

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ NEW INFORMATION ABOUT THE TOXICITY AND DANGER OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES

© ЕПИШИНА Т.М., 2023

Епишина Т.М

Влияние нового технического продукта из класса хлорацетамидов на параметры острой пероральной токсичности и отдаленные эффекты действия на организм крыс

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Московская область, Российская Федерация

Введение. Способность пестицидов к циркуляции в объектах окружающей среды (вода, воздух, почва) и их наличие в сельскохозяйственной продукции обуславливают возможность их хронического неблагоприятного воздействия на живой организм.

Цель исследования – изучение влияния нового технического продукта класса хлорацетамидов (ТПХ) на отдаленные эффекты действия (эмбриотоксичность и тератогенность) организма крыс, установление уровня недействующих доз и класса опасности.

Материал и методы. В соответствии с поставленной целью в испытательной биологической лаборатории (виварии) ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» были проведены исследования по влиянию нового технического продукта класса хлорацетамидов на параметры острой пероральной токсичности (LD_{50}) на крысах-самцах, эмбриотоксичности и тератогенности на беременных крысах. Классы опасности установлены согласно методическим рекомендациям (МР 1.2.0235–21*). Ранее исследования в данном объеме не проводились.

Результаты. Установлено, что острая пероральная токсичность (LD_{50}) изучаемого соединения находится на уровне > 2000 мг/кг массы тела. По результатам отдаленного эффекта выявлено, что недействующая доза (NOEL) для матери установлена на уровне $1/15 LD_{50}$ и NOEL для плодов $1/5 LD_{50}$ (эмбриотоксичность, тератогенность).

Ограничения исследования связаны с анализом результатов экспериментальных данных по изучению отдаленных эффектов (эмбриотоксичности и тератогенности) пестицида без учета канцерогенного эффекта на организм теплокровных (крысы) в результате воздействия нового технического продукта класса хлорацетамидов.

Заключение. Изученный технический продукт класса хлорацетамидов согласно гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов по степени опасности* по острой пероральной токсичности (LD_{50}) и по отдаленным эффектам действия (эмбриотоксичности и тератогенности), проведенного на грызунах (крысы, самцы и самки), относится к малоопасным соединениям (4-й класс опасности).

Ключевые слова: острая пероральная токсичность; эмбриотоксичность; тератогенность; пестициды; токсичность; технический продукт; крысы; доза; класс опасности

* МР 1.2.0235–21 от 15.03.2021 г. Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности. Методические рекомендации М.: 2021; 13 с.

Соблюдение этических стандартов. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФБУН «ФНЦГ им Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол заседания № 11 от 12.10.2021).

Для цитирования: Епишина Т.М. Влияние нового технического продукта из класса хлорацетамидов на параметры острой пероральной токсичности и отдаленные эффекты действия на организм крыс. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(4): 262–268. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-4-262-268>

Для корреспонденции: Епишина Татьяна Михайловна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Московская область, Российская Федерация. E-mail: epishinatm@fferisman.ru

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 15 февраля 2023 / Принята к печати: 29 июля 2023 / Опубликовано: 30 августа 2023

Epishina T.M.

The effect of a new technical product of the chloroacetamide class on the parameters of acute oral toxicity and long-term effects on the body of rats

FBES «F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of Rosпотребнадзор», 141014, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation

Introduction. The ability of pesticides to circulate in environmental objects (water, air, soil) and their presence in agricultural products cause the possibility of their chronic adverse effects on a living organism.

The aim of the study was to study the effect of a new technical product of the chloroacetamide class (TPH) on the parameters of acute oral toxicity (LD_{50}) and long-term effects of action (embryotoxicity and teratogenicity), the establishment of a hazard class.

