

Л.А. Рудая, П.Г. Жминько, д.б.н.

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕРБИЦИДА КАЛИЕВОЙ СОЛИ ХЛОРСУЛЬФУРОНА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

ГП "Институт экогигиены и токсикологии им.Л.И.Медведя", г.Киев

В настоящее время в системе защиты растений широко используются гербициды, принадлежащие к различным химическим группам веществ, что дает возможность значительно улучшить агротехнические мероприятия по выращиванию сельскохозяйственных культур, повысить урожайность и качество растительной продукции. Одним из перспективных химических классов гербицидов, используемых для борьбы с сорняками, являются гербициды, относящиеся к классу сульфонилмочевины (СМ). Благодаря широкому спектру их гербицидного действия, высокой биологической активности и низким нормам применения ассортимент препаратов на основе СМ с каждым годом расширяется [1,2].

Калиевая соль хлорсульфурона — К-соль 2-хлор-[(N-4-метоксиг-6 метил-1,3,5-триазин-2-ил) аминкарбонил] бензолсульфамида (К-соль ХС), 92 %, синтезирована в Научно-исследовательском институте химических средств защиты растений (НИИХСЗР, г. Москва, РФ) является действующим веществом препарата Ленокс, рекомендованного в качестве гербицида на посевах льна [3].

Поскольку токсические свойства данного вещества недостаточно изучены, то задачей настоящей работы было определение степени опасности К-соль ХС при однократном пероральном воздействии на организм теплокровных животных и изучение его влияния на функциональное состояние ряда систем ор-

ганизма белых крыс.

Материалы и методы

Острая пероральная токсичность К-соли ХС изучена на 3-х видах животных — белых беспородных крысах самцах и самках массой тела 180-190 г, мышках самцах и самках массой тела 20-22 г, кроликах самцах породы Шиншилла массой тела 2,10 — 2,30 кг. На протяжении всего эксперимента животных содержали на стандартном пищевом рационе в условиях вивария. Исследования проводили в соответствии с принципами биоэтики и требованиями гуманного отношения к животным.

К-соль ХС животным вводили внутрижелудочно натошак с помощью зонда в виде равномерной эмульсии с ОП-7 в диапазоне доз от 1000 до 7000 мг/кг. Показателями токсичности служили: поведение животных, их внешний вид, время возникновения и характер интоксикации, сроки гибели животных [4]. Величины среднелетальных доз (ЛД₅₀) рассчитывали с помощью метода наименьших квадратов для пробит анализа кривых летальности по В.Б.Прозоровскому [5]. Установление степени опасности К-соли ХС при пероральном поступлении в организм теплокровных животных проводили общепринятыми методами в токсикологии [6, 7].

Изучение характера токсического действия К-соли ХС при однократном пероральном воздействии на организм проводили на белых крысах самцах массой тела 150-200 г. Вещество вводили внутрижелудочно в виде равномерной водной

эмульсии с ОП-7 в дозе, соответствующей 1/2 ЛД₅₀ (2790 мг/кг). Через 1, 3, 5, 10 и 15 суток изучали интегральные, физиологические и биохимические показатели состояния организма животных. Ежедневно наблюдали за поведением животных, проявлением клинических симптомов интоксикации и временем их проявления.

Функциональное состояние нервной системы животных оценивали по двигательной активности, ориентировочной реакции и норковому рефлексу [8 — 9].

О влиянии на периферическую кровь судили по общему количеству лейкоцитов, эритроцитов, содержанию гемоглобина. Количество эритроцитов и лейкоцитов подсчитывали с помощью электронного автоматического счетчика "Целлоскоп-134" (Швеция); содержание гемоглобина в крови определяли унифицированным гемиглобинцианидным методом [10]. Состояние свертывающей и антисвертывающей системы крови оценивали по таким показателям: начало и окончание времени свертываемости, величина гематокрита, плотность сгустка крови, которые определяли с помощью прибора "Коагулограф" [11].

Функциональное состояние печени оценивали по активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови [12, 13]. Содержание в сыворотке крови общего холестерина, как одного из критериев липидного обмена, изучали с помощью унифицированного метода S.Пса [12].

Поскольку производные СМ оказывают преимущественно гипогликемизирующее действие [14], то о состоянии углеводного обмена судили по содержанию глюкозы в крови и моче, которую определяли О-толуидиновым методом [15], и инсулина в сыворотке крови, который определяли методом радио-конкурентного анализа [16].

Известно, что метаболизм большинства липофильных ксенобиотиков протекает при участии монооксигеназной гидроксилирующей системы (МОГС) печени. Определение активности МОГС может быть использовано как для оценки детоксикационной функции печени, так и выяснения роли этой системы в ме-

таболизме веществ, их токсичности, адаптационных процессах [17]. Состояние МОГС определяли по активности N — деметилирования амидопирин в надосадочной постмитохондриальной фракции печени по количеству образовавшегося формальдегида (ФА) [18].

