

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Ставніченко Павло Вікторович

УДК 613: 632.98: 632.952

**ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА І РЕГЛАМЕНТАЦІЯ КОМБІНОВАНИХ
ФУНГІЦИДІВ НА ОСНОВІ ДИФЕНОКОНАЗОЛУ ТА НОВОЇ
ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ ЦИФЛУФЕНАМІДУ**

14.02.01 – гігієна та професійна патологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник

кандидат медичних наук, доцент **Антоненко Анна Миколаївна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, доцент кафедри гігієни та екології № 1.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Станкевич Валерій Васильович**, Державна Установа «Інститут громадського здоров'я імені О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України», завідувач лабораторії гігієни ґрунту та відходів;

доктор медичних наук, професор **Білецька Елеонора Миколаївна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри загальної гігієни.

Захист відбудеться « ____ » _____ 2019 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.01 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: м. Київ, проспект Перемоги, 34, санітарно-гігієнічний корпус, аудиторія №2.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к.мед.наук, доцент

Є.М. Анісімов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні актуальною є проблема захисту рослин від широко розповсюджених грибкових, бактеріальних і вірусних захворювань, таких як аскохітоз, церкоспороз, фузаріоз, склеротініоз, пероноспороз, бура листкова іржа, борошниста роса, жовта мозаїка сої, бактеріальний опік та ін. (Ветек Г. та ін., 2017; Стефківський В. М., Орлова О. М., 2016.; Хомко Н. Ю., Ковальчук О. З., Чайка О. Г., 2015). За даними Інституту захисту рослин НААН України та інших наукових установ, потенційні втрати врожаю від комплексу шкідливих організмів становлять в середньому на кукурудзі і буряках цукрових – 29,0 %, пшениці озимій – 37,0 %, соняшнику – 24,0 %, картоплі – 33,0 %, винограді – 30 % (Корнійчук М. С., 2015; Основні хвороби та шкідники винограду і методи боротьби з ними, 2017). Сумарні втрати врожаю сільськогосподарських культур від хвороб, викликаних різними шкідливими організмами, досягають в Україні (30–50) % (Станкевич С. В., Забродіна І. В., 2016; Корнійчук М. С. та ін., 2014). Для подолання світової продовольчої проблеми у сучасне сільське господарство широко впроваджуються інтенсивні технології, збільшується рівень хімізації, постійно розширюється асортимент пестицидів (Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні, 2016, 2018). Для аналізу доцільності використання окремих препаратів щорічно проводиться Державна санітарно-гігієнічна експертиза асортименту та обсягів застосування пестицидів, складеного Мінагрополітики України, відповідно до фітосанітарного стану сільськогосподарських угідь і потреби сільгосптоваровиробників (Станкевич С. В., Забродіна І. В., 2016; Левчук І. В., 2018).

Звичайно, реальні втрати урожаю за умови проведення захисних заходів значно менші. Для захисту сільськогосподарських культур розроблені і застосовуються в агропромисловому комплексі системи інтегрованого захисту, які включають агротехнічні та організаційно-господарські заходи, впровадження стійких сортів, застосування біологічних і хімічних засобів захисту рослин. Домінуюче положення в цих системах займає хімічний метод (Круть М.В., 2014). Його перевагами є економічність, багаторазова окупність, а найголовніше, висока ефективність. Однак, не слід забувати і про значні недоліки: токсичний вплив пестицидів на організм людей і тварин; наявність залишків в продуктах; поява резистентних популяцій збудників шкідливих організмів (Колесник Н. Л., 2015; Павлюк С. Д., 2014).

Монопрепарати поступово втрачають свою ефективність за рахунок мінливості патогену (Смаглій О. Ф., та ін., 2006). Тому, слід детально вивчити використання комбінованих фунгіцидів, метою застосування яких є розширення спектру і підвищення захисної дії, запобігання вторинної інфекції та виникненню резистентних штамів, повне використання можливостей синергізму за рахунок змішування компонентів різних хімічних класів.

Комбіновані препарати складаються з двох або більше діючих речовин, які відносяться до одного чи різних хімічних класів (Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні, 2016, 2018). Вони мають

ширший спектр фунгіцидної дії і дозволяють більш повно використовувати позитивні властивості кожного компонента. Сумарна дія двох препаратів значно ефективніша в порівнянні з сумою ефектів окремих компонентів. Це дає можливість досягти більш позитивних результатів у захисті рослин від комплексу фітопатогенних організмів різних видів (Алейнікова Л., 2017; Антоненко А. М., Вавріневич О. П., Омельчук С. Т., 2015).

Дифеноконазол вже багато років використовують в комбінованих препаратах (Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Діналі, Циделі Топ, Сетар, Скор, Амістар Голд) для захисту сільськогосподарських культур (Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні, 2010, 2012, 2014, 2016, 2018). Але, як було зазначено вище, таке тривале використання сполуки може призвести до розвитку резистентності цільових патогенів. Враховуючи значну ефективність дії дифеноконазолу при невеликих нормах витрат та відносно невисокій токсичності для теплокровних організмів, на сьогоднішній день аграріям не доцільно відмовлятися від його застосування. Тому, щороку розробляються і активно впроваджуються в сільськогосподарську практику препарати на основі дифеноконазолу та діючих речовин (д.р.) абсолютно нових хімічних класів.

Серед таких комбінованих сучасних фунгіцидів найбільш перспективними є препарати Діналі та Циделі Топ на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду.

Однак, надмірне використання пестицидів разом із промисловим та радіоактивним забрудненням ще більше ускладнює екологічну ситуацію в Україні, знижує відтворювальну здатність біосфери і екологічну стійкість агроландшафтів (Красільнікова Т., 2017; Адам В.М. 2017; Хомко Н. Ю., Ковальчук О. З., Чайка О. Г., 2015).

Оскільки препарати на основі нової сполуки цифлуфенаміду Діналі та Циделі Топ раніше не були зареєстровані, відповідно були відсутні регламенти їх безпечного застосування, а також аналітичні методи визначення в об'єктах довкілля і сільськогосподарській сировині їх д.р. цифлуфенаміду. Виходячи з вище зазначеного, використання цих перспективних фунгіцидів було неможливим у сільськогосподарській практиці, оскільки їх безконтрольне внесення могло становити серйозну загрозу, в першу чергу, для здоров'я працівників-аграріїв, які безпосередньо контактують з ними, для населення та навколишнього середовища. Це зумовило необхідність проведення їх всебічної токсиколого-гігієнічної оцінки та гігієнічного регламентування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.¹ Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи: «Еколого-гігієнічна оцінка та обґрунтування регламентів безпечного застосування бакових сумішей пестицидів в інтегрованих системах захисту сільськогосподарських культур» (№ держреєстрації 0116U000120), «Наукові дослідження препаратів ..., Діналі 90

¹ Автор висловлює щире подяку член-кореспонденту НАМН України, професору В.Г. Бардову, д.мед.н., професору С.Т. Омельчуку, к.х.н. Д.Б. Гиренку за консультативну допомогу при виконанні окремих фрагментів роботи.

DC, КД ...» (№ держреєстрації 0113U000642), «Наукові дослідження препаратів ..., Циделі Топ 140 DC, КД, Амістар Голд SC, КС...» (№ держреєстрації 0115U000155), «Наукові дослідження препаратів ..., Магнелло 350 ЕС, КЕ, Ріас 300 ЕС, КЕ ...» (№ держреєстрації 0114U000329), «Наукові дослідження препаратів ..., Сетар 375 SC» (№ держреєстрації 0110U002936), «Наукові дослідження препаратів Амістар Голд 250 SC, КС, ...» (№ держреєстрації 0114U006503), «Наукові дослідження препаратів Селест Тріо 60 FS, ТН ...» (№ держреєстрації 0114U006505), «Наукові дослідження препаратів Скор 250 ЕС ...» (№ держреєстрації 0308U009071), «Наукові дослідження препаратів Селест Топ 312,5 FS, ТН ...» (№ держреєстрації 0115U005926). Робота виконана відповідно до Закону України «Про пестициди і агрохімікати» від 2 березня 1995 року № 86/95-ВР.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи була гігієнічна оцінка нових комбінованих фунгіцидів на основі дифеноконазолу і нової діючої речовини цифлуфенаміду та наукове обґрунтування нормативів і регламентів їх безпечного застосування в сільському господарстві.

