

© ЕПИШИНА Т.М., 2018

УДК 615.917:632.951:092.9

Епишина Т.М.

## ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИДОТА ПРОИЗВОДНОГО ХЛОРХИНОЛИНА

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», Роспотребнадзора, 141014, Мытищи Московской обл.

**Введение.** Антидот производный хлорхинолина входит в состав селективного, послевсходового гербицида системного действия против широкого спектра однолетних злаков сорняков для однократной наземной обработки посевов яровой и озимой пшеницы. Культурные злаки защищены присутствием в препарате антидота производного хлорхинолина.

**Цель исследования.** Проведены исследования по изучению хронического действия антидота производного хлорхинолина при его многократном пероральном поступлении в организм теплокровных (крысы-самцы), в целях оценки характера биологического действия, установления недействующей и действующей доз.

**Материал и методы.** В острых опытах использованы белые крысы по 6 животных в группе. Испытаны дозы: 1000–7000 мг/кг. Хронический эксперимент проведён на 80 крысах. Испытаны дозы: 0,4; 4,0 и 40 мг/кг. В динамике опыта проводили наблюдение за состоянием и поведением животных, потреблением воды и пищи, фиксировали сроки гибели, регистрировали изменения массы тела, физиологических, биохимических и гематологических показателей.

**Результаты.** Наблюдение за общим состоянием животных, получивших антидот в дозе 40,0 мг/кг, выявило отклонение по таким показателям, как поведенческие реакции и суммационно-пороговый показатель (СПП). Анализ данных гематологических и биохимических исследований показал, что в организме животных происходит изменение состояния липидного и липопротеидного обмена; аминокислотного метаболизма; анаэробного гликолиза.

**Выводы.** 1. Определены параметры острой пероральной токсичности антидота  $LD_{50}$  крыс-самцов, перорально  $4349 \pm 840$  мг/кг м.т. класс опасности – 4 (согласно гигиенической классификации пестицидов по степени опасности – СанПин 1.2.2584-10). 2. Установлены действующая 40,0 мг/кг и недействующая (NOELch) 4,0 мг/кг дозы. 3. Обоснована допустимая суточная доза (ДСД) для человека 0,04 мг/кг м.т.

Ключевые слова: антидот; острая пероральная токсичность ( $LD_{50}$ ); лабораторные животные; токсичность.

**Для цитирования:** Епишина Т.М. Оценка биологического действия антидота производного хлорхинолина. Гигиена и санитария. 2018; 97(6): 505-508. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-505-508>

**Для корреспонденции:** Епишина Татьяна Михайловна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. E-mail: [pesticidi@yandex.ru](mailto:pesticidi@yandex.ru)

Epishina T.M.

### ASSESSMENT OF BIOLOGICAL INFLUENCE OF CHLOROQUINOLINE DERIVATIVE

F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 141014, Mytitschi, Russian Federation

**Introduction.** The antidote of chloroquinoline derivative contains in the stuff of selective, post-emergence herbicide of systemic action against a broad spectrum of annual cereals weeds for one-time ground handings of spring and winter weed crops. Cultural cereals are protected by the presence of the antidote chlorhinoline derivative in the preparation.

**The aim of the study.** To investigate the exploring chronic influence of the antidote chloroquinoline derivative in its multiple entering warm-blooded organisms (male rats) for finding out the kind of the biological influence, active and non-active doses, were conducted.

**Material and methods.** White rats were used in the acute experiments (6 animals per group). Doses of 1000-7000 mg/kg were tested. The chronic experiment was executed on 80 rats. Doses of 0.4; 4.0 and 40 mg/kg were tested. The estimation of the animals behavior, food, and water consumption, terms of animals death was fixed, alterations in body weight, physiological, biochemical and hematological indices were registered in the experiment were conducted.

**Results.** The evaluation of general behavior of animals received antidote in dose of 40.0 mg/kg gave such a result as the deviation in such indices as behavior responses and SPP, analysis of hematological and biochemical tests showed the alteration in lipid and lipoprotein metabolism; aminoalkyl metabolism; anaerobic glycolic to take place in animals' organisms.