Material and methods. In accordance with the set goal in the biological testing laboratory (vivarium) of the FSUE “FNTSG named after F.F. Studies were conducted on the effect of a new technical product of the chloroacetamide class on the parameters of acute oral toxicity (LD_{50}) in male rats, embryotoxicity and teratogenicity in pregnant rats. Hazard classes are established according to the methodological recommendations (MP No. 1.2.0235–21). Previously, studies in this volume have not been conducted.

Results. Results. It was found that the acute oral toxicity (LD_{50}) of the studied compound is at the level of > 2000 mg/kg of body weight. According to the results of the long-term effect, it was revealed that the inactive dose (NOEL) for the mother was set at the level of $1/15 LD_{50}$ and NOEL for $1/5 LD_{50}$ fetuses (embryotoxicity, teratogenicity).

Limitations related to the analysis of the results of experimental data on the study of long-term effects (embryotoxicity and teratogenicity) of the pesticide without taking into account the carcinogenic effect on the body of warm-blooded (rats) as a result of exposure to a new technical product of the chloroacetamide class.

Conclusion. The studied technical product of the chloroacetamide class according to the hygienic classification of pesticides and agrochemicals by the degree of dangerity¹ by acute oral toxicity (LD_{50}) and by the long-term effects of action (embryotoxicity and teratogenicity) carried out on rodents (rats, males and females) refers to low-hazard compounds (hazard class 4).

Keywords: acute oral toxicity; embryotoxicity; teratogenicity; pesticides; toxicity; technical product; rats; dose; hazard class

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of the FBES “F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of Rosпотребнадзор” (minutes of the meeting No. 11 of 12.10.2021).

For citation: Epishina T.M. The effect of a new technical product of the chloroacetamide class on the parameters of acute oral toxicity and long-term effects on the body of rats. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(4): 262-268. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-4-262-268> (In Russian)

For correspondence: Tatyana M. Epishina, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Toxicology and Environmental Hygiene of the F.F. Erisman Federal Scientific Centre of Hygiene, Rospotrebnadzor, 141014, Mytischki, Moscow region, Russian Federation. E-mail: epishinatm@fferisman.ru

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

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: February 15, 2023 / Accepted: July 29, 2023 / Published: August 30, 2023

Введение

Загрязнение окружающей среды и среды обитания в целом может являться причиной нарушения здоровья населения, подвергающегося воздействию ксенобиотиков. При длительном воздействии ксенобиотиков даже в небольших количествах происходит напряжение неспецифического иммунитета и увеличение риска возникновения этиологически обусловленных заболеваний, поэтому химический фактор является основным в социально-гигиеническом мониторинге. Во многих регионах, особенно в крупных городах, отмечается рост заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушений репродуктивных функций у женщин и мужчин, врождённых пороков развития у детей, увеличение нейроэндокринной патологии. Воздействию химических веществ наиболее подвержен детский организм [1–4].

Способность пестицидов к циркуляции в объектах окружающей среды (вода, воздух, почва) и их наличие в сельскохозяйственной продукции обуславливают возможность их хронического неблагоприятного воздействия на живой организм. Немало действующих веществ (д.в.) пестицидов, и прежде всего хлорорганических соединений, обладают способностью к накоплению в биосредах человека: кровь, грудное материнское молоко, волосы. Для решения этих проблем необходимы всесторонние токсикологические исследования, подтверждающие роль и удельный вес влияния данного конкретного вещества или совокупности веществ на уровень гомеостаза, состояние здоровья людей и животных [4–8].

При решении вопроса о возможности регистрации конкретного пестицида должен учитываться, согласно гигиенической классификации, класс опасности действующего вещества (технический продукт) и препаративной формы по материалам санитарно-токсикологических исследований, включая острую, подострую и хроническую токсичность; отдаленные и специфические эффекты действия.

Цель исследования – изучение влияния нового технического продукта класса хлорацетамидов (ТПХ) на отдалённые эффекты действия (эм-

бриотоксичность и тератогенность) организма крыс, установление уровня недействующих доз и класса опасности.

