

Ракитский В.Н., Кузьмин С.В., Епишина Т.М., Чхвиркия Е.Г., Мухина Е.А.

## Недействующие дозы производного оксатиинов на отдалённые эффекты организма теплокровных

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

**Введение.** Изучение эффектов отдалённого действия пестицидов на организм теплокровных является обязательным этапом их комплексной токсиколого-гигиенической оценки.

**Цель исследования** – установление уровней недействующих доз (NOEL) эффектов отдалённого действия соединения класса оксатиинов.

**Материалы и методы.** В соответствии с запланированной целью исследования в испытательной биологической лаборатории ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора были проведены эксперименты по установлению параметров острой пероральной токсичности, выявлению возможных тератогенного, эмбриотоксического эффектов и влияния на показатели репродуктивной функции технического продукта класса оксатиинов на организм теплокровных (крысы). Ранее исследования в данном объёме не проводились.

**Результаты.** LD<sub>50</sub> изучаемого соединения при однократном пероральном введении крысам-самцам составляет более 4500 мг/кг массы тела. При изучении эмбриотоксического эффекта недействующая доза для материнского организма и потомства установлена на уровне 1/52 LD<sub>50</sub>; недействующая доза по тератогенному эффекту для материнского организма – 1/52 LD<sub>50</sub>, для потомства – 1/27 LD<sub>50</sub>. В результате изучения влияния производного оксатиинов на показатели репродуктивной функции недействующая доза для материнского и отцовского организмов, а также для потомства составляет 1/313 LD<sub>50</sub>.

**Ограничения исследования.** В нашем исследовании по установлению уровней недействующих доз отдалённых эффектов токсичности производного оксатиинов отсутствуют данные о мутагенном действии изучаемого соединения на организм теплокровных (крысы).

**Заключение.** Установлено, что, согласно «Гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов по степени опасности» (методические рекомендации МР № 1.2.0235–21\* от 15.02.2022 г.), изученный технический продукт по острой пероральной токсичности (LD<sub>50</sub>) и тератогенному эффекту относится к 4-му классу опасности (малоопасное соединение); по эмбриотоксическому эффекту и репродуктивной токсичности – к 3-му классу опасности (умеренно опасное соединение).

**Ключевые слова:** оксатиины; среднесмертельная доза; эмбриотоксичность; тератогенность; репродуктивная токсичность; лабораторные животные

**Соблюдение этических стандартов.** Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол заседания № 9 от 15.09.2022 г.).

**Для цитирования:** Ракитский В.Н., Кузьмин С.В., Епишина Т.М., Чхвиркия Е.Г., Мухина Е.А. Недействующие дозы производного оксатиинов на отдалённые эффекты организма теплокровных. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(3): 287-291. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-3-287-291> <https://elibrary.ru/iixmq>

**Для корреспонденции:** Епишина Татьяна Михайловна – вед. науч. сотр. отд. токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи. E-mail: epishinatm@ferisman.ru

**Участие авторов:** Ракитский В.Н., Кузьмин С.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Мухина Е.А. – проведение эксперимента, сбор и статистическая обработка первичного материала; Епишина Т.М. – проведение эксперимента, сбор и статистическая обработка первичного материала, написание текста, составление списка литературы; Чхвиркия Е.Г. – написание текста, составление списка литературы. 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 имеет спонсорской поддержки.

Поступила: 08.09.2022 / Принята к печати: 24.03.2023 / Опубликовано: 20.04.2023

\* МР № 1.2.0235–21 от 15.03.2021 г. Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности. М.: 2021; 13 с.

Valery N. Rakitskii, Sergei V. Kuzmin, Tatiana M. Epishina, Elena G. Chkhvirkiya,  
Ekaterina A. Mukhina

## Inactive doses of oxathiine derivative on long-term effects of the organism

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation

**Introduction.** The study of the effects of the long-term effect of the active substances of pesticides on the body of warm-blooded animals is an obligatory stage of their comprehensive toxicological and hygienic assessment.

