

*І.М. Пельо**,
*Л.М. Шкаранута***,
*С.Т. Омельчук**,
*Л.М. Сасінович**,
*В.В. Даниленко***,
*Л.О. Тищенко***,
*Л.А. Шевченко***

ТОКСИЧНІСТЬ ТА ДЕЯКІ СТОРОНИ ТОКСИКОДИНАМІКИ КОМБІНОВАНОГО ФУНГІЦИДУ СУЛЬФОКАРБАТІОНУ ПК

*Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця**
м. Київ

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України***
м. Київ

Ключові слова: *сульфокарбатіон ПК, токсичність, подразнююча дія, алергенні властивості, гепатотоксичність*

Key words: *sulfocarbatione PK, toxicity, irritant action, allergic properties, hepatotoxicity*

Резюме. *В результате токсикологического изучения установлено, что новый комбинированный фунгицид Сульфокарбатин ПК умеренно опасен при поступлении в организм животных различными путями, не оказывает выраженного местно-раздражающего действия, не алерген. При повторном введении оказывает слабое гепатотоксическое действие.*

Summary. *As the result of toxicologic study it was determined that a new combined fungicide Sulphocarbatione PK is moderately dangerous on entry by means of different ways into animals' organism, does not cause marked locally-irritating effect, it is not an allergen. On repeated introduction it causes a slight hepatotoxic action.*

У літературі наявні численні дані [7,10,11] стосовно застосування комбінованих пестицидів, що відносяться як до одного, так і до різних за хімічною структурою класів. Це сприяє запобіганню розвитку резистентності шкочодчинних агентів до хімічних засобів захисту рослин, що дозволяє в певній мірі зменшувати норми витрати пестицидів, а отже, супроводжується зниженням пестицидного навантаження на навколишнє середовище.

Інтенсивне використання комбінованих препаратів потребує вивчення особливостей дії на організм одночасно кількох факторів, оскільки в цих випадках можна очікувати потенціювання комбінованої дії, яка може проявитись при всіх шляхах надходження на будь-яких рівнях дії.

У зв'язку з цим комбіновані препарати перед впровадженням у практику підлягають обов'язковому токсикологічному вивченню, зокрема виявленню можливої комбінованої дії.

Мета роботи – оцінка потенційної небезпеки для здоров'я людей застосування комбінованого препарату Сульфокарбатіону ПК, з.п., діючими речовинами якого є сульфокарбатіон-К і карбендазим.

Основна задача: токсикологічна оцінка препарату Сульфокарбатіон ПК, з.п., основана на результатах дослідження гострої токсичності при надходженні в організм через шлунково-

кишковий тракт, дихальні шляхи і шкіру, подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки, алергенної активності, кумулятивних властивостей та характеру дії в субхронічному експерименті.

Одержані результати дозволяють визначити клас небезпечності Сульфокарбатіону ПК, з.п. і розробити профілактичні заходи щодо безпечного застосування його у сільському господарстві.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджували комбінований препарат Сульфокарбатіон ПК, з.п. (порошок, що змочується) наступного складу:

- сульфокарбатіон-К	-	14,2%
- карбендазим	-	42,9%
- лігносульфонат	-	42,9%

Сульфокарбатіон ПК, з.п. являє собою порошок коричневого кольору з запахом сірки. Щільність – 0,8 г/см³.

Діючі речовини:

- сульфокарбатіон-К: N-(1,1-диоксотіолан-3-іл) дитіокарбамат калію
- карбендазим: метил 1Н-бензімідазол-2-іл-карбамат.

У токсикологічних дослідженнях використані щурі п. Wistar, гвінейські свинки, кролі п. шиншила.

Тварин протягом 14 днів утримували у віварії Національного медичного університету. Температура повітря в приміщенні - $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$, відносна вологість 40-60%. Раціон тварин складався з концентрованого гранульованого комбікорму та овочів. Тваринам давали відстояну водопровідну воду (ГОСТ 2874-82) із скляних поїлок [4]. Експерименти проводили згідно з методичними вказівками [14].

Основним критерієм пероральної, черезшкірної та інгаляційної токсичності була доза, що призводила до загибелі 50% піддослідних тварин (LD_{50}), яку визначали за методом [16]. Протягом 14 діб проводили клінічне обстеження динаміки маси тіла тварин, що вижили, в кінці відновного періоду – макроскопію внутрішніх органів.

Подразнюючу дію на шкіру та слизові оболонки вивчали на кролях, оцінку ушкодження здійснювали у відповідності до [8,13,21,27].

Експерименти по виявленню алергенних властивостей препарату виконували на гвінейських свинках за методами [1,2,18]. Реакцію шкіри оцінювали через 1, 3, 48 та 72 год. за шкалою [21,24].