**Conclusion.** Indices of the acute peroral toxicity of antidote  $LD_{50}$  in male rats, peroral:  $4349 \pm 840$  mg/kg b.w. hazard class – 4 according to hygienic pesticide classification on hazard class (SanPin 1.2.2584-10) were established. 2. Active 40,0 mg/kg and non-active (NOELch) 4,0 mg/kg the dose was established. 3. The admissible day dose (ADD) for a human of 0.04 mg/kg b.w. was justified.

Key words: antidote; acute peroral toxicity ( $LD_{50}$ ); laboratory animal; toxicity.

**For citation:** Epishina T.M. Assessment of biological influence of chloroquinoline derivative. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(6): 505-508. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-505-508>

**For correspondence:** Tatiana M. Epishina, MD, Ph.D., DSci., senior researcher of the Department of toxicology and environmental hygiene of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 141014, Mytitschi, Russian Federation. E-mail: [pesticidi@yandex.ru](mailto:pesticidi@yandex.ru)

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received: 15 March 2018

Accepted: 24 April 2018

## Введение

Антидот производный хлорхинолина входит в состав селективного, послевсходового гербицида системного действия против широкого спектра однолетних злаков сорняков для однократной наземной обработки посевов яровой и озимой пшеницы. Гербицид ингибирует биосинтез жирных кислот в меристеме злаковых сорняков, что приводит к нарушению образования клеточных мембран в точках роста. В результате происходит отмирание точек роста, прекращение роста и гибель сорняков. Полная гибель сорных злаков наступает в течение 10–15 дней после обработки. Культурные злаки защищены присутствием в препарате антидота производного хлорхинолина [1, 2, 16, 25–27, 30].

Отсутствие данных о характере биологического действия указанного технического продукта послужило основанием для проведения настоящих исследований.

Цель исследования – изучение токсичности и опасности антидота производного хлорхинолина при его многократном пероральном поступлении в организм теплокровных (крысы-самцы), обоснование допустимой суточной дозы (ДСД) для человека.

Для достижения поставленной цели определялись параметры острой токсичности исследуемого антидота при однократном пероральном пути поступления в организм крыс-самцов; изучался характер биологического действия антидота на организм крыс-самцов в хроническом эксперименте; устанавливались действующая и недействующая дозы; проводилось обоснование допустимой суточной дозы (ДСД) для человека [3, 29].

## Материал и методы

Исследования выполнены в соответствии с «Методическими указаниями по гигиенической оценке новых пестицидов» [4, 5] согласно утвержденным Стандартным операционным процедурам. В острых опытах [6] использованы беспородные половозрелые белые крысы – самцы с массой тела 200 – 235 г. Статистические группы включали по 6 животных. Антидот вводили металлическим зондом в суспензии, разведенной 1 : 1 (50%-ная концентрация) в желудок крысам-самцам, предварительно голодавшим не менее двух часов. Испытаны дозы: 1000, 3000, 5000 и 7000 мг/кг м. т.

Животные содержались в условиях вивария на брикетированном корме. Проводилось наблюдение за поведением и состоянием животных, фиксировались сроки гибели в течение 14 суток после воздействия антидота.

Хронический эксперимент [7] проводился на 80 белых крысах-самцах с массой тела перед началом эксперимента 200–220 г. Животные были разделены на 4 группы (по 20 животных в каждой группе). В опытных группах испытывали действие антидота в дозах: 0,4; 4,0 и 40,0 мг/кг м. т., четвертая группа служила контролем.

Животные на протяжении 12-ти месяцев 5 раз в неделю получали антидот с кормом. Крысы контрольной группы получали корм в аналогичном с опытными группами объеме без добавления антидота.