Для досягнення мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

1. Провести порівняльну токсиколого-гігієнічну оцінку сучасних фунгіцидів Діналі, Циделі Топ, Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Сетар, Скор, Амістар Голд, Магнелло та їх діючих речовин дифеноконазолу, цифлуфенаміду, паклобутразолу, азоксистробіну, тебуконазолу, пропіконазолу, флудіоксонілу, тіаметоксаму.

2. Обґрунтувати величину допустимої добової дози (ДДД) та оцінити ступінь небезпечності для людини нової діючої речовини цифлуфенаміду.

3. Встановити кількісні закономірності міграції дифеноконазолу, цифлуфенаміду, паклобутразолу, азоксистробіну, тебуконазолу, пропіконазолу, флудіоксонілу, тіаметоксаму в об'єктах навколишнього середовища різних агрокліматичних зон України, науково обґрунтувати гігієнічні нормативи цифлуфенаміду у ґрунті, атмосферному повітрі, повітрі робочої зони, максимально допустимі рівні у сільськогосподарських культурах.

4. Вивчити вплив різних концентрацій цифлуфенаміду на органолептичні властивості води, загальний санітарний режим водойм та обґрунтувати його гранично допустиму концентрацію (ГДК) у воді водойм господарсько-питного і культурно-побутового призначення.

5. Оцінити небезпечність нової сполуки для навколишнього середовища (міграція в ґрунті і поверхневій воді, екотоксикологічна небезпечність) та організму людини (потенційна небезпека досліджуваної речовини при потраплянні в організм людини з водою – ІПНВ та інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів – ІПНВП).

6. Вивчити умови праці при застосуванні досліджуваних фунгіцидів Діналі, Циделі Топ, Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Сетар, Скор, Амістар Голд, Магнелло на сільськогосподарських культурах різними методами (вентиляторна, штангова, передпосівна обробка), оцінити потенційний ризик їх несприятливого впливу на організм працівників та науково обґрунтувати регламенти безпечного застосування в умовах агропромислового комплексу.

Об'єкт дослідження: особливості досліджуваних фунгіцидів в об'єктах навколишнього та виробничого середовища, міграції, їх токсичність і небезпечність для працюючих, населення та довкілля сучасних комбінованих фунгіцидів Діналі, Циделі Топ на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду.

Предмет дослідження: діючі речовини дифеноконазол, цифлуфенамід, паклобутразол, азоксистробін, тебуконазол, пропіконазол, флудіоксоніл, тіаметоксам та препарати на їх основі: Діналі, Циделі Топ, Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Сетар, Скор, Амістар Голд, Магнелло; залишкові кількості пестицидів у ґрунті, сільськогосподарській сировині, атмосферному повітрі, повітрі робочої зони, нашивках на спецодязі та змивах з відкритих ділянок шкіри працівників.

Методи дослідження: метод емпіричного та теоретичного дослідження наукової інформації, метод бібліографічного аналізу, метод натурного та лабораторного гігієнічних експериментів, фізико-хімічні (хроматографічні) методи, органолептичні, санітарно-хімічні, санітарно-мікробіологічні, фізичні, метод математичного моделювання та статистичного аналізу.

Наукова новизна дослідження. В результаті проведеного дослідження вперше в Україні:

- дана токсиколого-гігієнічна оцінка нової діючої речовини цифлуфенаміду і сучасних комбінованих фунгіцидних препаратів на її основі Діналі та Циделі Топ.
- вивчено умови праці при застосуванні комбінованих препаратів на основі дифеноконазолу Діналі, Циделі Топ, Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Сетар, Скор, Амістар Голд, Магнелло та показано, що ризик впливу їх діючих речовин на організм працівників при комплексному надходженні через дихальні шляхи і шкіру, в тому числі з урахуванням комбінованої дії, є допустимим;
- встановлено особливості поведінки досліджуваних пестицидів в об'єктах агроценозу та показано, що динаміка їх залишкових кількостей підкоряється експоненціальній залежності;
- вивчено особливості впливу цифлуфенаміду на самоочищення води модельних водойм;
- вивчено екотоксикологічний ризик досліджуваних діючих речовин дифенеконазолу, цифлуфенаміду, паклобутразолу, азоксистробіну, тебуконазолу, пропіконазолу, флудіоксонілу, тіаметоксаму та їх здатність до міграції в ґрунті і поверхневі води;
- досліджено (розраховано) ризик для людини при вживанні контамінованої води та харчових продуктів, контамінованих отрутохімікатами;
- визначено оптимальні умови екстракції, очистки екстрактів, хроматографічного розділення, детектування та кількісного визначення методом високоефективної рідинної хроматографії цифлуфенаміду та дифеноконазолу при їх сумісній присутності в пробі води.

Практичне значення полягає в науковому обґрунтуванні:

- величини допустимої добової дози (ДДД) цифлуфенаміду, його максимально допустимого рівня (МДР) у сільськогосподарській продукції, орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) у повітрі робочої зони, ОБРВ в

атмосферному повітрі, гранично допустимої концентрації (ГДК) у воді водойм, орієнтовно допустимої концентрації (ОДК) у ґрунті;

– гігієнічних регламентів (строків очікування до збору урожаю, строків виходу на оброблені ділянки для проведення механізованої та ручної роботи) безпечного застосування препаратів Діналі, Циделі Топ.

– розробці аналітичного методу одночасного визначення цифлуфенаміду та дифенокназолу при їх сумісній присутності в одній пробі води, що прискорить проведення аналізу проб води, зменшить витрати на їх виконання, полегшить процедуру моніторингу зазначених фунгіцидів в об'єктах довкілля.

Результати дослідження впроваджено у роботу: Інституту медицини праці НАМН України; Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; Інституту гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри гігієни та екології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри гігієни та екології №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ.

Особистий внесок здобувача полягає в проведенні аналітичного огляду вітчизняної та світової літератури; формулюванні мети та завдання роботи; проведенні порівняльної токсиколого-гігієнічної оцінки сучасних комбінованих фунгіцидних препаратів на основі дифенокназолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду на основі даних про їх токсичність і віддалені ефекти дії; здійсненні гігієнічної класифікації досліджуваних сполук та препаратів на їх основі за ступенем небезпечності; проведенні гігієнічної оцінки поведінки в об'єктах агроценозу; участі в розробці методу високоефективної рідинної хроматографії з визначення цифлуфенаміду та дифенокназолу при їх сумісній присутності у воді; визначенні залишкових кількостей в об'єктах довкілля та виробничого середовища, сільськогосподарській сировині; вивченні впливу цифлуфенаміду на загальний санітарний режим водойми.

Статистична обробка, узагальнення та аналіз одержаних результатів, формулювання висновків роботи здійснені автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи викладено і обговорено на міжнародному, державному та регіональному рівнях: International scientific-practical forum of pedagogues, psychologists and medics «October scientific forum' 15» (Geneva, 2015); XII Міжнародній науковій інтернет-конференції (Київ, 2015); Annual Yang Medical Scientists Conference (Київ, 2015 та 2016); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє» (Дніпропетровськ, 2016); Науково-практичній конференції «Тринадцяті марзєєвські читання» (Київ, 2015); Ukraine Regional One Health Research Symposium and Peer Review Session (Kyiv, 2017); Науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання гігієни та екології безпеки України» (Київ, 2016); XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2017); Proceedings of the 1st Annual Conference «Technology transfer: innovate solutions in medicine» (Tallinn, Estonia,

2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні шляхи розвитку наукової думки (частина I)» (Київ, 2018).

Публікації. За результатами досліджень опубліковано 23 наукові праці, серед яких 6 статей у наукових журналах, що входять до переліку фахових видань, цитованих в SCOPUS (1), Google Scholar (4) та 11 тез доповідей на конференціях і конгресах, з яких 3 самостійні, 1 патент на корисну модель, 1 інформаційних листа. Матеріали дисертації відображені у 2 методичних вказівках з аналітичного визначення пестицидів.