**The aim of the study** was to establish the levels of inactive doses of the effects of the long-term (NOEL) action of a compound of the oxathiine class.

**Materials and methods.** In accordance with the planned purpose of the study in the biological testing laboratory of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing experiments were conducted to establish the parameters of acute oral toxicity, the presence of possible teratogenic and embryotoxic effects, and the effect on the reproductive function of a technical product of the oxathiin class (TPO) on the body of warm-blooded (rats). Previously, studies in this volume have not been conducted.

**Results.**  $LD_{50}$  of the studied compound with a single oral administration to male rats is more than 4500 mg/kg of body weight. When studying the embryotoxic effect, the inactive dose for the maternal organism and offspring is set at the level of  $1/52 LD_{50}$ ; the inactive dose for the teratogenic effect for the maternal organism is  $1/52 LD_{50}$ , offspring —  $1/27 LD_{50}$ . As a result of studying the effect of the oxathiine derivative on the indicators of reproductive function, the inactive dose for maternal, paternal organisms, and offspring, is  $1/313 LD_{50}$ .

**Limitations.** In our study to establish the levels of inactive doses of the long-term effects of toxicity of a technical product derived from oxathiines, there are no data on the results of the mutagenic effect of the studied compound on the body of warm-blooded (rats, mice).

**Conclusion.** It has been established that according to the “Hygienic classification of pesticides and agrochemicals according to the degree of danger” (Methodological Recommendations of MP No. 1.2.0235-21\* dated 02/15/2022), the studied chemical product belongs to the 4<sup>th</sup> hazard class for acute oral toxicity ( $LD_{50}$ ) and teratogenic effect (low-hazard compound; for embryotoxic effect and reproductive toxicity to the 3<sup>rd</sup> hazard class (moderately dangerous compound)).

**Keywords:** oxathiines; average lethal dose; embryotoxicity; teratogenic effects; reproductive toxicity; laboratory animals

**Compliance with ethical standards.** The conduct of the study was approved by the commission of the Ethics Committee of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation (Protocol of the meeting No. 9 dated 15.09.2022).

**For citation:** Rakitskii V.N., Kuzmin S.V., Epishina T.M., Chkhvirkiya E.G., Mukhina E.A. Inactive doses of oxathiine derivative on long-term effects of the organism. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(3): 287-291. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-3-287-291> <https://elibrary.ru/iixmqq> (In Russian)

**For correspondence:** Tatiana M. Epishina, MD, PhD, DSci., Department of Toxicology and Environmental Hygiene of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation. E-mail: epishinatm@fiserisman.ru

#### Information about authors:

Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>

Kuzmin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-0209-9732>

Epishina T.M., <https://orcid.org/0000-0003-0331-0701>

Chkhvirkiya E.G., <https://orcid.org/0000-0003-4543-7364>

Mukhina E.A., <https://orcid.org/0000-0003-4544-8792>

**Contribution:** Rakitskii V.N., Kuzmin S.V. — the concept and design of the study, editing; Mukhina E.A. — conducting an experiment, collection and statistical processing of primary material; Epishina T.M. — conducting an experiment, collection and statistical processing of primary material, writing text, compiling a list of references; Chkhvirkiya E.G. — writing text, compilation of the list of references. 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.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: September 8, 2022 / Accepted: March 24, 2023 / Published: April 20, 2023

\* Methodological recommendations. MP No. 1.2.0235–21 of 03/15/2021 Hygienic classification of pesticides and agrochemicals according to the degree of danger. Moscow: 2021; 13 p.

