

Л.О. Рудая, П.Г. Жмілько, Л.І. Повякель, О.В. Решавська

ТОКСИКОДИНАМІКА КАЛІЄВОЇ СОЛІ ХЛОРСУЛЬФУРОНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВПЛИВІ НА ОРГАНІЗМ БІЛИХ ЩУРІВ

Інститут екологієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ

Серед сучасних хімічних засобів захисту рослин найбільш перспективними є препарати, що відносяться до класу сульфонілсечовини (СС), що мають високу гербіцидну активність при низьких нормах використання [1-4].

Калієва сіль хлорсульфурону (К-сіль ХС) — похідна СС, синтезована в Науково-дослідному інституті хімічних засобів захисту рослин (НДІ ХЗЗР, м. Москва, РФ), рекомендується до застосування у сільському господарстві в якості гербіциду на зернових культурах та на льоні [5]. Технічний продукт містить 92% діючої речовини (калієвої солі 2-хлор[(N-4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл) амінокарбоніл] бензол сульфаміду).

Попередніми дослідженнями встановлено, що К-сіль ХС за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності відноситься до малонебезпечних речовин (4 клас небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98), не подразнює шкіру та слизову оболонку очей. Показано, що в механізмі гострої токсичної дії К-солі ХС на організм щурів важливу роль відіграє розвиток гіпоксії внаслідок інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зниження рівня дихальних ферментів, зміщення кислотно-основного стану (КОС) у бік компенсаторного ацидозу [6]. Специфічною дією є порушення вуглеводного обміну та функції щитоподібної залози, що характерно і для інших представників класу сульфонілсечовини [7-9].

У той же час, в літературі відсутні дані щодо дії К-солі ХС на організм тварин при хронічному пероральному впливові, що ускладнює всебічну

токсикологічну оцінку даної речовини.

Метою досліджень було визначення характеру токсичної дії К-солі ХС при хронічному пероральному надходженні в організм білих щурів та встановлення її недіючого рівня.

Матеріали та методи

Дослідження характеру токсичної дії К-солі ХС при хронічній пероральній дії проводили на білих щурах самцях масою тіла 130-140 г. Речовину вводили в шлунок у вигляді водної емульсії з ОП-7 в дозах 55,8 мг/кг, 5,58 мг/кг і 0,558 мг/кг (1/100, 1/1000 та 1/10000 ЛД₅₀ відповідно) протягом 9 місяців.

Упродовж всього експерименту тварин утримували на стандартному харчовому раціоні в умовах віварію. Контрольні групи тварин одержували аналогічну кількість відстояної води з міського водогону (ГОСТ 2874-82). Дослідження проводили у відповідності з принципами біоетики та вимогами гуманного поводження з тваринами.

Через 1, 3, 6 та 9 місяців вивчали інтегральні, фізіологічні та біохімічні показники, що характеризують стан організму щурів. При відборі тестів для встановлення характеру токсичної дії та недіючої дози К-солі ХС при багаторазовому пероральному впливові керувалися результатами досліджень, що були отримані при вивченні функціонального стану систем та органів організму білих щурів при одноразовому впливові К-солі ХС в дозі 2790 мг/кг (1/2 ЛД₅₀) та даних літератури щодо токсичних властивостей похідних СС.

В якості інтегральних показників досліджували терміни розвитку інтоксикації, поведінку тварин, динаміку маси тіла щурів [10].

Функціональний стан нервової системи тварин оцінювали за орієнтовною реакцією та "норковим" рефлексом [11].

Стан периферичної системи крові визначали за загальною кількістю лейкоцитів, еритроцитів та вмістом гемоглобіну. Кількість еритроцитів та лейкоцитів підраховували за допомогою електронного приладу "Целлоскоп-134" (Швеція); вміст гемоглобіну в крові визначали за уніфікованим геміглобінціанідним методом [12].

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази в сироватці крові [13]. Оскільки похідні СС виявляють гіпоглікемію дію [14], то стан вуглеводного обміну визначали за вмістом глюкози в крові О-толуїдиновим методом [15].

Відомо, що метаболізм більшості ліпофільних ксенобіотиків проходить за участю монооксигеназної гідроксилюючої системи (МОГС) печінки. Дані щодо активності МОГС можуть бути використані як для оцінки детоксикаційної функції печінки, так і для встановлення ролі цієї системи в метаболізмі речовин, їх токсичності, адаптаційних процесах. У зв'язку з цим, активність N-деметилази амідопірину в надосадочній постмітохондріальній фракції печінки визначали методом Mazel та Axelrod за кількістю формальдегіду (ФА) [16].

