 % водного розчину з розрахунку (у дозах за діючою речовиною) 150 мг/кг; 300 мг/кг та 450 мг/кг маси тіла – для клопіраліду та 1 % водного розчину з розрахунку (у дозах за діючою речовиною) 20 мг/кг; 50 мг/кг та 80 мг/кг маси тіла – для піклорама. При введенні препаратів дотримувалися відповідних вимог до кількості рідини, яку допустимо вводити тваринам у залежності від шляху введення та маси тіла. Контролем слугували інтактні тварини, яким вводили аналогічну кількість водопровідної води. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Результати проведених досліджень оброблені статистично з розрахунком середніх арифметичних вибірки і їхніх похибок та використанням для визначення достовірності розбіжностей показників між групами критерію t-Стюдента і середніх квадратичних відхилень.

Результати дослідження та їх обговорення

При оцінці токсичної дії клопіраліду в динаміці субхронічного перорального введення його шурам у дозі 150 мг/кг в усі терміни досліджень клінічні симптоми інтоксикації не відзначалися. Зовнішній стан, поведінка, поїдання корму тваринами піддослідної групи були співставні з контролем. При дозах клопіраліду 300 мг/кг та 450 мг/кг на 14 добу експерименту відмічені незначні клінічні симптоми інтоксикації, що проявлялися у вигляді збудження, неохайності, геморагічних виділень із носа. Вказані ознаки тривали протягом усього подальшого періоду спостережень (90 діб). Поїдання корму та вживання води піддослідними тваринами протягом усього періоду експерименту було зіставно з контролем. Летальних випадків не виявлено.

Маса тіла щурів піддослідних груп при введенні препарату в усіх досліджуваних дозах статистично значимо не відрізнялася від маси тіла щурів контрольної групи ($p > 0,05$). Статистично вірогідних змін абсолютної та відносної маси внутрішніх органів (печінки, легенів, серця, нирок, наднирників, селезінки, мозку, гонад) у піддослідних тварин усіх груп при субхронічній інтоксикації клопіралідом не виявлено.

Показники червоної крові (абсолютний вміст гемоглобіну, кількість гематокриту, вміст гемоглобіну в еритроцитах та середній об'єм еритроцитів, кількість еритроцитів) та білої крові (абсолютна кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула) у динаміці експерименту при введенні всіх досліджуваних доз клопіраліду знаходилися в межах контрольних величин, за винятком дози 300 мг/кг на 60 добу дослідження, коли спостерігалось достовірне збільшення кількості еритроцитів у крові піддослідних тварин (контроль $6,64 \pm 0,07 \text{ млн} \cdot 10^{12}/\text{л}$, дослід $6,95 \pm 0,12 \text{ млн} \cdot 10^{12}/\text{л}$), але за абсолютною величиною воно було в межах 5 % у порівнянні з контролем.

Доза клопіраліду 150 мг/кг протягом усього експерименту не викликала суттєвих змін усіх досліджуваних біохімічних показників у сироватці крові та сечі тварин (табл. 2).

Введення шурам клопіраліду в дозі 300 мг/кг на 30 добу призводило до достовірного зниження ($p < 0,05$) кількості сечовини (у сироватці крові на

34 % та в сечі на 46 % у порівнянні з контролем відповідно). На 60 добу дослідження при вищезазначеній дозі відзначалось достовірне зниження кількості креатиніну в сечі на 11 %, а на 90 добу експерименту – зниження кількості глюкози та сечовини в сироватці крові на 47 % та 42 % і збільшення кількості креатиніну в сироватці крові на 18 % у порівнянні з відповідними контролями ($p < 0,05$).

Найбільші зміни біохімічних показників у крові та сечі лабораторних тварин при щоденному введенні клопіраліду відзначались при дозі 450 мг/кг. Так, на 30 добу достовірно підвищувалась активність ферменту АСТ, але ці зміни за абсолютною величиною було в межах 10 % у порівнянні з контролем. У цей термін дослідження також відзначалось достовірне зниження кількості загального білка на 15 % та сечовини (у сироватці крові на 32 % та в сечі на 66 %) у порівнянні з контролем відповідно. У подальшому, на 60 добу спостерігалось підвищення активності ЛФ на 20 % (контроль

