

На правах рукописи

**МИРОШНИКОВА Дарья Игоревна**

**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА  
РАБОТАЮЩИХ С ГЕРБИЦИДАМИ НА ОСНОВЕ ГЛИФОСАТА**

3.2.1 – Гигиена

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: **Ракитский Валерий Николаевич**  
академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Кирюшин Валерий Анатольевич**  
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Капцов Валерий Александрович**  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Шевелёва Татьяна Евгеньевна**  
кандидат медицинских наук

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 64.1.008.01 при Федеральном научном центре гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана по адресу: 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Семашко, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора по адресу: 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Семашко, д. 2 и на сайте организации <http://www.fferisman.ru>

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2021 г.

ВРИО учёного секретаря  
диссертационного совета Д 64.1.008.01  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Жеглова Алла Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В настоящее время наиболее эффективными средствами борьбы с нежелательными растениями являются гербициды. Их широкое применение, наряду с преднамеренным внесением, представляет реальную опасность загрязнения объектов окружающей среды (растения, почва, вода, воздух), способствуя их циркуляции, что, в конечном итоге, может оказать неблагоприятное влияние на здоровье людей. Из этого следует, что ксенобиотики способны поступать в организм человека различными путями: при непосредственном контакте с ними в условиях производства и применения, с пищевыми продуктами, через загрязненную воду, воздух и т.д. В связи с этим, вопросы безопасного применения пестицидных препаратов занимают одно из ведущих мест в числе государственных задач по охране окружающей среды и здоровья человека.

В течение нескольких десятилетий глифосат является одним из наиболее широко используемых гербицидов в мире (Benbrook С.М., 2016; Defarge N., 2017; Portier С.Ж., Armstrong В.К., Baguley В.С. et al., 2016; Duke S.O., 2018, Tsai W.T., 2019), но вопрос о безопасности глифосата и его коммерческих составов до сих пор остается спорным. Пестициды на основе глифосата применяются для уничтожения однодольных и двудольных однолетних и многолетних сорняков в сельском и лесном хозяйстве, на землях несельскохозяйственного назначения. Воздействие глифосата на здоровье человека изучали государственные агентства (EPA, 1993, 2002), компании, продающие глифосат (Benbrook С.М., 2016; Defarge N., 2017; Portier С.Ж., Armstrong В.К., Baguley В.С. et al., 2016; Duke S.O., 2018; Tsai W.T., 2019) и независимые эксперты (Mink P.J., Mandel J.S., Lundin J.I., Scurman В.К., 2011, 2012; Kier L.D., Kirkland D.J., 2013; Kogevinas M., 2019). Данные этих исследований содержат противоречивые мнения относительно отдаленных эффектов глифосата и его коммерческих составов.

В марте 2015 г. Международное агентство по изучению рака (МАИР) Всемирной организации здравоохранения отнесло глифосат к классу 2А, как вероятный канцероген для человека. В ноябре 2017 г. Комиссия по канцерогенным факторам Министерства здравоохранения Российской Федерации присвоила глифосату класс 2С. Несмотря на это, до сих пор ведутся споры о возможном канцерогенном действии глифосата. Остаются открытыми многие вопросы, касающиеся сохранения глифосата в объектах окружающей среды, поступления в организм человека и животных, отдаленных последствий его действия, что является важным основанием для проведения новых расширенных исследований.

**Степень разработанности темы.** Авторы некоторых обзоров (Mink P.J., Mandel J.S., Lundin J.I., Scurman В.К., 2011, 2012; Kier L.D., Kirkland D.J., 2013; Kier L.D., 2015) приходят к выводу, что глифосат безопасен на уровнях ниже нормативно допустимых пределов. Опубликованы материалы, в которых утверждается, что длительное воздействие глифосата является причиной многих хронических заболеваний (Samsel A., Seneff S., 2013, 2015, 2016). В обзорах,

составленных независимыми исследователями на основе ряда экспериментальных данных, сообщается о токсических эффектах ниже нормативных пределов (Larsen K., Najle R., Lifschitz A. et al., 2014; Kašuba V., Milić M., Rozgaj R. et al., 2017; Mesnage R., Defarge N., Spiroux de Vendômois J., Séralini G.E., 2015; Mesnage R., Arno M., Costanzo M. et al., 2017) а также о недостатках текущей оценки рисков, связанных с воздействием глифосата (Myers J.P., Antoniou M.N., Blumberg B. et al., 2016).

Эти различные точки зрения о токсичности глифосата привели к серьезным разногласиям в научном сообществе. Ограничения и рекомендации по улучшению нормативной оценки рисков для человека от воздействия гербицидов на основе глифосата широко обсуждались и ранее (Myers J.P., Antoniou M.N., Blumberg B. et al., 2016; Mertens M., Höss S., Neumann G. et al., 2018; Richmond M.E., 2018). Особенно интересным остается вопрос о роли глифосата в этиологии хронических заболеваний (Séralini G.E., Clair E., Mesnage R. et al., 2012; Samsel A., Seneff S., 2013, 2015, 2016) и его потенциальной канцерогенности (Samsel A., Seneff S., 2015). Ведутся споры о преобладании адъювантов в составе глифосатсодержащих гербицидов над самим действующим веществом в механизмах возможного их токсического действия на теплокровных.

Одним из проявлений токсического действия веществ традиционно считается развитие свободно радикального окисления (Кудлаева А.М., 2018; Ćolak E., 2008). В настоящее время использование количественной оценки уровня карбонильных производных белков рекомендовано в качестве маркера окислительного повреждения (Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. и др., 2010; Фомина М.А., 2018). Данный показатель позволяет одновременно оценить повреждение аминокислотных остатков свободными радикалами кислорода и/или азота, а также продуктами перекисного окисления липидов. В отличие от перекисного окисления липидов, модификация белков происходит быстро, линейно (в зависимости время-концентрация) и считается наиболее чувствительным параметром окислительной модификации биомолекул. Белки признаны главными мишенями для активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) из-за своей высокой чувствительности к свободным радикалам (Короткова Н.В., 2015; Кудлаева А.М., 2018; Фомина М.А., 2018; Baraibar M.A., Ladouce R., Friguet B., 2013; Jung T., Höhn A., Grune T., 2014) и распространенности в биологических материалах. Помимо этого, белки ответственны за большинство функциональных процессов клетки, вследствие чего изучение их окислительного повреждения имеет как научную, так и практическую значимость.

**Цель исследования:** изучить особенности токсического действия глифосатсодержащих гербицидов, оценить степень риска и научно обосновать профилактические мероприятия по охране здоровья работающих сельскохозяйственного производства.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Раскрыть роль окислительной модификации белков в механизме токсического действия глифосата.

2. Обосновать значимость определения карбонильных производных белков в диагностике патологических процессов при воздействии глифосатсодержащих гербицидов.
3. Изучить влияние глифосата на организм теплокровных животных при многократном воздействии.
4. Определить экспозиционные уровни глифосата в воздухе рабочей зоны и на коже операторов и провести оценку риска воздействия глифосата на здоровье работников при его применении в условиях сельскохозяйственного производства.
5. Предложить комплекс научно-обоснованных мероприятий по снижению риска для здоровья при работе с глифосатсодержащими пестицидами в условиях сельского хозяйства на основании полученных результатов.

