

# ГИГИЕНИЧЕСКОЕ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ НОВОГО РЕГУЛЯТОРА РОСТА РАСТЕНИЙ – ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Власенко Е. К., Атрошко М. А.**

Лаборатория профилактической и экологической токсикологии  
Лаборатория промышленной токсикологии  
Республиканское унитарное предприятие  
«Научно-практический центр гигиены», г. Минск

**Актуальность.** Перспективным направлением интенсификации сельскохозяйственного производства является применение регуляторов роста растений, которые дополняют эффективность использования удобрений и пестицидов. Развивая это направление, в Институте биоорганической химии НАН Беларуси создан новый регулятор роста растений на основе гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ-АЛК) [1], который оказывает эффективное стимулирующее действие на рост и развитие ряда сельскохозяйственных культур, а также повышает устойчивость растений к неблагоприятным условиям культивирования.

Для обеспечения безопасного опытно-промышленного синтеза и применения нового агрохимиката актуальным является осуществление его полной токсикологической оценки с обоснованием необходимых регламентов содержания в объектах среды обитания для защиты здоровья человека.

**Цель** – обоснование комплекса гигиенических нормативов, обеспечивающих безопасное производство и применение ГЭ-АЛК.

**Материалы и методы исследования.** Изучаемое соединение – гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (гексиламинолевулилат, гексиловый эфир 5-амино-4-оксопентановой кислоты), обозначения: ГЭ-АЛК (H-ALA), эмпирическая формула  $C_{11}H_{22}ClNO_3$ , молярная масса 251,75 г/моль, регистрационный № CAS: 140898-91-5, химический класс – сложные эфиры аминокислот, агрегатное состояние: твердое вещество, кристаллический порошок со слабым характерным запахом, температура

плавления 96-98°C, температура кипения 313°C, растворим в воде; коэффициент распределения н-октанол/вода,  $\log P = 1,8$ .

Обоснование максимально допустимых уровней остаточных количеств гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты (МДУок ГЭ-АЛК) в продуктах питания проводили в соответствии с действующими рекомендациями [2].

**Результаты и их обсуждение.** Новый регулятор роста растений – гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты – по установленным параметрам острой токсичности в условиях внутрижелудочного введения белым мышам и крысам обоего пола отнесен к умеренно опасным соединениям, не проявляет половой и видовой резистентности. Порог острого действия  $Lim_{ac}$  по поведенческой активности установлен на уровне 73 мг/кг, величина зоны острого действия  $Z_{ac}$  составляет 41. При ингаляционном и эпикутанном путях поступления в организм опасности острых отравлений не представляет. ГЭ-АЛК не обладает сенсibiliзирующей способностью, раздражающим действием при однократном контакте с кожными покровами и оказывает выраженное местное действие на слизистые оболочки глаз [3].

При изучении кумулятивных свойств по методу Lim et al. обнаружена адаптация животных к введению нарастающих количеств ГЭ-АЛК. При субхроническом внутрижелудочном введении препарата на уровне  $1/5 DL_{50}$  по наличию смертельных эффектов коэффициент кумуляции составляет 1,6, что характеризует его как высококумулятивное соединение. Характер изменений клинико-биохимических, физиологических и морфологических показателей при многократном воздействии ГЭ-АЛК в дозах  $1/10$ ,  $1/20$  и  $1/80 DL_{50}$  носит дозовую зависимость и свидетельствует о преимущественном нарушении функционального состояния нервной системы, печени, почек. Максимально переносимая доза, установленная в субхроническом опыте, составляет 440 мг/кг ( $1/20 DL_{50}$ ). При многократном контакте с неповрежденными кожными покровами подопытных животных ГЭ-АЛК в виде 50, 25 и 5% водных растворов оказывает раздражающее и резорбтивное действие, которое проявляется отеком эпидермиса и дермы, нарушением морфофункционального состояния печени и почек дозозависимого характера [3].