Таблиця 2

Біохімічні показники крові та сечі в білих щурів при субхронічному пероральному введенні клопіраліду ($X \pm S_x$)

Термін дослідження	Випробувані дози, мг/кг							
	0	150	300	450	0	150	300	450
Периферична кров								
	Активність АЛТ (ммоль/год х л)				Активність АСТ (ммоль/год х л)			
30 діб	0,61±0,06	0,74±0,03	0,51±0,06	0,53±0,03	1,03±0,02	0,94±0,04	1,17±0,08	1,13±0,03*
60 діб	0,56±0,05	0,52±0,05	0,55±0,06	0,53±0,05	0,85±0,05	0,85±0,05	0,96±0,12	0,94±0,07
90 діб	0,55±0,05	0,68±0,04	0,72±0,11	0,50±0,04	0,82±0,05	0,97±0,05	0,88±0,02	0,57±0,06 *
Відновний період (14 діб)	0,74±0,09	0,67±0,09	0,64±0,03	0,89±0,21	1,58±0,18	1,43±0,2	1,45±0,29	1,71±0,21
	Вміст глюкози (ммоль/л)				Вміст сечовини (ммоль/л)			
30 діб	5,38±0,51	5,70±0,31	5,74±0,83	6,06±0,22	4,52±0,25	3,73±0,33	2,98±0,39*	3,07±0,20*
60 діб	6,11±0,48	5,77±0,34	4,18±0,55	7,78±0,69	4,05±0,4	3,14±0,31	4,71±0,47	3,53±0,43
90 діб	6,70±0,85	7,10±0,48	3,53±0,32 *	5,81±0,03	5,91±0,77	4,36±0,23	3,42±0,42*	5,13±0,48
Відновний період (14 діб)	5,48±0,86	6,26±0,66	4,54±0,33	6,08±0,44	4,27±0,37	3,71±0,24	3,44±0,11	4,29±0,43
	Вміст білка (г/л)				Вміст креатиніну (мкмоль/л)			
30 діб	73±4	82±3	79±7	62±2 *	76±2	73±5	81±2	73±4
60 діб	70±4	77±2	73±5	87±6 *	73±5	62±5	62±8	72±8
90 діб	83±5	97±6	91±7	80±5	70±6	65±4	83±4 *	86±5 *
Відновний період (14 діб)	87±6	84±9	91±3	69±6	70±14	83±3	120±20	59±4
	Сеча							
	Креатинін (ммоль/добу)				Сечовина (ммоль/добу)			
30 діб	73±1	74±6	71±7	66±4	4,86±0,56	3,64±0,1	2,60±0,7 *	1,63±0,36 *
60 діб	84±1	84±12	75±2 *	69±4 *	3,41±0,3	3,95±0,23	3,23±0,7	1,72±0,2 *
90 діб	80±1	84±2	90±7	70±5	5,35±0,8	3,99±0,5	4,44±0,55	2,63±0,48 *
Відновний період (14 діб)	81±2	89±6	92±5	72±5	4,47±0,66	3,10±0,61	6,65±1,37	6,09±1,42

Примітка. Тут та в табл. 3: * відмінності з контролем достовірні при $p < 0,05$.

$0,98 \pm 0,03$ мккат/л, дослід $1,17 \pm 0,04$ мккат/л), підвищення кількості загального білка на 25 % та зниження кількості сечовини та креатиніну в сечі (на 50 % та 18 % у порівнянні з контролем відповідно) $p < 0,05$. На 90 добу експерименту введення щурам клопіраліду в дозі 450 мг/кг викликало зниження активності АСТ на 30 %, збільшення кількості креатиніну в сироватці крові на 23 % та зниження кількості сечовини в сечі на 51 % у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

В експериментах із введенням найбільшої досліджуваної дози клопіраліду відмічено також збільшення добового діурезу у тварин на 60 добу ($p < 0,05$). Відносна густина сечі в динаміці експерименту та у відновний період не зазнавала суттєвих змін і коливалась в межах від 1008 од. до 1021 од.

У відновний період (14 днів) після 90-денного введення клопіраліду в усіх досліджуваних дозах усі показники знаходились у межах фізіологічних коливань і суттєво не відрізнялись у порівнянні з такими в контрольних групах тварин.