Кумулятивні властивості досліджували на щурах при щоденному, протягом 3 місяців, введенні у шлунок препарату в дозі 150 мг/кг, що становить 1/20 частину від максимальної дози, що досліджувалась. Такий підхід до вивчення кумулятивних властивостей відповідає методичним вказівкам [14], а також не суперечить принципам «доброї лабораторної практики», чинним у всьому світі [26]. В динаміці оцінювали поведінку тварин, споживання корму, реєстрували масу і приріст маси тіла, в кінці експерименту проводили макроскопічне дослідження внутрішніх органів, визначали відносну масу внутрішніх органів.

Оцінку кумулятивних властивостей здійснювали за критерієм «загибель тварин», а також за функціональними змінами в організмі [6,7]. Досліджували показники, які були інформативними при вивченні індивідуальних компонентів і в той же час відображали стан основних функцій організму.

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю ферментів: аланін- та аспаратаміно-трансферази, відповідно АЛТ (К.Ф.2.6.1.2) та АСТ (К.Ф.2.6.1.1), лужної фосфатази – ЛФ (К.Ф.3.1.3.1), холінестерази (К.Ф.3.1.1.3), яку визначали відповідно за методами [19,23,28]. Як показники стану обміну протеїнів досліджували

вміст загального білку в сироватці крові за методом [3] та сечовини, що являється кінцевим продуктом їх обміну за методом [12]. Про стан процесів детоксикації в печінці судили за вмістом сульфгідрильних груп (SH-груп) [22] та активністю деметилази амідопіріну [25]. Досліджували також вміст загального холестерину та білірубину в сироватці крові за методами [9].

Одержані результати піддавали статистичній обробці за методом варіаційної статистики з розрахунком середніх арифметичних вибірки, середніх квадратичних відхилень і ступеня вірогідності $p \leq 0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після введення препарату в шлунок, нанесення на шкіру та інгаляційної дії всі щурі залишились живими. Споживання корму, води та приріст маси тіла у піддослідних тварин були на рівні контролю. Симптоми інтоксикації (гіподинамія, пілоерекція) проявились лише у щурів, що одержували Сульфокарбонат ПК, з.п. через рот в максимальних дозах. Макроскопічно при розтині тварин у кінці експерименту патології внутрішніх органів не знайдено.

Протягом усього періоду спостереження подразнюючого ефекту на шкіру не відмічено. Слизові оболонки очей кролів препарат подразнював слабо. Алергенні властивості у Сульфокарбонатона ПК, з.п. не встановлені.

Результати дослідів, наведені в таблиці 1, свідчать про те, що за параметрами гострої токсичності, вираженістю подразнюючих та алергенних властивостей комбінований препарат Сульфокарбонат ПК, з.п., як і його діючі речовини, у відповідності до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [15] відноситься до III класу небезпечності (помірно небезпечний). Комбінована дія, що проявлялась би по типу потенціювання токсичного ефекту, не виявлена.

У субхронічному досліді всі тварини залишились живими. Споживання корму та води у піддослідних тварин було таким же, як у контрольних. Проте приріст маси тіла зменшувався, особливо у самок (рис.). Зниження приросту маси тіла було найбільш значущим у самок, починаючи з 30-го дня, а у самців – з 60-го дня досліді. При тестуванні в кінці експерименту (90 днів) ці зміни були менше виражені, але досліджувані показники ще відрізнялись від контролю.

При розтині тварин у кінці експерименту очевидних ознак патології внутрішніх органів не спостерігали.

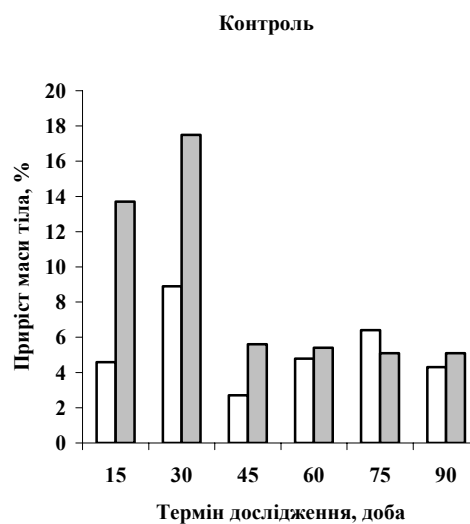
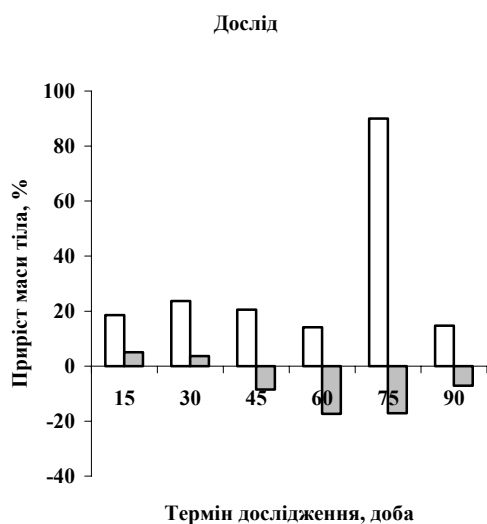
Параметри токсичності комбінованого препарату Сульфокарбатіону ПК та його діючих речовин