## Введение

В современных условиях серьёзной проблемой становится рост неинфекционной заболеваемости (онкология, сердечно-сосудистые, аллергические, репродуктивные заболевания и др.) как следствие постоянного проживания людей на территориях с загрязнённой окружающей средой. Озабоченность мирового сообщества вызывает состояние репродуктивного здоровья населения. Известно немало ксенобиотиков (пестицидов, детергентов, синтетических красителей и т. д.), широко применяемых в народном хозяйстве и способных вызывать серьёзные нарушения течения беременности и развития плода. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля болезней, связанных с репродуктивной функцией, составляет 20% случаев среди женщин и 14% среди мужчин. В существующих социально-экономических условиях состояние репродуктивного здоровья населения остаётся одной из наиболее острых медико-социальных проблем, являясь фактором национальной безопасности [1–8].

Поэтому изучение влияния технических продуктов действующих веществ пестицидов на эффекты отдалённого действия в опытах на теплокровных животных является обязательным этапом комплексной токсиколого-гигиенической оценки новых химических препаратов.

Отсутствие сведений об эффектах отдалённого действия нового технического продукта, производного класса оксатинов, определило необходимость проведения санитарно-токсикологических исследований в данном объёме.

**Цель исследования** — установление уровней недействующих доз (NOEL) эффектов отдалённого действия соединения класса оксатинов.

## Материалы и методы

Исследования проведены на крысах (самках и самцах), полученных из питомника «Филиал «Андреевка» Федерального государственного бюджетного учреждения науки

«Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА). Содержание, кормление и уход за животными проводили согласно руководству Р 1.2.3156–13 [12]. При установлении параметров острой пероральной токсичности ( $LD_{50}$ ) изучаемое соединение вводили внутривентрикулярно утром натощак белым крысам-самцам ( $n = 6$ ) с массой тела 210–220 г в дозах 2000–6000 мг/кг массы тела. Оценка эмбриотоксического и тератогенного эффектов проведена на крысах-самках с массой тела в начале исследования 230–240 г. Испытаны дозы 0; 1/470; 1/52 и 1/27  $LD_{50}$  (одна контрольная и три опытные группы по десять особей в каждой). Соединение вводили ежедневно, перорально с 5-х по 20-е сутки беременности. Репродуктивную токсичность соединения изучали на крысах (самцы, самки) по методу двух поколений в дозах 0; 1/470; 1/313 и 1/156  $LD_{50}$  (одна контрольная и три опытные группы). Масса тела крыс-самцов в начале исследования составляла 165–175 г ( $n = 10$ ), крыс-самок — 200–210 г (по 20 особей в группе). Исследования и статистическая обработка полученных результатов проведены по общепринятым методикам [9–15]. Выбор доз для проведения эксперимента обусловлен литературными данными о токсичности соединений — производных класса оксатинов [16–19].

## Результаты

В результате определения параметров острой пероральной токсичности изучаемого соединения на крысах-самцах установлена  $LD_{50}$  перорально, которая составляет более 4500 мг/кг массы тела.

При изучении эмбриотоксического эффекта изучаемого соединения в опытных группах животных, получивших соединение в дозах 1/470 и 1/52  $LD_{50}$ , у матерей и потомства не выявлено статистически достоверных изменений по всем изученным показателям по сравнению с животными контрольной группы. Статистически достоверные изменения

Таблица 1 / Table 1

**Динамика изменений массы (г) тела крыс-самок во время беременности при многократном пероральном введении производного оксатиинов,  $M \pm m$** Trend in changes in body weight of female rats during pregnancy with repeated oral administration of an oxatiine derivative (in grams),  $M \pm m$ 

Группы животных (дозы) Groups of animals (doses)	Сроки обследования в неделях ( $n = 10$ ) Examination time in weeks ( $n = 10$ )			
	Фон Background	1	2	3
Контроль Control	243.5 $\pm$ 1.54	255.3 $\pm$ 2.72	258.0 $\pm$ 4.04	262.5 $\pm$ 5.25
1/470 LD <sub>50</sub>	239.9 $\pm$ 1.82	250.0 $\pm$ 2.70	260.3 $\pm$ 5.74	268.3 $\pm$ 6.74
1/52 LD <sub>50</sub>	242.9 $\pm$ 1.80	253.9 $\pm$ 2.41	254.4 $\pm$ 6.40	256.1 $\pm$ 4.30
1/27 LD <sub>50</sub>	243.4 $\pm$ 1.91	247.9 $\pm$ 2.90	237.6* $\pm$ 2.29	237.9* $\pm$ 2.88

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: \* – статистически достоверные изменения ( $p < 0,05$ ).