В динамике опыта проводили наблюдение за состоянием и поведением животных, потреблением воды и пищи, фиксировали сроки гибели животных, регистрировали изменения массы тела, физиологических, биохимических и гематологических показателей. Оценка состояния центральной нервной системы осуществлялась по способности животных суммировать подпороговые импульсы [8] (суммационно-пороговый показатель – СПП в вольтгах) с помощью импульсного стимулятора на приборе «Ласт-1» (Россия). Исследования поведенческих реакций [9, 10] (общая активность, длина пути, время отдыха, норковый рефлекс, ориентировочная реакция) проводили на совмещённой установке «открытого поля» и «открытой площадки» с автоматической регистрацией поведения крыс на приборе «ОРТО-МАКС» Columbus Instumehts (США) [9, 10]. Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных с помощью автоматического гематологического анализатора CELL-DYN<sup>®</sup> 3700 System (США). Изучались следующие показатели: концентрация лейкоцитов (содержание в процентах лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина,

гематокрит, средний объём эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците. Биохимические исследования выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе EOS Bravo Forte фирмы «HOSPITEX DIAGNOSTICS S.A.» (Италия) с использованием диагностических наборов реактивов производства HOSPITEX DIAGNOSTICS s.r.l. (Италия). Изучались следующие показатели: аланинаминотрансфераза – кинетический (метод IFCC); аспаратаминотрансфераза (АСТ) – кинетический (метод IFCC); альбумин – бромкрезол зелёный; общий белок – колориметрический, биуретовый метод; мочевая кислота – ферментативный, с уриказой и пероксидазой; мочевина – энзиматический, УФ; глюкоза – энзиматический, колориметрический (GOD-POD); щелочная фосфатаза (ЩФ) – кинетический; триглицериды – энзиматический, колориметрический; холестерин – энзиматический, колориметрический (Trinder); лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – кинетический UV-тест (метод SFBC); холинэстераза – кинетический метод DGKC с бутирилтиохолином; креатинин – метод Яффе, 2-точечная кинетика; амилаза – кинетический метод; хлориды – колориметрический.

По окончании эксперимента проведена эвтаназия животных в CO<sub>2</sub>-боксе с последующим определением абсолютной и относительной массы внутренних органов животных контрольной и опытных групп. Результаты проведённых исследований обработаны статистически общепринятыми методами с использованием *t*-критерия Стьюдента в программе ПК Microsoft Excel [11, 12].

## Результаты

При изучении острой пероральной токсичности исследуемого антидота установлено, что среднесмертельная доза (ЛД<sub>50</sub>) для крыс-самцов при пероральном введении составляет 4349 ± 840 мг/кг м. т. [6, 12]. Клиническая картина интоксикации при введении вещества в дозах 3000, 5000 и 7000 мг/кг м. т. характеризовалась угнетённым состоянием животных, учащением дыхания, раздражением слизистой носа, снижением потребления корма. Гибель животных отмечалась на первые и вторые сутки после введения антидота. При дозе 1000 мг/кг м. т. гибель животных отсутствовала. Доза 7000 мг/кг м. т. – абсолютно смертельная. У погибших животных при макроскопическом обследовании отмечались следующие патологоанатомические изменения: полнокровие печени, слаженность её краёв, сосуды желудка и кишечника инъецированы.

Изучение хронического действия [4, 7] антидота проводили на 80 крысах-самцах, испытывая действие следующих доз: 0,4; 4,0 и 40,0 мг/кг м. т. Многократное (в течение 12 мес) пероральное введение антидота в опытных группах, где животные получали его в дозах 0,4 и 4,0 мг/кг м. т. и в контрольной группе, гибели животных и признаков интоксикации не зарегистрировано. У животных этих двух опытных групп во все сроки исследования не выявлено статистически достоверных изменений по всем изученным физиологическим, гематологическим и биохимическим показателям (по сравнению с контрольными животными). Статистически достоверные изменения изученных показателей выявлены у животных опытной группы, получавших изучаемый антидот в высшей дозе 40,0 мг/кг м. т. В этой дозе из 20 крыс, взятых в опыт, погибло одно животное на 11-м месяце исследований при получении 223 доз (8028 мг/кг м. т.).

Наблюдение за общим состоянием животных в ходе хронического эксперимента выявило отклонения по таким показателям, как поведенческие реакции (статистически достоверное снижение показателей общей активности и длины пройденного пути через 12 мес.,  $p < 0,05$ ) и СПП (достоверное увеличение СПП через 12 мес. введения антидота,  $p < 0,05$ ).