Эмбриотропное и тератогенное действие ГЭ-АЛК не выявлено при однократном введении в дозе 3900 мг/кг (1/2 DL<sub>50</sub> для самок) в периоды интенсивного органогенеза и при многократном воздействии на протяжении всего периода беременности в дозе 195 мг/кг (1/40 DL<sub>50</sub> для самок). Об умеренной репродуктивной токсичности препарата свидетельствует отставание физического развития крысят самок крыс, получавших ГЭ-АЛК в токсичной для материнского организма дозе в период интенсивного органогенеза на 9-й день беременности. Препарат обладает слабым гонадотоксическим действием в условиях субхронического внутрижелудочного введения дозы 440 мг/кг (1/20 DL<sub>50</sub> для самцов) по изменению морфофункциональных показателей семенников и сперматозоидов. При снижении величины вводимой дозы до 110 мг/кг указанный эффект отсутствовал [4].

ГЭ-АЛК не проявлял мутагенных свойств в комплексе исследований генетической токсичности, который включал определение точковых мутаций в тесте Эймса и количества хромосомных aberrаций в цитогенетическом тесте на периферических лимфоцитах человека *in vitro* [5].

В условиях хронического внутрижелудочного введения ГЭ-АЛК белым крысам в дозах 110, 30 и 11 мг/кг установлены дозозависимые токсические эффекты, среди которых ведущими являлись сдвиги функционального состояния нервной системы. Величина максимально недействующей (подпороговой) дозы составляет 11 мг/кг, при которой все изученные морфофункциональные показатели не отличались от контроля. Полученные результаты с учетом величины коэффициента запаса для высококумулятивных веществ (100) позволили рассчитать допустимую суточную дозу для человека на уровне 0,1 мг/кг [6].

Допустимое суточное поступление (ДСП) для человека с учетом ДСД и средней массы 50 кг не должно превышать 5,5 мг/сутки (суммарное количество препарата, поступающее из разных сред).

Прогнозные значения ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны ГЭ-АЛК рассчитывали по формулам, предложенным для всех групп пестицидов [7]. Результаты анализа полученных значений показали, что наиболее низкое расчетное значение гигиенического норматива – 0,8 мг/м<sup>3</sup>.

ОБУВ ГЭ-АЛК в атмосферном воздухе установлен на уровне  $0,01 \text{ мг/м}^3$  по расчетам [8], учитывающим молекулярную массу, основные параметры токсичности и величину ОБУВ в воздухе рабочей зоны. При данной величине ОБУВ в организм человека с атмосферным воздухом может поступить  $0,2 \text{ мг}$  ГЭ-АЛК, что составит  $3,6\%$  от ДСП для человека.

Для прогноза ориентировочно допустимого уровня (ОДУ) в воде применяли уравнения, отражающие корреляционные связи между этой величиной, установленными токсикологическими параметрами ( $DL_{50}$ ), нормативами в других объектах окружающей среды (воздух рабочей зоны), физическими константами [9]. Минимальное расчетное значение ОДУ ГЭ-АЛК составило  $0,1 \text{ мг/дм}^3$ . Результаты органолептических исследований воды, содержащей ГЭ-АЛК на уровне минимального расчетного значения, показали, что запах при  $20^\circ\text{C}$  и  $60^\circ\text{C}$  отсутствует.

Ориентировочно допустимая концентрация (ОДК) ГЭ-АЛК в почве рассчитана по величине ДСД [10] и составляет  $0,3 \text{ мг/кг}$ . Агротехническое применение препарата для предпосевной обработки семян ячменя, рапса, льна-долгунца при рекомендуемых нормах расхода до  $3 \text{ г/т}$  (до  $150 \text{ мг/га}$ ) не приведет к превышению установленного ОДК в почве.

Так как препарат предназначен для применения при возделывании ярового ячменя, озимого рапса и льна-долгунца, выполнено расчетное обоснование максимально допустимых уровней остаточных количеств (МДУок) ГЭ-АЛК в зерне хлебных злаков, рапсе (зерно, масло) и льне (масло).