Материал и методы

В соответствии с запланированной целью исследования, в испытательной биологической лаборатории (виварий) ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора были проведены эксперименты по изучению влияния нового технического продукта класса хлорацетамидов (ТПХ) на параметры острой пероральной токсичности (LD_{50}), эмбриотоксического и тератогенного эффектов на организм грызунов (крысы). Ранее исследования в данном объёме не проводились.

Крысы для проведения исследований получены 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 [9, 10]. Исследования проведены по общепринятым методикам [10–14].

Для определения параметров острой пероральной токсичности (LD_{50}) изучаемое соединение вводили крысам-самцам с массой тела 220–230 г (6 особей в группе) в дозах от 1000 до 4000 мг/кг массы тела однократно перорально, утром до потребления пищи. LD_{50} вычисляли методом наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности в модификации В.Б. Прозаровского [15]. Оценка возможного эмбриотоксического и тератогенного эффектов проведена на крысах – самцы и самки с массой тела в начале исследования 230–240 г. Испытаны дозы: 0; 1/45 LD_{50} ; 1/15 LD_{50} и 1/5 LD_{50} (1 контрольная и 3 опытные группы по 15 особей в каждой). Выбор доз для проведения эксперимента обусловлен данными литературы о токсичности соединений класса хлорацетамидов [16–18].

Крыс-самок ссаживали на 2 эстральных периода с интактными крысами-самцами в соотношении самцы:самки 1:2. Соединение вводили еже-

Таблица 1 / Table 1

Динамика изменений массы тела (г) крыс-самок ($n = 15$) во время беременности при многократном пероральном введении технического продукта класса хлорацетамидов, $M \pm m$ **Dynamics of changes in body weight of female rats ($n = 15$) during pregnancy with repeated oral administration of an, a class chloroacetamide derivative (in grams), $M \pm m$**

Группа животных (дозы)	Сроки обследования в неделях			
	Фон	1	2	3
Контроль	236,28 ± 2,74	256,8 ± 5,03	276,60 ± 3,43	309,53 ± 7,21
1/45 ЛД ₅₀	235,18 ± 2,98	252,73 ± 3,96	273,06 ± 4,57	297,21 ± 5,50
1/15 ЛД ₅₀	237,34 ± 3,12	249,20 ± 3,84	275,60 ± 4,62	292,45 ± 4,69
1/5 ЛД ₅₀	234,58 ± 3,04	243,06 ± 3,98*	267,33 ± 5,48	302,69 ± 8,53

Примечание. * статистически достоверные изменения ($p < 0,05$).

дневно, перорально, утром до кормления животных с 5-х по 19-е сутки беременности. Первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках самок. Крысам контрольной группы вводили растительное масло в эквивалентном объеме, которое являлось растворителем ТПХ.

В динамике опыта проводилось наблюдение за состоянием и поведением лабораторных животных, потреблением воды и корма, изменением массы тела.

Для изучения пренатального развития потомства беременных самок подвергали эвтаназии на 20-й день беременности, подсчитывали количество беременных самок (голов), индекс оплодотворения (%), количество желтых тел в яичниках (штук), количество мест резорбций и мест имплантации (штук), определяли число живых и мертвых плодов (голов), вычисляли предимплантационную гибель (по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке) и постимплантационную гибель (по разности между количеством мест имплантации в матке и количеством живых плодов) в %. На основании полученных данных для опытных и контрольных групп животных рассчитывали показатель выживаемости эмбрионов (%). Плоды извлекали из рогов матки, проводили макроскопический осмотр и регистрировали количество плодов в помёте (голов), общую массу плодов в помёте (г), массу (г) и длину плодов (мм), массу (г) и диаметр плацент (мм). Плоды каждого помёта делили на три группы: у одной группы плодов выделяли и взвешивали внутренние органы (тимус, печень, почки, сердце, лёгкие), плоды второй группы фиксировали в жидкости Буэна и использовали на наличие изменений мягких тканей и для изучения внутренних органов по методу J.G. Wilson [14], плоды третьей группы фиксировали в 96% этаноле и

использовали для изучения состояния скелета по методу A.V. Dawson [14].