При влиянии многих ксенобиотиков может изменяться перекисное окисление липидов (ПОЛ), что ведет к накоплению токсичных продуктов, в частности, малонового диальдегида (МДА). Продукты ПОЛ могут инициировать свободнорадикальные процессы, в результате чего накапливается вредная для организма перекись водорода, разложение которой катализирует фермент каталаза. В связи с этим, активность липидперекисления в митохондриальной фракции печени оценивали по содержанию МДА [19], состояние окислительно-восстановительных процессов — по изменению активности каталазы крови [20], а также по содержанию никотинамидных коферментов: окисленному и восстановленному никотинамидадениндинуклеотиду (НАД и НАДН соответственно) в ткани печени [21].

Для оценки функционального состояния почек изучали основные показатели: диурез при водной нагрузке, относительную плотность мочи рефрактометрическим методом, pH мочи, содержание мочевины в моче и сыворотке крови, а также содержание общего белка в моче [22].

О состоянии физико-химического гомеостаза организма крыс судили по кислотно-щелочному равновесию крови и электролитному обмену. Для этого на приборе "Микро-Аструп" фирмы "Радиометр" (Дания) определяли в крови парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$), величину pH крови; по номограмме Зиггард-Андрсена-Энгеля рассчитывали количество истинного (AB) и стандартного (SB) гидрокарбоната, содержание буферных оснований (BB) и смещение буферных оснований (BE- избыток, BD — дефицит), общее содержание CO_2 (TCO_2) [23].

Минеральный обмен в организме крыс изучали по содержанию электролитов (Na, Cl, K) в сыворотке крови и моче. Содержание электролитов (K и Na) в сыворотке крови и суточной моче определяли методом пламенной фотометрии по ин-

тенсивности свечения соответствующего участка спектра [13]. Концентрацию хлоридов в крови и моче определяли меркуриметрическим методом с индикатором дифенилкарбазоном [15].

Поскольку производные мочевины обладают антитиреоидным действием [24], то влияние К-соли ХС на функциональную активность щитовидной железы изучали по содержанию гормонов тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови, определяемых методом радио-конкурентного анализа [25, 26]. Радиоактивные метки просчитывали на стационарном сцинтиляционном счетчике "Тамма-1".

Известно, что под влиянием любого неблагоприятного воздействия может нарушаться гомеостаз, в регуляции которого принимают непосредственное участие стероидные гормоны коры надпочечников [27]. В связи с этим, функциональное состояние коры надпочечников оценивали по содержанию кортизола в сыворотке крови крыс, определяемого методом радиоиммунологического анализа [28].

Результаты исследований подвергали статистической обработке на микро-ЭВМ [29]. Определяли среднюю арифметическую (X), критерий Стьюдента (t) и вероятность полученных данных (P).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что при пероральном однократном введении К-соли ХС величина LD_{50} для крыс самцов составила 5580 ± 1002 мг/кг, самок — 5500 ± 729 мг/кг; LD_{50} для мышей самцов — 2050 ± 367 мг/кг, самок — 2460 ± 312 мг/кг; LD_{50} для кроликов самцов — 3900 ± 451 мг/кг. Симптомы острого отравления у изученных видов животных были идентичны, проявлялись сразу после введения вещества и характеризовались вначале возбуждением животных, увеличением их двигательной активности, а затем (через 20-30 минут после воздействия) — гиподинамией, затрудненным дыханием, нарушением координации движения. Гибель животных наблюдалась в течение 3-х суток. Наиболее чувствительным видом животных к действию К-соли ХС являются мыши (самцы). Вариабельность видовой и половой чувствительности к действию К-соли ХС не выражена. Коэффициент видовой чувстви-

тельности (КВЧ) — 2,72; коэффициент половой чувствительности (КПЧ) — 1,2. В соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности (ДСанПиН 8.8.1.002-98), К-соль ХС по параметрам острой пероральной токсичности относится к малоопасным веществам (4 класс опасности).

При однократном пероральном воздействии К-соли ХС на организм крыс самцов в дозе 2790 мг/кг гибели животных не наблюдалось, клинические симптомы интоксикации проявлялись сразу после введения и характеризовались гиподинамией и затрудненным дыханием.

Исследование влияния К-соли ХС на функциональное состояние центральной нервной системы показало, что данное вещество только через сутки после воздействия вызывало достоверное снижение ориентировочной реакции (количество пересеченных квадратов в мин составило в контроле — $6,70 \pm 0,60$, в опыте — $3,20 \pm 0,12$; $P < 0,05$), норкового рефлекса (количество заглядываний в норки в контроле — $2,26 \pm 0,20$, в опыте — $1,63 \pm 0,19$; $P < 0,05$) и двигательной активности (количество импульсов в мин в контроле — $8,05 \pm 0,80$, в опыте — $3,20 \pm 0,30$; $P < 0,05$). Степень снижения указанных показателей составила 53, 31 и 60 % соответственно. В последующие сроки исследований изученные показатели у подопытных крыс были на уровне контроля. Полученные данные свидетельствуют о том, что К-соль ХС слабо угнетает центральную нервную систему животных.

