

Читать
онлайн
Read
online

Багреев А.Ю., Ракитский В.Н., Кузьмин С.В., Багреева Д.И., Вострикова М.В.

Токсикологическая характеристика действующего вещества хлорсульфурона

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Уже много десятилетий гербициды остаются одним из самых эффективных средств в борьбе с сорняками. Они составляют более половины всех зарегистрированных пестицидов. В современном перечне гербицидов более четверти всех действующих веществ — соединения, относящиеся к классу производных сульфонилмочевины. Требования к их токсиколого-гигиенической оценке ежегодно возрастают с учётом специфических аспектов использования пестицидов. Среди перспективных препаратов для борьбы с однолетними и некоторыми многолетними сорняками при возделывании зерновых культур выделяются новые комбинированные средства, содержащие хлорсульфурон.

Материалы и методы. Изучение хронического действия препаратов на основе хлорсульфурона проведено нами для установления степени повреждающего действия на организм при длительном введении. В остром опыте использованы беспородные половозрелые белые крысы-самцы с массой тела (м. т.) 220–240 г. Каждая подопытная группа состояла из 20 животных (10 для определения гематологических и биохимических показателей и 10 — для определения физиологических показателей). Статистическая группа включала 6 животных. Хлорсульфурон вводили металлическим зондом в 30%-м растворе в желудок. Испытаны дозы 0,5; 5; 25 и 50 мг/кг м. т. О токсическом действии судили по изменению интегральных, гематологических, биохимических и физиологических показателей. Проведена морфофункциональная оценка длительного воздействия хлорсульфурона на организм теплокровных животных. По окончании хронического воздействия хлорсульфурона при некропсии осуществлён забор 13 органов крыс, подготовлены гистологические препараты и выполнен морфологический, морфометрический и стереометрический анализ микропрепаратов.

Результаты. На основании проведённых исследований установлен класс опасности согласно гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов (МР 1.2.0235–21 от 15.02.2021 г.) и определены параметры токсичности хлорсульфурона при воздействии на организм теплокровных животных.

Ограничения исследования. Внутригрупповое число крыс составляло в зависимости от решаемых задач 6–8 особей, что является достаточной референтной выборкой при установлении параметров токсикометрии хлорсульфурона.

Заключение. В хроническом эксперименте длительностью двенадцать месяцев на белых конвенциональных крысах-самцах во все сроки исследования у животных опытных групп, получавших д. в. хлорсульфурон в дозах 0,5 и 5 мг/кг м. т. пять раз в неделю, статистически достоверных изменений по всем изученным физиологическим, гематологическим и биохимическим показателям не выявлено. Статистически достоверные изменения изученных показателей выявлены у животных опытных групп, получавших хлорсульфурон в дозах 25 и 50 мг/кг м. т.

Ключевые слова: токсикологические исследования; хлорсульфурон; производные сульфонилмочевины

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол биоэтической комиссии № 01/22 от 27.20.2022 г.). Исследование проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Багреев А.Ю., Ракитский В.Н., Кузьмин С.В., Багреева Д.И., Вострикова М.В. Токсикологическая характеристика действующего вещества хлорсульфурона. Гигиена и санитария. 2025; 104(5): 636–642. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-636-642> <https://elibrary.ru/diqkes>

Для корреспонденции: Багреев Антон Юрьевич, e-mail: bagreev.aiu@fncg.ru

Участие авторов: Багреев А.Ю. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Ракитский В.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Кузьмин С.В. — обсуждение статьи, редактирование; Багреева Д.И. — обработка материала, написание статьи; Вострикова М.В. — сбор и обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 18.02.2025 / Поступила после доработки: 14.03.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликовано: 27.06.2025

Anton Yu. Bagreev, Valery N. Rakitskiy, Sergey V. Kuzmin, Daria I. Bagreeva,
Marina V. Vostrikova

Toxicological characteristics of active ingredient of chlorosulfuron

Federal Research Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Herbicides have been one of the most effective weed control agents for many decades. They account for more than half of all registered pesticides. In the modern list of herbicides, more than a quarter of all active substances are compounds belonging to the class of sulfonylurea derivatives. Taking into account the specific aspects of the use of pesticides, the requirements for their toxicological and hygienic assessment are increasing every year. Among the promising drugs for the control of annual and some perennial weeds in the cultivation of grain crops, new combined products containing chlorosulfuron are being identified.

Aim of the study. To establish the degree of damaging effect with prolonged administration, under the chronic action of drugs based on chlorsulfuron on the body.

Materials and methods. In the acute experiment, outbred sexually mature white male rats weighing 220–240 g were used. Each experimental group consisted of twenty animals (10 to determine hematological and biochemical indices and 10 to determine physiological indices). The statistical group included 6 animals. Chlorsulfuron was administered with a metal probe in a 30% solution into the stomach. Doses of 0.5, 5.0, 25, and 50 mg/kg b.w. The toxic effect was judged by changes in integral, hematological, biochemical and physiological indices. A morphofunctional assessment of the long-term effects of chlorsulfuron on the body in warm-blooded animals was carried out. At the end of chronic exposure to chlorsulfuron, 13 organs of rats were collected during necropsy, histological preparations were prepared, and morphological, morphometric, and stereometric analysis of micropreparations was carried out.

Limitations. When choosing toxicometric parameters for chlorsulfuronic acid, the intragroup number of rats is 6–8 individuals, depending on the tasks being solved, which is a sufficient reference sample.

