

## ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ТЕПЛОКРОВНЫХ

*Епишина Т.М.*

*Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»,  
Российская Федерация, Мытищи*

*Проведены исследования по оценке токсичности и опасности нового препарата на основе карбендазима и азоксистробина, при различных путях поступления в организм лабораторных животных (крысы, морские свинки). Цель исследования – изучение аллергического действия нового препарата на теплокровных, установление класса опасности. Отсутствие данных о токсичности нового препарата на основе карбендазима и азоксистробина определило необходимость проведения санитарно-токсикологических исследований в данном объеме. В ходе исследования изучены параметры острой токсичности препарата при пероральном и дермальном поступлении в организм крыс, проведена оценка сенсибилизирующего действия на морских свинках. В результате поведенных исследований установлены параметры острой токсичности препарата – ЛД<sub>50</sub> крысы-самцы, перорально 10000 мг/кг массы тела (м.т.); ЛД<sub>50</sub> крысы-самцы, дермально >2000 мг/кг м.т. Препарат не обладает сенсибилизирующим действием в рамках стандартного протокола исследований. На основании санитарно-токсикологической оценки новой препаративной формы, проведенной в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов МР № 1.2.0235-21 препарат по изученным показателям (аллергическому действию, острой пероральной и дермальной токсичности) отнесен к 4-му классу опасности (малоопасное соединение).*

*Ключевые слова: пестициды; острая пероральная токсичность; острая дермальная токсичность; аллергическое действие; карбендазим, азоксистробин, лабораторные животные; доза; класс опасности.*

## STUDY OF THE ALLERGIC EFFECT OF A NEW DRUG ON WARM-BLOODED ANIMALS

*Epishina T.M.*

*Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman",  
Russian Federation, Mytishchi*

*Studies have been conducted to assess the toxicity and danger of a new drug based on carbendazim and azoxystrobin, with various routes of entry into the body*

*of laboratory animals (rats, guinea pigs). The purpose of the study is to study the allergic effect of the new drug on warm-blooded people, to establish a hazard class. The lack of data on the toxicity of a new drug based on carbendazim and azoxystrobin determined the need for sanitary and toxicological studies in this volume. During the study, the parameters of acute toxicity of the drug during oral and dermal ingestion of rats were studied, and the sensitizing effect on guinea pigs was evaluated. As a result of behavioral studies, the parameters of acute toxicity of the drug were established – LD<sub>50</sub> male rats, orally 10000 mg/kg body weight; LD<sub>50</sub> male rats, dermally >2000 mg/kg body weight. The drug does not have a sensitizing effect within the framework of the standard research protocol. Based on the sanitary and toxicological assessment of the new formulation, carried out in accordance with the hygienic classification of pesticides and agrochemicals MR No. 1.2.0235-21, the drug was classified as a hazard class 4 (low-hazard compound) according to the studied indicators (allergic effect, acute oral and dermal toxicity).*

**Key words:** *pesticides, acute oral toxicity, acute dermal toxicity, allergic effect, carbendazim, azoxystrobin, laboratory animals, dose, hazard class.*

Препараты, рекомендуемые к использованию в сельском хозяйстве, должны пройти всестороннее токсиколого-гигиеническое изучение, что является основой для предотвращения неблагоприятного влияния пестицидов на здоровье работающих и населения, а также на санитарное состояние окружающей среды [1].

Изучаемый новый препарат рекомендуется применять, как фунгицид от широкого спектра заболеваний на посевах пшеницы, ячменя, сои, сахарной свеклы и обеспечивать защитное и антиспорулирующее действие после контакта препарата с обрабатываемой листовой поверхностью.

Отсутствие данных о токсичности нового препарата на основе карбендазима и азоксистробина определило необходимость проведения санитарно-токсикологических исследований в данном объеме.

Цель исследования – изучение аллергенного действия нового препарата на теплокровных, установление класса опасности.

В задачу исследований входило: определение параметров острой токсичности препарата при однократном пероральном и дермальном путях воздействия; оценка сенсibilизирующего действия препарата.

Исследования проведены в испытательной биологической лаборатории (виварии) ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана», в соответствии с методическими указаниями [2, 3, 4], классы опасности установлены согласно гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов [6]. По окончании эксперимента проводили эвтаназию животных в CO<sub>2</sub> боксе.

Результаты проведенных исследований обработаны статистически общепринятыми методами с использованием  $t$  – критерия Стьюдента в программе ПК «Microsoft Excel».