Влияние К-соли ХС на систему крови (табл. 1) отмечалось на 1 сутки исследований и характеризовалось увеличением количества эритроцитов (на 39 %) и содержания гемоглобина (на 22,7 %), что может быть связано со сгущением крови. На 10 сутки исследований отмечалось достоверное снижение количества лейкоцитов (на 46 %), однако величина данного показателя не выходила за пределы физиологических колебаний. К-соль ХС оказывала влияние на свертывающуюся систему крови, что проявлялось удлинением времени начала свертываемости (на 30 %), снижением плотности образовавшегося сгустка крови (на 50 %) в первые сутки и уменьшением времени свертываемости крови (на 30,71 %) на 10 сутки исследований (табл. 1).

Таблица 1

Состав периферической крови и показатели свертывающей системы крови белых крыс при однократном пероральном воздействии К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг, ($M \pm m$)

Сроки исследований, сутки	Группы животных (n=6)	Показатели							
		Эритроциты, $10^9 / \text{л}^{12}$	Лейкоциты, $10^9 / \text{л}^9$	Гемоглобин, ммоль/л	Начало свертываемости, T_1 , с	Окончание свертываемости, T_2 , с	Начало ретракции сгустка, T , с	Гематокрит, A_{max} (y.e.)	Плотность сгустка, A_{mix} (y.e.)
1	Контроль	$7,39 \pm 0,67$	$12,96 \pm 0,53$	$8,19 \pm 0,41$	$63,00 \pm 4,19$	$243,00 \pm 17,39$	$321,33 \pm 31,30$	$43,22 \pm 1,07$	$0,044 \pm 0,008$
	Опыт	$10,29 \pm 0,78^*$	$13,30 \pm 0,57$	$10,05 \pm 0,52^*$	$82,33 \pm 2,55^*$	$281,57 \pm 23,57$	$373,50 \pm 23,28$	$51,70 \pm 2,19^*$	$0,022 \pm 0,002^*$
3	Контроль	$7,63 \pm 0,74$	$13,12 \pm 0,80$	$7,51 \pm 0,43$	$76,25 \pm 5,60$	$313,50 \pm 37,88$	$385,00 \pm 36,94$	$47,06 \pm 4,38$	$0,050 \pm 0,015$
	Опыт	$8,05 \pm 0,52$	$13,46 \pm 0,51$	$8,15 \pm 0,13$	$87,00 \pm 8,73$	$280,00 \pm 21,53$	$392,00 \pm 31,11$	$46,12 \pm 3,07$	$0,040 \pm 0,009$
5	Контроль	$7,28 \pm 0,42$	$11,96 \pm 0,88$	$7,63 \pm 0,35$	$91,50 \pm 9,66$	$284,00 \pm 26,59$	$546,50 \pm 59,34$	$45,92 \pm 3,58$	$0,045 \pm 0,018$
	Опыт	$8,11 \pm 0,63$	$9,76 \pm 0,83$	$7,84 \pm 0,70$	$103,14 \pm 10,10$	$279,57 \pm 16,28$	$494,50 \pm 26,21$	$44,61 \pm 2,45$	$0,044 \pm 0,008$
10	Контроль	$7,10 \pm 0,35$	$11,24 \pm 1,10$	$8,75 \pm 0,19$	$73,33 \pm 3,33$	$280,00 \pm 40,00$	$573,33 \pm 58,39$	$47,43 \pm 1,84$	$0,030 \pm 0,001$
	Опыт	$7,10 \pm 0,23$	$5,51 \pm 0,56^*$	$9,06 \pm 0,27$	$78,00 \pm 7,07$	$194,00 \pm 17,99^*$	$746,00 \pm 75,83$	$53,94 \pm 4,01$	$0,028 \pm 0,002$
15	Контроль	$8,70 \pm 0,15$	$5,70 \pm 0,80$	$8,19 \pm 0,31$	$73,60 \pm 5,06$	$312,00 \pm 32,19$	$458,83 \pm 41,58$	$48,05 \pm 3,51$	$0,030 \pm 0,006$
	Опыт	$8,90 \pm 0,10$	$5,60 \pm 0,54$	$8,36 \pm 0,31$	$77,28 \pm 6,52$	$316,83 \pm 22,01$	$474,33 \pm 46,58$	$44,28 \pm 0,81$	$0,025 \pm 0,005$