Під впливом значної кількості ксенобіотиків може змінюватись перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), що веде до накопичення токсичних продуктів, наприклад, алонового діальдегіду (МДА). Продукти ПОЛ можуть ініціювати вільнорадикальні процеси, в результаті чого накопичується шкідливий для організму перекис водню, розклад якого каталізує фермент каталаза. У зв'язку з цим, активність ліпідперекислення у мітохондріальній фракції печінки оцінювали за вмістом МДА [17], стан окислювально-відновлювальних процесів — за зміною активності каталази крові [18], а також за вмістом нікотинамідних коферментів: окислювальному та відновленому нікотинамід-аденіндинуклеотиду (НАД та НАДН відповідно) в тканині печінки [19].

Для оцінки функціонального стану нирок визначали: діурез при

водному навантаженні, відносну щільність сечі рефрактометричним методом, рН сечі, вміст сечовини в сечі і в сироватці крові, а також вміст загального білка в сечі [13].

Фізико-хімічний гомеостаз організму щурів оцінювали за кислотно-основним станом крові (КОС) та електролітним обміном. Для цього на приладі "Мікро-Аструп" фірми "Радіометр" (Данія) в крові визначали парціальний тиск вуглекислого газу (рСО₂), рН крові; за допомогою номограми Зиггард-Андрсена-Энгеля розраховували кількість загального СО₂ (ТСО₂), дійсного (АВ) та стандартного (SB) гідрокарбонату, вміст буферних основ (ВВ) та зміщення буферних основ крові (ВЕ- надлишок основ, ВД — дефіцит основ) [20].

Мінеральний обмін в організмі щурів вивчали за вмістом електролітів (Na⁺, Cl⁻, K⁺) у сироватці крові та сечі. Вміст електролітів (K⁺ та Na⁺) у сироватці крові і добовій сечі визначали методом полум'яної фотометрії за інтенсивністю світіння відповідної ділянки спектру [21]. Концентрацію хлоридів в крові і сечі визначали меркуриметричним методом з використанням індикатору дифенілкарбазону [15].

Оскільки похідні сечовини виявляють антитиреоїдну дію [14], в кінці експерименту досліджували

вплив К-солі ХС на функціональну активність щитоподібної залози за вмістом гормонів тироксину та трийодтироніну в сироватці крові за методом радіоконкурентного аналізу [22, 23]. Радіоактивні мітки підраховували на стаціонарному сцинтиляційному лічильнику "Гамма-1".

По закінченню експерименту загальноприйнятими методами проводили патоморфологічні дослідження таких органів: головного мозку, щитоподібної залози, легень, серця, печінки, селезінки, нирок, наднирників, гонад [24].

У токсикологічних дослідженнях були використані прилади: ФЕК-56 М, спектрофотометр СФ-16, мікроскопи МБІ-1, Біолам та Ахіоскор (Австрія), електронний автоматичний лічильник клітин крові "Celloscope-134" (Швеція), рефрактометр, сцинтиляційний лічильник "Бета -1", прилад "Мікро-Аструп" (Данія).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням мікро-ЕВМ і програми Excel [25, 26]. Визначали середньоарифметичну (X), критерій Ст'юдента (t) та вірогідність отриманих даних (P), різниця між групами статистично вірогідна при P < 0,05.

Результати досліджень.

Встановлено, що при хронічному пероральному впливові К-солі ХС в

дозах 55,8 мг/кг, 5,58 мг/кг та 0,558 мг/кг (1/100, 1/1000 та 1/10000 ЛД₅₀ відповідно) упродовж всього експерименту симптомів інтоксикації, загибелі тварин та вірогідних змін приросту маси тіла не спостерігалось.

Вплив К-солі ХС на функціональний стан центральної нервової системи проявлявся в дозі 55,8 мг/кг через 1 місяць вірогідним зниженням орієнтовної реакції на 74,7 % (чисельність квадратів, що перетинаються за хвилину становила у контролі — 4,15 ± 0,90, у досліді — 1,05 ± 0,50, P < 0,05) та "норкового" рефлексу на 56,4 % (кількість заглядань у норку за 3 хвилини у контролі — 3,23 ± 0,31, у досліді — 1,41 ± 0,31, P < 0,05); через 9 місяців експерименту відмічено зниження "норкового" рефлексу на 55,4 % (кількість заглядань у норку за 3 хвилини у контролі — 1,93 ± 0,45, у досліді — 0,86 ± 0,17, P < 0,05).