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что острая пероральная токсичность – ЛД<sub>50</sub> перорально 10000 мг/кг м.т. Испытаны дозы от 5000 до 15000 мг/кг м.т. Клиническая картина интоксикации в высших дозах характеризовалась адинамией и угнетенным состоянием животных, снижением потребления корма. Гибель животных происходила на 1-3 сутки введения препарата. Доза 5000 мг/кг м.т. – максимально переносимая, доза 15000 мг/кг м.т. - абсолютно смертельная.

Острая дермальная токсичность – ЛД<sub>50</sub> дермально > 2000 мг/кг м.т. Гибель животных не зарегистрирована.

Следовательно, ЛД<sub>50</sub> препарата при пероральном введении для крыс-самцов составила 10000 мг/кг м.т., ЛД<sub>50</sub> дермально (крысы) > 2000 мг/кг м.т.

Исследование сенсibiliзирующего действия препарата проводили на морских свинках альбиносах методом внутрикожной сенсibiliзации.

На месте сенсibiliзации введение 200 мкг раствора препарата под кожу наружной поверхности уха морских свинок, (контрольным животным вводили физиологический раствор (растворитель)) у опытных и контрольных животных изменений не выявлено.

С целью выбора концентрации для постановки кожных тестов определяли порог первичного раздражающего действия препарата, который определен в 50%-ной концентрации препарата и был использован для эпикутанного нанесения.

Через 10 дней после внутрикожного введения в ухо для выявления реальной опасности развития аллергических реакций проведено эпикутанное нанесение 10-ти накожных аппликаций 50%-ной концентрации препарата в количестве 0,1мл опытным и контрольным животным:

I группа (опытная) – нанесение на кожу 50% раствора препарата,

II группа (контрольная) – нанесение на кожу дистиллированной воды.

После провокационной пробы (тестированием на противоположный бок животных препарата в 50%-ной концентрации) положительной кожной реакции не наблюдалось.

Для оценки иммунологической реактивности в крови у морских свинок через 48 часов после провокационной пробы проводили определение специфических показателей, таких как реакция специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ), реакция специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), проводили подсчет состава лейкоцитарной формулы крови. Для оценки результатов постановки РСАЛ применяли показатель, рассчитываемый как отношение процента агломерированных лейкоцитов в пробе крови с добавлением антигена к проценту агломерированных лейкоцитов без добавления антигена. Величина показателя до 1,4 расценивается как

нормальный показатель,  $> 1,4$  – как положительная реакция. Реакция агломерации лейкоцитов периферической крови является одной из первых фаз специфической аллергической реакции клеток крови. Показатель РСЛЛ рассчитывали на основе относительного процента лизиса по формуле:

$РСЛЛ = \frac{L_{\text{контроль}} - L_{\text{опыт}}}{L_{\text{контроль}}} \times 100$ , где  $L$  – абсолютное количество лейкоцитов.

Подсчёт состава лейкоцитарной формулы крови (содержание в процентах лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов) выполняли на автоматизированном гематологическом анализаторе «CELL-DYN-3700» США.

В результате изучения сенсibiliзирующего действия препарата установлено, что кожные пробы в опытной и контрольной группе – отрицательные, при оценке показателей РСАЛ и РСЛЛ статистически значимых изменений у опытных животных по сравнению с контрольными не выявлено. Коэффициент агломерации меньше 1,4; относительный процент лизиса меньше 10%.

Анализ гематологических показателей не выявил статистически достоверных изменений в лейкоцитарной формуле крови у опытных животных по сравнению с контрольными.

Следовательно, полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии сенсibiliзирующего эффекта у изучаемого препарата в рамках стандартного протокола исследований.

Таким образом, на основании санитарно-токсикологической оценки новой препаративной формы на основе действующих веществ карбендазима и азоксистробина, проведенной в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов МР № 1.2.0235-21 препарат по изученным показателям (аллергенному действию, острой пероральной и дермальной токсичности) отнесен к 4-му классу опасности (малоопасное соединение).

Пестициды 3-го и 4-го классов опасности могут быть использованы в народном хозяйстве без ограничений в соответствии с установленными гигиеническими регламентами и санитарными правилами.

#### Список литературы

1. Ракитский, В.Н. Проблемы и перспективы профилактической токсикологии / В.Н. Ракитский // Сборник трудов: IV Съезд токсикологов России. – М., 2013. – С. 39–41.

2. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: руководство (Р1.2.3156-13). – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 1.2. Гигиена, токсикология, санитария. – 2014. – 639 с.

3. Алексеева, О.Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям / О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева. – М.: Медицина. – 1978. – 270 с.
4. Антонович, Е.А. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов / Е.А. антропович [и др.]. – Киев, 1988. – 207 с.
5. Попова, А.Ю. Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности: методические рекомендации (МР № 1.2.0235-21) / А.Ю. Попова [и др.]. – М., 2021. – 13 с.