**Научная новизна.** На основании выполненных комплексных токсиколого-гигиенических исследований впервые:

- расширено представление о механизме токсического действия глифосата на основании данных по изменению окислительной модификации белков в субклеточных фракциях ткани печени и легких теплокровных животных в динамике многократного воздействия;
- доказана чувствительность показателей окислительного карбонилирования белков по сравнению с общепринятыми показателями интоксикации при воздействии на теплокровных животных;
- обнаружены изменения показателей окислительного карбонилирования белков в плазме крови работающих с пестицидами в условиях сельского хозяйства;
- предложен алгоритм оценки состояния здоровья операторов на основании углубленного клинического обследования группы риска в целях ранней диагностики патологических процессов и профилактики профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний.

**Теоретическая значимость работы** заключается в разработке концептуального подхода к расширению фундаментальных знаний о гигиенической значимости повреждения белков при окислительном стрессе на фоне изменения общепринятых показателей интоксикации, что дополняет и раскрывает механизм токсического действия глифосата, позволяющий обосновывать комплекс мероприятий по профилактике заболеваний, сопряженных с профессиональным воздействием гербицидов на основе глифосата.

**Практическая значимость работы.** Полученные в ходе диссертационного исследования данные вошли в материалы справочника «Токсиколого-гигиеническая характеристика пестицидов и первая помощь при отравлении», выпуск 3, а также внедрены в образовательный процесс кафедры профильных гигиенических дисциплин с курсом гигиены, эпидемиологии и организации госсанэпидслужбы ФДПО, кафедры общей гигиены и кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. По результатам работы предложен алгоритм оценки состояния здоровья операторов при применении гербицидов на основе глифосата

в конкретных условиях сельскохозяйственного производства, который предназначен для программ обучения студентов лечебного и медико-профилактического профиля, циклов усовершенствования, профессиональной переподготовки при обучении специалистов по профпатологии, а также может применяться при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров. Предложен комплекс мероприятий по предупреждению вредного воздействия на лиц, имеющих профессиональный контакт с глифосатсодержащими гербицидами.

**Методология и методы исследования.** Исследования проводились в соответствии с действующими нормативно – методическими документами с использованием комплекса современных гигиенических, статистических, лабораторных и инструментальных методов. Токсиколого-гигиенические исследования пестицида на основе глифосата выполнялись согласно Руководству Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека». В основу оценки риска действия пестицидов на операторов сельскохозяйственного производства положены методические указания «Оценка риска воздействия пестицидов на работающих» (МУ 1.2.3017-12).

В связи с недостаточностью материала, подтверждающего опасность пестицидов на основе глифосата, являющегося производным глицина, для организма человека и особенности хронического действия на лабораторных животных, их влияния на процессы свободно-радикального окисления, настоящее исследование является особенно актуальным.

Работа выполнена в рамках отраслевых программ Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» (2016-2020 гг.), «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» (2021-2025 гг.)

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Особенности токсического действия глифосатсодержащих гербицидов характеризуются изменением окислительного карбонилирования белков на субклеточном уровне (цитоплазма, митохондрии) в печени и легких теплокровных животных, являющимся гигиенически и диагностически значимым критерием по сравнению с чувствительностью общепринятых показателей интоксикации.
2. Алгоритм оценки состояния здоровья операторов реализуется путем расширения перечня изучаемых показателей при их медицинских осмотрах.
3. Оценка риска ингаляционного, дермального и комплексного воздействия глифосата на организм работающих проводится путем определения соотношений соответствующих экспозиционных уровней к допустимым и является научной основой для разработки комплекса профилактических мероприятий.

**Достоверность полученных результатов.** Достоверность результатов работы подтверждается большим объемом исследований, выбором адекватных поставленным задачам экспериментальных методов, первичными протоколами

полученных результатов, а также соответствующих эксперименту способов статистической обработки данных. Полученные в ходе исследования результаты и выводы корректно обоснованы.

**Апробация работы.** Основные результаты, полученные в диссертационной работе, докладывались и обсуждались на: XXI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения» (Рязань, 2017); Всероссийской образовательно-научно-практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2017); XXII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения» (Рязань, 2018); XIX международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых и VI Форума молодежных научных сообществ (Витебск, Республика Беларусь, 2019); XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения», посвященной 100-летию со дня рождения академика РАН А.П. Шицковой (Рязань, 2019); X юбилейной межрегиональной научно-практической on-line конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (Саратов, 2020); XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Анализ риска здоровью – 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты» (Пермь, 2021).

Апробация диссертации проведена 24.05.2021 г. на межкафедральном собрании ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и 05.07.2021 г. на межотдельческой конференции ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из которых 2 – в журналах, входящих в базу данных цитирования Scopus.

**Личный вклад автора.** Основные результаты, изложенные в диссертации, их анализ, оценка степени воздействия гербицида на основе изопропиламинной соли глифосата на процессы окислительного карбонилирования белков в субклеточных фракциях гомогенатов органов лабораторных животных в ходе экспериментального исследования и в крови работников, контактирующих с этими препаратами в полевых условиях, получены автором лично (100%). Личный вклад в организацию и проведение клинических исследований состояния здоровья работников, оценке риска применения глифосатсодержащих пестицидов для операторов – 80%. Анализ и внедрение полученных результатов исследования проводились автором лично или при его непосредственном участии.

**Объем и структура диссертации.** Работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы, включающего 144 источника, и приложений, изложена на 153 страницах печатного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 29 рисунками.

**Объекты, объем и методы исследования.** В соответствии с поставленными целью и задачами был разработан дизайн исследования, включающий в себя изучение влияния глифосата кислоты и пестицида на основе изопропиламинной соли глифосата на процессы окислительного карбонилирования белков в токсикологическом эксперименте и у работающих, контактирующих с ним в условиях сельскохозяйственного производства. Объем и методы исследования представлены в таблице 1.

Объектами токсикологических исследований явились теплокровные животные. Работа с животными проводилась согласно «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985 г.) и приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики».

Изучение токсичности гербицидного препарата на основе глифосата проведено путем его перорального поступления в организм лабораторных животных (крысы-самцы линии Wistar) в условиях острого, субхронического и хронического экспериментов. Изучение острой токсичности проводили в опыте при однократном пероральном пути поступления. Препарат вводили животным с помощью внутрижелудочного зонда в дозах 150 (группа T2) и 300 мг/кг (группа T1) в субхроническом опыте с выведением животных из эксперимента через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, и через 6 и 12 месяцев – в хроническом. Местно-раздражающее действие изучалось при однократном нанесении на кожу кроликам (3 животных) нативного препарата в количестве 0,5 мл при экспозиции 4 часа с последующим смывом. При оценке раздражающего действия на кожу фиксировали характер изменений кожи на месте аппликации, утолщение кожной складки. Для оценки раздражающего действия на слизистую оболочку глаза препарат вносили в конъюнктивальный мешок правого глаза кроликов (3 животных) в нативном виде в количестве 0,1 мл, левый глаз служил контролем. Период наблюдения составлял 14 дней.