Результаты проведённых исследований обработаны статистически общепринятыми методами с использованием t -критерия Стьюдента в компьютерной программе Microsoft Excel. Результаты приведены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее измеряемых величин, m – стандартная ошибка. В соответствии со структурой исследования проведено сравнение количественных признаков контрольной и опытной групп. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимали менее 0,05 [15].

Результаты

Для определения среднесмертельной дозы (ЛД₅₀) изучаемое соединение вводили крысам-самцам в дозах от 1000 до 4000 мг/кг массы тела. При введении 1000 мг/кг массы тела гибели животных не зарегистрировано в течение всего периода наблюдений (1–14 сут после введения вещества), при введении 2000 мг/кг массы тела зарегистрирована гибель 3 животных, 3000 мг/кг массы тела – 4 животных, 4000 мг/кг массы тела – 6 животных. Клинические проявления острой интоксикации: неуверенная шаткая походка, одышка, повышенное мочевыделение, апатия, уменьшение потребления пищи. Гибель животных зарегистрирована в первые сутки, в отдельных случаях на вторые и третьи сутки после введения вещества. Установлено, что ЛД₅₀ перорально для крыс-самцов составляет > 2000 мг/кг массы тела.

Данные по изучению эмбриотоксического эффекта производного хлорацетамидов представлены в табл. 1–3.

Как видно из данных, представленных в табл. 1–3, при изучении эмбриотоксического и тератогенного эффектов у беременных крыс-самок

Таблица 2 / Table 2

Показатели эмбриогенеза при многократном пероральном введении технического продукта, класса хлорацетамидов, беременным самкам

Indicators of embryogenesis during oral administration of a technical product, a class chloroacetamide to pregnant females

Показатель	Группы животных (дозы)			
	контроль	1/45 ЛД ₅₀	1/15 ЛД ₅₀	1/5 ЛД ₅₀
Количество беременных самок (голов)	14	14	12	13
Индекс оплодотворения, %	93,33	93,33	80,00	86,66
Количество жёлтых тел (штук), $M \pm m$	12,06 ± 0,22	12,42 ± 0,54	11,20 ± 0,85	11,92 ± 0,48
Выживаемость эмбрионов (%), $M \pm m$	83,63 ± 2,24	87,45 ± 1,99	80,60 ± 5,59	82,85 ± 2,89
Предимплантационная гибель (%), $M \pm m$	10,96 ± 2,00	9,35 ± 0,87	11,78 ± 1,85	13,88 ± 2,42
Постимплантационная гибель (%), $M \pm m$	7,33 ± 1,84	4,74 ± 1,71	5,44 ± 3,22	6,40 ± 2,34
Общая масса плодов в помёте на одну самку (г), $M \pm m$	37,84 ± 3,47	39,21 ± 4,27	38,72 ± 5,18	33,26 ± 2,50
Средняя масса плода (г), $M \pm m$	3,86 ± 0,42	3,89 ± 0,36	4,44 ± 0,29	3,48 ± 0,27
Средний краниокаудальный размер плодов, (мм), $M \pm m$	34,95 ± 1,22	35,26 ± 1,19	34,19 ± 1,22	34,82 ± 1,21
Средний диаметр плаценты (мм), $M \pm m$	13,28 ± 0,32	13,19 ± 0,28	13,26 ± 0,28	13,35 ± 0,37
Средняя масса плаценты (г), $M \pm m$	0,56 ± 0,03	0,55 ± 0,04	0,52 ± 0,02	0,54 ± 0,05
Проанализировано плодов (голов)	141	151	118	134