Дія речовини в дозі 5,58 мг/кг також призводила до зниження "норкового" рефлексу через 1 місяць — на 30,1 % (кількість заглядань у норку за 3 хвилини у контролі — 3,23 ± 0,31, у досліді — 2,26 ± 0,14, P < 0,05) та через 3 місяці — на 54,4 % (кількість заглядань у норку за 3 хвилини у контролі — 1,60 ± 0,17, у досліді — 0,73 ± 0,14, P < 0,05). Одержані дані свідчать про те, що К-

Таблиця

Показники сироватки крові білих щурів при хронічній пероральній дії К-солі ХС, (M + m), n=6

Доза, мг/кг	Строки досліджень, місяці	АЛТ, нмоль/л	АСТ, нмоль/л	ЛФ, мк кат/л	Холестерин, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Глюкоза**, ммоль/л
Контроль	1	1,75 ± 0,03	1,98 ± 0,07	1,60 ± 0,20	2,99 ± 0,12	5,71 ± 0,60	3,50 ± 0,10
	3	2,36 ± 0,25	2,38 ± 0,30	2,00 ± 0,40	3,50 ± 0,75	4,40 ± 0,30	1,87 ± 0,15
	6	2,45 ± 0,40	3,00 ± 0,10	1,72 ± 0,34	5,00 ± 0,33	5,20 ± 0,41	3,30 ± 0,40
	9	1,51 ± 0,05	1,58 ± 0,02	1,70 ± 0,40	4,30 ± 0,53	5,90 ± 0,70	2,70 ± 0,10
55,8	1	1,98 ± 0,09*	2,40 ± 0,10*	1,71 ± 0,20	3,55 ± 0,13 *	5,01 ± 0,13	4,50 ± 0,08 *
	3	2,35 ± 0,20	2,84 ± 0,21	2,10 ± 0,30	8,70 ± 0,30*	4,52 ± 0,25	3,30 ± 0,25*
	6	2,56 ± 0,41	2,86 ± 0,20	1,85 ± 0,25	4,60 ± 0,25	4,10 ± 0,30	2,00 ± 0,20 *
	9	1,78 ± 0,28	1,90 ± 0,03 *	2,92 ± 0,35*	4,70 ± 0,62	5,20 ± 0,30	1,91 ± 0,30*
5,58	1	1,83 ± 0,04	1,99 ± 0,09	1,73 ± 0,24	3,43 ± 0,42	5,50 ± 0,97	6,80 ± 0,80*
	3	2,20 ± 0,30	2,85 ± 0,21	2,05 ± 0,50	4,50 ± 0,31	4,10 ± 0,35	2,80 ± 0,70
	6	2,35 ± 0,24	2,90 ± 0,50	1,90 ± 0,35	4,40 ± 0,71	4,99 ± 0,40	2,86 ± 0,24
	9	1,55 ± 0,03	1,94 ± 0,20	2,15 ± 0,41	3,90 ± 0,54	6,90 ± 0,18	2,10 ± 0,20*
0,558	1	1,83 ± 0,24	1,91 ± 0,13	1,62 ± 0,22	3,00 ± 0,61	6,00 ± 0,31	3,90 ± 0,50
	3	2,20 ± 0,16	2,25 ± 0,30	1,93 ± 0,51	4,30 ± 0,72	5,00 ± 0,30	1,59 ± 0,23
	6	2,80 ± 0,20	2,85 ± 0,20	1,80 ± 0,35	3,90 ± 0,40	4,20 ± 0,91	2,60 ± 0,35
	9	1,50 ± 0,07	1,80 ± 0,20	1,75 ± 0,40	4,00 ± 0,33	6,40 ± 0,45	2,20 ± 0,28

* - при P < 0,05 по відношенню до контролю

** - рівень глюкози в крові

сіль ХС пригнічує діяльність центральної нервової системи тварин.

К-сіль ХС при тривалому пероральному надходженні до організму шурів в дозі 55,8 мг/кг впливала на систему крові, що проявлялося достовірним зниженням кількості лейкоцитів — через 1 місяць на 20,1 %, через 6 місяців — на 16,1 %, кількості еритроцитів — через 3 місяці на 19 % та вмісту гемоглобіну — через 6 місяців на 13,5 %.