Структура дисертації. Робота складається зі вступу; 7 розділів, які включають огляд літератури, матеріали і методи дослідження, результати власних досліджень, їх аналіз і узагальнення; висновків; додатків. Робота викладена на 267 сторінках, містить 45 таблиць, 21 рисунок та 6 додатків. Список використаних джерел включає 258 найменувань, з яких 187 – кирилицею, 71 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі було обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформовано мету та завдання дослідження, встановлено новизну та практичне значення, висвітлено особистий внесок здобувача.

У розділі *«Токсиколого-гігієнічні аспекти застосування сучасних комбінованих фунгіцидних препаратів на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду (огляд літератури)»* було проведено аналіз та гігієнічну оцінку асортименту і обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України.

З аналізу даних зарубіжних та вітчизняних джерел інформації нами було встановлено особливості поведінки в об'єктах навколишнього середовища та особливості механізмів дії на шкідливі організми досліджуваних діючих речовин.

У розділі *«Програма, об'єкти та методи дослідження»* представлені етапи, програма, матеріали, методи та обсяг проведених досліджень, які представлені на рис. 1.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету ліцензованих статистичних програм IBM SPSS StatisticsBase v.22 та MS Excel. При статистичному аналізі отриманих даних використано дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента). Відмінності між групами встановлювали використовуючи параметричний t-критерій Стюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості більше 95 % ($p < 0,05$).

У розділі *«Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка сучасних фунгіцидних препаратів на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду»* здійснено порівняльну токсиколого-гігієнічну оцінку препаратів Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Діналі, Циделі Топ, Сетар, Скор, Амістар Голд, Магнелло та їх діючих речовин цифлуфенаміду, паклобутразолу, дифеноконазолу, азоксистробіну, тебуконазолу, пропіконазолу, флудіоксонілу, тіаметоксаму; класифіковано їх за ступенем небезпечності та обґрунтовано величину ДДД цифлуфенаміду.

Встановлено, що всі препарати на основі досліджуваних речовин за параметрами гострої пероральної токсичності та алергенними властивостями відносяться до 4 класу небезпечності, лише Амістар Голд відноситься до 3 класу за гострою пероральною токсичністю. За параметрами гострої перкутанної токсичності Селест Топ відноситься до 4 класу, решта препаратів до 3 класу. За показниками гострої інгаляційної токсичності фунгіциди Ріас, Селест Тріо, Амістар Голд, Магнело віднесено до 2 класу небезпечності; Селест Топ, Циделі Топ, Сетар, Скор – до 3 класу.

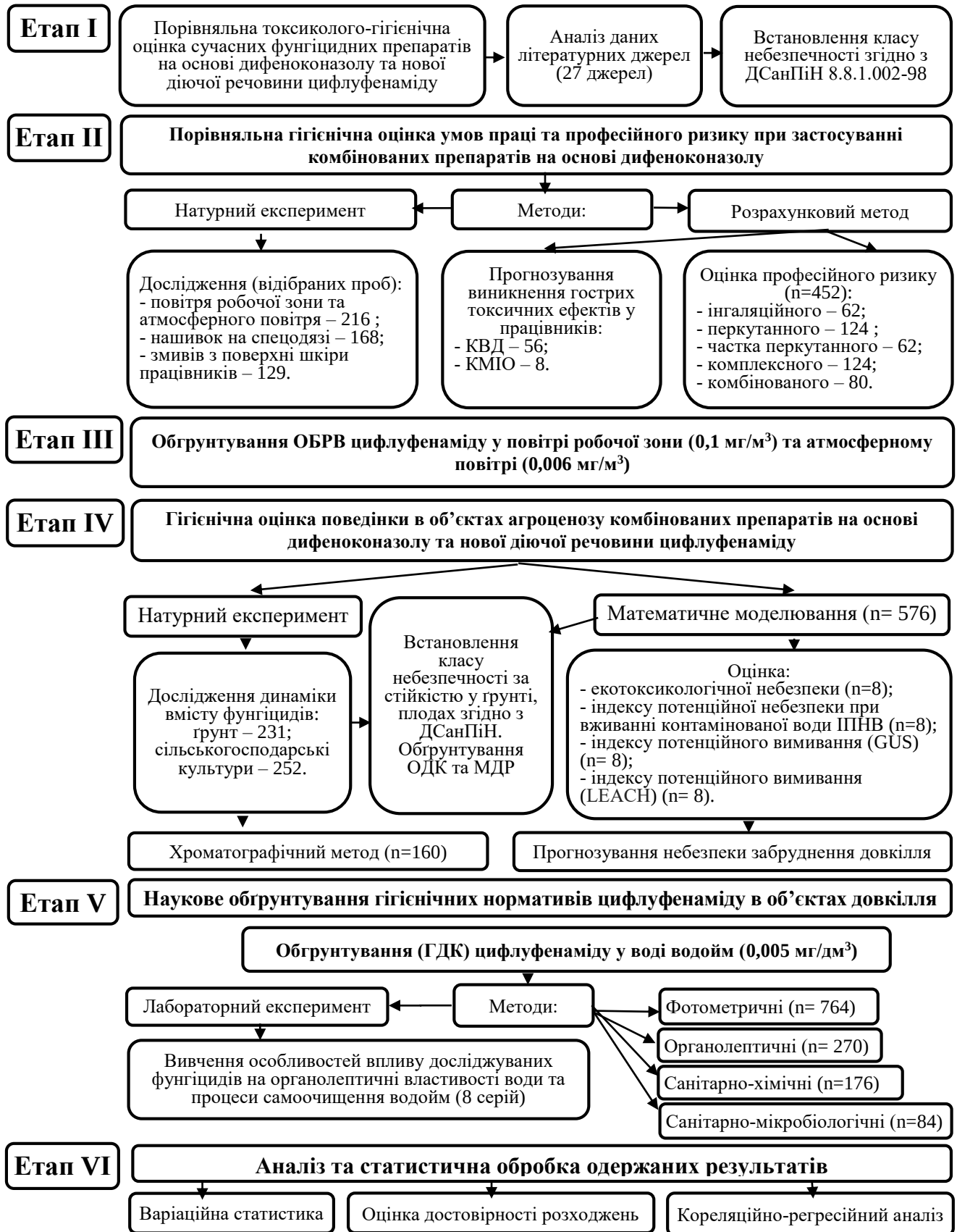


Рис. 1. Етапи, матеріали та методи досліджень

Примітки: КВД – коефіцієнт вибірковості дії, КМІО – коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння, ВЕРХ – вискоефективна рідинна хроматографія, ГРХ – газорідинна

хроматографія, ГДК – гранично допустима концентрація, ОДК – орієнтовно допустима концентрація, МДР – максимально допустимий рівень.

За подразнюючою дією на шкіру препарати Селест Топ, Селест Тіо, Амістар Голд, Циделі та Сетар віднесено до 4 класу; Скор, Магнелло, Діналі, Ріас – 3 класу. За подразнюючою дією на слизові оболонки до 4 класу віднесено препарати Сетар та Селест Топ; до 3 класу – Скор, Амістар Голд, Селест Тріо; препарати Магнелло, Діналі, Циделі Топ та Ріас – до 2 класу.

За лімітуючим показником гострої інгаляційної токсичності фунгіциди Циделі Топ та Сетар відносяться до 3 класу небезпечності (помірно небезпечні), решта – до 2 класу (небезпечні).

На основі найменшого показника NOAEL (1 мг/кг), встановленого в 1-річному експерименті на собаках в субхронічних і хронічних дослідах з вивчення системної токсичності та віддалених ефектів дії, із урахуванням коефіцієнту запасу 100 (міжвидова розбіжність у чутливості (10) та індивідуальна резистентність (10)) нами було обґрунтовано ДДД цифлуфенаміду на рівні 0,01 мг/кг.

Величини ДДД всіх досліджуваних д.р., що входять в склад комбінованих препаратів на основі дифеноконазолу майже однакові і знаходяться на рівні сотих мг/кг. Лише для дифеноконазолу величина ДДД на порядок нижча (0,002 мг/кг). Відносно низькі значення ДДД досліджуваних речовин компенсуються їх високою фунгіцидною активністю при низьких нормах витрат.