Для анализа результатов определения содержания карбонильных производных белков, выраженных в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) на 1 г белка, применяли способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков, ОМБ (Фомина М.А., Абаленихина Ю.В., Фомина Н.В., Терентьев А.А., 2014). На основании значений площадей под кривой спектра поглощения карбонильных производных определяли их общее содержание ( $S_0$ ), содержание первичных маркеров — альдегидных форм ДНФГ ( $S_A$ ) и вторичных маркеров — кетонных форм ДНФГ ( $S_K$ ) и резервно-адаптационный потенциал (РАП, %) (Ильичева А.С., 2015, Арапова А.И., 2017). РАП рассчитывали как разницу между принятым за 100%  $S_0$  в металлиндуцированном варианте и процентной долей в нем значения  $S_0$  спонтанного окисления (Абаленихина Ю.В., Фомина М.А., 2014).

Таблица 1 – **Направления, методы и объем исследований**

Направления и виды исследований	Исзуемые показатели	Объем
1. Экспериментально-Токсикологические исследования на теплокровных животных (крысы-самцы <i>Wistar</i> , кролики, морские свинки): острый эксперимент, подострый эксперимент, хронический эксперимент	– биохимические; – гематологические;  – морфологические	4964 1666 исследований  48 препаратов
2. Гигиеническая оценка технологии применения пестицидов на основе глифосата и оценка хронометража рабочей смены операторов сельскохозяйственного производства	– хронометражные наблюдения за основными стадиями рабочего процесса	348 наблюдений
3. Оценка состояния здоровья работающих (механизаторов, работников склада, агрономов) по результатам периодического медицинского осмотра	– показатели общего анализа крови; – биохимические показатели крови	107 определений 1605 определений
4. Оценка риска применения гербицидов на основе глифосата	– воздух рабочей зоны; – смывы с кожи	160 проб 80 проб

Для сравнительной оценки чувствительности показателей окислительного карбонилирования белков с общепринятыми показателями интоксикации при воздействии на теплокровных животных в течение 6 месяцев проводили затравку крыс глифосата кислотой совместно с кормом и добавлением специально подготовленной сои (термически обработанной для дезактивации ингибитора трипсина) в дозах 0, 2000 и 20000 ppm. О токсическом действии судили по изменению интегральных и биохимических показателей. Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных с помощью автоматического гематологического анализатора «CELL-DYN 3700 System» (США). Биохимические исследования, включая определение активности антиоксидантных ферментов (глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе «Chem Well» фирмы «Awareness Technology Inc.» (США) с использованием диагностических наборов реактивов производства «HOSPITEX DIAGNOSTICS s.r.l.» (Италия) и «Randox Laboratories Ltd» (Англия). Активность

каталазы определена колориметрическим методом, основанным на способности пероксида водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс (Королюк М.А., 1988).

На этапах выхода из хронического эксперимента проводилась макро- и микроскопическая оценка состояния внутренних органов. Для гистологических исследований были отобраны легкие, печень, почки, селезенка.

Исследования по гигиенической оценке технологии применения пестицидов на основе глифосата и состояния здоровья операторов проводились на территории сельскохозяйственных предприятий, преимущественным направлением работы которых являлось растениеводство, а среди применяемых гербицидов использовались препараты на основе изопропиламинной соли глифосата. Большое значение было уделено изучению состояния здоровья работающих по гематологическим и биохимическим показателям крови с учетом групп работников, их пола, возраста и стажа. Клиническим материалом для исследования явились плазма и эритроциты периферической крови, полученные от 87 рабочих, контактирующих с глифосатсодержащими пестицидами, в том числе 62 механизаторов (группа исследования 1) и 25 работников склада и лабораторий (группа исследования 2). В качестве контрольного материала использовались плазма и эритроциты периферической крови, полученные от 20 клинически здоровых людей той же возрастной категории, не имеющих контакта с изучаемыми пестицидами.

Выраженность эндогенной интоксикации определяли по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) (цит. по: Малахова М.Я., в модификации Копытовой Т.В., 2007). Регистрация продуктов и последующая обработка результатов проводилась в соответствии со способом комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях, описанном выше. Гематологические показатели регистрировали в цельной крови людей с помощью автоматического гематологического анализатора «Sysmex XN 1000», Sysmex Corporation (Япония). Биохимические исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire – 400» фирмы «HIROSE ELECTRONIC SYSTEM» (Япония). Расчет степени реальной опасности (риска) для операторов и других работников сельского хозяйства проводили в соответствии с разработанными в ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора методическими рекомендациями «Метод оценки риска воздействия пестицидов на работающих», МУ 1.2.3017-12.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами непараметрической статистики с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Для определения нормальности распределения полученных значений применялся W-критерий Шапиро-Уилка. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовался U-критерий Манна-Уитни (для парных сравнений независимых групп) и t-критерий. В случае нормального распределения непрерывные переменные представлены в виде  $M \pm s$  (среднее  $\pm$  стандартное

отклонение). В ином случае применяли критерий Манна-Уитни и результат представляли в виде медианы и квартилей,  $Me [Q1;Q3]$ . Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Результаты экспериментальных исследований по изучению токсических эффектов глифосатсодержащих пестицидов.**

Представлены результаты комплексной оценки состояния окислительной модификации белков в изучаемых фракциях ткани печени (Табл. 2). Полученные данные демонстрируют следующее: на фоне введения дозы 300 мг/кг м.т. (группа исследования Т1) формируется статистически значимое повышение общего содержания окислительно модифицированных белков в цитоплазматической фракции ткани печени за счет достоверного повышения содержания альдегидных форм динитрофенилгидразонов (АДНФГ), считающихся первичными маркерами окислительного повреждения белков, и кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГ), представляющих собой вторичные маркеры (Беленишев И.Ф., Губский Ю.И., 2005; Кудлаева А.М., 2018; Фомина М.А., 2018), через 2 недели, 1 месяц и 3 месяца от начала эксперимента. При этом отмечается статистически значимое снижение значений показателя РАП в группе Т1 на всех этапах эксперимента (Рис. 1).

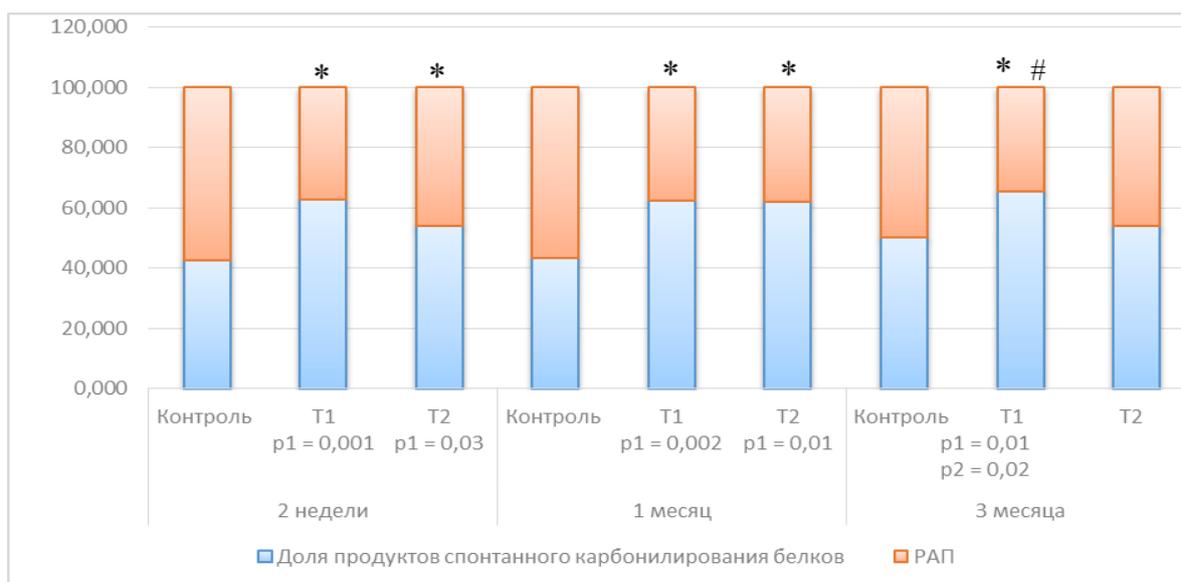
При оценке содержания продуктов окислительной модификации белков в митохондриальной фракции ткани печени выраженные изменения наблюдаются в группе исследования Т1 через 2 недели за счет значимого повышения содержания первичных и вторичных маркеров, чего не наблюдалось в группе Т2 (Табл. 2). После этого – через 1 и 3 месяца от начала затравки, имеется тенденция к уменьшению содержания карбонильных производных белков в митохондриях печени под воздействием высшей дозы.