Речовина в дозі 5,58 мг/кг при хронічному впливові викликала вірогідне зниження через 3 місяці — кількості еритроцитів на 9,5 % (у контролі — $8,03 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/л$, у досліді — $7,27 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/л$, $P < 0,05$), а через 6 місяців — лейкоцитів на 12,7 % (у контролі — $11,86 \pm 0,22 \cdot 10^9/л$, у досліді — $10,36 \pm 0,22 \cdot 10^9/л$, $P < 0,05$). Отже, встановлені зміни не виходили за межі фізіологічних коливань.

Як видно з даних таблиці, К-сіль ХС впливала на функціональний стан печінки: через 1 місяць експерименту у тварин, що отримували речовину в дозі 55,8 мг/кг, відмічалося певне підвищення в сироватці крові активності аспаратамінотрансферази (на 42,8 %), аланінамінотрансферази (на 30,6 %). Через 1 та 3 місяці надходження речовини до організму шурів в даній дозі в сироватці крові зареєстровано збільшення вмісту холестерину (на 18,7 та 148 % відповідно). По закінченні експерименту (через 9 місяців) встановлено вірогідне збільшення активності аспаратамінотрансферази (на 55,2 %) та лужної фосфатази (на 71,8 %).

Результати даного досліді свідчать про те, що хронічне пероральне надходження речовини до організму шурів у дозі 55,8 мг/кг призводить переважно до порушення обміну холестерину, підвищення проникнення мембран, холестази. В той же час можливе також ураження серця, оскільки через 9 місяців впливу спостерігається значне підвищення активності АСТ.

У дозах 5,58 мг/кг та 0,558 мг/кг вірогідних змін досліджуваних показників не встановлено.

По закінченні 9-ти місячного експерименту встановлено, що К-сіль ХС в дозі 55,8 мг/кг призводить до підвищення активності N-деметилування амідопіріну в постмітохондріальній фракції печінки — на 74,5 % (у контролі — $73,87 \pm 8,30$

мкмоль ФА / г білка * год., у досліді — $128,89 \pm 8,39$ мкмоль ФА / г білка * год., $P < 0,05$) а також інтенсивності ПОЛ: при дії речовини в дозі 55,8 мг/кг — на 500 % (у контролі — $0,456 \pm 0,15$ нмоль мг/білка * 30 хв., у досліді — $2,74 \pm 0,44$ нмоль мг/білка * 30 хв., $P < 0,05$), в дозі 5,58 мг/кг — на 330 % (у контролі — $0,456 \pm 0,15$ нмоль мг/білка * 30 хв., у досліді — $1,96 \pm 0,13$ нмоль мг/білка * 30 хв., $P < 0,05$), що свідчить про індукцію МОГС та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів у печінці.

Упродовж всього хронічного експерименту спостерігалися різнонаправлені зміни рівня глюкози в крові шурів. К-сіль ХС в дозі 55,8 мг/кг через 1 та 3 місяці експерименту призводила до підвищення рівня глюкози в крові (на 28,5 % та на 76,5 % відповідно), через 6 та 9 місяців — до зниження на 39,4 % і на 29,3 % відповідно.

Надходження речовини до організму тварин у дозі 5,58 мг/кг упродовж 1 місяця викликало вірогідне підвищення рівня глюкози в крові на 94,3 % (у контролі — $3,50 \pm 0,10$ ммоль/л, у досліді — $6,80 \pm 0,80$ ммоль/л, $P < 0,05$), через 9 місяців призводило до її зниження на 22,3 % (у контролі — $2,70 \pm 0,10$ ммоль/л, у досліді — $2,10 \pm 0,20$ ммоль/л, $P < 0,05$).

Результати експерименту свідчать, що К-сіль ХС при хронічному надходженні до організму шурів на початку експерименту викликає гіперглікемію, а в кінці — гіпоглікемію, що співвідноситься з даними літератури щодо дії похідних СС на вуглеводний обмін [7, 13].

При дії К-солі в дозі 55,8 мг/кг через 9 місяців досліді відбувається зниження вмісту НАД в тканині печінки на 5,3 % (у контролі — $345,96 \pm 37,20$ мкмоль/л, у досліді — $327,67 \pm 4,39$ мкмоль/л, $P < 0,05$), що свідчить про пригнічення окислювально-відновлювальних процесів у печінці. Активність каталази крові впродовж всього експерименту була без змін.