Conclusion. In a chronic 12-month experiment on conventional white male rats, at all times of the study on animals of the experimental groups that received a.i. chlorsulfuron in doses of 0.5 and 5 mg/kg b.w. Five times a week, no statistically significant changes were detected for all studied causes, hematological and biochemical indices. Statistically significant changes in the studied parameters detected in animals of the experimental groups receiving chlorsulfuron in doses of 25 and 50 mg/kg b.w.

Keywords: toxicological studies; chlorsulfuron; sulfonylurea derivatives

Compliance with ethical standards. Study approved of the Ethics Committee of the Federal Research Center of Hygiene named after F.F. Erisman (Protocol of the Ethics Commission No. 01/22 dated 27.20.2022). The study was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union 2010/63/EC of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Bagreev A.Y., Rakitskiy V.N., Kuzmin S.V., Bagreeva D.I., Vostrikova M.V. Toxicological characteristics of active ingredient of chlorosulfuron. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2025; 104(5): 636–642. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-636-642> <https://elibrary.ru/diqkes> (In Russ.)

For correspondence: Anton Yu. Bagreev, e-mail: bagreev.aiu@fncg.ru

Contribution: Bagreev A.Y. — design of the study, collection and processing of material, writing the text; Rakitskiy V.N. — research concept and design, editing; Bagreeva D.I. — processing of material, writing the text; Vostrikova M.V. — collection and processing of material. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: February 18, 2025 / Revised: March 14, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: June 27, 2025

Введение

Для обеспечения безопасности населения, окружающей среды, предотвращения вредного воздействия на работников агропромышленного комплекса непрерывно ведётся разработка наиболее эффективных и в то же время наименее опасных препаратов [1, 2]. Ещё в 1982 г. были представлены первые гербициды на основе сульфонилмочевины, которые использовались для борьбы с широколиственными злаковыми сорными растениями. Данную группу гербицидов можно разделить на имеющие в своём составе пиримидинилсульфонилмочевину либо триазинилсульфонилмочевину. Эти гербициды поглощаются корнями и листьями и действуют, нарушая синтез белка, путём ингибирования ацетолата-синтетазы АЛС (acetolactate synthase ALS, также называемая acetohydroxyacid synthase AHAS, EC 2.2.1.6) — первого фермента на пути биосинтеза аминокислот с разветвлённой цепью [3].

Возможные пути воздействия на человека включают потребление пищевых продуктов, выращенных на почве, в которую были внесены сульфонилмочевины, или потребление загрязнённой воды. Допустимые концентрации установлены для различных пищевых культур, к которым могут применяться некоторые из этих гербицидов (ЕРА, 2002, 2004а и 2004б). Предполагаемые объёмы потребления человеком, связанные с зарегистрированным применением, были ниже рекомендуемых пределов (ЕРА, 2002, 2004а, 2004б и 2008). Информация о токсикокинетике производных сульфонилмочевины ограничена, но сообщалось о быстром метаболизме и выведении у животных как с калом, так и с мочой нескольких производных сульфонилмочевины, за исключением примисульфурона, который не всасывался в кишечнике и выводился в неизменённом виде с калом.

Проведённые исследования на животных показали низкую острую токсичность и незначительные хронические, репродуктивные или тератогенные эффекты. При высоких сублетальных, хронических пероральных дозах наблюдались такие неспецифические эффекты, как потеря массы тела и анемия [4].

Учитывая потенциальный широкий контакт с пестицидами, который могут испытывать люди через пищевые продукты, воду и воздух, необходимо оценить уровень токсичности и опасности этих веществ в зависимости от различных путей поступления в организм.

Цель исследования — изучить влияние хлорсульфурона на организм лабораторных животных (крысы-самцы) при многократном пероральном введении и установить для отдельных органов и систем недействующую дозу.

Качество проводимых исследований определялось соответствием нормативным внутренним документам: стандарт-

ным операционным процедурам (СОП). При выполнении настоящей исследовательской работы¹ метрологическое обеспечение² подтверждается свидетельствами о поверке или аттестации оборудования³, используемого в исследованиях, регулярном техническом обслуживании и инспекции (контроле), калибровке приборов, обеспечении правильных параметров микроклимата внутри помещений^{4,5}.

Материалы и методы

Определение параметров острой пероральной токсичности. В остром опыте использованы беспородные половозрелые белые крысы-самцы (масса тела (м. т.) 220–240 г). Статистическая группа включала 6 животных. Хлорсульфурон вводили металлическим зондом в 30%-м растворе в желудок. Испытаны дозы 2500; 4000; 5000 мг/кг м. т. [5]. Животных содержали в условиях вивария на брикетированном корме. Проводили наблюдение за поведением, состоянием подопытных животных, фиксировали сроки гибели животных в течение 14 дней после однократного воздействия вещества.

Изучение хронического действия хлорсульфурона на теплокровных животных. Для установления степени повреждающего действия хлорсульфурона на организм при длительном введении проводили изучение хронического действия действующего вещества (д. в.). Объект исследования — беспородные белые крысы-самцы, масса тела перед началом опыта составляла 220–250 г. Каждая подопытная группа состояла из 20 животных (10 для определения гематологических и биохимических показателей и 10 — для определения физиологических показателей). Хлорсульфурон в дозах 0,5; 5; 25 и 50 мг/кг м. т. животные получали с кормом пять раз в неделю. Выбор доз для проведения хронического опыта обоснован результатами острого эксперимента, а также литературными данными о токсическом действии д. в. хлорсульфурона [6, 7]. О токсическом действии судили по изменению интегральных, гематологических, биохимиче-

¹ Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 639 с.