Сохраняется превышение общего содержания окислительно-модифицированных белков на фоне снижения РАП относительно контроля за счет статистически значимого повышения содержания вторичных маркеров окислительного повреждения белков в группе Т1 спустя 1 месяц и первичных – через 3 месяца (Рис.2). В группе исследования Т2 статистически значимое нарастание первичных и вторичных производных белков отмечалось только через 1 месяц от начала эксперимента. Получены достоверные отличия в содержании карбонильных производных белков в митохондриальной фракции в группах Т1 и Т2 через 2 недели и 3 месяца ( $p < 0,05$ ). Несмотря на наличие вышеописанных статистически значимых различий в динамике эксперимента группы Т2, значение РАП статистически значимо отлочно от контроля только через 1 месяц от начала введения животным низшей дозы препарата.

Таблица 2 - Результаты комплексной оценки состояния окислительной модификации белков субклеточных фракции ткани печени в экспериментальных и контрольных группах субхронического эксперимента (Ме [Q1; Q3], n=10)

Срок исследования	Показатель, е.о.п./мг белка	Цитоплазматическая фракция			Митохондриальная фракция		
		Контроль	T1	T2	Контроль	T1	T2
2 нед	S <sub>o</sub>	2,99 [2,76;3,68]	<b>8,21 [6,9;9,57]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002	<b>6,76 [4,7;8,41]</b> p <sub>1</sub> = 0,0003	1,4 [1,17;3,69]	<b>5,7 [4,39;6,4]</b> p <sub>1</sub> = 0,02 p <sub>2</sub> = 0,03	2,17 [1,4;4,69]
	S <sub>аднфг</sub>	2,42 [2;2,64]	<b>6,26 [5,02;7,28]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002	<b>5,1 [3,47;6,54]</b> p <sub>1</sub> = 0,0003	1,1 [0,89;2,48]	<b>3,58 [3,26;4,63]</b> p <sub>1</sub> = 0,03	1,6 [1,06;3,1]
	S <sub>кднфг</sub>	0,85 [0,61;1,05]	<b>1,99 [1,85;2,45]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002	<b>1,56 [1,1;1,98]</b> p <sub>1</sub> = 0,02	0,34 [0,27;1,14]	<b>1,49 [1,29;1,75]</b> p <sub>1</sub> = 0,01 p <sub>2</sub> = 0,01	0,54 [0,34;01,06]
1 мес	S <sub>o</sub>	2,99 [2,83;3,56]	<b>11,77 [11,2;12,86]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002 p <sub>2</sub> = 0,001	<b>6,2 [5,11;7,4]</b> p <sub>1</sub> = 0,002	3,65 [3,16;4,06]	<b>4,6 [4,15;5,38]</b> p <sub>1</sub> = 0,01	3,94 [3,39;4,88]
	S <sub>аднфг</sub>	2,4 [2,14;2,78]	<b>8,4 [7,4;9,1]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002 p <sub>2</sub> = 0,0004	<b>4,78 [3,85;5,39]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002	2,81 [2,5;2,98]	2,76 [2,48;2,9]	2,12 [1,65;2,76]
	S <sub>кднфг</sub>	0,75 [0,49;0,88]	<b>3,37 [2,6;4,07]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002 p <sub>2</sub> = 0,001	<b>1,57 [1,33;1,96]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002	0,84 [0,7;0,95]	<b>2,06 [1,64;2,3]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002	<b>1,94 [1,53;2,32]</b> p <sub>1</sub> = 0,0003
3 мес	S <sub>o</sub>	3,67 [3,28;4,08]	<b>9,46 [7,13;9,77]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002 p <sub>2</sub> = 0,02	<b>6,44 [4,52;6,93]</b> p <sub>1</sub> = 0,02	2,48 [2,4;2,6]	<b>3,82 [3,28;4,06]</b> p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> = 0,001	2,47 [2,07;2,68]
	S <sub>аднфг</sub>	2,67 [2,53;3,06]	<b>6,91 [5,24;7,49]</b> p <sub>1</sub> = 0,0002 p <sub>2</sub> = 0,01	<b>4,86 [3,33;5,05]</b> p <sub>1</sub> = 0,02	1,59 [1,45;1,67]	<b>2,62 [2,39;2,77]</b> p <sub>1</sub> = 0,001	1,49 [1,33;1,75]
	S <sub>кднфг</sub>	0,96 [0,7;1,05]	<b>2,1 [1,59;2,75]</b> p <sub>1</sub> = 0,01	<b>1,63 [1,14;1,99]</b> p <sub>1</sub> = 0,005	0,9 [0,82;0,96]	1,09 [0,93;1,18] p <sub>2</sub> = 0,001	0,93 [0,79;1,03]

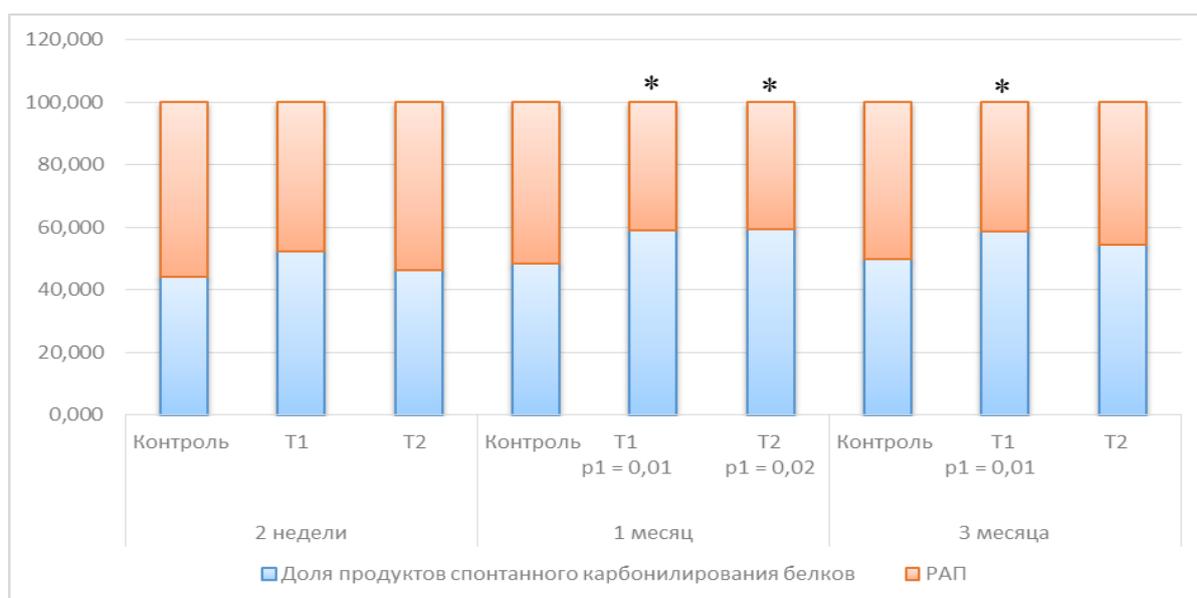
Примечание. p<sub>1</sub> – статистические значимые отличия от контрольной группы; p<sub>2</sub> – статистически значимые отличия от группы исследования 2 (p < 0,05). S<sub>o</sub> – общее содержание окислительно карбонилированных белков; S<sub>аднфг</sub> – площадь под кривой спектров поглощения альдегид-динитрофенилгидразонов; S<sub>кднфг</sub> – площадь под кривой спектров поглощения кето-динитрофенилгидразонов.