При дії К-солі ХС в дозі 55,8 мг/кг спостерігалися зміни показників, що характеризують функціональний стан нирок. Через місяць досліджень збільшувався діурез на 146 % (у контролі — 2,60 ± 0,50 мл, у досліді — $6,40 \pm 0,70$ мл, $P < 0,05$), знижувалася щільність сечі

— (в контролі $1,033 \pm 0,001$ ум. од, в досліді — $1,029 \pm 0,001$ ум. од., $P < 0,05$). Через 3 місяці — зниження рН сечі (на 20 %). В усі терміни експерименту збільшувався вміст білка (на 230 %, 31,6 %, 17,3 % та 23,2 % через 1, 3, 6 і 9 місяців відповідно) та знижувався вміст сечовини в сечі (на 59,9 %, 28,2 % та 31,1 % через 1, 3 і 6 місяців відповідно).

Зміни показників, що характеризують стан нирок, мали місце і при дії речовини в дозі 5,58 мг/кг. Через місяць надходження речовини до організму шурів в сечі спостерігалось збільшення вмісту білка (на 147 %); через 1 і 3 місяці — зниження рН сечі на 11 % і 16,7 %; а через 1, 3 та 6 місяців — зниження вмісту сечовини в сечі на 37,5 %, 13,1 % і 22,6 % відповідно. Ці дані можуть свідчити про порушення видільної та фільтраційної функції нирок.

При надходженні до організму К-солі ХС в дозі 55,8 мг/кг встановлено зміни показників, що характеризують КОС крові: через 1 місяць експерименту: рН — на рівні норми, збільшення рСО₂ на 43,9 %, ВВ — на 11,6 %, СВ — на 30,9 %, ТСО₂ — на 40,0 %, АВ — на 38,6 %, ВЕ — в 3,6 рази; через 3-и місяці — збільшення рН крові (у контролі — $7,38 \pm 0,009$, у досліді — $7,41 \pm 0,001$, $P < 0,05$), зниження рСО₂ на 16,4 %, ВВ — на 13,6 %, СВ — на 7,7 %, ТСО₂ — на 14,3 %, АВ — на 15,5 %), ВД — в 2,08 рази; через 6 місяців — збільшення рН крові (у контролі — $7,41 \pm 0,017$, у досліді — $7,46 \pm 0,010$, $P < 0,05$), зниження рСО₂ на 33,0 %, ВЕ — на 45,3 %, ВВ — на 16,2 %, СВ — на 23,7 %, ТСО₂ — на 31 %, АВ — на 24,6 %; через 9 місяців — рН крові на рівні норми, зниження рСО₂ на 23,2 % та збільшення ВВ — на 8,1 %, СВ — на 14,2 %, АВ — на 13,7 %.

При дії К-солі ХС в дозі 5,58 мг/кг зберігалася та ж динаміка змін КОС крові, як і при дії речовини в дозі 55,8 мг/кг, але не така виразна.

Таким чином, на початку досліджень порушення КОС крові (парціального тиску вуглекислого газу, суми буферних основ, стандартного і дійсного бікарбонату) свідчать про розвиток в організмі тварин компенсаторного дихального ацидозу, який змінювався компенсаторним дихальним алкалозом з відновленням до контрольних величин на 9-й місяць експерименту.

Поряд з порушенням стану КОС були зміни вмісту електролітів в сироватці крові та в сечі. В сироватці крові по закінченню експерименту при дії речовини в дозі 55,8 мг/кг встановлено вірогідне збільшення вмісту Na^+ (на 6,9 %), Cl^- (на 45,7 %) та зниження вмісту K^+ (на 23 %); в дозі 5,58 мг/кг — збільшення вмісту Cl^- (на 36,5 %) і зниження вмісту K^+ (на 26,5 %).

В усі терміни експерименту спостерігалось достовірне збільшення або зменшення кількості електролітів (Na^+ , K^+) у сечі тварин. При дії речовини в дозі 55,8 мг/кг через 1 місяць впливу підвищувалась кількість Na^+ на 191 % та K^+ на 125,3 %. Через 3, 6 і 9 місяців вміст Na^+ в сечі знижувався на 19,5 %, 51,4 % та 37,5 % відповідно, а вміст K^+ підвищувався на 81,1 %, 91,2 % та 103,3 % відповідно.

К-сіль ХС в дозі 5,58 мг/кг через 1 місяць надходження до організму щурів призводила до підвищення в сечі кількості Na^+ на 168,7 % та K^+ на 106 %. Через 3, 6 і 9 місяців вміст Na^+ в сечі знижувався на 25,4 %, 47,9 % та 28,0 % відповідно, а вміст K^+ вірогідно підвищувався через 6 і 9 місяців експерименту на 54,2 % і 75,4 % відповідно. По закінченню експерименту кількість іонів Cl^- підвищувалась на 14,9 % (у контролі — $345,55 \pm 3,00$ ммоль/сут, у досліді — $397,20 \pm 7,90$, $P < 0,05$).