Note: Here and in Table. 2–4: \* – statistically significant changes ( $p < 0.05$ ).

зарегистрированы у животных, получавших изучаемое вещество в дозе 1/27 LD<sub>50</sub>. Данные по изучению эмбриотоксического эффекта производного оксатиинов представлены в табл. 1–4.

Как видно из представленных выше данных, при дозе 1/27 LD<sub>50</sub> у матерей и потомства выявлены следующие статистически достоверные изменения ( $p < 0,05$ ): снижение массы тела у матерей, выживаемости эмбрионов, коэффициентов массы печени у потомства; увеличение у плодов средней массы тела, абсолютной массы тимуса и коэффициентов массы тимуса. Следовательно, NOEL по эмбриотоксичности для материнского организма и плодов находится на уровне 1/52 LD<sub>50</sub>.

Для оценки тератогенного эффекта было исследовано 80 плодов (по 20 плодов от каждой группы самок). При ви-

зуальном осмотре плодов уродств не выявлено. Исследования оксификации плодов, дефектов закладки и окостенения костей черепа, позвоночника и конечностей в опытных группах по сравнению с контрольной группой не выявлено. Результаты выполненных исследований показали, что NOEL по тератогенности для материнского организма и плодов составляет более 1/27 LD<sub>50</sub>.

При изучении репродуктивной токсичности исследуемого соединения в дозах 0; 1/4700; 1/313 и 1/156 LD<sub>50</sub> гибели животных родительского поколения F0 не зафиксировано. При дозе 1/156 LD<sub>50</sub> у самцов поколения F0 отмечалось достоверное снижение массы тела на 5-й, 6-й и 9-й неделях исследования, а у самок в период беременности и лактации выявлено статистически достоверное снижение массы тела по сравнению с контрольной группой животных ( $p < 0,05$ ).

В поколении F1 смертность потомства была во всех опытных группах по сравнению с контролем статистически недостоверна. При рождении гибель крысят составила в абсолютных числах и процентах: при дозе 1/4700 LD<sub>50</sub> – 5 (6,25%) голов, при дозе 1/313 LD<sub>50</sub> – 0 (0%) голов, при дозе 1/156 LD<sub>50</sub> – 9 (10,5%) голов, в контроле – 1 (1,2%) голова. В период вскармливания гибель составила в абсолютных числах и процентах: при дозе 1/4700 LD<sub>50</sub> – 3 (3,26%) головы, при дозе 1/313 LD<sub>50</sub> – 5 (5,34%) голов, при дозе 1/156 LD<sub>50</sub> – 6 (8,82%) голов, контроль – 1 (1,3%) голова. Оценка влияния производного оксатиинов на центральную нервную систему (ЦНС) у крысят поколения F1 в возрасте 30 сут при изучении поведенческих реакций показала увеличение показателя общей активности и суммационно-порогового показателя (СПП) по сравнению с контрольной группой животных ( $p < 0,05$ ). У самок родительского поколения F1 отмечалось статистически достоверное снижение массы тела в период лактации по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

В поколении F2 смертность потомства была во всех опытных группах по сравнению с контролем статистически недостоверна. При рождении гибель крысят составила в абсолютных числах и процентах: при дозе 1/4700 LD<sub>50</sub> – 5 (5,19%) голов, при дозе 1/313 LD<sub>50</sub> – 2 (3,17%) головы,