При оценке влияния химических продуктов на организм большее значение имеют исследования изменений биохимических показателей, характеризующих обменные процессы в организме [13, 14, 23, 24]. Анализ полученных данных биохимических исследований показал, что при многократном воздействии исследуемого антидота в дозе 40,0 мг/кг м. т. в организме животных происходит изменение состояния липидного и липопротеидного обмена (статистически достоверное снижение содержания альбумина через 1 мес и увеличение его через 6 мес, повышение содержания холестерина через 1 и 3 мес,

общего белка – через 3 и 6 мес воздействия антидота,  $p < 0,05$ ); аминокислотного метаболизма (статистически достоверное снижение содержания альбумина через 1 мес и увеличение через 6 мес, повышение содержания мочевины через 3, 6 и 12 мес, снижение активности АСТ через 3 и 6 мес воздействия антидота,  $p < 0,05$ ), анаэробного гликолиза, о чём свидетельствуют статистически достоверные изменения ключевых ферментов анаэробного гликолиза – ЛДГ и ЩФ (снижение активности ЛДГ через 3 и 12 мес, ЩФ – через 12 мес воздействия антидота,  $p < 0,05$ ).

Длительное многократное введение антидота в дозе 40,0 мг/кг м. т. привело к статистически достоверному снижению содержания: эозинофилов – через 3 мес, уровня гемоглобина и концентрации тромбоцитов – через 6 мес, лимфоцитов – через 12 мес и к увеличению: нейтрофилов, лейкоцитов, среднего объёма эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците через 12 мес воздействия антидота,  $p < 0,05$ .

При анализе результатов абсолютной и относительной массы внутренних органов у животных, получавших антидот в дозе 40,0 мг/кг м. т., выявлено статистически достоверное увеличение абсолютной и относительной массы печени ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В результате санитарно-токсикологических исследований установлено, что при однократном пероральном воздействии исследуемый антидот относится к малоопасным соединениям. Среднесмертельная доза (ЛД<sub>50</sub>) для крыс-самцов при пероральном введении составляет  $4349 \pm 840$  мг/кг м. т. (4 класс опасности) [15, 17, 20, 28].

При изучении хронического действия установлено, что многократное (в течение 12 мес.) пероральное введение антидота в дозе 40,0 мг/кг м. т. вызывает статистически достоверные изменения по суммационно-пороговому показателю и изменению показателей поведенческих реакций. Анализ данных гематологических и биохимических исследований показал, что в организме животных происходит изменение состояния липидного и липопротеидного обмена; аминокислотного метаболизма; анаэробного гликолиза.

Дозы 0,4 и 4,0 мг/кг м. т., не вызывавшие у лабораторных животных изменения изученных показателей на всём протяжении эксперимента, можно принять как недействующие. На основании недействующей дозы (NOELch) – 4,0 мг/кг м. т. и коэффициента запаса 100 научно обоснована ДСД изученного антидота для человека на уровне 0,04 мг/кг м. т.

## Выводы

1. Исследования по оценке параметров острой токсичности показали, что изученный антидот по острой пероральной токсичности относится к малоопасным соединениям (4 класс опасности) в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности (СанПин 1.2.2584-10).

2. Длительное многократное пероральное введение изученного антидота в организм животных (крысы-самцы) в дозах 0,4 и 4,0 мг/кг м. т. не вызывает статистически достоверных изменений по всем изученным показателям, доза 40,0 мг/кг м. т. обладает политропным действием на организм крыс-самцов. Следовательно, доза 40,0 мг/кг м. т. является действующей. Доза 4,0 мг/кг м. т. – недействующая (NOELch).

3. Обоснована ДСД антидота для человека на уровне 0,04 мг/кг м. т., исходя из NOELch на уровне 4,0 мг/кг м. т., установленного в 12-месячном хроническом эксперименте, проведённом на крысах-самцах, и коэффициента запаса 100 с учётом невыраженных специфических и отдалённых эффектов действия.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование не имеет финансовой поддержки.