Зміни електролітного балансу можуть бути зумовлені порушенням видільної функції нирок тварин.

Таким чином, при хронічному впливові К-солі ХС в дозах 55,8 мг/кг і 5,58 мг/кг токсична дія речовини проявлялась переважно в порушеннях показників, що характеризують функціональний стан печінки, серця та нирок.

К-сіль ХС в дозі 0,558 мг/кг протягом всього експерименту не викликала вірогідних змін досліджених біохімічних і фізіологічних показників.

Проведені морфологічні дослідження за умов хронічної дії К-солі ХС в дозі 55,8 мг/кг показують, що майже в усіх досліджених органах спостерігалися мікроциркуляторні розлади та лімфопроліферативні реакції, що характеризують статус організму на рівні напруги систем адаптування. Більш виразні (за ступенем ефекту) зміни фіксувались в серці, легенях, нирках, щито-

подібній залозі та наднирниках. Зокрема, в легенях (рис. 1) біля окремих кров'яних судин і бронхів відмічались незначні лімфоїдно-клітинні та гістіоцитарні скупчення, в окремих випадках спостерігалися ділянки з периваскулярним набряком. У нирках (рис. 2) — атрофія окремих клубочків, зустрічалися осередки мікронекрозів, помірна

лімфогістіоцитарна інфільтрація коркового шару. Щитоподібна залоза (рис.3) складалася з чисельних мілких фолікулів, спостерігалась проліферація інтерфолікулярних клітин, що може бути обумовлено гіперфункцією залози. Цей факт підтверджують і результати визначення в сироватці крові щурів гормонів щитоподібної залози, зокре-

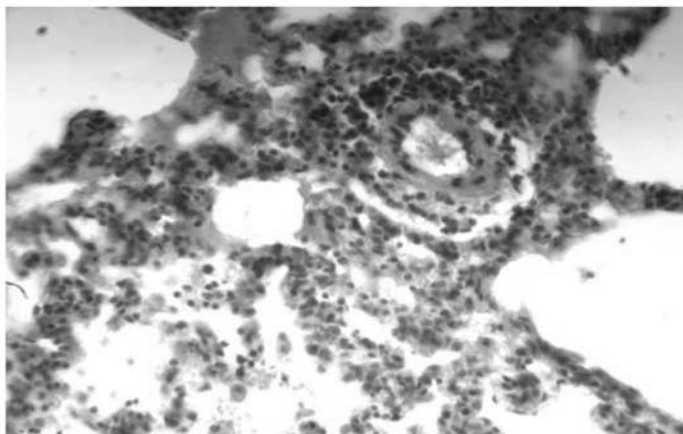


Рис. 1. Зміни легень щура за дії К-сіль ХС в дозі 55,8 мг/кг. Ділянка з периваскулярним набряком та лімфоїдногістіоцитарною інфільтрацією. Фарбування гематоксилином та еозином. X 200.

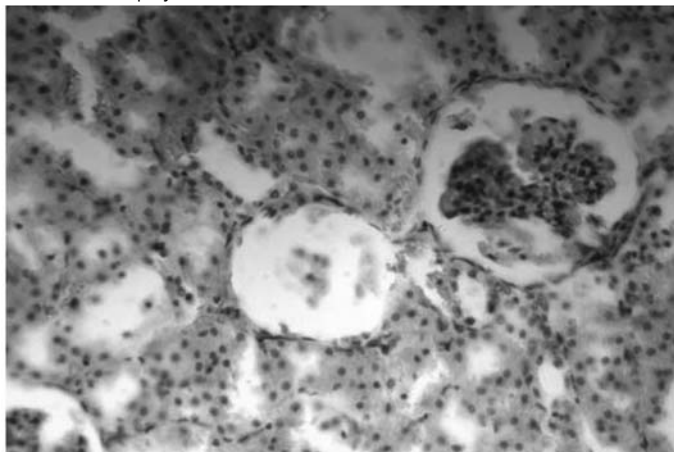


Рис. 2. Ділянка нирок щура за дії К-сіль ХС в дозі 55,8 мг/кг. Атрофія окремих клубочків, осередки мікронекрозів. Фарбування гематоксилином та еозином. X 400.