² Об обеспечении единства измерений (с изменениями от 13 июля 2015 г.): Федеральный закон от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902107146>

³ Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. ГОСТ ISO/IEC 17025. М.: Стандартинформ, 2019. 32 с.

⁴ Менеджмент организации. Системы менеджмента измерений. Требования к процессам измерений и измерительному оборудованию. ГОСТ Р ИСО 100012—2008. М.: Стандартинформ, 2009. 25 с.

⁵ Аттестация испытательного оборудования. ГОСТ Р 8.568—2017. М.: ГОССТАНДАРТ России. 15 с.

Таблица 1 / Table 1

Лейкоцитарная формула крови крыс-самцов ($n = 8$) через один месяц после начала перорального введения хлорсульфурона, $M \pm m$
 Blood leukocyte formula in male rats ($n = 8$) in 1 month after the start of oral administration of a. i. chlorsulfuron, $M \pm m$

Группа животных Animal groups	Количество, % Count, %				
	Лимфоциты Lymphocytes	Нейтрофилы Neutrophils	Эозинофилы Eosinophils	Базофилы Basophils	Моноциты Monocytes
Контроль Control	74.91 $\pm$ 1.26	14.68 $\pm$ 1.18	5.08 $\pm$ 0.67	0.91 $\pm$ 0.11	4.41 $\pm$ 0.25
50 мг/кг mg/kg	74.80 $\pm$ 3.05	17.20 $\pm$ 2.20	2.48* $\pm$ 0.50	0.91 $\pm$ 0.18	4.61 $\pm$ 0.67

Примечание. Здесь и в табл. 2–8: * – статистически значимые отличия от контрольной группы, $p < 0,05$.

Note: Here and in the table 2–8: * – statistically significant differences from the control group, $p < 0.05$.

ских и физиологических показателей в течение 12 мес [8]. В цельной крови животных с помощью автоматического гематологического анализатора CELL-DYN® 3700 System (США) регистрировали следующие показатели: концентрацию лейкоцитов (содержание в процентах лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците.

Изучены следующие биохимические показатели: активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ); аспаратаминотрансферазы (АСТ); щелочной фосфатазы (ЩФ); лактатдегидрогеназы (ЛДГ); холинэстеразы; амилазы; содержание в сыворотке крови общего белка; глюкозы; альбумина; мочевой кислоты; мочевины; триглицеридов; холестерина; хлоридов.

По прошествии 12 мес эксперимента была проведена эвтаназия животных в CO_2 -боксе с последующим патологоанатомическим вскрытием. Выполнены патоморфологические исследования животных всех групп.

Животные и условия их содержания. Объектом исследования были двухмесячные конвенциональные половозрелые крысы-самцы. Каждая подопытная группа состояла из 20 животных (10 для определения гематологических и биохимических показателей и 10 – для определения физиологических показателей). Статистическая группа включала 6 животных. Содержание животных в виварии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора и уход за ними соответствовали СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»⁶. Сотрудники вивария согласно установленным нормам готовили корма, выполняли расчёт рациона, непосредственное кормление и снабжение животных водой через оборудованные в клетках поилники. Животные были получены из питомника «Андреевка» ФБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА). Животные находились в карантине в течение 7 дней до начала эксперимента, содержались на стандартной диете вивария. Питьевую воду лабораторные животные получали *ad libitum*. В качестве корма использовали полноценный сухой комбикорм, рецепт ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», Россия).

Работу с животными проводили согласно протоколам, изложенным в международных рекомендациях, в соответствии с этическими нормами и принципами Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. В работе с животными учитывали рекомендации, изложенные в правилах этического (гуманного) обращения ЕС [9].

⁶ СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Постановление Роспотребнадзора № 4 от 28.01.2021 г.

Забор образцов крови у животных, биохимический анализ. Забор крови для биохимического и гематологического исследования проводили в разные сроки эксперимента: 1; 3; 6 и 12 мес от начала воздействия. Цельную кровь каждого животного забирали в пробирку Eppendorf объёмом 1,5 мл и две микрокуветы с ЭДТА на 200 мкл. Пробирки Eppendorf центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об./мин в микроцентрифуге CM-50 (ELMI) и получали из них 500 мкл сыворотки.

Забор органов у животных, патоморфологический анализ. По прошествии 12 мес эксперимента была проведена эвтаназия животных в CO_2 -боксе с последующим патологоанатомическим вскрытием и патоморфологическим исследованием животных всех групп. В 10%-м забуференном нейтральном формалине фиксировали 13 органов: щитовидную железу, тимус, сердце, лёгкое, желудок, печень, селезёнку, поджелудочную железу, подвздошную и толстую кишку, почки, надпочечники, семенники. После фиксации материал промывали в проточной воде, подвергали дегидратации в изопропиловом спирте восходящей концентрации и пропитывали парафином в автоматической системе карусельного типа для гистологической обработки тканей, модель STP-120 (Microm, Германия). Заливку парафином выполняли с помощью станции для заливки блоков ЕС-350 I и ЕС-350 II (Microm, Германия). Использовали морфологический, морфометрический и стереометрический анализ.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных [10–13] использовали пакеты прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Для определения нормальности распределения полученных значений применяли *W*-критерий Шапиро – Уилка. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовали *t*-критерий. В случае нормального распределения непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для всех проведённых анализов различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Определение параметров острой пероральной токсичности хлорсульфурона. Среднюю смертельную дозу определяли, вводя в желудок крысам-самцам хлорсульфурон в 30%-м растворе в дозах 2500; 4000; 5000 мг/кг м. т. При пероральном введении ЛД₅₀ хлорсульфурона для крыс-самцов составила 5100,72 $\pm$ 564,2 мг/кг м.т., ЛД₈₄ – 6482,73 мг/кг м. т., ЛД₁₆ – 3718,71 мг/кг м. т.