У розділі *«Порівняльна гігієнічна оцінка умов праці та професійного ризику при застосуванні комбінованих препаратів на основі дифеноконазолу»* на підставі регресійних залежностей гігієнічного нормативу від параметрів токсикометрії, нами науково обґрунтовано величини ОБРВ д.р. цифлуфенаміду в повітрі робочої зони на рівні 1,0 мг/м³ та в атмосферному повітрі – 0,006 мг/м³.

Проведено прогнозування можливості виникнення гострих токсичних ефектів за коефіцієнтом можливості інгаляційного отруєння (КМІО) та коефіцієнтом вибіркової дії (КВД) у працівників при роботі зі сполуками, комбінованими препаратами на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду.

За величиною КМІО всі досліджувані пестициди відносяться до 4 класу небезпечності. За величиною КВД_{інг.} препарати Селест Топ, Селест Тріо, Діналі, Циделі Топ належать до препаратів з відносно низькою вибірковістю дії при їх вдиханні робітниками в процесі обробок сільськогосподарських культур. Решта препаратів, володіють достатньою вибірковістю дії при інгаляційному надходженні. За величиною КВД_{д.} лише препарат Селест Тріо володіє достатньо низькою вибірковістю дії, решта – високою.

При проведенні натурних випробувань препаратів Діналі, Циделі Топ, Ріас, Магнелло, Амістар Голд, Сетар, Скор, не спостерігалось надходження їх діючих речовин в повітря робочої зони заправника, тракториста, оператора і в атмосферне повітря. Тобто залишкові кількості д.р. досліджуваних препаратів були нижче межі кількісного визначення методу і не перевищували встановлених гігієнічних нормативів.

На наступному етапі дослідження умов праці нами було розраховано інгаляційний ризик та встановлено, що для заправників він коливався від 0,001 до 0,2121 і в середньому становив $0,0695 \pm 0,018$; для трактористів коливався від 0,003 до 0,8535 в середньому становив $0,2175 \pm 0,0637$; для операторів його середня величина склала $0,0262 \pm 0,009$. Інгаляційний ризик для трактористів в більшості випадків був достовірно вищий ($t=1,4$; $p \leq 0,05$), ніж у заправників, що можна пояснити більшою тривалістю виконуваної операції першим (40 хв. проти (10–15) хв.), але майже не відрізнявся від показників операторів. Реальний шкірний ризик для заправників та трактористів був однаковим в усіх випадках і в середньому становив $0,0045 \pm 0,0014$. Агравований шкірний ризик для заправників ($0,2928 \pm 0,0861$), трактористів ($0,2442 \pm 0,0702$) та операторів ($0,1871 \pm 0,0449$) був майже однаковим та достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Комплексний реальний та агравований ризики для заправника ($0,0740 \pm 0,0192$ і $0,3623 \pm 0,0952$ відповідно), тракториста ($0,2220 \pm 0,0647$ і $0,4616 \pm 0,1202$ відповідно) та оператора ($0,0298 \pm 0,0101$ та $0,2134 \pm 0,0485$ відповідно) достовірно не відрізнялись ($t=0,1$; $0,4$ та $0,5$; $p > 0,05$).

Встановлено, що при застосуванні досліджуваних комбінованих препаратів комбінований комплексний реальний та агравований ризики шкідливого впливу діючих речовин (дифеноконазолу, цифлуфенаміду, пропіконазолу, азоксистробіну, паклобутразолу, тебуконазолу, флудіоксонілу, тіаметоксаму) всіх досліджуваних препаратів (Циделі Топ, Діналі, Ріас, Магнело, Амістар Голд, Сетар, Скор, Селест Топ, Селест Тріо) на організм заправника та тракториста, оператора при різних видах обробки є нижчим за 1 (рис. 2).

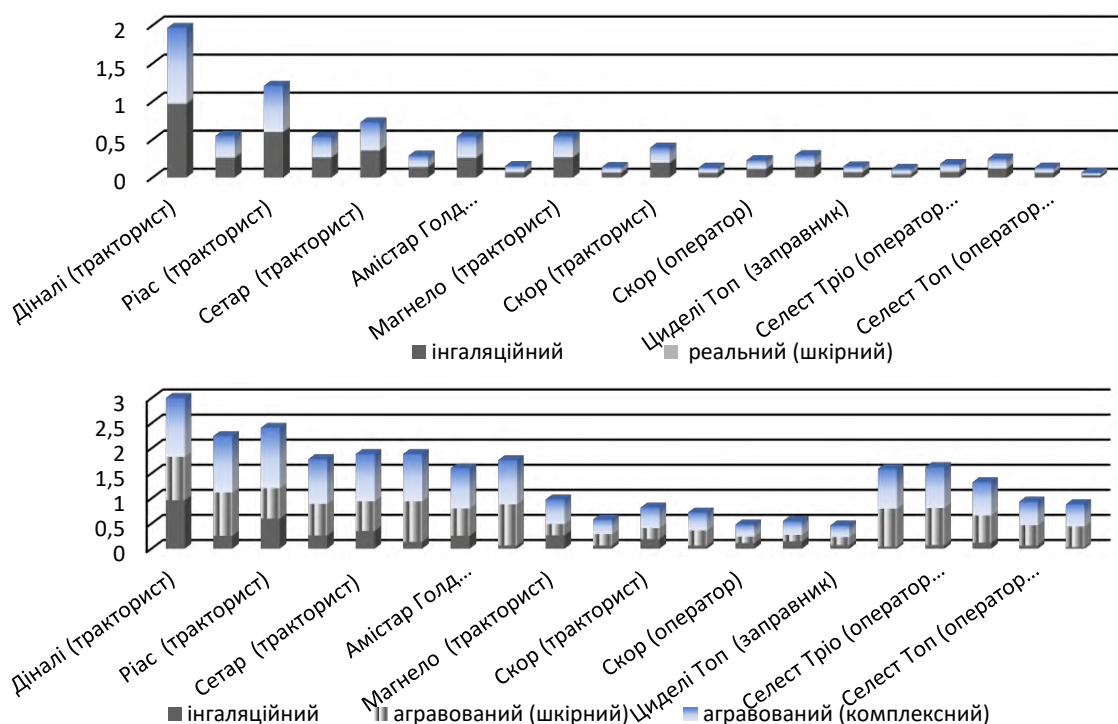


Рис. 2. Ризик впливу досліджуваних речовин на організм працівників при застосуванні препаратів на основі дифеноконазолу

Обґрунтовано строки безпечного виходу сільськогосподарських робітників для проведення механізованих робіт – 3 доби, ручних робіт – 7 діб при застосуванні препаратів Діналі та Циделі Топ.

В розділі «Гігієнічна оцінка поведінки в об'єктах агроценозу комбінованих препаратів на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду» нами було визначено динаміку залишкових кількостей досліджуваних сполук у ґрунті та сільськогосподарських культурах. Проведена оцінка екотоксикологічної небезпечності нової діючої речовини класу амідних фунгіцидів – цифлуфенаміду.

Було розраховано середній показник періоду напівруйнування у ґрунті та зеленій масі рослин: для дифеноконазолу – 17,2 діб (або 10,5 діб без урахування препарату Сетар) та 13,8 діб (від 1,8 до 28,4 доби) відповідно; для цифлуфенаміду – 14,9 та 18,1 доби (від 6,6 до 12,37 доби) відповідно. Встановлено, що дифеноконазол та цифлуфенамід за стійкістю у ґрунті та цифлуфенамід за стійкістю у вегетуючих сільськогосподарських рослинах відносяться до 3 класу небезпечності. Стійкість дифеноконазолу у різних культурах відрізняється від 4 класу (не стійкий) у соняшнику до 2 класу (стійкий) у пшениці, ріпаку, картоплі. Однак в більшості культур він мало стійкий (3 клас).