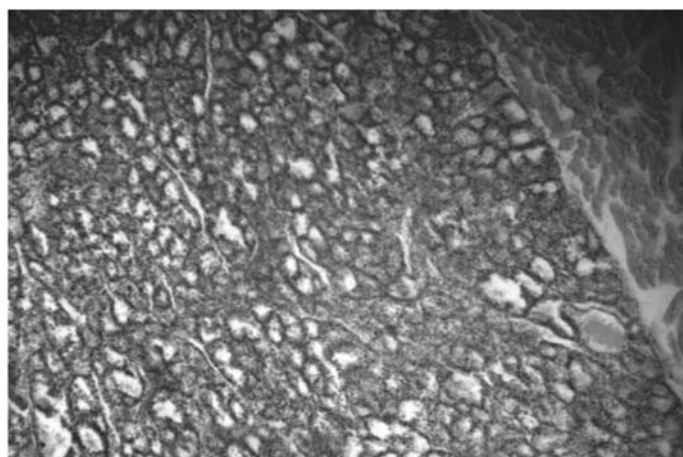


Рис. 3. Гіперфункція щитоподібної залози щура за дії К-сіль ХС в дозі 55,8 мг/кг. Мілкофолікулярна структура, проліферація інтерфолікулярних клітин. X 100. Фарбування гематоксилином та еозином.

ма, помічено тенденцію до підвищення рівня тироксину (на 9,0 %) та трийодтироніну (на 10,6 %). В наднирниках виявлялася дезорганізація клітин коркової речовини, осередкова гіпертрофія клубочкової зони та дисконлексація — пучкової, нодулярна дистрофія клітин сітчастої зони. Такі зміни в наднирниках можуть свідчити про дисфункцію коркової речовини.

К-сіль в дозах 5,58 та 0,558 мг/кг не викликала морфологічних змін в досліджених органах.

Узагальнюючи результати проведеної роботи, можна зробити такі висновки:

- К-сіль ХС при хронічному впливі на організм щурів самців проявляє політропну дію з переважним ураженням нирок, печінки, серця та щитоподібної залози.

- Гепатотоксична дія К-солі ХС характеризується підвищенням активності ферментів (АСТ, АЛТ, ЛФ), індукцією МОГС, інтенсифікацією процесів перекисного окислення ліпідів.

- Специфічним для К-солі ХС, як і для інших похідних сульфонілсечовини, може бути порушення вуглеводного обміну та функції щитоподібної залози.

- Значну роль у механізмі хронічної токсичної дії К-солі ХС може відігравати розвиток гіпоксії внаслідок активації процесів перекисного окислення ліпідів, порушення КОС крові та рівня електролітів в сироватці крові та сечі.

- за загальнотоксичними показниками встановлено недіючу дозу К-солі ХС на рівні 0,558 мг/кг.

Результати досліджень хронічної токсичної дії калієвої солі хлорсульфурону є підставою для розробки профілактичних заходів та засобів терапії при гострих та хронічних отруєннях.