Изучение биологического действия хлорсульфурона при пероральном поступлении в хроническом эксперименте на крысах-самцах. Во все сроки исследования у животных подопытных групп, получавших д. в. хлорсульфурон в дозах 0,5 и 5 мг/кг м. т. пять раз в неделю, не обнаружено статистически достоверных изменений всех изученных физиологических, гематологических и биохимических показателей. Статистически достоверные изменения выявлены у животных опытных групп, получавших хлорсульфурон

Таблица 2 / Table 2

Лейкоцитарная формула крови крыс-самцов ($n = 8$) через три месяца после начала перорального введения хлорсульфурона, $M \pm m$
 Blood leukocyte formula in male rats ($n = 8$) in 3 month after the start of oral administration of a. i. chlorsulfuron, $M \pm m$

Группа животных Animal groups	Количество, % Count, %				
	Лимфоциты Lymphocytes	Нейтрофилы Neutrophils	Эозинофилы Eosinophils	Базофилы Basophils	Моноциты Monocytes
Контроль Control	76.88 $\pm$ 2.92	12.48 $\pm$ 1.44	5.06 $\pm$ 1.50	0.76 $\pm$ 0.13	4.83 $\pm$ 0.55
50 мг/кг mg/kg	54.99 $\pm$ 5.15	32.30* $\pm$ 4.62	6.80 $\pm$ 1.93	0.77 $\pm$ 0.11	5.15 $\pm$ 0.48

Таблица 3 / Table 3

Лейкоцитарная формула крови крыс-самцов ($n = 8$) через шесть месяцев после начала перорального введения хлорсульфурона, $M \pm m$
 Blood leukocyte formula in male rats ($n = 8$) in 6 month after the start of oral administration of a. i. chlorsulfuron, $M \pm m$

Группа животных Animal groups	Количество, % Count, %				
	Лимфоциты Lymphocytes	Нейтрофилы Neutrophils	Эозинофилы Eosinophils	Базофилы Basophils	Моноциты Monocytes
Контроль Control	54.65 $\pm$ 2.77	28.50 $\pm$ 2.56	11.06 $\pm$ 2.43	0.62 $\pm$ 0.06	5.32 $\pm$ 0.36
25 мг/кг mg/kg	58.65 $\pm$ 3.78	29.80 $\pm$ 3.05	4.83* $\pm$ 0.60	0.73 $\pm$ 0.12	6.00 $\pm$ 0.63
50 мг/кг mg/kg	53.79 $\pm$ 4.25	31.89 $\pm$ 3.31	6.22 $\pm$ 1.17	0.90 $\pm$ 0.20	7.20 $\pm$ 1.08

в дозах 25 и 50 мг/кг м. т. Анализ массы тела подопытных крыс по сравнению с контрольными животными при действии хлорсульфурона не выявил статистически достоверных изменений в течение всего эксперимента.

Через один месяц эксперимента выявлено статистически достоверное снижение содержания эозинофилов при пероральном поступлении хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг м. т. (табл. 1); через три месяца эксперимента — увеличение содержания нейтрофилов и снижение содержания лимфоцитов в дозе 50 мг/кг м. т. (табл. 2); через шесть месяцев — снижение содержания эозинофилов в дозе 25 мг/кг м. т. (табл. 3); через двенадцать месяцев — увеличение содержания нейтрофилов, снижение содержания гемоглобина и снижение гематокрита в дозе 50 мг/кг м. т. (табл. 4, 5).

Через один месяц воздействия изучаемого вещества в дозе 50 мг/кг м. т. на организм подопытных животных выявлено статистически достоверное снижение содержания мочевины, триглицеридов и снижение активности амилазы. После трёх месяцев воздействия хлорсульфурона в дозе 25 мг/кг м. т. в сыворотке крови животных выявлено увеличение содержания общего белка, снижение активности АСТ, повышение активности холинэстеразы. При воздействии вещества в дозе 50 мг/кг м. т. наблюдали снижение содержания триглицеридов. Через шесть месяцев при воздействии дозы 50 мг/кг м. т. обнаружено снижение содержания общего белка и активности амилазы, повышение активности холинэстеразы.

Через 12 мес при воздействии дозы 25 мг/кг м. т. зафиксировано увеличение содержания альбумина, снижение активности щелочной фосфатазы, при воздействии дозы 50 мг/кг м. т. — снижение активности щелочной фосфатазы, амилазы, содержания триглицеридов.

Результаты патоморфологического исследования органов животных. Анализ представленных данных показал статистически достоверное снижение абсолютной массы селезёнки и увеличение относительной массы почек и надпочечников при воздействии на организм подопытных животных хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг м. т.

Сердце. В сердце крыс в 12-месячном эксперименте при воздействии хлорсульфурона в максимальной дозе 50 мг/кг (IV группа) среди изученных показателей статистических отличий не выявлено.

Семенники. Как в контрольной, так и в подопытной группе при максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) в каждой из групп отмечено по три случая отхождения слоёв сперматогенных клеток от базальной мембраны некоторых семенных канальцев. Однако среди изученных показателей статистически не выявлено отличий между контролем и группой IV с максимальным воздействием.