Примечание. \*,  $p_1$  – статистические значимые отличия от контрольной группы; #,  $p_2$  – статистически значимые отличия от группы исследования 2 ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 1 - Значения показателя резервно-адаптационного потенциала в цитоплазматической фракции ткани печени, %

Полученные статистически значимые изменения содержания ОМБ в цитоплазматической и митохондриальной фракциях ткани печени в группах исследования при введении двух доз растворов изопропиламинной соли глифосата по сравнению с контрольными наблюдениями в сочетании со снижением значений показателя резервно-адаптационного потенциала могут свидетельствовать об уменьшении доли не подвергшихся окислению белков в исследуемом материале за счет интенсификации процессов окислительного карбонилирования белков.



Примечание. \*,  $p_1$  – статистические значимые отличия от контрольной группы; ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 2 - Значения показателя резервно-адаптационного потенциала в митохондриальной фракции ткани печени, %

Нарастание продуктов карбонилирования белков в цитоплазматической фракции двух групп исследования в динамике эксперимента является признаком внутриклеточного окислительного повреждения. Подобная картина обнаружена и в митохондриях, но, преимущественно, при введении высшей дозы. Выявленные изменения следует трактовать как проявление карбонилового стресса, возникшего под воздействием, в нашем случае, пестицида на основе изопропиламинной соли глифосата. В качестве основных индукторов данного процесса могут выступать активные формы кислорода, увеличение содержания свободного железа, продукты перекисного окисления липидов. В свою очередь, клетки млекопитающих наделены обширными антиоксидантными защитными механизмами, которые противодействуют разрушительному действию этих факторов.

В субклеточных фракциях легких нами обнаружена тенденция к нарастанию производных белков в цитоплазматической фракции в обеих группах исследования с максимальными значениями через 3 месяца. При этом статистической значимости по сравнению с контрольными показателями не наблюдалось. Статистически значимые изменения окислительной модификации белков в митохондриальной фракции ткани легких наблюдаются только через 1 месяц в двух группах сравнения относительно контрольных значений (Табл. 3). Прослеживается достоверное повышение общего содержания продуктов ОМБ относительно контроля, преимущественно, за счет накопления АДНФГ, что свидетельствует о возможной обратимости данного процесса и подтверждается отсутствием значимых изменений спустя 3 месяца от начала эксперимента.

**Таблица 3 - Результаты комплексной оценки состояния окислительной модификации белков субклеточных фракции ткани легких в экспериментальных и контрольных группах субхронического эксперимента (Ме [Q1; Q3], n=10)**

Срок исследования	Показатель, е.о.п./мг белка	Цитоплазматическая фракция			Митохондриальная фракция		
		Контроль	T1	T2	Контроль	T1	T2
1 мес	S <sub>o</sub>	6,01 [5,43;7,58]	<b>8</b> <b>[6,67;8,36]</b> p1 = 0,03 p2 = 0,04	6,88 [5,38;7,27]	3,29 [3,18;3,61]	<b>5,07</b> <b>[4,48;5,49]</b> p1 = 0,001	<b>4,69</b> <b>[4,01;5,58]</b> p1 = 0,002
	S <sub>аднфг</sub>	4,6 [4,02;5,76]	5,7 [5,07;5,98] p2 = 0,03	5,01 [3,71;5,13]	2,2 [1,97;2,36]	<b>3,79</b> <b>[3,34;4,27]</b> p1 = 0,002	<b>3,57</b> <b>[3,14;4,2]</b> p1 = 0,004
	S <sub>кднфг</sub>	1,4 [1,23;1,72]	<b>2,24</b> <b>[1,88;2,38]</b> p1 = 0,03	1,76 [1,71;2,09]	1,02 [0,96;1,23]	1,2 [1,16;1,31]	1,1 [0,89;1,35]

Примечание. p<sub>1</sub> – статистические значимые отличия от контрольной группы; p<sub>2</sub> – статистически значимые отличия от группы исследования 2 (p < 0,05). S<sub>o</sub> – общее содержание окислительно карбонилированных белков; S<sub>аднфг</sub> – площадь под кривой спектров поглощения альдегид-динитрофенилгидразонов; S<sub>кднфг</sub> – площадь под кривой спектров поглощения кето-динитрофенилгидразонов.

Выявлено статистически значимое повышение общего содержания карбонильных производных белков в опытной группе при введении высшей дозы относительно значений контроля и группы сравнения 2 в цитоплазматической фракции ткани печени через 6 и 12 месяцев от начала эксперимента и в митохондриальной фракции – через 12 месяцев. В остальных случаях в ходе хронического эксперимента изменения в состоянии ОМБ не были подтверждены статистически.

**Результаты морфометрической оценки органов теплокровных животных при многократном воздействии пестицида на основе глифосата** представлены в таблице 4. Наблюдается расширение капсулы почки, кровенаполнение клубочков, а также расширение просвета капсулы Шумлянско-Боумана. К данным изменениям могли привести повышенная пролиферация или отек. Макроскопически печень увеличена, имеет тусклый вид. Наблюдается статистически значимое увеличение порто-портального размера в группе исследования Т1 по сравнению с контролем и группой Т2. Для печени характерно наличие очагов зернистой дистрофии при воздействии высшей дозы, что может быть проявлением компенсаторно-приспособительных процессов, в основе которых лежит гипертрофия и гиперплазия митохондрий. Полученные изменения находят отражение в статистически значимых отклонениях в содержании продуктов окислительного карбонилирования белков в митохондриальной фракции ткани печени. Для печени также характерно наличие лимфоцитов вокруг портального тракта, перипортальных инфильтратов.