С пищевым рационом в организм человека может поступить до  $70\%$  остаточных количеств средства защиты растений, обнаруживающегося во всех средах [2]. В этом случае расчетное безопасное поступление ГЭ-АЛК, поступающего с пищевыми продуктами, составит  $3,85 \text{ мг/чел./сутки}$ .

При определении МДУок ГЭ-АЛК в зерне хлебных злаков ( $0,1 \text{ мг/кг}$ ) и рапса ( $0,6 \text{ мг/кг}$ ), масле рапса и льна ( $0,6 \text{ мг/кг}$ ) учитывали нормы среднесуточного потребления пищевых продуктов [2].

Следовательно, возможное суточное поступление ГЭ-АЛК в организм человека с учетом установленных нормативов для разных сред составит: с пищевыми продуктами –  $0,11 \text{ мг}$  ( $2\%$

от ДСП), с водой – 0,3 мг (5,5% от ДСП), воздухом – 0,2 мг (3,6% от ДСП), в сумме 11,1% от ДСП.

**Выводы.** По результатам токсикологической оценки обоснован ряд гигиенических регламентов ГЭ-АЛК в среде обитания человека: ОБУВ в воздухе рабочей зоны – 0,8 мг/м<sup>3</sup>, ОБУВ в атмосферном воздухе – 0,01 мг/м<sup>3</sup>, ОДУ в воде водоемов – 0,1 мг/дм<sup>3</sup>, ОДК в почве – 0,3 мг/кг, ДСД – 0,1 мг/кг, МДУок в зерне хлебных злаков – 0,1 мг/кг, рапс (зерно, масло), лен-долгунец (масло) – 0,6 мг/кг, соблюдение которых обеспечит безопасное производство и применение нового регулятора роста растений в агропромышленном комплексе страны.

### Литература

1. Новый подход к синтезу липофильных эфиров 5-аминолевулиновой кислоты / И. В. Тростянко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2009. – Т. 53, № 3. – С. 87-89.

2. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов № 4263-87 : утв. М-вом здравоохранения СССР 13.03.1987 / Всесоюз. науч.-исслед. ин-т гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластмасс ; сост. Е. А. Антонова [и др.]. – Киев, 1988. – 187 с.

3. Особенности токсического действия гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты в условиях одно- и многократного внутрижелудочного введения / Е. К. Власенко [и др.] // Токсикол. вестн. – 2015. – № 5. – С. 31-36.

4. Особенности влияния гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты на репродуктивные функции белых крыс / Е. К. Власенко [и др.] // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 83-89.

5. Изучение мутагенной активности гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты в тестах *in vitro* / Е. К. Власенко [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2015. – Вып. 25, т. 2. – С. 79-82.

6. Морфо-функциональные изменения в организме лабораторных животных и обоснование критериев вредности при воздействии гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты / Е. К. Власенко [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 213-217.

7. Экспериментальное обоснование и расчет ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны: метод. рекомендации № 118-0010: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.10.2000. – Минск, [2010]. – 33 с.

8. Методические указания по установлению ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) и класса опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест № 11-7-2-97 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.03.1997. – Минск, [1998]. – 27 с.

9. Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водоемов № 1943-78: утв. зам. гл. санитарн. врача СССР 08.12.1978. – М.: МЗ СССР, 1979. – 28 с.

10. Ускоренное гигиеническое регламентирование экзогенных химических веществ в почве: метод. рекомендации утв. гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 13.11.2000 № 127-0010 / Белорус. науч.-исслед. санитар.-гигиенич. ин-т ; сост. А. Н. Котеленец [и др.]. – Минск, 2000. – 52 с.

## **СОВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Гонцов А. И., Зиматкина Т. И.**

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно

**Актуальность.** В Республике Беларусь, как и во всем мире, имеет место значительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. За 45 лет (с 1971 по 2015 гг.) она увеличилась более чем в три раза (соответственно, от 157 до 513,4 случаев на 100 тыс. населения). Смертность от онкологической патологии также высока, хотя имеет тенденцию к стабилизации в течение последних лет. Онкологическая патология является приоритетным вопросом здравоохранения. Знание тенденций