Селезёнка. В селезёнке крыс в 12-месячном эксперименте при воздействии хлорсульфурона в максимальной дозе 50 мг/кг (группа IV) среди изученных показателей статистически не выявлено отличий.

Таблица 4 / Table 4

Гематологические показатели крыс-самцов ($n = 8$) через 12 мес после начала перорального введения хлорсульфурона, $M \pm m$
 Hematological indices in male rats ($n = 8$) in 12 months after the start of oral administration of a.i. chlorsulfuron, $M \pm m$

Показатель Index	Группа Group	
	Контроль Control	50 мг/кг mg/kg
Лейкоциты, 10^9 клеток/л Leukocytes, 10^9 cells/L	5.62 $\pm$ 1.49	2.89 $\pm$ 0.19
Эритроциты, 10^{12} клеток/л Erythrocytes, 10^{12} cells/L	7.00 $\pm$ 0.54	4.84 $\pm$ 0.22
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	110.40 $\pm$ 9.36	71.12* $\pm$ 7.92
Гематокрит, л/л Hematocrit, L/L	0.67 $\pm$ 0.04	0.46* $\pm$ 0.02
Средний объём эритроцита, 10^{-15} л Mean corpuscular volume, 10^{-15} L	97.25 $\pm$ 2.27	96.75 $\pm$ 0.65
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, 10^{-15} л Average hemoglobin content in erythrocytes, 10^{-15} L	16.73 $\pm$ 0.47	15.85 $\pm$ 0.25
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Average concentration of hemoglobin in erythrocyte, g/L	168.67 $\pm$ 1.61	163.50 $\pm$ 1.50
Тромбоциты, 10^9 клеток/л Platelets, 10^9 cells/L	522.00 $\pm$ 113.10	202.00 $\pm$ 36.00

Таблица 5 / Table 5

Лейкоцитарная формула крови крыс-самцов ($n = 8$) через 12 мес после начала перорального введения хлорсульфурона, $M \pm m$
 Blood leukocyte formula in male rats ($n = 8$) in 12 month after the start of oral administration of a. i. chlorsulfuron, $M \pm m$

Группа животных Animal groups	Количество, % Count, %				
	Лимфоциты Lymphocytes	Нейтрофилы Neutrophils	Эозинофилы Eosinophils	Базофилы Basophils	Моноциты Monocytes
Контроль Control	57.19 $\pm$ 5.97	26.75 $\pm$ 3.48	4.39 $\pm$ 0.83	2.30 $\pm$ 0.74	9.39 $\pm$ 2.28
50 мг/кг mg/kg	44.87 $\pm$ 4.34	40.37* $\pm$ 3.62	4.60 $\pm$ 0.60	1.60 $\pm$ 0.46	8.56 $\pm$ 1.09

Таблица 6 / Table 6

Морфофункциональные показатели лёгких у крыс ($n = 8$) через 12 мес после начала перорального введения хлорсульфурона, M : (доверительные границы M)
 Morphofunctional indices in the lungs in rats ($n = 8$) in 12 months after the start of oral administration of a.i. chlorsulfuron, M : (confidence limits M)

Доза Dose	Соотношение долей, % Share ratio, %			Состояние сосудов, выраженность показателей, балл Condition of blood vessels, severity of indices, score		Состояние бронхиальной системы, выраженность показателей, балл State of the bronchial system, severity of indices, point	
	Норма Standard	Со сниженной воздушностью With reduced airiness	Эмфизематозные Emphysematous	Отёчность Swelling	Клеточная инфильтрация, кровенаполнение Cellular infiltration, blood filling	Отёчность, клеточная инфильтрация Swelling, cellular infiltration	Уплотнение клеток бронхов Flattening of bronchial cells
Контроль Control	38.5 : (0–82.7)	55.7 : (14.5–96.9)	5.8 : (0–15.2)	1.3 : (0.7–1.9)	1.3 : (0.5–2.1)	1.3 : (0.5–2.1)	1.7 : (1.3–2.1)
5 мг/кг м. т. 5 mg/kg b. w.	57.6 : (24.0–90.6)	35.6 : (0.4–70.8)	6.8 : (0–14.0)	1.4 : (0.8–2.0)	2.0 : (2–2)	1.5 : (0.9–2.1)	1.6 : (1.0–2.2)
25 мг/кг м. т. 25 mg/kg b. w.	38.8 : (13.5–64.1)	36.2 : (5.7–66.7)	25.0 : (0–52.0)*	1.2 : (0.4–2.0)	1.7 : (1.3–2.1)	1.8 : (1.4–2.2)	1.7 : (1.3–2.1)
50 мг/кг м. т. 50 mg/kg b. w.	43.8 : (8.6–79.0)	39.0 : (0–78.1)	17.2 : (2.3–32.1)*	2.0 : (2–2)	1.4 : (0.8–2.0)	2.0 : (2–2)	1.2 : (0.6–1.8)

Тимус. В тимусе крыс в 12-месячном эксперименте при максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) среди изученных показателей статистически значимых отличий не выявлено.

Лёгкие. В лёгких животных в 12-месячном эксперименте во всех группах среди основных клеточных инфильтратов клетками крови отмечены значительные скопления лимфоидных инфильтратов около бронхов и сосудов. При максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) и в дозе 25 мг/кг (группа III) происходит функциональное перераспределение долей паренхимы лёгких: отмечается тенденция к увеличению в 3–4,3 раза доли эмфизематозной паренхимы (табл. 6). При снижении действующей дозы до 5 мг/кг (группа II) изменений изученных показателей по сравнению с контролем статистически не выявлено.