Таким чином, в умовах субхронічного перорального введення клопіраліду щурам лінії Wistar за недіючий рівень NOEL можна прийняти дозу 150 мг/кг, оскільки не було виявлено суттєвих змін у динаміці експерименту в біохімічних та гематологічних показниках. Доза 300 мг/кг відповідає пороговому рівню NOAEL, оскільки виявлені зміни, які не мали характеру шкідливої дії за окремими показниками, проявлялись періодично. Доза 450 мг/кг була діючою, тому що зміни досліджуваних показників були статистично значимими відносно контролю, і проявлялись періодично протягом усього терміну експерименту.

При оцінці токсичної дії піклорами у динаміці субхронічного перорального введення його щурам у найменшій дозі (20 мг/кг) в усі терміни досліджень клінічних симптомів інтоксикації не відмічалось. Зовнішній стан, поведінка, поїдання корму тваринами піддослідної групи були зіставними з контролем.

При дозах піклорами 50 мг/кг та 80 мг/кг на 14 добу експерименту виявлені незначні клінічні симптоми інтоксикації, що проявлялись у вигляді збудження, неохайності, геморагічних виділень із носа. Вказані ознаки тривали протягом усього подальшого періоду спостережень. Поїдання корму та вживання води піддослідними тваринами даних груп протягом усього періоду експерименту було зіставним з контролем. Летальних випадків не виявлено.

Динаміка маси тіла щурів у піддослідних групах при введенні препарату у всіх досліджуваних дозах

не мала статистично значимих відхилень ($p > 0,05$) у порівнянні з такою в контрольних групах. При субхронічній інтоксикації піклорамом статистично вірогідних змін абсолютної та відносної маси внутрішніх органів (печінки, легенів, серця, нирок, наднирників, селезінки, мозку, гонад) у піддослідних тварин при всіх досліджуваних дозах не виявлено.

При дії піклорами на щурів у динаміці експерименту при введенні всіх досліджуваних доз також не виявлено суттєвих змін абсолютної кількості лейкоцитів у периферичній крові, лейкоцитарної формули (кількість нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів), показників червоної крові (вміст гемоглобіну та вміст гемоглобіну в еритроцитах, кількість еритроцитів).

Разом із тим, величина гематокриту та середній об'єм еритроцитів на 30 добу при введенні щурам дози 80 мг/кг значимо ($p < 0,05$) збільшувались на 18 % (контроль $62 \pm 1,6$ г/л, дослід $73 \pm 1,24$ г/л) та 19 % (контроль $90,28 \pm 3,35$ мг/кг, дослід $107,25 \pm 2,22$ мг/кг) у порівнянні з контролем. На 60 добу експерименту відзначалось статистично вірогідне ($p < 0,05$) збільшення гематокриту та середнього об'єму еритроцитів також при введенні щурам дози 50 мг/кг на 14 % (контроль $65,50 \pm 1,77$ г/л, дослід $74,67 \pm 1,6$ г/л) та 17 % (контроль $98,52 \pm 2,32$ мг/кг, дослід $115,72 \pm 1,22$ мг/кг) у порівнянні з контролем відповідно. У подальшому, у динаміці експерименту на 90 добу при всіх досліджуваних дозах піклорами ці показники знаходились у межах контрольних величин.

Введення щурам піклорами в дозі 20 мг/кг не викликало суттєвих змін усіх досліджуваних біохімічних показників у сироватці крові та сечі тварин у динаміці експерименту (табл. 3). Доза 50 мг/кг призводила тільки до достовірного збільшення активності АСТ на 32 % у порівнянні з контролем на 60 добу дослідження.

Щоденне введення піклорами щурам у дозі 80 мг/кг на 30 добу експерименту спричиняло достовірне збільшення кількості глюкози на 48 %, зниження кількості сечовини в сироватці крові на 24 % та креатиніну в сироватці крові на 13 % у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). На 60 добу експерименту при вищезазначеній дозі відзначалось підвищення кількості загального білка в сироватці крові на 25 %, зниження кількості креатиніну в сироватці крові на 18 %, а також збільшення добового діурезу, які були статистично вірогідними в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Піклорам у дозі

Таблиця 3

Біохімічні показники крові та сечі в білих щурів при субхронічному пероральному введенні піклораму ($X \pm S_x$)