Результати натурних досліджень показали, що при застосуванні нового комбінованого препарату Циделі Топ його діючі речовини цифлуфенамід та дифеноконазол вже на (7-14) добу в ґрунті не були виявлені (їх кількості були нижче межі кількісного визначення методу МКВ). При застосуванні препарату Діналі залишкові кількості нової д.р. цифлуфенаміду в ґрунті були нижче МКВ на 7 добу після обробки, а дифеноконазолу були присутні в усіх пробах, хоч і в незначних кількостях (до 0,07 мг/кг), у сільськогосподарській продукції дифеноконазол на 28 добу після обробки в яблуках та винограді був нижче МКВ, в томатах та огірках – на 7 добу. Залишкові кількості нової д.р. цифлуфенаміду швидко зникали із оброблених культур і вже на 7 добу в пробах не визначались (рис. 3).

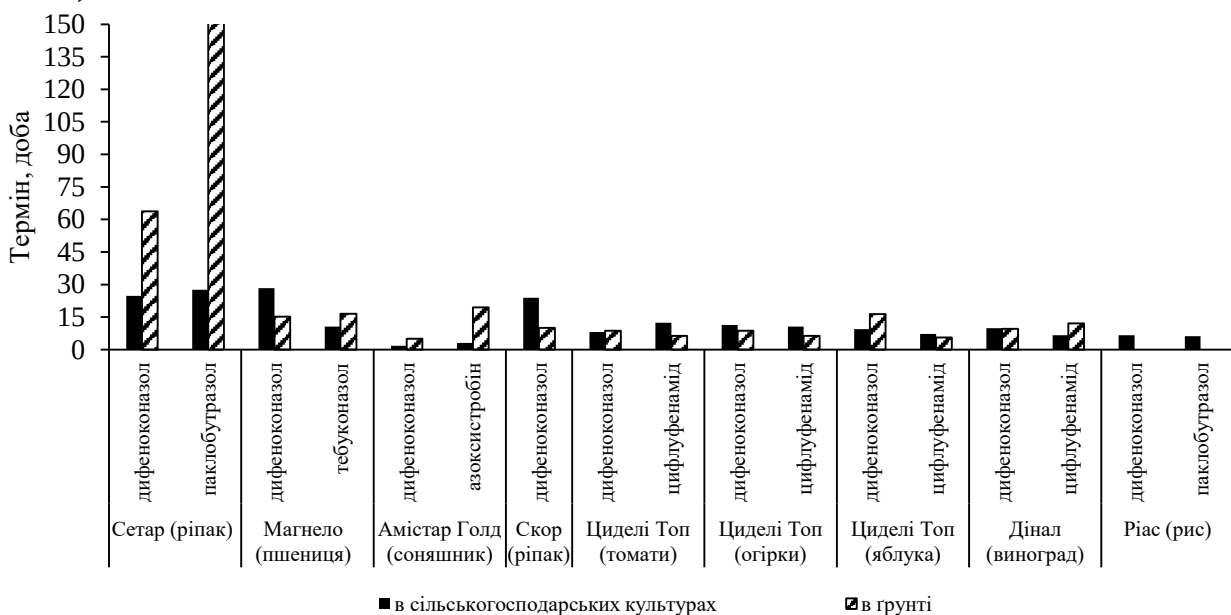


Рис. 3. Показники деградації досліджуваних речовин у ґрунті та сільськогосподарських культурах (діб)

Нами було встановлено, що в ґрунтово-кліматичних умовах України згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 за стійкістю у ґрунті нова сполука цифлуфенамід та дифенокназол відносяться до 3 класу небезпечності (помірно стійкі); за стійкістю у вегетуючих рослинах – до 3 класу (помірно стійкі).

Величини екотоксу в агрокліматичних умовах України склали для цифлуфенаміду – $9,4 \times 10^{-5}$ у.о., дифенокназолу – $1,2 \times 10^{-2}$ у.о. Для решти д.р., що входять до складу досліджуваних комбінованих препаратів величини коливались в межах від $3,8 \times 10^{-5}$ (флудіоксоніл) до $7,1 \times 10^{-3}$ (тебуконазол). Тобто екотоксикологічна небезпечність цифлуфенаміду на 5 порядків нижча, для дифенокназолу на 2 порядки нижча, ніж величина, встановлена для ДДТ. Для решти досліджуваних д.р. – на (3-5) порядків нижча, ніж екотокси ДДТ.

Встановлено, що за інтегральним показником небезпечності при вживанні води, контамінованої пестицидами, цифлуфенамід є найменш небезпечним серед усіх досліджуваних фунгіцидів (3 клас – помірно небезпечним).

При застосуванні досліджуваних препаратів з максимальною нормою витрати залишкові кількості цифлуфенаміду в винограді, яблуках, помідорах, огірках, виноградному, яблучному та томатному соках становили – 0,04; 0,05; 0,04 і 0,02 мг/кг відповідно. Терміни очікування до збору врожаю винограду, яблук, огірків та помідорів після обробок препаратами Діналі та Циделі Топ обґрунтовано на рівні – 30, 30, 14 і 3 доби відповідно.

Залишкові кількості нової діючої речовини цифлуфенаміду швидко зникали із оброблених культур і вже на 7 добу в пробах не визначались (рис. 2).

При застосуванні інших препаратів – Сетар, Скор, Магнелло, Ріас, Амістар Голд – залишкові кількості їх д.р. дифенокназолу, тебуконазолу, паклобутразолу, пропіконазолу, азоксистробіну швидко знижувались і вже на (14–30) добу після обробки були нижче МКВ (рис. 4).

В розділі «Наукове обґрунтування гігієнічних нормативів цифлуфенаміду в об'єктах довкілля» описано результати лабораторних експериментів з визначення порогової концентрації нової д.р. цифлуфенаміду за впливом на органолептичні показники у воді водойм господарсько-побутового призначення, що знаходяться на рівні 0,05 мг/дм³. При хлоруванні водних розчинів у вищевказаній концентрації речовинами препарату при температурі 20 і 60 °С сторонній запах не з'являється.

Цифлуфенамід при концентраціях від 0,005 до 0,5 мг/дм³ не впливає на процеси біохімічного споживання кисню (БСК). При концентрації 0,005 мг/дм³ нової д.р. не відмічалось впливу на ріст і відмирання сапрофітних мікроорганізмів; в концентраціях до 0,05-0,5 мг/дм³ було виявлено достовірну бактерицидну дію на сапрофітні мікроорганізми ($p < 0,05$) вже з третього дня спостереження.

Порогова концентрація цифлуфенаміду у воді за впливом на вміст азоту нітритів складає 0,5 мг/дм³. Пороговими за загально-санітарною ознакою шкідливості є концентрація на рівні 0,005 мг/дм³, лімітуючий показник – вплив на чисельність сапрофітної мікрофлори.