третьей опытной группы, получавших изучаемое соединение в высшей дозе (1/5 ЛД₅₀) выявлено статистически достоверное снижение массы тела в опытной группе по сравнению с контрольной группой через 1 нед введения препарата ($p < 0,05$). Клиническая картина интоксикации беременных самок третьей опытной группы характеризовалась малоподвижностью животных, самки были неопытны и плохо поедали корм (см. табл. 1). Выживаемость плодов была примерно на одном уровне в опытных группах (87,45; 80,60; 82,85%) и контрольной группе (83,63%). Предимплантационная гибель плодов в опытных группах колебалась от 9,35 до 13,88% и не была статистически достоверной по сравнению с контрольной группой, постимплантационная гибель плодов

колебалась от 4,74 до 6,40% в опытных группах, в контрольной (7,33%) не была статистически достоверной ($p > 0,05$). Общая масса плодов в помёте на одну самку, средняя масса плода, краниокаудальный размер плодов, средний диаметр и средняя масса плаценты колебались в незначительных пределах как в опытных, так и в контрольных группах и не были статистически достоверными ($p > 0,05$). При анализе показателей абсолютной массы внутренних органов эмбрионов и коэффициентов массы внутренних органов эмбрионов достоверных изменений не выявлено. Для оценки тератогенного эффекта было исследовано 80 плодов (по 20 плодов от каждой группы самок). При визуальном осмотре плодов уродств не выявлено, состояние внутренних

Таблица 3 / Table 3

Показатели абсолютной массы (г) внутренних органов эмбрионов при многократном пероральном введении технического продукта, класса хлорацетамидов, 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, a class chloroacetamide to pregnant females, $M \pm m$

Орган	Группы животных (дозы)			
	контроль	1/45 ЛД ₅₀	1/15 ЛД ₅₀	1/5 ЛД ₅₀
Тимус	0,0012 ± 0,0010	0,0012 ± 0,0011	0,0013 ± 0,0012	0,0012 ± 0,0011
Сердце	0,0209 ± 0,0015	0,0204 ± 0,0013	0,0215 ± 0,0016	0,0186 ± 0,0011
Лёгкие	0,1350 ± 0,0112	0,1247 ± 0,0095	0,1280 ± 0,0076	0,1221 ± 0,0088
Печень	0,3164 ± 0,0329	0,2680 ± 0,0223	0,2977 ± 0,0276	0,2850 ± 0,0180
Почки	0,0308 ± 0,0026	0,0300 ± 0,0029	0,0310 ± 0,0038	0,0273 ± 0,0019

органов плодов при висцеральном исследовании не установлено. Исследования оссификации плодов, дефектов закладки и окостенения костей черепа, позвоночника и конечностей в опытных группах по сравнению с контрольной группой не зарегистрировано.

Таким образом, по результатам выполненных исследований установлено, что изученный новый технический продукт не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

Обсуждение

В испытательной биологической лаборатории (виварии) ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора проведены санитарно-токсикологические исследования для изучения острой пероральной токсичности и эффектов отдалённого действия технического продукта — производного хлорацетамидов на организм грызунов (крысы).

Установление параметров острой пероральной токсичности проводилось при однократном пероральном введении изучаемого соединения беспородным, половозрелым белым крысам-самцам с массой тела 220–230 грамм в дозах от 1000 до 4000 мг/кг массы тела. ЛД₅₀ установлена на уровне более 2000 мг/кг массы тела.

Испытания отдалённых эффектов рекомендуется проводить на наиболее подходящих видах животных. Как правило, используются стандартные лабораторные виды, которые обычно применяются в испытаниях пренатальной токсичности. Наиболее предпочтительным видом грызунов являются крысы, не грызунов — кролики [10].

Экспериментальные исследования эмбриотоксического и тератогенного эффектов изуча-

емого ТПХ при его многократном пероральном воздействии на организм проведены на грызунах (крысы-самки) в дозах: 0; 1/45 ЛД₅₀; 1/15 ЛД₅₀ и 1/5 ЛД₅₀ в течение периода беременности. Определены недействующие дозы на следующих уровнях:

- NOEL для матери — 1/15 ЛД₅₀;
- NOEL для плода > 1/5 ЛД₅₀ (эмбриотоксичность, тератогенность).