Термін дослідження	Випробувані дози, мг/кг							
	0	20	50	80	0	20	50	80
	Активність АЛТ (ммоль/год х л)				Активність АСТ (ммоль/год х л)			
30 діб	0,61±0,07	0,55±0,08	0,55±0,16	0,65±0,07	0,88±0,07	1,02±0,04	1,06±0,04	0,99±0,06
60 діб	0,52±0,06	0,59±0,03	0,57±0,07	0,60±0,04	0,70±0,03	0,80±0,05	0,92±0,05*	0,87±0,06
90 діб	0,46±0,07	0,58±0,03	0,44±0,04	0,52±0,06	0,71±0,06	0,82±0,09	0,87±0,14	0,97±0,08*
Відновний період (14 діб)	0,56±0,05	0,74±0,07	0,68±0,12	0,49±0,04	0,92±0,17	1,88±0,61	1,25±0,09	1,11±0,15
	Вміст глюкози (ммоль/л)				Вміст сечовини (ммоль/л)			
30 діб	4,76±0,67	4,41±1,01	4,49±0,84	7,05±0,35*	4,52±0,25	4,09±0,48	3,71±0,29	3,43±0,15*
60 діб	5,84±0,49	4,36±0,59	6,97±0,70	5,25±0,56	3,54±0,4	2,66±0,12	2,72±0,3	2,66±0,25
90 діб	7,13±1,13	5,56±0,47	4,76±0,30	5,95±0,67	5,15±0,54	3,91±0,24	3,76±0,52	3,63±0,25 *
Відновний період (14 діб)	6,75±0,40	5,92±0,41	7,28±0,53	5,56±0,41	4,27±0,60	3,53±0,23	3,90±0,24	4,92±0,36
	Вміст білка (г/л)				Вміст креатиніну (ммоль/л)			
30 діб	75,72±6,81	81,55±2,30	84,65±4,06	88,12±5,2	76,00±2,48	74,00±1,00	85,12±9,22	66,55±2,75*
60 діб	77,47±3,53	78,58±8,33	82,91±5,21	96,94±5,91*	81,52±2,63	74,00±7,52	76,00±3,92	67±4*
90 діб	108,18 ±17,27	99,63 ±11,74	119,87 ±12,98	119,45 ±4,84	73,42 ±4,04	72,67 ±8,72	78,60 ±5,71	64,93 ±4,91
Відновний період (14 діб)	77,40±3,69	71,26±3,88	73,52±3,78	80,79±4,41	88,58±6,79	85,78±6,50	75,84±2,68	80,59±3,93
	Креатинін (мкмоль/добу)				Сечовина (ммоль/добу)			
30 діб	69±5	74±3	79,10±3,72	68,83±6,56	4,86±0,56	5,96±0,62	4,82±0,69	5,93±0,74
60 діб	77,09±7,24	66,15±4,04	69,47±3,40	83,02±3,83	4,86±0,56	3,38±0,48	4,61±1,01	5,34±0,40
90 діб	89,00±4,11	91,00±8,87	75,0±6,1	68,45±6,70 *	4,85±0,24	4,82±0,74	4,31±0,35	4,17±0,37
Відновний період (14 діб)	82,78±0,89	76,80±6,76	82,66±3,37	87,22±3,95	4,83±0,99	5,33±0,42	5,37±0,86	5,41±0,47

80 мг/кг на 90 добу експерименту викликав достовірне підвищення активності АСТ на 37 %, зниження кількості сечовини в сироватці крові на 30 % та зниження кількості креатиніну в сечі на 23 % у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Відносна густина сечі в динаміці експерименту та у відновний період не зазнавала суттєвих змін і коливалась в межах від 1011 од. до 1034 од.

У відновний період після припинення введення піклораму щурам усі досліджувані показники знаходились в межах контрольних величин.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що в умовах субхронічного перорального введення піклораму щурам лінії Wistar за недіючий рівень NOEL можна прийняти дозу 20 мг/кг, оскільки не було виявлено суттєвих змін у динаміці експерименту в біохімічних та гематологічних показниках. Доза 50 мг/кг відповідає пороговому рівню NOAEL, оскільки виявлені зміни за окремими показниками проявлялись періодично і не носили ознак шкідливого впливу. Доза 80 мг/кг була діючою, тому що зміни досліджуваних показників були статистично значи-

мими відносно контролю і проявлялись періодично протягом усього терміну експерименту.