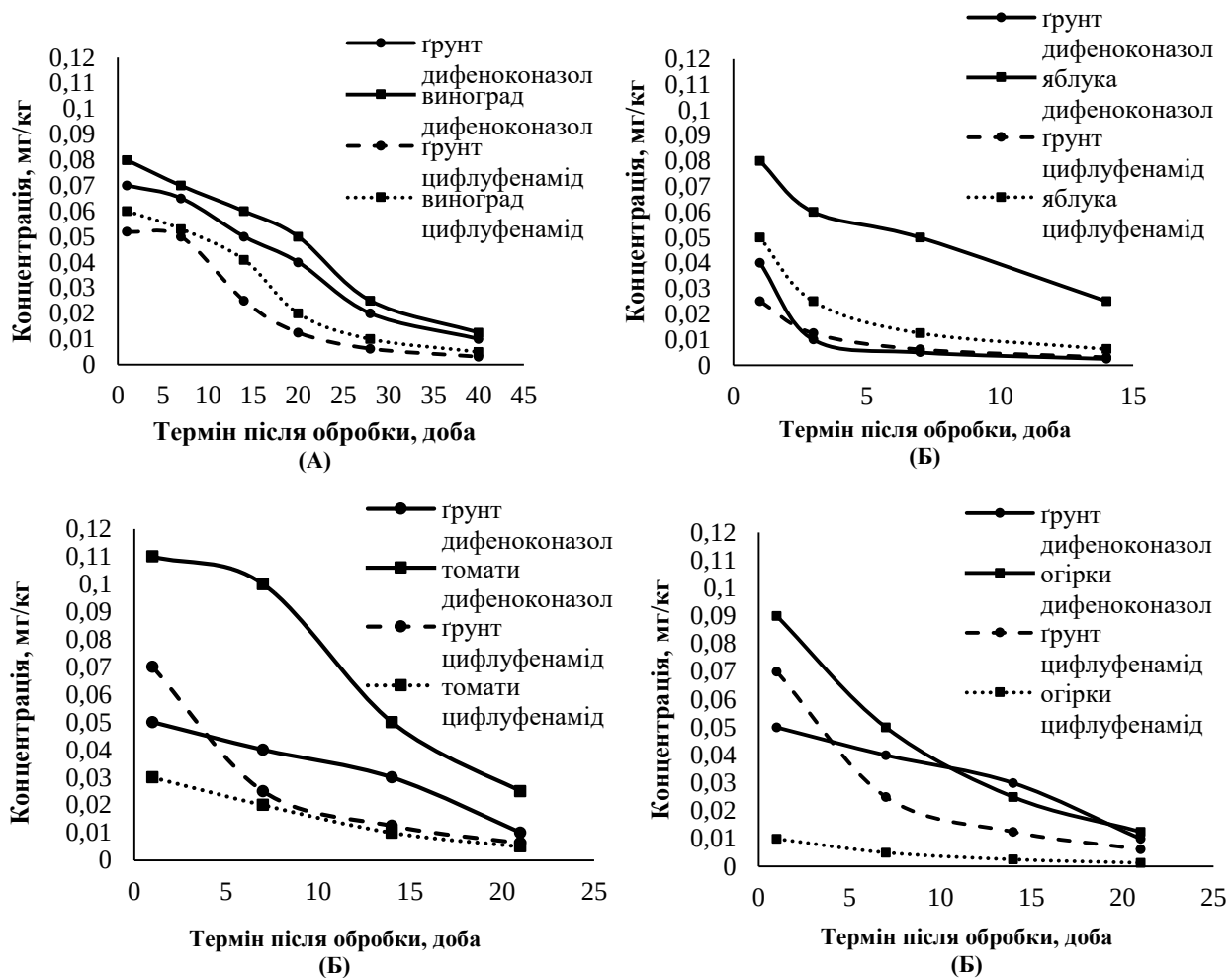
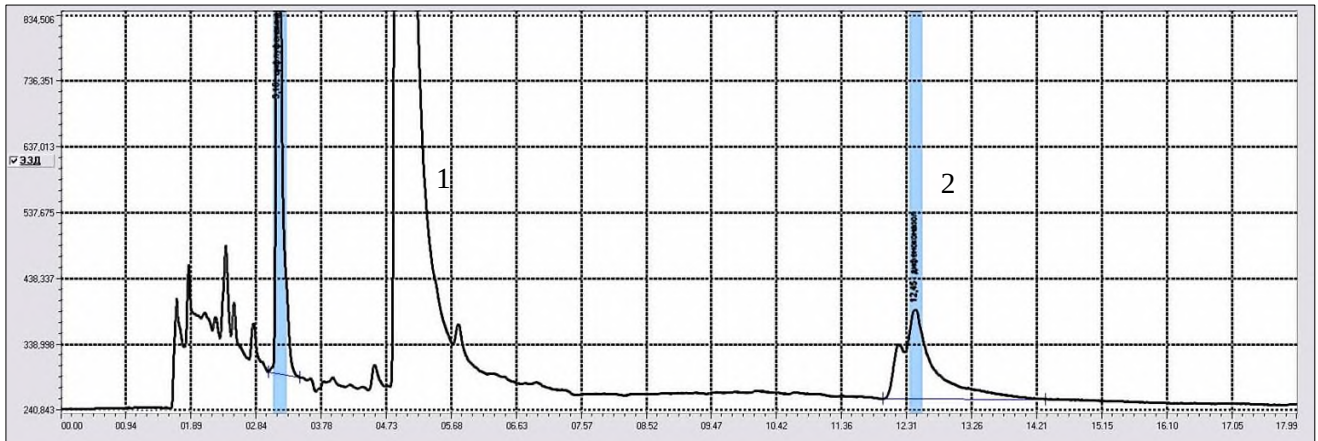


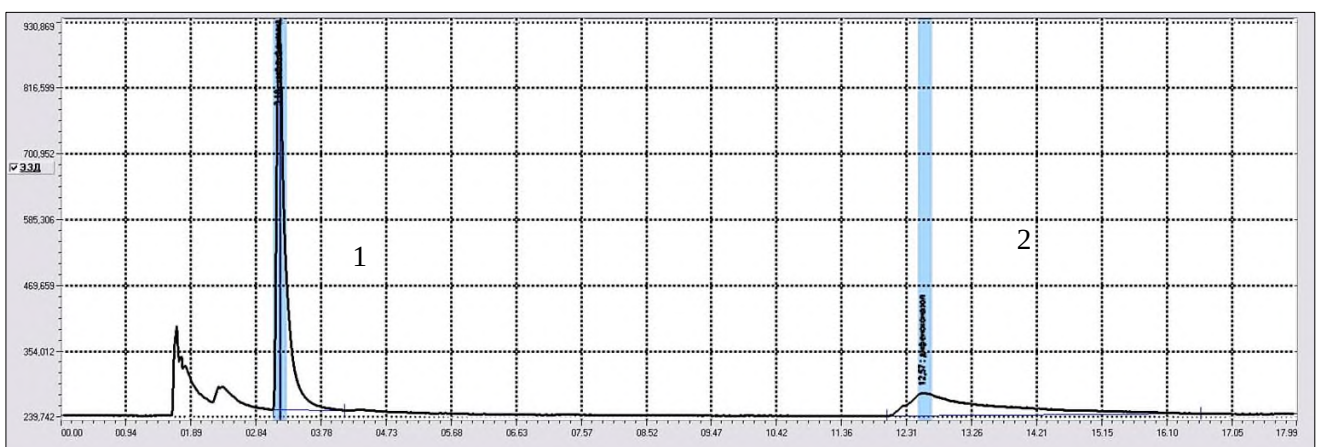
Рис. 4. Динаміка залишкових кількостей дифеноконазолу та цифлуфенаміду в об'єктах агроценозу при обробці препаратом Діналі (А) та Циделі Топ (Б)

Обґрунтовано ГДК цифлуфенаміду у воді водойм господарсько-побутового призначення на рівні $0,005 \text{ мг/дм}^3$ за лімітуючим загально-санітарним показником шкідливості. При вмісті досліджуваних сполук у воді на рівні обґрунтованого ГДК – $0,005 \text{ мг/дм}^3$ добове надходження цифлуфенаміду в організм людини при середньодобовому споживанні води 3 дм^3 не перевищить $0,015 \text{ мг}$, що складає $2,5 \%$ від її допустимого добового надходження (ДДН) ($0,6 \text{ мг}$).

Розроблена методика оптимізації аналітичного контролю залишкових кількостей фунгіцидів цифлуфенаміду та дифеноконазолу у воді. Розроблено умови одночасного визначення цифлуфенаміду і дифеноконазолу методом вискоєфективної рідинної хроматографії при сумісній присутності в пробі води, що дозволяє значно прискорити аналіз та зменшити витрати на його проведення. Визначено межі кількісного визначення для цифлуфенаміду та дифеноконазолу – $0,001 \text{ мг/дм}^3$. Хроматограми екстрактів проб води з внесенням цифлуфенаміду і дифеноконазолу в кількості $0,001 \text{ мг/дм}^3$ наведено на рис. 5.



А



Б

Рис. 5. Хроматограми екстрактів проб води з внесенням по $0,001 \text{ мг/дм}^3$ цифлуфенаміду (1) та дифеноконазолу (2): А – проба води з вмістом цифлуфенаміду (1) та дифеноконазолу (2) $5+10 \text{ мкг/мл}$; В – суміш стандартного розчину цифлуфенаміду та дифеноконазолу $5+10 \text{ мкг/мл}$

Оскільки нова діюча речовина цифлуфенамід за стійкістю у ґрунті відноситься до 3 класу небезпечності (помірно стійка), нами було обрано розрахунковий метод обґрунтування ОДК. В результаті проведених розрахунків рекомендовано ОДК цифлуфенамід в ґрунті на рівні $0,1 \text{ мг/кг}$.