Примечание: * — $P < 0,05$

Как видно из табл. 2, при воздействии К-соли ХС на 1 сутки опыта отмечалось достоверное увеличение активности АЛТ на 29,4 %, содержания мочевины в сыворотке крови на 362 %. На 3-и и 5 сутки выявлено достоверное увеличение содержания холестерина в сыворотке крови на 115 % и 158 % соответственно. Активность АСТ и ЩФ в сыворотке крови находились на уровне конт-

рольных величин. С 1 по 5 сутки эксперимента наблюдалось достоверное повышение интенсивности процессов N-деметилирования амидопирин максимален на 3 сутки исследований на 266 % и интенсивности ПОЛ в постмитохондриальной фракции печени — на 74 % (рис.1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что К-соль ХС оказы-

вает гепатотоксическое действие, что может проявляться повышением проницаемости мембран гепатоцитов, изменением липидного обмена, индукцией МОГС и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов.

Повышение окисления липидов сопровождалось достоверным повышением активности каталазы крови (на 3 сутки исследований — на 30 %), что свидетельствует об утилизации вредных окисленных продуктов. Однако при воздействии К-соли ХС отмечалось незначительное нарушение окислительно-восстановительных процессов в организме крыс, на что указывает снижение содержания восстановленного никотинамидного кофермента (НАДН) в ткани печени на 5 сутки эксперимента — на 23,5 % (табл. 2).

При однократном воздействии К-соли ХС выявлены изменения некоторых показателей мочи. Так, через 1 сутки исследований отмечалось снижение диуреза (в контроле $5,90 \pm 0,60$ мл, в опыте — $3,30 \pm$

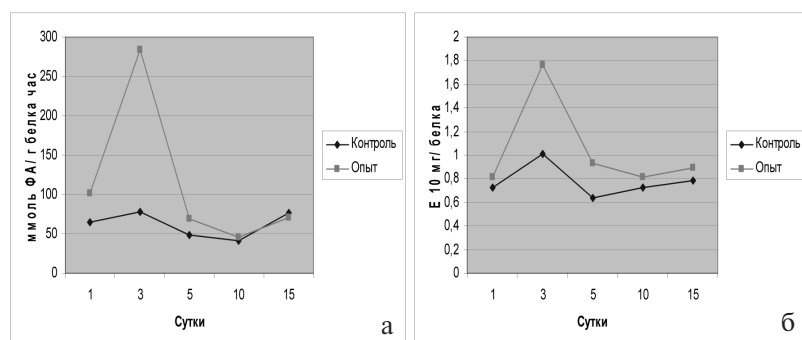


Рис. 1. Активность N-деметилирования амидопирин (а) и интенсивность перекисного окисления липидов (б) в митохондриальной фракции печени белых крыс при однократном пероральном воздействии К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг

Показатели, характеризующие функциональное состояние печени и окислительно-восстановительные процессы в организме белых крыс при однократном пероральном воздействии К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг ($M \pm m$)

Сроки исследования, сутки	Группы животных (n=6)	Показатели							
		АЛТ, ммоль/л	АСТ, ммоль/л	ЩФ, мккат/л	Холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Каталазный индекс	НАД в печени, мкмоль/г	НАДН в печени, мкмоль/г
1	Контроль	1,7 ± 0,10	2,5 ± 0,21	9,30 ± 0,98	2,47 ± 0,42	1,37 ± 0,14	2,01 ± 0,25	515,82 ± 28,14	204,49 ± 4,61
	Опыт	2,2 ± 0,11*	2,4 ± 0,23	11,10 ± 1,18	2,65 ± 0,21	6,33 ± 0,61*	2,04 ± 0,06	475,18 ± 44,10	163,53 ± 15,73
3	Контроль	1,0 ± 0,31	2,3 ± 0,10	8,50 ± 0,86	2,32 ± 0,22	1,96 ± 0,20	2,00 ± 0,20	562,71 ± 70,60	228,90 ± 24,25
	Опыт	1,3 ± 0,10	2,2 ± 0,11	9,50 ± 0,99	5,00 ± 0,35*	1,48 ± 0,10	2,61 ± 0,15 *	528,32 ± 23,93	189,30 ± 16,35
5	Контроль	1,4 ± 0,12	2,1 ± 0,22	8,10 ± 0,70	2,50 ± 0,40	2,49 ± 0,24	1,37 ± 0,13	572,08 ± 74,34	260,78 ± 14,27
	Опыт	1,5 ± 0,21	2,0 ± 0,21	8,50 ± 0,71	6,45 ± 0,22*	2,42 ± 0,11	1,67 ± 0,08	508,32 ± 18,32	202,14 ± 9,69 *
10	Контроль	1,9 ± 0,14	2,1 ± 0,20	8,50 ± 0,88	2,49 ± 0,12	2,67 ± 0,26	3,11 ± 0,38	512,69 ± 38,03	236,02 ± 3,82
	Опыт	1,7 ± 0,20	2,0 ± 0,23	9,00 ± 0,80	2,71 ± 0,32	2,62 ± 0,14	2,74 ± 0,25	509,56 ± 21,48	230,00 ± 8,22
15	Контроль	1,3 ± 0,31	2,9 ± 0,11	8,73 ± 0,90	2,67 ± 0,52	1,97 ± 0,17	1,73 ± 0,06	534,57 ± 27,03	253,20 ± 11,80
	Опыт	1,9 ± 0,22	2,9 ± 0,20	8,20 ± 0,87	2,55 ± 0,43	2,97 ± 0,25	1,80 ± 0,05	536,92 ± 11,72	242,92 ± 10,46