Таблица 4 – Данные гистоморфометрических исследований лабораторных животных групп исследования Т1 и Т2, условные единицы, Ме [Q1; Q3]

Материал для исследования	Морфометрический показатель	Контроль, n=10	Группа Т1, n=10	Группа Т2, n=10
Почка	Диаметр клубочков, мкм	12,9 [10,4;14,6]	<b>31,6[30,1; 33,4], p1, p2</b>	<b>26,5[23,9;28], p1</b>
Печень	Порто-портальный размер, мкм	284,5 [248,5;325]	<b>348[300,8;418], p1, p2</b>	213[189,8;281],
Легкое	Толщина стромы, мкм	9,7 [9,1;10,3]	<b>12,2[11,2; 13,5], p1</b>	11,7[11,2;12,4],
Селезенка	Размер периаартериальной муфты, мкм	43,75 [34,13;51,26]	<b>64,4 [49,16;76,36], p1</b>	46,18 [32,79;63,48]

Примечание: p1 – статистические значимые отличия от контрольной группы, p2 – статистически значимые отличия от группы исследования 1, p < 0,05.

В легких микроскопически наблюдается небольшое понижение воздушности легких, гиперплазия лимфоидной ткани и умеренная десквамация эпителия бронхов в группе Т1. Толщина межальвеолярных перегородок легкого значимо увеличена в группе Т1. Причиной этого стал интерстициальный отек и выраженная стромальная реакция, проявившаяся массивной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Просвет некоторых альвеол заполнен

экссудатом. Паренхима селезенки представлена красной и белой пульпой. При оценке морфометрических показателей белой пульпы селезенки отмечено статистически значимое увеличение размера периартериальных лимфоидных муфт за счет гиперплазии белой пульпы. Размеры Т и В-зон в опытных группах не отличались от группы контроля.

При проведении **оценки чувствительности показателей окислительного карбонилирования белков по сравнению с общепринятыми показателями интоксикации при многократном воздействии глифосата кислоты на теплокровных животных** через 3 месяца от начала затравки глифосата кислотой с кормом получено статистически значимое нарастание активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания альбумина, холестерина и глюкозы при воздействии высшей дозы. При воздействии обеих опытных доз изменения в содержании и активности таких показателей, как: аспаратаминотрансфераза (АСТ), альфа-амилаза, холинэстераза, мочевины, креатинина, мочевиная кислота, хлориды и триглицериды – не были подтверждены статистически.

При изучении тех же биохимических показателей крови лабораторных животных через 6 месяцев потребления глифосата кислоты с кормом получено достоверное снижение активности АСТ, ЛДГ и содержания креатинина, триглицеридов при воздействии дозы 20000 ppm по сравнению с контролем (Табл. 5). Отмечается статистически значимое снижение содержания креатинина в той же опытной группе по сравнению с результатами, полученными в дозе 2000 ppm (Табл. 5). При изучении показателей системы антиоксидантной защиты в крови у крыс отмечается достоверное нарастание содержания вторичных карбонильных производных белков (КДНФГ) по сравнению с контрольной группой только через 6 месяцев потребления глифосата кислоты с кормом. Значения остальных показателей (GLUT PER, SOD, GLUT RED, первичные карбонильные производные белков) не имели статистически значимых отличий от контроля.

**Таблица 5 – Результаты биохимических показателей крови у крыс при потреблении глифосата кислоты с кормом в течение 6 месяцев,  $M \pm m$ ,  $n=6$**

Показатель	Контрольная группа	Доза 2000 ppm	Доза 20000 ppm
АСТ, Ед/л	113,5±8,4	109,2±15,9	<b>92,3±7,9 p<sub>1</sub></b>
ЛДГ, Ед/л	2204±420,3	1905,2±756	<b>1356,9±557,4 p<sub>1</sub></b>
Креатинин, мкмоль/л	77,1±4,3	75±6,3	<b>65,7±4,2 p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub></b>
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,1	0,9±0,4	<b>0,8±0,1 p<sub>1</sub></b>

Примечание: p<sub>1</sub> – статистические значимые отличия от контрольной группы, p<sub>2</sub> – статистически значимые отличия от группы исследования, (p<0,05).

Таким образом, полученные в динамике эксперимента изменения в содержании карбонильных производных белков в субклеточных фракциях гомогенатов органов лабораторных животных демонстрируют развитие адаптации к воздействию пестицидов на основе глифосата. Особенности токсического действия глифосатсодержащих гербицидов заключаются во влиянии на окислительное карбонилирование белков, доказанное на субклеточном уровне в печени и легких теплокровных животных, и проявляют гигиеническую и диагностическую значимость по сравнению с чувствительностью общепринятых показателей интоксикации.

**Оценка риска для здоровья работающих, контактирующих с пестицидами на основе глифосата.** В Рязанской области по объему использования среди гербицидов (47,81% от всех применяемых пестицидов) одно из ведущих мест занимают производные глицина (16,2%), которые в качестве активного вещества содержат глифосат. На Российском рынке препараты глифосата представлены, в основном, изопропиламинной и калийной солями.

В ходе полевых исследований нами было установлено, что для обработки посевных площадей использовали, преимущественно, штанговый опрыскиватель ОП-2000, агрегатированный с трактором МТЗ-82. Изучаемые препараты применяли в виде водного раствора на основе глифосата (изопропиламинная соль), содержание в препарате д.в. 360 г/л, норма расхода препаратов 8 л/га или 2880 г/га глифосата. Установлено, что приготовление рабочих растворов проводили, как правило, трактористы-операторы (далее оператор) в поле на месте обработки.

Метеоусловия в дни наземной штанговой обработки парового поля: температура воздуха  $15,5 \pm 3,8$  °С, относительная влажность  $60,4 \pm 13,2$  %, скорость ветра  $2,02 \pm 1,1$  м/с. В кабине трактора температура воздуха  $+21,7 \pm 1,6$  °С.

Пробы воздуха в рабочей зоне оператора отбирали при заправке бака опрыскивателя и в кабине трактора, а также в пределах санитарного разрыва, на расстоянии 300 м от участка обработки, с подветренной стороны. Нижний предел определения глифосата при отборе  $30 \text{ дм}^3$  воздуха составляет  $0,017 \text{ мг/м}^3$ . При этом ошибка измерения, обусловленная отбором из воздуха аэрозольной фракции вещества, не превышает 15,6 %, что соответствует требованиям ГОСТ 12.1.005-88. Среднее содержание глифосат кислоты в воздухе рабочей зоны оператора ( $I_{\text{ср}}$ ) при обработке полевых культур составляет  $0,0074\text{-}0,032 \text{ мг/м}^3$  (ПДК<sub>врз</sub> –  $1,0 \text{ мг/м}^3$ ). КБинг глифосат кислоты –  $0,007\text{-}0,032$ .

При проведении штангового наземного опрыскивания полевых культур в смывах с кожных покровов оператора глифосат обнаруживался, как правило, в единичных пробах во время заправки на уровнях, близких к пределу обнаружения. После обработки д.в. обнаруживалось на коже лица и шеи, кистях рук и предплечьях в количестве  $0,5\text{-}2,5 \text{ мкг/смыв}$  (предел обнаружения  $0,5 \text{ мкг/смыв}$ ). Среднее содержание глифосат кислоты на коже оператора ( $D_{\text{ср}}$ ), с учетом площади смываемой поверхности кожи и  $\frac{1}{2}$  предела количественного определения д.в., после обработки полевых культур составило  $0,0000009\text{-}0,0000018 \text{ мг/см}^2$ .