Почки. В почках крыс в 12-месячном эксперименте при максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг

(IV группа), а также при снижении воздействующих доз хлорсульфурона до 25 мг/кг (III группа) и 5 мг/кг (II группа) появляются достоверно выраженные по отношению к контрольной группе микронекрозы паренхимы. В первой группе при воздействующей дозе 0,5 мг/кг микронекрозов не отмечено. Среди остальных изученных показателей статистически не выявлено отличий, что позволяет считать дозу хлорсульфурона 0,5 мг/кг для почки недействующей.

Печень. В контрольной группе у годовалых крыс отмечается гепатит, который усиливается при воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV), что характеризуется достоверным увеличением в 2,4 раза микронекрозов и тенденцией к увеличению в 3,5 раза полиплоидных гепатоцитов. При снижении воздействующей дозы хлорсульфурона до 25 мг/кг м. т. (группа III) статистически не выявлено отличий изученных показателей, что позволяет считать эту дозу для печени недействующей (табл. 7).

Таблица 7 / Table 7

Морфофункциональные показатели в печени у крыс ($n = 8$) через 12 мес от начала перорального введения хлорсульфурона, M : (доверительные границы M)

Morphofunctional indices in the liver of rats ($n = 8$) in 12 months after the start of oral administration of a. i. chlorsulfuron, M : (confidence limits M)

Доза Dose	Степень выраженности жировой дистрофии The severity degree of fatty degeneration	% высокоплоидных гепатоцитов % highly ploidy hepatocytes	% гиперхромных ядер гепатоцитов % hyperchromic nuclei of hepatocytes	% двуядерных гепатоцитов % binucleated hepatocytes	Микронекрозы Micronecroses	Периваскулярные единичные лимфоидные инфильтраты Perivascular solitary lymphoid infiltrates	Полнокровные сосудов- стромы/пространства Диссе Congestion of stromal vessels/space of Disse
Контроль Control	1.5 : (1.1–1.9)	12.2 : (8.2–16.2)	0.2 : (0–0.6)	0.5 : (0.1–0.9)	0.7 : (0.3–1.1)	1.8 : (1.4–2.2)	1.7 : (1.3–2.1)
25 мг/кг м. т. 25 mg/kg b. w.	1.5 : (1.1–1.9)	9.2 : (5.3–13.1)	0.3 : (0–0.7)	0.7 : (0.3–1.1)	0.5 : (0.1–0.9)	1.0 : (0.2–1.8)	1.8 : (1.4–2.2)
50 мг/кг м. т. 50 mg/kg b. w.	1.3 : (0.9–1.7)	13.8 : (10.4–17.2)	0.7 : (0.3–1.1)*	1.0 : (1–1)	1.7 : (1.3–2.1)*	1.7 : (1.3–2.1)	2.0 : (2–2)

Таблица 8 / Table 8

Морфофункциональные показатели в желудке у крыс ($n = 8$) через 12 мес от начала перорального введения хлорсульфурона, M : (доверительные границы M)

Morphofunctional indices in the stomach of rats ($n = 8$) in 12 months after the start of oral administration of a. i. chlorsulfuron, M : (confidence limits M)

Доза Dose	Нарушение границ между слизистой и подслизистой, балл / увеличение разреженности волокон соединительной ткани, балл / отёчность, балл Violation of the boundaries between the mucosa and submucosa, score / increase in connective tissue fiber sparseness, score / swelling, score	Гиперсекреция собственных желёз, балл / липоматозные включения в подслизистой, балл Hypersecretion of own glands, score / lipomatous inclusions in the submucosa, score	Увеличение инфильтрации, балл / кровенаполнение сосудов, балл Increase in infiltration, score / vascular blood filling, score
Контроль Control	1,0 : (1–1) / 1,0 : (1–1) / 0,3 : (0–0,7)	0,4 : (0–1,0) / 0,2 : (0–0,8)	1,2 : (0,6–1,8) / 1,6 : (1,0–2,2)
25 мг/кг м. т. 25 mg/kg b. w.	0,8 : (0,4–1,2) / 0,8 : (0,4–1,2) / 0,4 : (0–0,8)	0,5 : (0,1–0,9) / 0,4 : (0–0,8)	1,0 : (1–1) / 1,0 : (1–1)
50 мг/кг м. т. 50 mg/kg b. w.	0,8 : (0,4–1,2) / 1,0 : (1–1) / 0,5 : (0,1–0,9)	1,5 : (1,1–1,9)* / 0,4 : (0–0,8)	1,5 : (1,1–1,9) / 1,0 : (1–1)

Тонкий и толстый кишечник. В тонком кишечнике в 12-месячном эксперименте при максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) отмечается тенденция к повышению в 2,5 раза апикальных некрозов. При снижении действующей дозы до 25 мг/кг (группа III) изменений не обнаружено. В толстом кишечнике крыс в 12-месячном эксперименте максимальное воздействие не вызывает статистических изменений всех изученных показателей. Следовательно, на толстый кишечник по изученным показателям хлорсульфурон не действует, а для тонкого кишечника недействующей дозой является 25 мг/кг.

Желудок. В желудке крыс в 12-месячном эксперименте при максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) происходит достоверно выраженное увеличение в 3,8 раза гиперсекреции собственных желёз. При снижении действующей дозы хлорсульфурона до 25 мг/кг (группа III) статистически не выявлено отличий изученных показателей, что позволяет считать эту дозу для желудка недействующей (табл. 8).