Параметри токсичності	Об'єкти дослідження		
LD ₅₀ при введенні в шлунок, мг/кг (щурі)	Сульфокарбатіон ПК	Сульфокарбатіон-К*	Карбендазим
LD ₅₀ крізьшкірно, мг/кг (щурі)	>3000	3950 – самці 2133 – самки	>1500
LК ₅₀ , мг/м ³ (щурі)	>2000	> 2000	>2000
Подразнююча дія (кролі)	>890**	> 677**	>5900
- на шкіру	Відсутня	Відсутня	Відсутня
- на слизові оболонки	Слабка	Відсутня	Слабка
Сенсибілізуюча дія (гвінейські свинки клас)	Відсутня	Відсутня	Відсутня
Клас небезпечності за ДСанПіН8.8.1.002-98	III	III	III

Примітка: * - за даними літератури [26,27], ** - максимальні концентрації, які вдалось створити, не викликали загибелі тварин і не супроводжувались ознаками отруєння

Відносна маса печінки у щурів, самців і самок, була збільшена на 23%. Відносна маса інших органів була, навпаки, зменшена в порів-

нянні з цим показником у контрольних щурів: мозку – на 23%, легенів – на 36%, селезінки – на 30%, серця – на 37%, нирок – на 23%.



Примітка: - самці, - самки.

Приріст маси тіла у піддослідних і контрольних щурів

Результати дослідження біохімічних показників стану організму щурів, які одержували протягом 90 днів Сульфокарбатіон ПК, з.п. в дозі 150 мг/кг наведені у таблиці 2.

Активність ферментів переамінування – АЛТ і АСТ практично не змінювалась, активність ЛФ була достовірно підвищена (на 37%), активність

холінестерази не змінювалась. Достовірних змін вмісту загального білку, сечовини загального холестерину в сироватці крові не виявлено. Незначне зниження концентрації SH-груп свідчить про деяке ослаблення детоксикаційної функції печінки.

Деякі показники стану організму щурів, яким протягом 13 тижнів вводили в шлунок Сульфкарбатіон-ПК у дозі 150 мг/кг

Досліджувані показники	Дослід				Контроль	
	\bar{x}	S \bar{x}	P	у % до контролю	\bar{x}	S \bar{x}
Активність						
- АЛТ, ммоль/сек,л,г						
сироватка	0,43	0,04	>0,05	93	0,46	0,04
печінка	200,4	43,8	>0,05	114	176,0	18,6
- АСТ, ммоль/сек,л,г						
сироватка	0,79	0,05	>0,05	95	0,89	0,04
печінка	199,0	31,3	>0,05	104	190,6	16,3
- ЛФ, ммоль/л, год						
сироватка	1,37	0,20	<0,05	137	1,00	0,14
- ХЕ, ммоль/л, сек	29,20	2,41	>0,05	100	29,04	4,31
- Інтенсивність деметилювання амідопірину, мкм/г год						
	1,42	0,15	>0,05	109	1,30	0,05
Вміст у сироватці						
- Білку загального, мкмоль/л						
	90,8	6,90	>0,05	97	93,2	0,70
- Сечовини, ммоль/л						
	5,83	0,59	>0,05	91	6,38	0,70
- Холестерину загального, мкмоль/л						
	1,60	0,15	>0,05	110	1,40	0,14
- Білірубіну загального, мкмоль/л						
	23,80	1,1	<0,05	116	20,30	0,14
- SH-груп в крові, мМ/л						
самці	0,48	0,01	>0,05	94	0,51	0,05
самки	0,36	0,04	<0,05	72	0,51	0,04

ВИСНОВКИ

1. Препарат Сульфокарбатіон ПК, з.п. за параметрами гострої токсичності у відповідності до [15] відноситься до III класу небезпечності (помірно небезпечний). Подразнююча дія на шкіру – відсутня, на слизові оболонки – слабка. Не алерген.