На основе полученных нами данных проведен расчет риска для оператора при кожном воздействии. Фактическое содержание глифосата кислоты на коже

оператора (Дф), с учетом соотношения обработанной площади (5га) и дневной нормы площади обработки для полевых культур (50га), может составлять от 0,000009 до 0,000018 мг/см<sup>2</sup>. КБд равен для препаратов 0,063-0,286. Риск комплексного воздействия глифосат кислоты по экспозиции (КБсумм) для операторов составил 0,07-0,302, при допустимом  $\leq 1$ . Действующее вещество в воздухе в пределах санитарного разрыва и в сносах воздуха (оседание на чашки Петри) не обнаружены. Поглощенная экспозиционная доза глифосата (Дп) при обработке полевых культур препаратом для оператора составила 0,0026-0,005 мг/кг. ДСУЭО глифосата, установленный, исходя из NOELch – 100 мг/кг и Кз – 75, равен 1,33мг/кг, коэффициент безопасности для оператора по поглощенной дозе глифосата (КБп) – 0,0012-0,004, при допустимом  $\leq 1$ .

Таким образом, выявленное незначительное содержание глифосата в воздухе рабочей зоны оператора и незначительное содержание на кожных покровах, с учетом коэффициентов безопасности при оценке комплексного воздействия по экспозиции, КБсумм – 0,07-0,302, и по поглощенной дозе, КБп – 0,0012-0,004, при допустимом  $< 1$ , позволяет сделать вывод: условия труда при штанговом наземном опрыскивании водным раствором препаратов с содержанием глифосата в виде изопропиламинной соли при норме расхода 8 л/га при соблюдении мер безопасности соответствуют гигиеническим требованиям.

Большое значение было уделено изучению состояния здоровья работающих по гематологическим и биохимическим показателям крови с учетом групп работников, их пола, возраста и стажа.

По результатам общего анализа крови операторов выявлено статистически значимое повышение гемоглобина в группе исследования 1 по сравнению с контрольной группой (Табл. 6).

Как видно из таблицы 6, нами выявлено статистически значимое снижение лейкоцитов и эозинофилов у механизаторов по сравнению с группой контроля. В группе исследования 2 отмечено статистически значимое снижение содержания лимфоцитов по сравнению с контролем у женщин. У мужчин этот показатель так же оказался пониженным, но не имел статистической значимости. Обнаружено достоверное повышение скорости оседания эритроцитов в группе 2 по сравнению с контролем. Количественные показатели содержания гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, моноцитов, значение цветового показателя и СОЭ оставались в пределах нормы. Оценивая биохимические показатели крови операторов, нами установлены статистически значимые изменения липидного спектра по сравнению с группой контроля.

Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на наличие статически значимых различий групп исследования по сравнению с контрольной группой, средние значения гематологических и биохимических показателей крови у операторов всех обследованных групп в целом находятся в пределах физиологической нормы. Исключения составили, в основном, показатели липидного профиля, что свидетельствует о нарушениях липидного обмена.

Таблица 6 – Средние величины гематологических и биохимических показателей крови у операторов,  $M \pm m$

Показатель	Норма	Контрольная группа			Группа исследования 2			Группа исследования 1
		М	Ж	М+Ж	М	Ж	М+Ж	М
Гемоглобин, г/л	М: 130-160 Ж: 120-140	136,13±5,5	136,58±3,53	136,4±2,9	146,64±2,26	138,63±3,17	141,89±2,19	<b>145,8±1,14, p1=0,001</b>
Лейкоциты, $10^9/л$	4,0-9,0	8±1,22	6,36±0,33	7,02±0,54	6,05±0,30	6,75±0,34	6,47±0,24	<b>6,28±0,2 p1=0,02</b>
Эозинофилы, %	0,5-5,0	1,5±0,38	2±0,33	1,8±0,25	1,64±0,31	2±0,24	1,85±0,19	<b>2,42±0,16 p1=0,04</b>
Лимфоциты, %	19-37	31,75±2,72	36,75±1,83	34,8±1,6	29,45±1,35	<b>28,19±1,63 p1=0,002</b>	<b>28,7±1,09 p1=0,002</b>	32,34±0,9
СОЭ, мм/ч	М: 2-10 Ж: 2-15	5,13±0,67	5,42±0,67	5,3±0,5	7,73±1,05	6,44±0,68	<b>6,96±0,59 p1=0,04</b>	6,73±0,4
Холестерин, ммоль/л	3,8-5,2	6,33±0,37	5,55±0,24	5,86±0,22	5,35±0,38	5,71±0,19	5,56±0,19	<b>5,33±0,11 p1=0,04</b>
ЛПВП, ммоль/л	1,04-1,55	2,16±0,33	1,5±0,16	1,76±0,17	1,65±0,20	1,52±0,13	1,57±0,11	<b>1,45±0,05 p1=0,04</b>
ЛПНП, ммоль/л	0-2,59	1,82±0,29	2,22±0,26	2,06±0,19	<b>2,41±0,23 p1=0,04</b>	2,06±0,21	2,21±0,16	2,09±0,09

p<sub>1</sub> – статистические значимые отличия от контрольной группы, ( $p < 0,05$ )

Предложен алгоритм оценки состояния здоровья операторов на основании углубленного клинического обследования группы риска в целях ранней диагностики патологических процессов и профилактики профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний (Рис. 3).

С использованием средств измерений, клинических методов обследования и биохимических методов определения содержания веществ в биологических жидкостях оцениваются показатели общего клинического и биохимического анализов крови, маркеры эндогенной интоксикации и окислительного стресса. При этом оценка выраженности эндогенной интоксикации может быть проведена неинвазивным способом (в слюне человека).

Данная схема также предназначена для программ обучения студентов лечебного и медико-профилактического профиля, циклов тематического усовершенствования, общего усовершенствования, профессиональной переподготовки при обучении специалистов по профпатологии.



Рисунок 3 - Алгоритм оценки состояния здоровья операторов, контактирующих с глифосатсодержащими пестицидами

В приложениях приведены таблицы с первичными данными результатов исследований, акты внедрений.

## Выводы:

1. По результатам исследования установлены параметры токсичности и классы опасности глифосата и препарата на основе его изопропиламинной соли при воздействии на теплокровных животных: LD50 перорально для крыс > 5000 мг/кг (4 класс); LD50 дермально для крыс > 2000 мг/кг (4 класс); не выявлено сенсibilизирующее (морские свинки) и раздражающее действие на кожу (кролики, крысы) (4 класс); отмечено умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз (3А класс). Используя метод оценки состояния окислительного карбонилирования белков опытным способом подтверждены, общепринятые параметры токсичности глифосата, в том числе, NOEL 100 мг/кг м.т.

2. Получены статистически значимые изменения содержания окислительно-модифицированных белков в субклеточных фракциях ткани печени под влиянием изопропиламинной соли глифосата. Отмечается статистически значимое повышение уровня карбонильных производных белков в цитоплазматической фракции ткани печени при Me [Q1; Q3]: через 2 недели (8,21 [6,9;9,57] и 6,76 [4,7;8,41]), 1 месяц (11,77 [11,2;12,86] и 6,2 [5,11;7,4]) и 3 месяца (9,46 [7,13;9,77] и 6,44 [4,52;6,93]) в опытных дозах (300 и 150 мг/кг м.т., соответственно). В митохондриальной фракции ткани печени нарастание общего содержания карбонильных производных белков отмечается в высшей опытной дозе через 2 недели (5,7 [4,39;6,4]), 1 месяц (4,6 [4,15;5,38]) и 3 месяца (3,82 [3,28;4,06]). По результатам хронического эксперимента в высшей дозе наблюдается достоверное повышение показателей окислительной модификации белков в цитоплазме через 6 и 12 месяцев от начала затравки (10,16 [9,52;11,23] и 11,79 [10,73;12,55], соответственно) и 12 месяцев – в митохондриальной фракции ткани печени (3,7 [3,2;3,97]).