На підставі отриманих результатів комплексних досліджень (натурних та лабораторних експериментів) нових діючих речовин та препаратів на їх основі дана всебічна токсиколого-гігієнічна оцінка сучасних перспективних комбінованих фунгіцидів Діналі та Циделі Топ для захисту сільськогосподарських культур; встановлено клас небезпечності досліджуваних діючих речовин та формуляцій на їх основі; науково обґрунтовано ДДД нової сполуки цифлуфенаміду; обґрунтовано гігієнічні нормативи цифлуфенаміду у повітрі робочої зони та атмосферному повітрі; проведено прогнозування можливості виникнення гострих токсичних ефектів у працівників при роботі з комбінованими препаратами на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду;

під час натурного експерименту визначено рівні забруднення об'єктів виробничого середовища та розраховано потенційний ризик шкідливого впливу досліджуваних речовин для працівників; обґрунтовано строки безпечного виходу на оброблені ділянки для проведення механізованих та ручних робіт сільськогосподарськими працівниками; встановлено особливості поведінки досліджуваних діючих речовин досліджуваних препаратів в об'єктах агроценозу в ґрунтово-кліматичних умовах України; розраховано екотоксикологічний ризик та небезпечність забруднення д.р. ґрунтових вод; оцінено ризик для людей при вживанні контамінованої досліджуваними пестицидами води; розроблені методики аналітичного контролю нової сполуки цифлуфенаміду в сільськогосподарській продукції; науково обґрунтовано гігієнічні нормативи нової сполуки в об'єктах довкілля.

ВИСНОВКИ

У дисертації на підставі узагальнення результатів комплексних експериментальних, лабораторних та натурних досліджень, проведених у різних ґрунтово-кліматичних умовах України, вирішено актуальне наукове завдання – токсикологічна оцінка та наукове обґрунтування нормативів і регламентів безпечного застосування в сільському господарстві нових комбінованих фунгіцидів на основі дифеноконазолу і нової діючої речовини цифлуфенаміду, що дозволить зменшити негативний вплив хімічних засобів захисту рослин на об'єкти довкілля та мінімізувати потенційний ризик для здоров'я працюючих і населення.

1. Встановлено, що за останні 10 років значно зріс асортимент сумішевих пестицидів та фунгіцидів зокрема, що є частиною глобальної антирезистентної програми. В тому числі зросла кількість комбінованих фунгіцидів на основі дифеноконазолу: в 2010 році було зареєстровано лише 1 такий препарат, в 2018 році вже 17. Саме тому актуальною є токсиколого-гігієнічна оцінка та гігієнічна регламентація нових комбінованих фунгіцидів на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду для захисту сільськогосподарських культур.

2. Встановлено, що всі досліджувані діючі речовини відповідно до гігієнічної класифікації пестицидів (ДСанПіН 8.8.1.002-98) за параметрами гострої пероральної та перкутаної токсичності відносяться до 4 класу небезпечності, не проявляють алергенних властивостей (4 клас). При інгаляційному надходженні, цифлуфенамід та пропіконазол є помірно небезпечними (3 клас), паклобутразол, дифеноконазол, азоксистробін, тебуконазол, флудіоксоніл, тіаметоксам – небезпечними (2 клас), за лімітуючим показником гострої інгаляційної токсичності фунгіциди Циделі Топ та Сетар відносяться до 3 класу небезпечності (помірно небезпечні), решта – до 2 класу (небезпечні).

3. Обґрунтовано величину допустимої добової дози для людини нової діючої речовини цифлуфенаміду на рівні 0,01 мг/кг, виходячи з величини NOAEL 1 мг/кг,

встановленої в 1-річному експерименті на собаках та коефіцієнту запасу 100 (міжвидова розбіжність у чутливості (10) та індивідуальна резистентність (10)).

4. Показано, що в ґрунтово-кліматичних умовах України згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 за стійкістю у ґрунті дифеноконазол та нова сполука цифлуфенамід відносяться до III класу небезпечності (помірно стійкі); за стійкістю у вегетуючих рослинах – до III класу (помірно стійкі). Екотоксикологічна небезпечність цифлуфенаміду на 2-3 порядки нижча, ніж екотоксичність триазолів та знаходиться на одному рівні з екотоксичністю ціанопіролу флудіоксонілу; на 1-2 порядки нижча від синтетичних піретроїдів та неонікотиніодних інсектицидів; на 2-3 порядки нижча від сим-триазинових гербіцидів та знаходиться на одному рівні з більшістю сучасних сульфонілсечовинних гербіцидів.

5. Обґрунтовано орієнтовно допустиму концентрацію цифлуфенаміду у ґрунті на рівні 0,1 мг/кг, орієнтовно безпечний рівень впливу цифлуфенаміду в повітрі робочої зони на рівні 1,0 мг/м³ та в атмосферному повітрі – 0,006 мг/м³, величину максимально допустимого рівня цифлуфенаміду у винограді, яблуках, огірках і томатах – 0,04; 0,05; 0,04 і 0,02 мг/кг відповідно. Обґрунтовано терміни очікування до збору врожаю винограду, яблук, огірків та томатів після обробок препаратами Діналі та Циделі Топ: 30, 30, 14 і 3 доби відповідно.

6. Встановлено, що при використанні досліджуваних комбінованих препаратів на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду при різних способах обробки (штангова, вентиляторна, ранцева, передпосівна) комплексний реальний та агравований ризики для заправника ($0,0740 \pm 0,0192$ і $0,3623 \pm 0,0952$ відповідно), тракториста ($0,2220 \pm 0,0647$ і $0,4616 \pm 0,1202$ відповідно) та оператора ($0,0298 \pm 0,0101$ і $0,2134 \pm 0,0485$ відповідно) достовірно не відрізнялись і не перевищували 1, тобто були допустимими, що дозволило визнати умови їх праці задовільними.

7. Розраховані величини коефіцієнта можливості інгалаційного отруєння (КМІО) досліджуваних фунгіцидів дифеноконазолу, тебуконазолу, цифлуфенаміду, пропіконазолу, флудіоксонілу, паклобутразолу, тіаметоксаму та азоксистробіну становлять $1,7 \times 10^{-9}$, $3,1 \times 10^{-8}$, $1,2 \times 10^{-6}$, $1,32,92 \times 10^{-6}$, $1,5 \times 10^{-8}$, $7,0 \times 10^{-9}$, $2,1 \times 10^{-10}$, $2,6 \times 10^{-9}$ відповідно, вказують на низьку ймовірність гострого інгалаційного отруєння при використанні препаратів на їх основі, в тому числі комбінованих. Доведено відносну безпечність при потраплянні до організму сільськогосподарських працівників перкутанним та інгалаційним шляхом всіх досліджуваних д.р. та більшості препаратів на їх основі, для яких $KВД_{інг.}$ та $KВД_{д.}$ складають > 100 . Виключенням є тіаметоксам та азоксистробін, величини $KВД_{інг.}$ яких знаходяться в діапазоні 1-99, а $KВД_{д.} > 100$.

8. Встановлено порогові концентрації нової діючої речовини цифлуфенаміду за органолептичним показником шкідливості на рівні 0,05 мг/дм³ (лімітуючий критерій – запах при 20 °С), за загальносанітарними показниками шкідливості – 0,005 мг/дм³ (лімітуючий показник – вплив на чисельність сапрофітної мікрофлори) та науково обґрунтовано гранично допустиму

концентрацію цифлуфенаміду у воді на рівні – 0,005 мг/дм³ (лімітуючий критерій – загальносанітарний).

9. Розроблено умови одночасного визначення цифлуфенаміду і дифенокназолу методом високоефективної рідинної хроматографії при сумісній присутності в пробі води, що дозволяє значно прискорити аналіз та зменшити витрати на його проведення. Межі кількісного визначення розробленого методу для цифлуфенаміду та дифенокназолу – 0,001 мг/дм³ дозволяють контролювати встановлені для цих речовин гігієнічні нормативи у воді.