Таблица 2 / Table 2

**Показатели эмбриогенеза при пероральном введении технического продукта (производного оксатиинов) беременным самкам**  
Indicators of embryogenesis during oral administration of a technical product derived from oxatiines to pregnant females

Показатель Indicators	Группы животных (дозы) / Groups of animals (doses)			
	Контроль / Control	1/470 LD <sub>50</sub>	1/52 LD <sub>50</sub>	1/27 LD <sub>50</sub>
Количество беременных самок, голов Number of pregnant females (heads)	10	8	6	6
Индекс оплодотворения, % / Fertilization index, %	100	80	60	60
Количество жёлтых тел (штук), $M \pm m$ Number of yellow bodies, $M \pm m$	13.2 $\pm$ 1.59	12.40 $\pm$ 2.64	11.24 $\pm$ 1.03	9.67 $\pm$ 1.20
Выживаемость эмбрионов (%), $M \pm m$ Embryo survival (%), $M \pm m$	80.39 $\pm$ 4.45	77.12 $\pm$ 6.28	73.98 $\pm$ 8.89	61.11* $\pm$ 5.56
Доимплантационная гибель (%), $M \pm m$ Preimplantation death (%), $M \pm m$	18.18 $\pm$ 4.53	20.38 $\pm$ 7.66	18.83 $\pm$ 6.51	24.07 $\pm$ 0.93
Постимплантационная гибель (%), $M \pm m$ Post-implantation death (%), $M \pm m$	6.11 $\pm$ 4.34	2.50 $\pm$ 2.50	9.65 $\pm$ 3.37	19.58 $\pm$ 6.94
Общая масса плодов в помёте на одну самку (г), $M \pm m$ The total weight of fruits in the litter per female (g), $M \pm m$	32.81 $\pm$ 5.45	26.10 $\pm$ 3.78	29.93 $\pm$ 9.30	23.66 $\pm$ 7.31
Средняя масса плода (г), $M \pm m$ Average weight of the fetus (g), $M \pm m$	3.27 $\pm$ 0.57	3.31 $\pm$ 0.23	3.33 $\pm$ 0.35	5.86* $\pm$ 0.64
Краниокаудальный размер плодов (мм), $M \pm m$ Cranio-caudal fetal size (mm), $M \pm m$	6.11 $\pm$ 4.34	2.50 $\pm$ 2.50	9.65 $\pm$ 3.37	19.58 $\pm$ 6.94
Средний диаметр плаценты (мм), $M \pm m$ Average diameter of the placenta (mm), $M \pm m$	15.83 $\pm$ 0.41	14.68 $\pm$ 0.45	15.96 $\pm$ 0.78	14.88 $\pm$ 0.51
Средний вес плаценты (г), $M \pm m$ The average weight of the placenta (g), $M \pm m$	0.66 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.03	0.64 $\pm$ 0.04	0.79 $\pm$ 0.07
Проанализировано плодов (голов) / Fetuses analyzed (heads)	82	80	63	62

Таблица 3 / Table 3

**Показатели абсолютной массы (г) внутренних органов эмбрионов при пероральном введении технического продукта (производного оксатинов) беременным самкам,  $M \pm m$** Indicators of the absolute mass (in grams) of the internal organs of embryos during oral administration of a technical product derived from oxatiines to pregnant females,  $M \pm m$ 

Показатель Indicators	Группы животных (дозы) / Groups of animals (doses)			
	Контроль / Control	1/470 LD <sub>50</sub>	1/52 LD <sub>50</sub>	1/27 LD <sub>50</sub>
Средняя масса плода Average weight of the fetus	3.27 ± 0.57	3.31 ± 0.23	3.33 ± 0.35	5.86* ± 0.64
Тимус / Thymus	0.0011 ± 0.0010	0.0009 ± 0.0010	0.0012 ± 0.0011	0.0019* ± 0.0004
Сердце / Heart	0.0170 ± 0.0022	0.0136 ± 0.0006	0.0201 ± 0.0010	0.0225 ± 0.0009
Лёгкие / Lungs	0.1272 ± 0.0109	0.0998 ± 0.0105	0.1255 ± 0.0084	0.1615 ± 0.0028
Печень / Liver	0.2978 ± 0.0239	0.2798 ± 0.0256	0.3221 ± 0.0151	0.2855 ± 0.0181
Почки / Kidneys	0.0270 ± 0.0027	0.0208 ± 0.0022	0.0301 ± 0.0029	0.0283 ± 0.0037