## Литература

1. Ракитский В.Н. Гигиенические принципы и критерии оценки опасности (риска) пестицидов. В кн.: Сборник научных трудов: Гигиенические аспекты охраны окружающей среды и здоровья населения. М.; 1999.

2. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации. М.; 2015.
3. Синицкая Т.А., Малиновская Н.Н. Токсиколого-гигиеническое обоснование допустимой суточной дозы ацетамиприда. Москва. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(11): 1055-8.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Киев; 1988: 210.
5. Справочник по пестицидам. Под ред. П.И. Медведь. Киев. Урожай; 1977: 375.
6. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. Киев. «Здоровья»; 1981: 176.
7. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., Медицина; 1964: 227.
8. Павленко С.М. Применение суммационно-порогового показателя в токсикологическом эксперименте на белых крысах. Методики санитарно-токсико-логического эксперимента: Сб. науч. тр. МНИИГ им. Ф.Ф. Эрисмана. М.; 1975: 5-7.
9. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Киев.; 1980: 47.
10. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М. Медицина; 1975: 448.
11. Ноткин Е.Л. Статистика в гигиенических исследованиях. М.; 1986: 965.
12. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. Фармакология и токсикология. 1962; (1): 111-9.
13. Лабораторные методы исследований в клинике: Справочник. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; под ред. В.В.Меньшикова. М. Медицина; 1987: 368.
14. Клиническая биохимия: Пособие для врачей-лаборантов. В.Г. Калб, В.С. Камышников. Минск. Беларусь; 1976: 311.
15. Потапов А.И., Ракитский В.Н. и др. Гигиеническая классификация пестицидов по степени опасности (МР № 2001/26 от 16.04.2001г.).
16. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации. М.; 2003: 115.
17. C.D.S. Tomlin, ed. The Pesticide Manual. 16-th edition. Alton: WCP; 2012: 1139.
18. Справочник по пестицидам. Под ред. А.В. Павлова. К. Урожай. 1986; 432 с.
19. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. Пестициды и регуляторы роста растений Справочник. М. Химия; 1995: 575.
20. Ракитский В.Н. Новая гигиеническая классификация пестицидов. *Защита растений*. 2000; 3: 6.
21. Федеральные санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы. Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень). ГН 1.2.3111-13. Москва; 2013: 23.
22. A. Potapov, V. Rakitski, N. Nikolaeva New Russian toxicological-hygienic classification of pesticides. *Toxicology Letters*. September 2005; 158 (1): 136.
23. Жиряков В.Г. Органическая химия. М.-Химия; 1974: 186.
24. Зленко Е.Г., Десиченко Е.М., Хомяк Н.В. Ж. Фармакология и токсикология. Киев: «Здоровья»; 1990: 234.
25. Куликова Н.А., Лебедева Г.Ф. Гербициды и экологические аспекты их применения: Учебное пособие. М: ЛИБРОКОМ; 2010: 152.
26. Справочник пестицидов и агрохимикатов разрешённых к применению на территории Российской Федерации, 20 Версия 1,2 (26.12.2016). М: АГРОРУС; 2016: 218.
27. Pesticide Chemistry. Crop protection, Public health, Environmental safety. Ed. by Ohkawawa H., Miyagawa H., Lee P.W. Verlag. WILEY-VCH; 2007: 497.
28. The Pesticide Manual. 16-th edition. 2012
29. Березовская И.В., Рымарцев В.И., Волкова Л.И., Борисова Л.Н., Зюзя Ю.Р. Доклиническое исследование общетоксического действия Этоксидола. М: «Токсикологический вестник». 2012: 42-5.
30. ГН 1.2.3111-Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень): Гигиенические нормативы: М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2014: 131.