ЛІТЕРАТУРА

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. Алиев Т. Г. Применение гербицидов на основе сульфонилмочевин в плодовых питомниках / Т. Г. Алиев // АгроXXI — М., 2007. — № 1-3. — С. 25-26..
3. 4. Богословський В.Н. Агротехнології майбутнього /В. Н. Богословський, Б. В. Левинський., В.Т. Сичева. — М.: Антика, 2004. — 150 с.
4. Ларина Г.Е. Екологічні аспекти сільськогосподарського застосування сульфонілмочевинних гербицидів /Г. Е. Ларина, Ю. Я. Спиридонов, В. Г.Шестаков // Агрохімія. — 2002. — № 1. — С. 53-67.
5. Поддымкина Л.М. Фитотоксичність ґрунту та персистентність гербицида Ленок після його застосування в посівах льна / Л.М. Поддымкина, А.В.Захаренко [и др.] // Плодородіє. — 2003. — № 4 (13). — С.35—37.
6. Рудая Л.А. Токсичні властивості гербицида калієвої солі хлорсульфурону при однократному пероральному впливі на організм теплокровних тварин /Л.А. Рудая, П.Г. Жминько. // Сучасні проблеми токсикології — 2009- № 2. — С.28-35.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). / М.Д. Машковский — Харьков: Торсинг, 1997. — Т.2. — С. 20-25.
8. Данилюк В. П. Токсикология новых регуляторов роста (эллипс, харэлли) и гигиеническая регламентация их применения в сельском хозяйстве: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед.наук : спец. 14.00.07 "Гігієна" / В. П. Данилюк — К., 1991. — 22 с.
9. Рудая Л.А. Токсикодинамика дизитилэтаноламинной соли хлорсульфурона при хроническом пероральном воздействии на организм белых крыс /Л.А. Рудая, П.Г. Жминько., Ю.И.Лобода, Л.И. Повакель, О.В.Решавская // Клінічна та експериментальна патологія- Т VIII, № 4 (30), 2009. — С.68 -72.
10. Биохимические методы в токсикологическом эксперименте и клинике: методическое руководство. — К.: ВНИИГИНТОКС, 1985. — С.20—23.
11. Балынина Е.С. К вопросу применения поведенческих реакций в токсикологических исследованиях /Е.С.Балынина, Л.А.Тимофиевская //Гигиена и санитария. — 1978.— № 7. — С.54-58.
12. Руководство по гематологии / [ред.А.И.Воробьева] . — М.: Медицина, 1985. — т.1-2 — 448 с.
13. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. / В.С. Камышников — Минск, 2000. — Т.1. — 495 с.
14. Каган Ю.С. Гербициды — производные мочевины. / Ю.С. Каган., М.Ю. Климова. — М.: ЦМПГКНТ, 1988. — 55 с.
15. Методы исследований в профпатологии (биохимические) / [ред. О.А.Архипова], — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
16. Методические рекомендации по определению активности оксидаз смешанной функции в ткани печени и легких при воздействии химических веществ. . — М.: Москва, 1980. — 17 с.
17. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
18. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский — Одесса: Экология, 2005 — 616 с.
19. Биохимические методы в токсикологическом эксперименте и клинике : методическое руководство. — К.: ВНИИГИНТОКС, 1985. — С.20—23.
20. Siggard-Andersen O. Blood acid-base alignment nomogram.Scand. / O. Siggard-Andersen // J.Clin.Lab.Invest. — 1963. — 211 p.
21. Методы исследований в профпатологии (биохимические) / [ред. О.А.Архипова]. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
22. Набор реактивов для радиококурентного определения тироксина в сыворотке крови. — Минск.: Польша, 1988. — 4 с.
- 23.. Набор реактивов для радиококурентного определения трийодтиронина в сыворотке крови. — Минск : Польша, 1988. — 4 с.
24. Волкова О.В. Основы гистологии и гистологической техники. / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий -М.: Наука, 1982. — С.25-40.
25. Иванов Ю.И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам./ Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
26. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / С.Н. Лапач., А.В. Чубенко., П.Н. Бабич — К: МОРИОН, 2000 — 320 с.

Л.А.Рудая, П.Г.Жминько, Л.И. Пovyакель, Е.В.Решавская

**ТОКСИКОДИНАМИКА КАЛИЕВОЙ СОЛИ
ХЛОРСУЛЬФУРОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ПЕРОРАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГА-
НИЗМ БЕЛЫХ КРЫС**

Изучено токсическое действие гербицида К-соли хлорсульфуруна при хроническом пероральном воздействии на организм крыс самцов. Установлено, что К-соль ХС в дозах 55,8 мг/кг и 5,58 мг/кг оказывает на организм животных политропное действие с преимущественным поражением печени, почек, сердца и щитовидной железы, нарушает кислотно-основное состояние крови, электролитный и углеводный обмены.

Недействующий уровень К-соли ХС по общетоксическим показателям установлен на уровне 0,558 мг/кг.

Ключевые слова: калиевая соль хлорсульфуруна, хроническая токсичность, характер токсического действия.

L.O.Rudaya, P.G. Zhminko, L.I.Povyakel, O.V. Reshavska

**TOXICODINAMICS OF CHLORSULPHURON
POTASSIUM SALT GIVEN ORALLY WITHIN
LONG-TERM EXPERIMENT ON RATS**

Toxic action of herbicide chlorsulphurone potassium salt (CS K-salt) given orally within long-term experiment on male rats was studied. The politropic effect of CS K-salt on test-animal organism in dose levels 55,8 mg/kg and 5,58 mg/kg with predominant affection of liver, kidney, heart, thyroid gland, acid-base disturbance in blood, electrolyte metabolism derangements is established. No observed effect level for systemic toxicity of CS K-salt is 0,558 mg/kg.

Key words: Chlorsulphurone potassium salt, long-term toxicity, toxic action pattern.

Надійшла до редакції 01.03.10