Поджелудочная железа. В поджелудочной железе крыс в 12-месячном эксперименте при максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) не выявлено статистически значимых отличий среди изученных показателей.

Надпочечники. В надпочечной железе крыс в 12-месячном эксперименте у двух крыс в каждой из изученных групп отмечалась разреженность клеток в корковом веществе вплоть до образования больших пустот. При максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) среди изученных показателей статистически не выявлено отличий. Однако если в группе IV у крысы № 60 надкапсульный локус клубочковой ткани был незначительным, как и в контрольной группе у крысы № 33, то у крысы № 57 группы IV локус превышал по размеру во много раз аналогичную величину в контроле, поэтому исследовали и надпочечники животных группы III. Отмечено: надпочечная железа животных группы III по изученным показателям не отличалась от контрольной, что позволило считать дозу хлорсульфурона 25 мг/кг недействующей для надпочечников.

Щитовидная железа. В щитовидной железе крыс в 12-месячном эксперименте при максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) и в дозе 25 мг/кг (группа III) среди изученных показателей статистических изменений не обнаружено, хотя во всех группах отмечались погибшие фолликулы, заполненные кровью, фолликулы с повышенной резорбцией коллоида и липоматозные участки.

Таким образом, в хроническом двенадцатимесячном эксперименте на конвенциональных белых крысах-самцах во все сроки исследования у животных опытных групп, получавших хлорсульфурон в дозах 0,5 и 5 мг/кг м. т. пять раз в неделю, не выявлено статистически достоверных изменений всех изученных гематологических и биохимических показателей. Статистически достоверные изменения зафиксированы у животных опытных групп, получавших хлорсульфурон в дозах 25 и 50 мг/кг м. т.

Обобщая результаты проведённых исследований, можно сделать вывод о том, что при многократном пероральном воздействии хлорсульфурона в дозах 25 и 50 мг/кг м. т. обладает политропным действием на организм крыс-самцов. Дозы 0,5 и 5 мг/кг м. т. не вызывают достоверных изменений всех изученных показателей в организме подопытных животных.

Обсуждение

Согласно данным Интегрированной системы информации о рисках (IRIS) Агентства по охране окружающей среды США (EPA), значение NOEL хлорсульфурона для крыс составляет 100 ppm (5 мг/кг м. т. в день). Лимитирующим фактором являлся общетоксический эффект, и выражался он в неспецифическом снижении массы тела животных. У некоторых групп наблюдалось умеренное снижение содержания эритроцитов в крови. Исследования проводила фирма DuPont в 1980 г., что указывает на актуальность и своевременность проведения нами токсикологической оценки и установления характера биологического действия хлорсульфурона при многократном пероральном поступлении в организм лабораторных животных.

При высоких дозах воздействия производных сульфониломочевины у животных были отмечены некоторые эффекты. Примисульфурон-метил вызывал хронический нефрит, атрофию яичек, нарушения роста зубов и костей (EXTOXNET, 1996; Камрин, 1997); галосульфурон и галосульфурон-метил вызывали репродуктивную токсичность и фетотоксические пороки развития центральной нервной системы (EPA США, 1999a и 2001); сульфосульфурон вызывал образование камней в мочевом пузыре и опухолей мочевого пузыря (EPA США, 1999b); трифлуоросульфурон-метил вызывал гиперплазию и аденому (EPA США, 1996). В двухлетних испытаниях по кормлению мышей, получавших 500 мг/кг хлорсульфурона в рационе рациона, и крыс, получавших 100 мг/кг, побочных эффектов не наблюдалось.

В проведённых нами исследованиях доза 50 мг/кг м. т. определена как недействующая для тимуса, сердца, толстого кишечника, селезёнки, семенников, поджелудочной и щитовидной желёз; доза 25 мг/кг м. т. — для печени и надпочечников, тонкой кишки, желудка.

Заключение

По результатам выполненных исследований установлены параметры токсичности и классы опасности (МР 1.2.0235—21 от 15.02.2021 г.)⁷ действующего вещества (д. в.) хлорсульфурона: ЛД₅₀ крысы-самцы перорально 5100,72 ± 564,20 мг/кг м. т. Установлено, что при длительном пероральном поступлении д. в. хлорсульфурона в организм теплокровных животных (крысы-самцы) у них регистрируются изменения ряда

⁷ МР 1.2.023521 «Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности. Методические рекомендации». Утв. Роспотребнадзором 15.02.2021 г.

гематологических и биохимических показателей в дозах 25 и 50 мг/кг м. т.

По структурно-функциональным показателям изученных органов выявлена различная их чувствительность к воздействию разных доз хлорсульфурона. При максимальном воздействии хлорсульфурона в дозе 50 мг/кг (группа IV) среди изученных структурно-функциональных показателей ста-

тистически не выявлено отличий от контрольных значений в сердце, семенниках, тимусе, селезёнке, толстом кишечнике, поджелудочной и щитовидной железах, что позволяет считать препарат не действующим на данные органы.

По результатам проведённых исследований недействующая доза (NOEL) установлена на уровне 5 мг/кг м. т., действующая — 25 мг/кг м. т.