У результаті проведених досліджень також встановлено, що середні смертельні дози препарату «Галеон, в. р.» були більші за 5000 мг/кг при пероральному введенні, більше 4000 мг/кг при нанесенні на шкіру лабораторних тварин (табл. 4). Виразених симптомів інтоксикації не спостерігали. При нанесенні на шкіру подразнююча дія не проявлялась. При нанесенні на слизові оболонки ока відзначали слабку або помірну подразнюючу дію. Сенсibiliзуючої дії в досліджах на мурчаках не виявлено.

Середні смертельні дози клопіраліду та піклорами були більші за 5 000 мг/кг при пероральному введенні препаратів, та більше 2000 мг/кг при нанесенні їх на шкіру лабораторних тварин. При інгаляції клопіраліду в концентрації 1300 мг/м³ загибелі тварин не відбувалось, так як і при дії піклорами в концентрації 1630 мг/м³. При нанесенні на шкіру цих препаратів подразнююча дія не проявлялась, а при нанесенні на слизові оболонки

Таблиця 4

Параметри гострої токсичності

Показник	Вид тварин	«Галеон в. р.»	Клопіралід	Піклорам
ЛД ₅₀ <i>per os</i> , мг/кг	Щури	>5 000 мг/кг	>5000 мг/кг	>5000 мг/кг
ЛД ₅₀ шкіра	Щури Кролі	> 4 000 мг/кг	> 2000 мг/кг	>2000 мг/кг
ЛК ₅₀	Щури		>1300 мг/м ³	>1630 мг/м ³
Подразнююча дія шкіра	Кролі	Не подразнює	Відсутня	Відсутня
слизові оболонки очей	Кролі	Слабка (помірна)	Помірна	Помірна
Сенсибілізуюча дія	Мурчаки	Не виявлена	Відсутня	Відсутня

очей — була помірна. Сенсибілізуюча дія в дослідках на мурчаках не проявлялась.

Таким чином, у результаті проведених досліджень згідно з «Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності» [1], встановлено, що клопіралід за параметрами гострої пероральної токсичності та при нанесенні на шкіру відноситься до 4 класу небезпечності, за параметрами інгаляційної токсичності за дослідженою концентрацією відноситься до 2 класу небезпечності, за подразнюючою дією на шкіру та сенсибілізуючою дією — до 4 класу небезпечності, за подразнюючою дією на слизові оболонки очей — до 2 класу небезпечності. Інтегральний клас небезпечності — 2 клас (лімітуючий показник інгаляційна токсичність, подразнююча дія на слизові оболонки очей) [1, 2, 8].

Піклорам за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності відноситься до 4 класу небезпеки. Піклорам нелеткий, створити високі концентрації в інгаляційних камерах не являється можливим. ПДК піклорами в повітрі робочої зони більше 1630 мг/м³ (3 клас небезпеки). За подразнюючою дією на шкіру піклорам відноситься до 4 класу небезпеки, а за подразнюючою дією на слизові оболонки очей — до 2 класу небезпеки, за алергенною дією — до 4 класу небезпеки. Інтегральний клас небезпечності — 2 клас (лімітуючий показник інгаляційна токсичність, подразнююча дія на слизові оболонки очей) [1, 3, 9].

Препарат «Галеон, в. р.» за параметрами гострої пероральної токсичності та при нанесенні на шкіру відноситься до 4 класу небезпечності — «малонебезпечний». Гостру інгаляційну токсичність препарату «Галеон в. р.» не вивчали, але на підставі даних інгаляційної токсичності діючих речовин — клопіраліду та піклорами, які відносяться до 2 класу небезпечності, за параметрами інгаляційної токсичності можна віднести його до 2 класу небезпечності — «небезпечний». За подразнюючою дією на

шкіру та сенсибілізуючою дією — до 4 класу небезпечності, за подразнюючою дією на слизові оболонки очей — до 2 класу небезпечності. Інтегральний клас небезпечності — 2 клас (лімітуючий показник інгаляційна токсичність, подразнююча дія на слизові оболонки очей).