2. Кумулятивні властивості за критерієм «загибель тварин» не виражені, на функціональному рівні – виражені слабо.

3. Вплив Сульфокарбатіону ПК, з.п. на організм щурів за субхронічної дії обмежується незначним зменшенням приросту маси тіла та порушенням показників (збільшення відносної маси печінки, підвищення активності лужної фосфатази та вмісту загального білірубіну в

сироватці крові), що свідчать про зміни в печінці по типу холестази.

4. Токсикологічна характеристика комбінованого препарату Сульфокарбатіону ПК, з.п. у порівнянні з діючими речовинами – сульфокарбатіоном-К і карбендазімом свідчить про відсутність комбінованої дії по типу потенціювання.

5. Таким чином, ґрунтуючись на токсикологічних властивостях Сульфокарбатіону ПК, з.п. та беручи до уваги те, що на основі його діючих речовин – сульфокарбатіону-К та карбендазіму зареєстрований ряд препаратів, вважаємо можливим використання Сульфокарбатіону ПК, з.п. у сільському господарстві України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева О.Г., Петкевич А.И. К методике определения аллергенных свойств химических веществ // Гигиена и санитария. – 1973. - №3. – С.64-67.

2. Алексеева О.Г., Дугева Л.Ф. Аллергия к промышленным соединениям. – М.: Медицина, 1978. – С.235-240.

3. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте: Метод. руководство. – Киев: 1989 – 184с.
4. ГОСТ 2874-82. Вода питьевая. Гигиенические требования и контроль за качеством. – М.: Издательство стандартов, 1993. – 8с.
5. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
6. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. – Киев.: Здоровье, 1981. – 174 с.
7. Каган Ю.С., Штабский Б.М. Проблема изучения и оценки комбинированного действия ксенобиотиков // Токсикологический вестник. – 1996. - №5. – С.2-9.
8. Кожно-раздражающее, сенсибилизирующее и кожно-резорбтивное действие веществ // Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. – С. 188-198.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976 – С.114-158.
10. Комбинированное действие синтетических пиретроидов и фосфорорганических соединений / Каган Ю.С., Леоненко О.Б., Сасинович Л.М. и др. // Токсикологический вестник. – 1993. - №3. – С.15-16.
11. Коршун М.М. До питання про комбіновану дію на організм теплокровних тварин пріоритетних політантів ґрунту // Гігієна населених місць. – 2003. – С.119-128.
12. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 175 с.
13. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно-допустимой концентрации избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М.: 1980. – 18с.
14. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. – К.: 1998. – 209с.
15. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН8.8.1.002-98 // Важливі офіційні матеріали з санітарних і протиепідеміологічних питань. – Київ, 2000, - Т.9, ч.1. – С.249-266.
16. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс метод определения эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология 1978. – Вып.4. – С.497-512.
17. Токсиколого-гигиеническая характеристика нового отечественного фунгицида Сульфокарбатиона-К / Сасинович Л.М., Шкарапута Л.М., Рязанова Р.Ф. и др. // Современные проблемы токсикологии. – 2002 - №2. – С.15-16.
18. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно-допустимых концентраций промышленных химических алергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: Методические указания 1.1.578-96. – М., 1997. – 31с.
19. Bodansky V. Serum phasphohexose isomerase // Biol. Chem. – 1953.-Vol. 202. – P.829.
20. Carbendazim. Environmental Health Criteria 149, JPCS/ World Health Organization. – Geneva: 1993.
21. Draize J.H., Woodward G., Calvery H.O. // J.Pharmacol. Exp. Then. – Vol. 82. – P. 377-390.
22. Elman J. Tissue sulphhydryl groups // Arch. Biophys. – 1995.- Vol. 82. – P.70-71.
23. Hestrein S. The reaction of acetylcholine and ether carboxylic acid derivatives with hydroxylamine and its analytical application // J.Biol.Chem. – 1949. – P.180-186.
24. Magnusson B., Kligman A.M. The Gwinea Pig Maximization Test // J. Investigative Dermatology. – 1968.-Vol.52, Issue 3. – P.268-277.
25. Nash T. The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hantsech reaction // Biochem. J. – 1953. – Vol. 55, N 3. – P.416-421.
26. OECD Principles of Good Laboratory Practice” concerning Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals dated 26 November. – 1997. – 186p.
27. Patrick E., H.Maibach. Dermatotoxicology in Principles and Method of Toxicology. – Edited by A.W.Hayes – 3rd edition. – New York. USA: Raven Press, Ltd New York, 1994. – P.767-803.
28. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamicoxal-acetic and glutamic-piruvic transminases// Amer. J. Clin. Pathol. – 1957. – Vol.28.-P.56.