Литература (п.п. 5, 8–13 см. References)

1. Макеева-Гурьянова Л.Т., Спиридонов Ю.Я., Шестаков В.Г. Сульфонилмочевинны — новые перспективные гербициды. М.; 1989. <https://elibrary.ru/unvwgm>
2. Мирошникова Д.И., Моталова Т.В. Токсиколого-гигиеническая характеристика пестицидов на основе глифосата. В кн.: *Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова: сборник научных трудов*. Рязань; 2016: 313–6. <https://elibrary.ru/xdjvnp>
3. Багреев А.Ю. Комбинированное действие хлорсульфурона и 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты. В кн.: *Гигиена, окружающая среда и риски здоровью в современных условиях. Материалы XIII Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специа-*
4. IRIS. Архивная сводка по Хлорсульфурону. Доступно: https://iris.epa.gov/static/pdfs/0027_summary.pdf
5. Ракитский В.Н. О половой чувствительности к пестицидам. В кн.: *Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимеров: сборник научных трудов*. Киев; 1983: 122–4.
6. Ракитский В.Н. Гигиенические принципы и критерии оценки опасности (риска) пестицидов. В кн.: *Гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья населения: сборник научных трудов*. М.; 1999: 169–73.

References

1. Makeeva-Gur'yanova L.T., Spiridonov Yu.Ya., Shestakov V.G. *Sulfonilureas — New Promising Herbicides [Sul'fonilmocheviny — novye perspektivnye gerbitsidy]*. Moscow; 1989. <https://elibrary.ru/unvwgm> (in Russian)
2. Miroshnikova D.I., Motolova T.V. Toxic and hygienic characteristics of pesticides based on glyphosate. In: *Materials of the Annual Scientific Conference of the Ryzan State Medical University Named after Academician I.P. Pavlov: Collection of Scientific Papers [Materialy ezhegodnoi nauchnoi konferentsii Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova: sbornik nauchnykh trudov]*. Ryzan'; 2016: 313–6. <https://elibrary.ru/xdjvnp> (in Russian)
3. Bagreev A.Y. The combined effect of chlorosulfuron and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. In: *Hygiene, Environment and Health Risks in Modern Conditions. Materials of the XIII All-Russian Scientific and Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor with International Participation: Collection of Scientific Papers [Gigiena, okruzhayushchaya sreda i riski zdorov'yu v sovremennykh usloviyakh. Materialy KhIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi internet-konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov Rospotrebnadzora s mezhdunarodnym uchastiem: sbornik nauchnykh trudov]*. Saratov; 2023: 29–31. (in Russian)
4. IRIS. Chlorsulfuron: Archived summary. Available at: https://iris.epa.gov/static/pdfs/0027_summary.pdf (in Russian)
5. *The Pesticide Manual: A World Compendium (18th Edition)*. Hampshire: BCPC; 2018.
6. Rakitskiy V.N. On sexual sensitivity to pesticides. In: *Hygiene of Application, Toxicology of Pesticides and Polymers: Collection of Scientific Papers [Gigiena primeneniya, toksikologiya pestitsidov i polimerov: sbornik nauchnykh trudov]*. Kiev; 1983: 122–4. (in Russian)
7. Rakitskiy V.N. Hygienic principles and criteria for assessing the hazard (risk) of pesticides. In: *Hygienic Aspects of Environmental Protection and Public Health: A Collection of Scientific Papers*. Moscow; 1999: 169–73. (in Russian)
8. Janaki P., Sharma N., Chinnusamy C., Sakhtivel N., Nitya C. Herbicide residues and their management strategies. *Ind. J. Weed Sci.* 2015; 47(3): 329–44.
9. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 «On the protection of animals used for scientific purposes with amends»; 2019.
10. Corder G.W., Foreman D.I. *Nonparametric Statistics: A Step-by-Step Approach*. New York: John Wiley & Sons; 2014.
11. Oppong F.B., Agbedra S.Y. Assessing univariate and multivariate normality: a guide for non-statisticians. *Math. Theory Model.* 2016; 6(2): 26–33.
12. Campbell M.J., Machin D., Walters S.J. *Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences*. New York: Wiley-Blackwell; 2021.
13. Nornadiyah M.R., Yap B.W. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J. Stat. Model. Anal.* 2011; 2(1): 21–33.

Сведения об авторах

Багреев Антон Юрьевич, мл. науч. сотр. отд. токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: bagreev.aiu@fncg.ru

Ракитский Валерий Николаевич, академик РАН, доктор мед. наук, профессор, научный руководитель Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности, ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

Кузьмин Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, директор ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

Багреева Дарья Игоревна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гигиены питания, ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: bagreeva.di@fncg.ru

Вострикова Марина Валерьевна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: vostrikova.mv@fncg.ru

Information about the authors

Anton Yu. Bagreev, junior researcher, department of toxicology, Federal Scientific Center of Hygiene named after. F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5226-3748> E-mail: bagreev.aiu@fncg.ru

Valery N. Rakitskiy, DSc (Medicine), professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Institute of Hygiene, Toxicology of Pesticides and Chemical Safety, Federal Scientific Center of Hygiene named after. F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>

Sergey V. Kuzmin, DSc (Medicine), Professor, Director of the Federal Scientific Center of Hygiene named after. F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0209-9732>

Daria I. Bagreeva, PhD (Medicine), senior researcher of the Department of Food Hygiene, Federal Scientific Center of Hygiene named after. F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5648-6669> E-mail: bagreeva.di@fncg.ru

Marina V. Vostrikova, junior researcher, Department of toxicology, Federal Scientific Center of Hygiene named after. F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4090-5202> E-mail: vostrikova.mv@fncg.ru