Примечание: * — $P < 0,05$

0,35 мл, $P < 0,05$), увеличение плотности мочи (в контроле $1,017 \pm 0,002$ усл. ед, в опыте — $1,037 \pm 0,001$ усл. ед., $P < 0,05$) на 44,1 % и 1,9 % соответственно, что свидетельствует о нарушении выделительной функции почек. Через 2 суток исследований наблюдалось только увеличение плотности мочи (в контроле $1,010 \pm 0,001$ усл. ед, в опыте — $1,017 \pm 0,001$ усл. ед., $P < 0,05$) на 1,0 %, однако эти изменения не выходили за рамки физиологических колебаний. Содержание белка и мочевины в моче, pH мочи у подопытных животных было на уровне контроля во все сроки исследований.

При однократном пероральном воздействии К-соли ХС показатели кислотно-щелочного равновесия крови достоверно изменялись только через 1 сутки исследований: наблюдалось снижение pH (в контроле — $7,38 \pm 0,019$, в опыте — $7,35 \pm 0,010$, $P < 0,05$), pCO_2 — на 37,16 %, BV — на 10,41 %, SB — на 24,31 %, TCO_2 —

на 37,94 %, AB — на 38,04 %, BD — в 2,9 раза (таб.3).

При этом, в сыворотке крови (табл. 4) на 3 сутки исследований отмечалось достоверное увеличение содержания Na (на 6 %), на 5 сутки исследований — содержание хлоридов (на 22 %). Содержание K практически не менялось. В моче крыс повышалось содержание Na на 1, 3 и 5 сутки исследований на 48,97 %, 115,38 % и 102,63 % и K — на 1 и 5 сутки на 22,45 % и 156,5 % соответственно. Содержание хлоридов практически не менялось.

Сдвиги кислотно-щелочного равновесия крови в сторону компенсаторного ацидоза в сочетании с изменениями электролитов в сыворотке крови и моче могут свидетельствовать о нарушении в организме белых крыс физико-химического гомеостаза.

Как видно на рис.2, при однократном пероральном воздействии К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг отмеча-

лось увеличение содержания глюкозы в крови с максимальным эффектом на 10 сутки (на 66 %). Достоверное повышение уровня глюкозы в моче наблюдалось на 3 сутки опыта на 50 % (рис.2). При этом на 1 и 3 сутки исследований выявлено достоверное повышение содержания инсулина в крови на 67,25 % и 72,56 % соответственно (табл. 4). В дальнейшем изменений уровня инсулина в крови крыс не отмечалось. Это свидетельствует о том, что К-соль ХС оказывает влияние на углеводный обмен, повышая уровень глюкозы и содержание гормона ее превращения — инсулина.

При воздействии К-соли ХС наиболее характерным является стойкое изменение гормонов щитовидной железы, что может привести к нарушению ее функций (табл. 5). Изменение баланса гормонов щитовидной железы отмечалось в течение 10 суток исследований с наибольшим эффектом на 3 и 5 сутки. В

Таблица 3

**Показатели кислотно-щелочного равновесия крови белых крыс при однократном внутрижелудочном
воздействии К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг, ($M \pm m$)**