Таблица 4 / Table 4

**Показатели коэффициентов массы внутренних органов эмбрионов при пероральном введении технического продукта, производного оксатинов, беременным самкам,  $M \pm m$** Indicators of the mass coefficients of the internal organs of embryos during oral administration of a technical product derived from oxatiines to pregnant females,  $M \pm m$ 

Показатель Indicators	Группы животных (дозы) / Groups of animals (doses)			
	Контроль / Control	1/470 LD <sub>50</sub>	1/52 LD <sub>50</sub>	1/27 LD <sub>50</sub>
Средняя масса плода Average weight of the fetus	3.27 ± 0.57	3.31 ± 0.23	3.33 ± 0.35	5.86* ± 0.64
Тимус / Thymus	0.3247 ± 0.1560	0.4026 ± 0.3750	0.41758 ± 0.0505	0.5138* ± 0.0405
Сердце / Heart	5.1250 ± 0.2840	5.3401 ± 0.2081	5.8470 ± 0.2561	5.8884 ± 0.0248
Лёгкие / Lungs	37.9540 ± 1.0650	35.0471 ± 1.5288	36.5933 ± 1.4554	42.7250 ± 2.8306
Печень / Liver	89.3550 ± 2.3307	81.8474 ± 3.4147	94.6667 ± 2.5126	73.8250* ± 3.0058
Почки / Kidneys	7.6850 ± 0.3572	6.9271 ± 0.3236	8.7733 ± 0.6780	7.2857 ± 0.5742

при дозе 1/156 LD<sub>50</sub> – 8 (9,02%) голов, контроль – 2 (2,14%) головы. В период вскармливания гибель составила в абсолютных числах и процентах: при дозе 1/4700 LD<sub>50</sub> – 6 (8,45%) голов, при дозе 1/313 LD<sub>50</sub> – 3 (4,76%) головы, при дозе 1/156 LD<sub>50</sub> – 9 (10,30%) голов, в контроле – 3 (3,96%) головы. При изучении влияния производного оксатинов на центральную нервную систему (ЦНС) у крысят поколений F2 в возрасте 30 сут отмечалось повышение величины суммационно-порогового показателя (СПП) по сравнению с контрольной группой животных ( $p < 0,05$ ).

Сроки отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз, перехода к самостоятельному питанию в помётах подопытных животных поколений F1 и F2 были схожи с контрольной группой животных поколений F1 и F2.

При поступлении изучаемого соединения в дозах 1/4700 и 1/313 LD<sub>50</sub> статистически достоверных изменений у животных родительских поколений и потомства не выявлено, что позволило установить NOEL для родителей и потомства на уровне 1/313 LD<sub>50</sub>.

**Обсуждение**

В испытательной биологической лаборатории (виварии) ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора проведены санитарно-токсикологические исследования для изучения эффектов отдалённого действия технического продукта – производного оксатинов.

Экспериментальные исследования эмбриотоксического и тератогенного эффектов изучаемого технического продукта при его многократном пероральном воздействии на орга-

низм теплокровных животных (крысы) в дозах 0; 1/470; 1/52 и 1/27 LD<sub>50</sub> в течение всего периода беременности позволили определить недействующие дозы на следующих уровнях:

- NOEL – 1/52 LD<sub>50</sub> (для матери);
- NOEL – 1/52 LD<sub>50</sub> (эмбриотоксичность);
- NOEL > 1/27 LD<sub>50</sub> (тератогенность).