Следовательно, эффект отдалённого действия изучаемого ТПХ по эмбриотоксичности и тератогенности в рамках стандартного протокола исследований на грызунах (крысы) отсутствует. Целесообразно провести аналогичные исследования на не грызунах (кролики).

Заключение

В результате проведенных исследований нового технического продукта класса хлорацетамидов установлено, что согласно «Гигиенической классификации пестицидов и агрохимикатов по степени опасности» (Методические рекомендации МР 1.2.0235–21 «Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности» от 15.02.2021 г.) ТПХ по острой пероральной токсичности (ЛД₅₀) и отдаленным эффектам (тератогенному и эмбриотоксическому) на грызунах относится к малоопасным соединениям (4-й класс опасности).

Проведённые исследования свидетельствуют о необходимости изучения эффектов отдаленного действия новых ксенобиотиков на организм млекопитающих при проведении санитарно-токсикологических исследований с целью повышения надежности разрабатываемых гигиенических нормативов в объектах окружающей среды и продуктах питания.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1, 16–19 см. в References)

- Онищенко Г.Г. Проблема химических воздействий в Российской Федерации и задачи здравоохранения. *Тезисы докладов II съезда токсикологов России*, г. Москва, 10–13 ноября 2003 г. 2003: 16–18.
- 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.
- Влияние агрохимикатов и пестицидов на организм человека – Логойский районный центр гигиены и эпидемиологии. *Logcge.by* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://logcge.by/zozh/936-vliyanie-agrokhimikatov-i-pestitsidov-na-organizm-cheloveka.html> (дата обращения 11.01.2022).
- Ганиев М.М., Недорезков В.Д. *Химические средства защиты растений*. М.: КолосС; 2006.
- Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В. Репродуктивное здоровье и опасности веществ, воздействующих через лактацию. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 125-летию основания Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность*. Под редакцией д.м.н., профессора А.Ю. Поповой, академика РАН, профессора В.Н. Ракитского. М.; 2016: 356–61.
- Рогозин М.Ю., Бекетова Е.А. Экологическое последствие применения пестицида в сельском хозяйстве. *Молодой учёный*. 2018; (25): 39–43.
- Брызгунова С.С., Еремина М.В. Оценка токсического влияния пестицидов на организм человека. *Успехи современного естествознания*. 2011; (8): 58–9. <https://natural-sciences.ru/ru/article/viewid27659>
- Ракитский В.Н. Проблемы современной гигиены. *Гигиена и санитария*. 2015; (4): 4–7.
- Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство Р1.2.3156–13. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2014.
- 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.
- Саночкин И.В., Фоменко В.Н. *Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм*. М.; 1979.
- Жуленко В.Н., Рабинович М.И., Таланов Г.А. *Ветеринарная токсикология*. М.: КолосС; 2002.
- Хабриев Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств*. М.; 2005.
- 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/>
- Onishchenko G.G. The problem of chemical influences in the Russian Federation and the tasks of healthcare. *Abstracts of reports of the II Congress of Toxicologists of Russia, Moscow, November 10–13, 2003 [Tezisy dokladov II s'ezda toksikologov Rossii, g. Moskva, 10–13 noyabrya 2003 g.]*. 2003; 16–18. (in Russian)
- Khamidulina Kh. Kh., Dorofeeva E. V., Fesenko M. A. Modern approaches to the formation of the national list of chemicals that have an impact on the reproductive function and development of offspring. *Toxicologicheskii vestnik*. Moscow: 2014; (4): 2–17. (in Russian)