Сроки исследования, сутки	Группы животных (n=6)	pH	pCO ₂ мм.рт.ст	+BE/- ВД ммоль/л	ВВ ммоль/л	SB ммоль/л	TCO ₂ ммоль/л	AB ммоль/л
1	Контроль	7,38 ± 0,019	44,00 ± 3,3	+2,29 ± 0,5	48,04 ± 1,2	25,50 ± 0,8	26,91 ± 1,7	25,42 ± 1,5
	Опыт	7,35 ± 0,016*	27,65 ± 1,5*	-6,54 ± 0,8*	43,04 ± 1,5*	19,30 ± 0,5*	16,70 ± 0,7*	15,75 ± 0,6*
3	Контроль	7,39 ± 0,013	49,20 ± 3,9	+1,90 ± 0,7	47,67 ± 1,3	26,74 ± 1,4	28,18 ± 1,0	26,54 ± 1,1
	Опыт	7,37 ± 0,014	42,96 ± 1,8	+1,89 ± 0,4	47,00 ± 0,4	24,50 ± 0,6	25,97 ± 0,6	24,80 ± 0,4
5	Контроль	7,38 ± 0,019	45,20 ± 3,1	+2,10 ± 0,6	47,90 ± 1,1	25,58 ± 0,8	27,80 ± 0,8	26,35 ± 0,8
	Опыт	7,37 ± 0,013	43,58 ± 1,8	+1,68 ± 0,3	45,90 ± 1,4	25,00 ± 0,4	25,98 ± 2,2	24,58 ± 2,1
10	Контроль	7,40 ± 0,020	41,37 ± 0,9	+3,45 ± 0,4	50,35 ± 0,8	26,89 ± 0,8	28,99 ± 1,0	27,18 ± 0,6
	Опыт	7,40 ± 0,024	40,66 ± 2,1	+3,12 ± 0,5	51,90 ± 1,1	27,60 ± 0,1	28,50 ± 1,9	27,36 ± 1,9
15	Контроль	7,44 ± 0,024	41,40 ± 1,0	+3,00 ± 0,5	50,40 ± 0,8	27,10 ± 0,7	29,10 ± 0,9	27,00 ± 1,0
	Опыт	7,43 ± 0,016	45,32 ± 1,7	+2,85 ± 0,8	51,66 ± 1,4	28,48 ± 1,1	30,60 ± 2,1	27,45 ± 2,5

Примечание: * — $P < 0,05$

Таблица 4

**Содержание электролитов в организме белых крыс при однократном пероральном воздействии
К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг, ($M \pm m$)**

Сроки исследования, сутки	Группы животных (n=6)	Содержание электролитов					
		в сыворотке крови, ммоль/л			в моче, г		
		Na	K	Cl	Na	K	Cl
1	Контроль	115,10 ± 1,20	5,00 ± 0,50	89,00 ± 2,50	4,90 ± 0,50	4,90 ± 0,20	43,60 ± 2,30
	Опыт	115,60 ± 2,10	4,20 ± 0,10	93,00 ± 1,60	7,30 ± 0,10 *	6,00 ± 0,10 *	45,00 ± 3,10
3	Контроль	164,40 ± 1,40	3,90 ± 0,10	90,20 ± 4,00	3,90 ± 0,50	3,10 ± 0,50	46,30 ± 3,00
	Опыт	173,90 ± 1,50 *	3,60 ± 0,20	82,00 ± 1,50	8,40 ± 0,40 *	2,30 ± 0,60	49,30 ± 2,50
5	Контроль	126,40 ± 5,90	3,60 ± 0,30	85,00 ± 1,50	3,80 ± 0,40	2,30 ± 0,20	45,30 ± 2,40
	Опыт	118,20 ± 2,10	3,30 ± 0,10	104,00 ± 1,70 *	7,70 ± 0,60 *	5,90 ± 0,40 *	44,50 ± 1,50
10	Контроль	152,20 ± 3,20	4,90 ± 0,60	94,50 ± 3,10	2,80 ± 0,10	2,40 ± 0,60	59,20 ± 3,50
	Опыт	149,40 ± 0,90	4,40 ± 0,10	99,60 ± 1,80	2,17 ± 0,50	2,70 ± 0,20	60,00 ± 5,00
15	Контроль	117,00 ± 1,60	3,10 ± 0,20	93,50 ± 3,80	3,20 ± 0,60	2,80 ± 0,20	53,60 ± 4,30
	Опыт	116,10 ± 1,00	3,10 ± 0,10	95,50 ± 1,90	3,80 ± 0,90	2,60 ± 0,20	50,10 ± 4,50

Примечание: * — $P < 0,05$

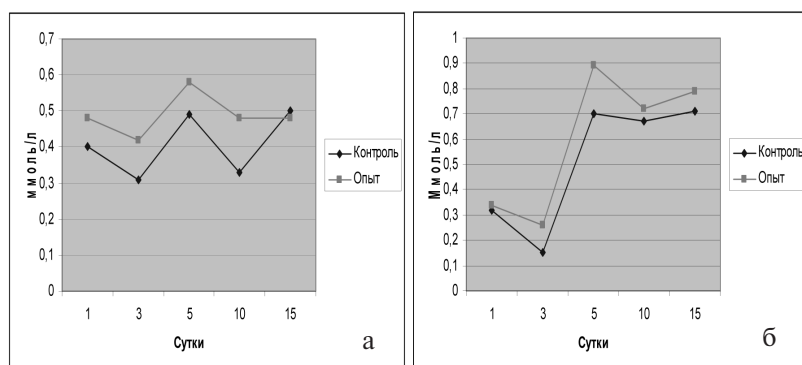


Рис. 2. Содержание глюкозы в сыворотке крови (а) и моче (б) белых крыс при однократном пероральном воздействии К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг

эти сроки исследований повышение уровня тироксина в сыворотки крови составляло 52,24 % и 34,05 %, снижение уровня трийодтиронина — 75,65 % и 65,83 % соответственно.