У режимі субхронічного та хронічного впливу (згідно з даними літератури) на організм лабораторних тварин клопіралід та піклорам є малотоксичними пестицидами, не мають мутагенних та канцерогенних властивостей, ембріотоксичний та тератогенний ефекти не виявлені [2, 3, 8, 9].

Отримані результати проведених експериментів з оцінки токсичності клопіраліду та піклорами в гострих та субхронічних дослідках узгоджуються з дослідженнями, що проведені раніше для препаратів виробництва фірми «Доу АгроСаєнсис» (США) — максимальні недіючі рівні яких у режимі субхронічного перорального впливу становлять: клопіралід — 150 мг/кг, піклорам — 20 мг/кг [9, 10].

Висновки

- Діючі речовини препарату «Галеон, в. р.» (клопіралід та піклорам) виробництва «Jinan Kesai-jinong Chem Co., Ltd» (Китай) відповідають оригінальним діючим речовинам — клопіраліду та піклорами виробництва фірми «Доу Агро-Саєнсис» (США) за токсичністю та порогоми недіючих рівнів.
- Клопіралід та піклорам за токсикологічними параметрами відносяться до 2 класу небезпечності (лімітуючий показник інгаляційна токсичність, подразнююча дія на слизові оболонки очей).
- Для контролю за використанням у сільському господарстві препарату «Галеон, в. р.» можуть бути використані раніше розроблені й затверджені в Україні в установленому порядку гігієнічні нормативи та регламенти для клопіраліду і піклорами.

Література

1. ДСанПін 8.8.1.002–98 Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності.– Київ, 1998.– 20 с.
2. Herbicide Fact Sheet Clopyralid Journal Of Pesticide Reform / Winter 1998.– V. 18, № 4.– <http://www.pesticide.org/get-the-facts/pesticide-factsheets/factsheets/clopyralid>.
3. Herbicide Fact Sheet Picloram Journal Of Pesticide Reform / Spring 1998.– V. 18, № 1.– <http://www.pesticide.org/get-the-facts/pesticide-factsheets/factsheets/picloram>.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов / Составители: Е. А. Антонович, Ю. С. Каган, Е. И. Спыну и др.– Киев, 1988.– 212 с.
5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике.– М., 2004.– 911 с.
6. Довідник «Лабораторні методи досліджень у клініці»: Під ред. В. В. Меньшикова.– М.: Медицина, 1987.
7. Показники норми у лабораторних тварин в токсикології (сучасні уявлення та методичні підходи, основні параметри і константи: Під ред. І. М. Трахтенберга.– М.: Медицина, 1991.
8. EXTOTOX NET Extension Toxicology Network Pesticide Information Profiles Picloram <http://extotoxnet.orst.edu/pips/picloram.htm>.
9. Product Safety Assessment Clopyralid <http://www.dow.com/webapps/lit/litorder.asp?filepath=productsafety/pdfs/noreg/233-00437.pdf&pdf=true>.
10. Herbicide Information Profile Picloram <http://www.fs.fed.us/r6/nr/fid/pubsweb/piclo.pdf>.

Леоненко Н. С., Яструб Т. А., Кирсенко В. В., Коваленко В. Ф.

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕРБИЦИДНОГО ПРЕПАРАТА «ГАЛЕОН, В. Р.» И ЕГО ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев

В статье представлены результаты исследований по определению токсичности, неэффективных уровней действия производных пиридина — клопиралида и пиклорама в условиях субхронического эксперимента. Обоснована возможность использования ранее установленных нормативов и регламентов для этих препаратов.

Ключевые слова: клопиралид, пиклорам, неэффективные уровни действия

Leonenko N. S., Yastrub T. A., Kirsenko V. V., Kovalenko V. F.

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF HERBICIDE «GALLEON, VR» AND ITS ACTIVE INGREDIENTS OF PYRIDINE DERIVATIVES

SI «Institute for Occupational Health of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

The paper presents the results of studies in determination of toxicity, inefficient levels of pyridine derivatives — clopyralid and picloram in the subchronic experiment. The possibility of using the previously established standards and regulations for these products has been proved.

Key words: clopyralid, picloram, inefficient levels of exposure

Надійшла: 14.11.2011 р.

Контактна особа: Леоненко Н. С., ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», вул. Саксаганського, 75, м. Київ, 01033. Тел.: (44) 284-34-27.