3. Установлено увеличение содержания карбонильных производных белков в цитоплазматической (8 [6,67;8,36],  $p < 0,05$ ) и митохондриальной фракциях ткани легких через 1 месяц (5,07 [4,48;5,49],  $p < 0,05$ ). В другие сроки (2 недели, 3 месяца, 6 и 12 месяцев) статистической значимости указанных показателей получено не было.

4. Отмечена тенденция к нарастанию показателей системы антиоксидантной защиты, включая основные ферменты и карбонильные производные белков, при сравнении с общепринятыми показателями интоксикации на фоне достоверного нарастания ряда биохимических параметров (глюкоза, альбумин, ЩФ, холестерин) и снижения ЛДГ в эксперименте на теплокровных животных.

5. Выявлены статистически значимые изменения показателей крови операторов по сравнению с контролем (лейкоциты  $6,28 \pm 0,2$ ; эозинофилы  $2,42 \pm 0,16$ ; общий белок  $69,15 \pm 1,02$ ; холестерин  $5,33 \pm 0,11$ ; ЛПВП  $1,45 \pm 0,05$ ; ЛПНП  $2,41 \pm 0,23$ ; ВНиСММ в плазме при медиане 24,82 [21,72; 28,16] и эритроцитах 32,11 [27,99; 35,27]; общее содержание карбонильных производных белков 628,6 [569,3; 1205]), которые находятся в пределах физиологической нормы.

6. Проведена оценка риска воздействия гербицида на основе глифосата при штанговом наземном опрыскивании паровых полей гербицидом на основе глифосата при норме расхода 8 л/га и соблюдении регламентов и мер безопасности. С учетом коэффициентов безопасности при оценке ингаляционного (КБинг глифосат кислоты – 0,007-0,032), дермального (КБд 0,063-0,286, лимитирующий) и комплексного воздействия по экспозиции, КБсумм – 0,07-0,302, и по поглощенной дозе, КБп – 0,0012-0,004, при допустимом < 1, выявлено соответствие условий труда гигиеническим требованиям.

7. Научно обоснован комплекс профилактических мероприятий для работающих с глифосатсодержащими пестицидами на основании проведенных гигиенических исследований.

### **Комплекс профилактических мероприятий при работе с пестицидами на основе глифосата**

1. Допуск к работе лиц:

- прошедших необходимые медицинские осмотры и не имеющих медицинских противопоказаний к работе;
- прошедших соответствующую гигиеническую подготовку и инструктаж по мерам личной и общественной профилактики при работе с препаратами;

2. Ответственность руководителей организаций:

- за исправность используемой в период «защитных» работ техники и оборудования;
- за обеспечение работающих средствами индивидуальной защиты (СИЗ) и наличие аптек для оказания первичной помощи в случаях отравлений;
- за организацию предварительных и периодических медицинских осмотров. В рамках проведения медицинских осмотров предлагается рассмотреть возможность расширения перечня определяемых показателей с включением показателей окислительного стресса (ферменты системы антиоксидантной защиты, маркеры эндогенной интоксикации и окислительного стресса), а также проводить специфическую аллергодиагностику по рекомендациям врача.
- за организацию питьевого режима работающих и условий их питания

3. Контроль со стороны руководителей работ:

- за исправностью используемой техники и оборудования;
- техническое усовершенствование и замена на более современные машины, обладающие эффективной изоляцией кабины от воздействия внешних факторов;
- за организацией труда, продолжительностью и временем проведения работ;
- за своевременную замену и использование работающими СИЗ.

4. Неукоснительное соблюдение установленных регламентов применения препаратов: технологий обработок; норм расхода препаратов и кратности обработок; концентрации рабочих растворов; сроков выхода работающих на обработанные участки.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мирошникова, Д.И.** Актуальные вопросы применения гербицидов / Д.И. Мирошникова, В.А. Кирюшин, Т.В. Моталова. – Текст (визуальный): непосредственный // Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: материалы к 21-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. В.А. Кирюшина. – Рязань, 2017. – С. 181-184.
2. **Мирошникова, Д.И.** Вопросы применения гербицидов на основе глифосата / Д.И. Мирошникова, В.А. Кирюшин, Т.В. Моталова. – Текст (визуальный): непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2018. – Т. 6, №2. – С. 318-325.
3. **Мирошникова, Д.И.** Гигиенические особенности условий труда в агропромышленных комплексах работников, контактирующих с производными глицина / Д.И. Мирошникова, В.А. Кирюшин, Т.В. Моталова. – Текст (визуальный): непосредственный // Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: материалы к 22-й Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием / под ред. В.А. Кирюшина. – Рязань, 2018. – С. 89-93.
4. Выраженность эндогенной интоксикации и окислительного стресса в крови работников, контактирующих с производными глицина / **Д.И. Мирошникова**, В.А. Кирюшин, Н.И. Прохоров [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // **Гигиена и санитария**. – 2019. – Т.98, №8. – С. 851-856. – (Соавт.: М.А. Фомина, Т.В. Моталова, А.М. Большаков). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-851-856>
5. Окислительное карбонилирование белков крови у работников, контактирующих с пестицидами на основе глифосата / **Д.И. Мирошникова**, М.А. Фомина, В.А. Кирюшин, Т.В. Моталова. – Текст (визуальный): непосредственный // Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета. – Челябинск, 2019. – С. 83-85.
6. Оценка выраженности окислительного карбонилирования белков печени под воздействием изопропиламинной соли глифосата / **Д.И. Мирошникова**, В.А. Федорова, А.А. Штели, В.В. Спасов. – Текст (визуальный): непосредственный // Материалы XIX международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых и VI Форума молодежных научных сообществ. – Витебск, 2019. – С. 129-131.
7. **Мирошникова, Д.И.** Опыт работы по оценке условий труда работающих в агропромышленном комплексе / Д.И. Мирошникова, О.В. Ветрова, А.В. Истомин. – Текст (визуальный): непосредственный // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: материалы X юбилейной межрегиональной научно-практической on-line конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. – Саратов, 2020. – С. 142-144.
8. **Мирошникова, Д.И.** Оценка риска для операторов при применении препаратов на основе глифосата в условиях сельского хозяйства /

Д.И. Мирошникова, В.Н. Ракитский, И.В. Березняк. – Текст (визуальный): непосредственный // Анализ риска здоровью – 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2021. – Т.2. – С. 148-152.

9. Оценка влияния пестицидов на основе глифосата на здоровье работников сельскохозяйственного производства / **Д.И. Мирошникова**, В.Н. Ракитский, И.В. Березняк, Л.Г. Иванова. – Текст (визуальный): непосредственный // **Гигиена и санитария**. – 2021. – Т. 100, № 9. – С. 933-937. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-933-937>.