Изменение уровня кортизола было разнонаправленное и наблюдалось вначале исследований: через сутки снижалось содержания кортизола в крови на 20 %, 3 суток — повышение на 27 %, что может быть связано с реакцией надпочечников на стресс химического генеза (табл. 5).

Таким образом, К-соль ХС по параметрам острой пероральной токсичности относится к малоопасным веществам, видовая и половая чувствительность не выражена.

На основании полученных данных о токсикодинамике К-соль ХС при остром пероральном воздействии на организм крыс можно предположить, что в механизме острого токсического воздействия данного вещества важную роль играет развитие гипоксии, вследствие активации перекисного окисления ли-

пидов, снижения уровня дыхательных коферментов, смещения кислотно-щелочного равновесия крови в сторону компенсаторного ацидоза.

К-соль ХС оказывает гепатотоксическое действие, что может проявляться повышением проницаемости мембран гепатоцитов, изменением липидного обмена, индукцией МОГС и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов.

Как и для других представителей сульфонилмочевины, для К-соли ХС характерным является нарушение углеводного обмена и функций щитовидной железы. Эти эффекты могут быть признаны как специфические.

Опосредованным воздействием К-соли ХС может быть нарушение свертывающей и антисвертывающей системы крови, угнетение поведенческих реакций, что может быть связано с гипоксией, а также активация адреналовой системы, что обусловлено включением компенсаторных механизмов, направленных на повышение устойчивости тканей к гипоксии.

Таблица 5

Содержание гормонов в сыворотке крови белых крыс при однократном пероральном воздействии К-соли ХС в дозе 2790 мг/кг, ($M \pm m$)

Сроки исследований, сутки	Группы животных (n=6)	Показатели			
		Тироксин, нмоль/л	Трийодтиронин, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Инсулин, пмоль/л
1	Контроль	53,30 ± 2,60	1,18 ± 0,05	139,00 ± 4,70	143,20 ± 14,90
	Опыт	42,30 ± 2,70 *	1,67 ± 0,09*	110,00 ± 8,00*	239,50 ± 27,80*
3	Контроль	55,70 ± 4,40	1,15 ± 0,10	142,00 ± 3,90	174,90 ± 32,10
	Опыт	26,60 ± 3,20 *	2,02 ± 0,20*	176,00 ± 10,00*	301,80 ± 26,50 *
5	Контроль	60,80 ± 6,00	1,20 ± 0,06	140,00 ± 3,50	158,90 ± 28,50
	Опыт	40,10 ± 3,60 *	1,99 ± 0,20*	125,00 ± 11,00	122,30 ± 10,00
10	Контроль	51,30 ± 2,90	1,10 ± 0,10	137,40 ± 4,70	166,70 ± 42,40
	Опыт	44,60 ± 2,90 *	1,46 ± 0,18*	135,00 ± 9,00	169,90 ± 43,40
15	Контроль	54,90 ± 4,50	1,33 ± 0,15	138,00 ± 5,20	161,30 ± 20,20
	Опыт	50,40 ± 3,10	1,40 ± 0,21	143,00 ± 7,00	160,20 ± 13,20