## References

1. Rakitskii V.N. Hygienic principles and criteria of pesticide danger (risk) assessment. In: *Collection of Studies: Hygienic Aspects of Environment and Public Health Protection*. Sbornik nauchnykh trudov: *Gigienicheskie aspekty okhrany okruzhayushchry sredy I zdoron'ya naseleniya*. Moscow; 1999. (in Russian)
2. Governmental catalogue of pesticides and agrochemicals allowed for usage in Russian Federation. Moscow; 2015. (in Russian)
3. Sinitskaya T.A., Malinovskaya H.H. Toxicological-hygienic justification of the acceptable daily intake of acetamiprid. *M. Gigiena and sanitarya*. 2016; 95(11): 1055-8.
4. Methodical instruction on hygienic assessment of new pesticides. Kiev. 1988: 210.
5. Handbook on pesticides. Red. Medved P.I. Kiev. Yrozai; 1977: 375.
6. Kagan Y.S. General pesticide toxicology. Kiev. Zdorovie; 1981: 176.
7. Rylova M.L. Method of exploring chronic action of adverse environmental factors in the experiment. L., Medicine; 1964: 227.
8. Pavlenko S.M. Application of summation-threshold index in toxicological experiment on white rats. Methodic of sanitary-toxicological experiment: scientific works collections of MNIIG named after F.F. Erisman. M.; 1975: 5-7.
9. Methodical recommendation on using reaction of animals' behaviour in toxicological researches for hygienic standardization. Kiev; 1980: 47.
10. Anokhin P.K. Surveys on functional systems physiology. M.: Medicine; 1975: 448.
11. Notkin E.L. Statistics and hygienic researches. M.; 1986: 965.
12. Prozorovskiy V.B. The least squares method usage for probit analysis of lethality curves. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1962; (1): 111-9. (in Russian)
13. Laboratory methods of clinical researches: Handbook. Menshikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnitskaya R.P. and others; Menshikov V.V. ed. M.: Medicine; 1987: 368.
14. Clinical biochemistry: Manual for laboratory doctors. Kalb V.G., Kamyshnikov V.S. Minsk, Byelorussia. 1976; 311.
15. Potapov A.I., Rakitskiy V.N. et al. Hygienic pesticide qualification on hazard class (MR №2001/26 of 16.04.2001).
16. State catalog of pesticides and agrochemicals, which are permitted to be used on the RF territory. M.; 2003: 115.
17. C.D.S. Tomlin, ed. The Pesticide Manual. 16-th edition. Alton: BCPC; 2012: 1139.
18. Handbook on pesticides. Pavlov A.V. K. ed. Yrozai; 1986: 432.
19. Melnikov N.N., Novozilov K.V., Belan S.R. Pesticides and regulators of plants growths. Handbook. M. Chemistry; 1995: 575.
20. Rakitskiy V.N. New hygienic pesticide classification. The plants protection. M. 2000; №3. 6p
21. Federal sanitary rules, norms and hygienic normatives. Hygienic normatives of pesticide presence in environmental objects (list). HN 1.2.3111-13. Moscow; 2013: 23.
22. A. Potapov, V. Rakitski, N. Nikolaeva New Russian toxicological-hygienic classification of pesticides. *Toxicology Letters – September 2005*; 158 (1): 136.
23. Zhiryakov V.G. Organic chemistry. M.: Chemistry; 1974: 186.
24. Zlenko E.G., Desichenko E.M., Homyak N.V. Zh. Pharmacology and toxicology. Kiev: «Health»; 1990: 234.
25. Kulikova N.A., Lebedeva G.F. Herbicides and environmental aspects of their use: Tutorial. M: LIBROKOM, 2010: 152 (in Russian)
26. Version 1, 2 (December 26, 2016). Directory of pesticides and agrochemicals allowed for use in the territory of the Russian Federation. M.: AGRORUS; 2016: 218. (in Russian)
27. Pesticide Chemistry. Crop protection, Public health, Environmental safety. Ed.by Ohkawaa H., Miyagawa H., Lee P.W. Verlag. WILEY-VCH; 2007: 497.
28. The Pesticide Manual. 16-th edition. 2012.
29. Berezovskaya I.V., Rymartsev V.I., Volkova L.I., Borisova L.N., Zuzya Yu.R. Preclinical study of general toxic action of Ethoxydole. M: «Toxicological bulletin»; 2012: 42-5.
30. GN 1.2.3.111 – Hygienic standards for pesticide content in environmental facilities (list): Hygienic standards: M: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2014: 131. (in Russian)

Поступила 15.03.2018  
Принята к печати 24.04.2018