Следовательно, эмбриотоксический эффект выявлен по отдельным показателям у потомства при воздействии доз, токсичных для материнского организма, тератогенный эффект отсутствует в рамках стандартного протокола исследований<sup>1</sup>.

При изучении репродуктивной токсичности методом двух поколений при многократном пероральном воздействии на организм теплокровных животных (крысы) изучаемого соединения в дозах 0; 1/4700; 1/313 и 1/156 LD<sub>50</sub> достоверные изменения выявлены у родителей и их потомства в дозе 1/156 LD<sub>50</sub>, величина NOEL установлена на уровне 1/313 LD<sub>50</sub>. Следовательно, по репродуктивной токсичности изучаемый технический продукт влияет на отдельные показатели репродуктивной функции потомства на уровне доз, токсичных для материнского и отцовского организмов\*.

**Ограничения исследования.** В настоящем исследовании по установлению уровней недействующих доз отдалённых эффектов токсичности нового технического продукта (производного оксатинов) отсутствуют данные о биологическом действии изучаемого соединения в хроническом эксперименте на организм лабораторных животных (крысы).

\* МР № 1.2.0235–21 от 15.03.2021 г. Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности. М.: 2021; 13 с.

## Заключение

Установление классов опасности исследуемого технического продукта по изученным параметрам токсикологического действия проводили согласно «Гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов по степени опасности» (Методические рекомендации МР № 1.2.0235–21<sup>1</sup> от 15.02.2022 г.). Согласно указанной гигиенической классификации, изученный технический продукт, являющийся производным оксатиннов, по параметрам острой перо-

ральной токсичности и тератогенному эффекту относится к 4-му классу опасности (малоопасное соединение); по эмбриотоксическому эффекту и влиянию на репродуктивную функцию – к 3-му классу опасности (умеренно опасное соединение). Результаты исследований использованы для определения возможности государственной регистрации на территории Российской Федерации нового фунгицидного препарата на основе действующего вещества (производного оксатиннов) и его применения в практике сельского хозяйства.

## Литература

(п.п. 1, 16–19 см. References)

- Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В., Фесенко М.А. Современные подходы к формированию национального перечня химических веществ, обладающих воздействием на репродуктивную функцию и развитие потомства. *Токсикологический вестник*. 2014; (4): 2–17.
- Онищенко Г.Г. Химическая безопасность – важнейшая составляющая санитарно-эпидемиологического благополучия населения. В кн.: *Сборник трудов: IV Съезд токсикологов России*. М.; 2013: 5–7.
- Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения. В кн.: Попова А.Ю., Зайцева Н.В., ред. *Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора*. Пермь; 2017.
- Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В. Репродуктивное здоровье и опасности веществ, воздействующих через лактацию. В кн.: Попова А.Ю., Ракитский В.Н., ред. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 125-летию основания Федерального центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность*. М.; 2016: 356–61.
- Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants*. Geneva; 2001.
- Рогозин М.Ю., Бекетова Е.А. Экологическое последствие применения пестицидов в сельском хозяйстве. *Молодой ученый*. 2018; (25): 39–43.
- Жуленко В.Н., Рабинович М.И., Таланов Г.А. *Ветеринарная токсикология*. М.: Колос С; 2002.
- Антонович Е.А., Каган Ю.С., Белоножко Г.А., Болотный А.В., Бурый В.С., Войтенко Г.А. *Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов*. Киев; 1988.
- Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство*. М.; 2014.
- Саночки И.В., Фоменко В.Н. *Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм*. М.; 1979.
- Павленко С.М. Применение суммационно-порогового показателя в токсикологическом эксперименте на белых крысах. В кн.: *Методики санитарно-токсикологического эксперимента: Сборник научных трудов МНИИГ им. Ф.Ф. Эрисмана*. М.; 1975: 5–7.
- Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем. Медицина*. М.; 1975.
- Ноткин Е.Л. *Статистика в гигиенических исследованиях*. М.; 1986.
- Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. *Фармакология и токсикология*. 1962; (1): 111–9.