Примечание: * — $P < 0,05$

1. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні : каталог / [упоряд. С.Є. Пренцев, Д.В.Іванов, Н.В. Любач та ін.]. — К: Юнівест Маркетинг, 2008 — 448 с.
2. Ларина Г.Е. Экологические аспекты сельскохозяйственного применения сульфонилмочевинных гербицидов / Г.Е. Ларина, Ю.Я. Спиридонов, В.Г. Шестаков // Агрохимия. — 2002. — №1. — С.53 — 67.
3. Поддымкина Л.М. Фитотоксичность почвы и персистентность гербицида Ленок после его применения в посевах льна / Л.М. Поддымкина, А.В.Захаренко [и др.] // Плодородие. — 2003. — № 4 (13). — С.35 — 37.
4. Сидоров К.К. Введение веществ в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введения ядов лабораторным животным / К.К. Сидоров — М.: Наука, 1976. — 87 с. — (Методы определения токсичности и опасности химических веществ).
5. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов пробит анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. — 1963. — №1. — С.115 — 120.
6. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — К.: ВНИИГИНТОКС, 1988. — 203 с.
7. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПіН 8.8.1.002 -98. — К.: МОЗ України, 1998. — 20 с.
8. Раевский К.С. Многоканальная установка для регистрации двигательной активности лабораторных животных (крыс, мышей)./ К.С. Раевский К.С., В.А. Тимофеев // Бюллетень эксп.мед. — 1965. — № 6. — С.114-116.
9. Балынина Е.С. К вопросу применения поведенческих реакций в токсикологических исследованиях / Е.С.Балынина, Л.А. Тимофеевская.// Гигиена и санитария. — 1978. — №7. — С.54 — 58.
10. Руководство по гематологии / [ред.А.И.Воробьева]. — М.: Медицина, 1985. — т.1-2 — 448 с.
11. Ватмахер У.А. Коагулограф — новый портативный прибор для исследования системы свертывания крови /У.А. Ватмахер., И.А.Толстомятова., Т.И. Пьянкова // Лабораторное дело. — 1969. — № 8.. — С.496 — 499.
12. Справочник по клинической химии [сост. В.Г. Колб, В.С. Камышников]. — Минск : Беларусь, 1982. — 366 с.
13. Методы исследований в профпатологии (биохимические) / [ред. О.А.Архипова]. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей) / М.Д. Машковский — Харьков: Торсинг, 1997. — Т. 2. — С. 20-25.
- 15.Ронин В.С. Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований / В.С.Ронин, Г.М.Старобинец, Н.Л. Утевский. — М.: Медицина, 1977. — 334 с.
16. Набор реактивов для радиоконкурентного определения инсулина в сыворотке крови. — Минск: Полымя, 1988. — 4 с.
17. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. / А.И. Арчаков — М.: Наука, 1975. — 325 с.
18. Методические рекомендации по определению активности оксидаз смешанной функции в ткани печени и легких при воздействии химических веществ. — М.: Медицина, 1980. — 17 с.
19. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили / [ред. В.Н.Ореховича] — М.: Медицина, 1977. — 144 с.
20. Биохимические методы исследования / [ред. Пушкина Н.Н.]. — М.: Медгиз, 1963. — 195 — 197 с.
21. Биохимические методы в токсикологическом эксперименте и клинике : методическое руководство. — К.: ВНИИГИНТОКС, 1985. — С.20—23.
22. Лабораторные методы исследования в клинике / [ред. В.В.Меньшиков.] — М: Медицина, 1987. — 368 с.
23. Siggard-Andersen O. Blood acid-base alignment nomogram.Scand / O.Siggard-Andersen. // J.Clin.Lab.Invest. — 1963. — 211 p.
24. Каган Ю.С. Гербициды-производные мочевины./ Ю.С. Каган., М.Ю. Климова. — М.: ЦМПГКНТ, 1988. — 55 с.
25. Набор реактивов для радиоконкурентного определения тироксина в сыворотке крови. — Минск.: Полымя, 1988. — 4 с.
26. Набор реактивов для радиоконкурентного определения трийодтиронина в сыворотке крови. — Минск : Полымя, 1988. — 4 с.
27. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н.Голиков, И.В.Саноцкий, Л.А.Тиунов. — Ленинград : Медицина, 1986. — 280 с.
28. Набор реактивов для радиоконкурентного определения кортизола в сыворотке крови. — Минск : Полымя, 1988. — 3 с.
29. Иванов Ю.И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам / Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк. — М. : Медицина, 1990. — 224 с.

Л.О. Рудая, П.Г.Жмійко

ТОКСИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕРБИЦИДУ КАЛІЕВОЇ СОЛІ ХЛОРСУЛЬФУРОНУ ПРИ ОДНОКРАТНІЙ ПЕРОРАЛЬНІЙ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

Дослідженнями гострої токсичності на білих щурах, мишах та кролях встановлено, що калієва сіль хлорсульфурону (К-сіль ХС) належить до малонебезпечних сполук — 4 клас безпеки згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98.

При одноразовій дії К-солі ХС на організм білих щурів (самців) на рівні 1/2 ЛД₅₀ (2790 мг/кг) встановлені зміни функціонального стану нервової системи, периферичної системи крові, системи оксидаз змішаної функції, перекисного окислення ліпідів; порушення фізико-хімічного гомеостазу, ліпідного, вуглеводного та гормонального обмінів. Зроблено припущення, що в механізмі гострої токсичної дії К-солі ХС важливу роль може відігравати гіпоксія, що розвивається внаслідок порушення окислювально-відновлювальних процесів в організмі щурів.

L.A.Rudaya, P.G. Zhminko

TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF CHLORSULFURON POTASSIUM SALT HERBICIDE THROUGH SINGLE ORAL ADMINISTRATION TO MAMMALIAN

By the acute toxicity on non-breed albino rats, mice, rabbits it has been shown that chlorsulfuron potassium salt (K-salt CHS) is a slight-hazard compound (4 class of hazard according to DSaNPiN 8.8.1.002-98).

The changes of the nerves system function, peripheral blood system, oxidase mixed function, lipid peroxygenation, alteration of physical and chemical homeostasis, carbohydrate, lipid and hormonal metabolism under K-salt CHS single oral administration to male rat at the level 1/2 LD₅₀ have been established.

In our opinion hypoxia is an important factor as a result of damage the redox reaction in the rats organism in the K-salt CHS acute toxicity.