- The influence of agrochemicals and pesticides on the human body – Logoi District Center of Hygiene and Epidemiology [Vliyaniye agrokhimikatov i pesticidov na organizm cheloveka – Logojiskij rajonnyj centr gigieny i e'pidemiologii]. *Logcge.by* [Electronic resource]. <https://logcge.by/zozh/936-vliyaniye-agrokhimikatov-i-pestitsidov-na-organizm-cheloveka.html> (accessed 11.01.2022). (in Russian)
- Ganiev M.M., Nedorezkov V.D. *Chemical plant protection products [Ximicheskie sredstva zashchity rastenij]*. Moscow: KolosS; 2006. (in Russian)
- Khamidulina H.H., Dorofeeva E.V. Reproductive health and the dangers of substances acting through lactation. *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 of Hygiene named after F.F. Erisman. Hygiene, toxicology, occupational pathology: traditions and modernity. Edited by Doctor of Medical Sciences, Professor A.Y. Popova, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V.N. Rakitskiy [Reproduktivnoe zdorov'e i opasnosti veshhestv, vozdejstvuyushchix cherez laktaciyu. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem, posvyashhennoj 125-letiyu osnovaniya Federal'nogo nauchnogo centra gigieny im. F.F. Erismana. Gigiena, toksikologiya, profpatologiya: tradicii i sovremennost'. Pod redakciej d.m.n., professora A.Yu. Popovoj, akademika RAN, professora V.N. Rakitskogo]*. Moscow: 2016; 356–61. (in Russian)
- Rogozin M.Yu., Beketova E.A. Ecological consequence of the use of pesticides in agriculture. *Molodoy uchenyj*. 2018; (25): 39–43. (in Russian)
- Bryzgunova S.S., Eremina M.V. Assessment of the toxic effect of pesticides on the human body. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; (8): 95–6. <https://natural-sciences.ru/ru/article/viewid/27659> (accessed: 07/28/2022). (in Russian)
- Rakitskiy V.N. Problems of modern hygiene. *Gigiena i Sanitariya*. 2015; (4): 4–7. (in Russian)
- Assessment of the toxicity and danger of chemicals and their mixtures for human health: Manual P1.2.3156–13 [Ocenka toksichnosti i opasnosti ximicheskix veshhestv i ix smesey dlya zdorov'ya cheloveka: Rukovodstvo R1.2.3156–13]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор; 2014. (in Russian)
- Antonovich E.A., Kagan Yu.S., Belonozhko G.A., Bolotny A.V., Brown V.S., Voitenko G.A. *Methodological guidelines for the hygienic assessment of new pesticides [Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoj ocenke novy'x pesticidov]*. Kiev; 1988. (in Ukraine)
- Sanotskiy I.V., Fomenko V.N. *Remote consequences of the influence of chemical compounds on the body [Otdalennyye posledstviya vliyaniya ximicheskix soedinenij na organizm]*. Moscow; 1979. (in Russian)
- Zhulenko V.N., Rabinovich M.I., Talanov G.A. *Veterinary toxicology [Veterinarnaya Toksikologiya]*. Moscow: KolosS; 2002. (in Russian)
- Khabriev R.U. *Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological agents [Rukovodstvo po e'ksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novy'x farmakologicheskix sredstv]*. Moscow: 2005; 786 p. (in Russian)
- Prozorovsky V.B. Using the least squares method for probit analysis of mortality curves. *Pharmacologiya i toxicologiya*. 1962; 1: 111–9. (in Russian)
- The Pesticide Manual. *Eighteenth Edition*. 2018; 504–5. (in Great Britain)
- FAO Specification and Evaluation for plant protection products, of the chloroacetamide class 1999.
- FSA Conclusion on the peer review of the chloroacetamide class. *Scientific Report*. 2008; 145, 1–132. (in Great Britain)
- REASONED OPINION OF EFSA Modification of the existing MRLs of the chloroacetamide class for certain products of animal origin EFSA. *Scientific Report*. 2009; 320: 1–32. (in Great Britain)

ОБ АВТОРЕ:

Епишина Татьяна Михайловна (Epushina Tatiana Mikhailovna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Московская область, Российская Федерация. E-mail: epishinatm@fferisman.ru