## References

- World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/>
- Khamidulina Kh.Kh., Dorofeeva E.V., Fesenko M.A. Present approaches to developing a national list of chemicals having an adverse effect on the reproductive system and development of posterity. *Toksikologicheskii vestnik*. 2014; (4): 2–17. (in Russian)
- Onishchenko G.G. Chemical safety is the most important constituent of the sanitary and epidemiological well-being of population. In: *Proceedings: IV Congress of Toxicologists of Russia [Sbornik trudov: IV S'ezd toksikologov Rossii]*. Moscow; 2013: 5–7. (in Russian)
- Fundamental and applied aspects of public health risk analysis. In: Popova A.Yu., Zaytseva N.V., eds. *Materials of the All-Russian Scientific and Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rosпотребнадзор [Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy internet-konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebнадзора]*. Perm; 2017. (in Russian)
- Khamidulina H.H., Dorofeeva E.V. Reproductive health and the dangers of substances acting through lactation. In: Popova A.Yu., Rakitskiy V.N., eds. *Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the 125th Anniversary of the Foundation of the Federal Scientific Center for Hygiene Named after F.F. Erisman. Hygiene, Toxicology, Occupational Pathology: Traditions and Modernity [Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 125-letiyu osnovaniya Federal'nogo nauchnogo tsentra gigiyeny im. F.F. Erismana. Gigena, toksikologiya, profpatologiya: traditsii i sovremennost']*. Moscow; 2016: 356–61. (in Russian)
- Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants*. Geneva; 2001.
- Rogozin M.Yu., Beketova E.A. Ecological consequence of the use of pesticides in agriculture. *Molodoy uchenyy*. 2018; (25): 39–43. (in Russian)
- Zhulenko V.N., Rabinovich M.I., Talanov G.A. *Veterinary Toxicology [Veterinarnaya toksikologiya]*. Moscow: Kolos S; 2002. (in Russian)
- Antonovich E.A., Kagan Yu.S., Belonozhko G.A., Bolotnyy A.V., Buryy V.S., Voytenko G.A. *Methodological Guidelines for the Hygienic Assessment of New Pesticides [Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoy otsenke novykh pestitsidov]*. Kiev; 1988. (in Russian)
- Assessment of toxicity and danger of chemicals and their mixtures for human health: Manual*. Moscow; 2014. (in Russian)
- Sanotskiy I.V., Fomenko V.N. *Remote Consequences of the Influence of Chemical Compounds on the Body [Otvalennyye posledstviya vliyaniya khimicheskikh soedineniy na organism]*. Moscow; 1979. (in Russian)
- Pavlenko S.M. Application of the summation threshold indicator in a toxicological experiment on white rats. In: *Methods of sanitary-toxicological experiment: Collection of scientific papers MNIIG named after F.F. Erisman [Metodiki sanitarno-toksikologicheskogo eksperimenta: Sbornik nauchnykh trudov MNIIG im. F.F. Erismana]*. Moscow; 1975: 5–7. (in Russian)
- Anokhin P.K. *Essays on the Physiology of Functional Systems [Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem]*. Moscow: Meditsina; 1975. (in Russian)
- Notkin E.L. *Statistics in Hygienic Research [Statistika v gigienicheskikh issledovaniyakh]*. Moscow; 1986. (in Russian)
- Prozorovskiy V.B. Using the least squares method for probit analysis of mortality curves. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1962; (1): 111–9. (in Russian)
- Turner J.A. *The Pesticide Manual*. British Crop Production Council; 2018.
- Federal Register. Carboxin*. 2002; (679): 236.
- EFSA. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carboxin. *EFSA*. 2010; 8(10): 1857.
- Reregistration Eligibility Decision For Carboxin. EPA 738-R-04-015; 2004.