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

(* – особистий внесок здобувача)

наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Антоненко А. М., Вавріневич О. П., Омельчук С. Т., Ставніченко П. В., Новохацька О. О. Актуальність використання та гігієнічна оцінка змін асортименту та обсягів застосування фунгіцидів для захисту виноградників у сільському господарстві України та Європи. «Science». – The European Association of pedagogues and psychologists. – International scientific-practical forum of pedagogues, psychologists and medics «October Scientific Forum 2015». the 15th of October 2015. Geneva, Switzerland, 2015 P. 197–202. (* вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення).

2. Благая А. В., Кондратюк М. В., Ставніченко П. В. Репродуктивна токсичність деяких пестицидів як лімітуючий критерій віддалених ефектів небезпечної дії. Матеріали VI Конгресу ПСЄМФ та XVI З'їзду ВУЛТ, м. Одеса, 8-15 вересня 2015 р. Одеса: Бартенєв, 2015. С. 244. (* вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення).

3. Stavnichenko P. V., Antonenko A. M., Vavrinevych O. P., Girenko T. V., Antropov K. D. Analytical support of hygienic control of cyflufenamid residual amounts in the environmental objects. *International scientific professional periodical journal «THE UNITY OF SCIENCE»*. Vienna, Austria, 2016. P. 102–106. (* проведення дослідження, аналіз та узагальнення даних).

4. Ставніченко П. В., Антоненко А. М., Коршун М. М., Бардов В. Г. Токсиколого-гігієнічна регламентація та оцінка небезпечності нового фунгіциду – цифлуфенаміду. *Медичні перспективи*. Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Дніпропетровськ, 2016, Т. XXI, № 2. С. 106–111. (* було здійснено статистичну обробку результатів, проведено їх узагальнення і підготовлено роботу до друку).

5. Ставніченко П. В., Антоненко А. М. Гігієнічна оцінка умов праці при застосуванні фунгіциду Діналі на виноградниках. *Сучасність, наука, час. Взаємодія та взаємовплив*. Матеріали XII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції 17-19.11.2015 року: зб. наук. праць. Київ, 2015. С. 54-60. (* здійснено оцінку умов праці, розраховано коефіцієнти та індекси небезпечності, підготовлено статтю до друку).

6. Ставніченко П. В., Антоненко А. М., Бардов В. Г., Проценко В. М. Гігієнічна оцінка змін асортименту та обсягів застосування фунгіцидів у сільському господарстві України. *Український журнал з проблем медицини праці*. Київ, 2016, № 4 (49). С. 36–32. (* вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів, їх узагальнення, підготовка роботи до друку)

7. Stavnichenko P. V., Novohatska L. O., Antonenko A. M., Vavrinevych O. P. Assessment of ecotoxicological hazard and risk of groundwater contamination with different groups of pesticides. *Медичні перспективи*. Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Дніпропетровськ, 2017, Т. XXII, № 2. С. 119–125. (* було оцінено екотоксикологічну небезпечність, фунгіцидів різних хімічних класів з різним механізмом дії за методом Мельникова М. М. та розраховано індекс їх вимивання в ґрунтові води за методом Сергєєва С. Г. та співавторів, здійснено статистичну обробку результатів, проведено їх узагальнення і підготовано роботу до друку).

8. Stavnichenko P. V., Antonenko A. M., Bardov V. G. Ecological and hygienic evaluation of combined fungicides on the basis of difenoconazole and new active ingredients cyflufenamide and fluxapyroxad in modern technologies of chemical crop protection. *Здоровье и окружающая среда: сборник научных трудов*. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Научно-практический центр гигиены. Минск: РНМБ, 2017. Вып. 27. С. 219–222. (* проведення натурних експериментів, математичне моделювання, обробка результатів, узагальнення і підготовка роботи до друку).

9. Ставніченко П. В., Антоненко А. М. Гігієнічна оцінка професійного ризику при застосуванні комбінованих фунгіцидів на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду. *Актуальні проблеми сучасної медицини «ВІСНИК Української медичної стоматології»*. Полтава, 2017. Вип. 4(60). Т. 17. Част. 1. С. 58–60. (* аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті).

10. Ставніченко П. В., Антоненко А. М., Вавріневич О. П. Оптимізація аналітичного контролю залишкових кількостей фунгіцидів цифлуфенаміду та дифеноконазолу у воді. *Медична та клінічна хімія*. Тернопіль, 2017. Т. 19. № 4. С. 87–92. (* взято участь в розробці аналітичного методу визначення цифлуфенаміду та дифеноконазолу у воді, проаналізовано отримані результати, підготовано роботу до друку).

11. Ставніченко П. В., Антоненко А. М., Зінченко Т. І., Ткаченко С. М., Бардов В. Г. Наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації цифлуфенаміду у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового призначення. *Медична наука України*. Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 2017. – Т. 13. № 93–97 С. 97. (* було здійснено статистичну обробку отриманих результатів, підготовку роботи до друку).

12. Ставніченко П. В., Антоненко А. М., Бардов В. Г. Прогнозування розвитку гострих отруєнь у сільськогосподарських робітників при використанні комбінованих препаратів на основі дифеноконазолу. *Медичні перспективи*. 2017.

XXII (2): 116–121. (* вивчення проблеми, аналіз отриманих результатів, підготовка роботи до друку).

13. Novohatska O., Stavnichenko P., Kondratiuk M., Antonenko A., Vavrinevich O., Omelchuk S., Bardov V. Comparative hygienic evaluation of behavior of different pesticides groups in soil, prediction of risk of ground water contamination and its danger for human health in areas with irrigation farming. *Rawal Medical Journal, Pakistan*, 2018. №43 (1). P. 129-136. (* проведена порівняльна гігієнічна оцінка поведінки різних груп пестицидів у ґрунті, підготовано роботу до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

14. Ставніченко П. В. Гігієнічна оцінка змін асортименту та обсягів застосування фунгіцидів у сільському господарстві України. *Український науково-медичний молодіжний журнал*: матеріали наук.-практ. конф., присвяч. Всесвітньому дню здоров'я, м. Київ, 7-8 квіт. 2015 р. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2015. Спец. вип. № 1 (85). С. 86.

15. Ставніченко П. В. Токсикологічна оцінка та обґрунтування допустимої добової дози нового фунгіциду цифлуфенаміду. *Український науково-медичний молодіжний журнал*: матеріали наук.-практ. конф., присвяч. Всесвітньому дню здоров'я, м. Київ, 15–16 жовт. 2015 р. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2015. Спец. вип. № 3 (90). С. 84.

16. Ставніченко П. В., Антоненко А. М. Обґрунтування орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) цифлуфенаміду повітрі робочої зони та атмосферному повітрі. *Український науково-медичний молодіжний журнал*: матеріали наук.-практ. конф., присвяч. Всесвітньому дню здоров'я, м. Київ, 28–30 жовт. 2016 р. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2016. Спец. вип. № 3 (97). С. 81.

17. Ставніченко П. В., Антоненко А. М., Бардов В.Г. Гігієнічна оцінка особливостей умов праці при застосуванні комбінованих фунгіцидів (на прикладі препарату Діналі). *Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє*: матеріали наук.-практ. конф., з міжнарод. Учасстю (м. Дніпропетровськ, 19-20 трав. 2016 р.). Дніпропетровськ, 2016. С. 172–174.

18. Stavnichenko P. V., Antonenko A. M., Bardov V. G., Forecasting of acute toxic effects possibility in farmworkers during professional contact with difenoconazole-based combined pesticide preparations. 2017 CBER Ukraine Regional One Health Research Symposium, Kyiv, 24-28 April, 2017. Kyiv, 2017. P. 176.

19. Ставніченко П. В., Антоненко А. М. Гігієнічна оцінка ризику забруднення ґрунтових вод України новою діючою речовиною цифлуфенамідом при застосуванні препаратів на його основі для захисту сільськогосподарських культур. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини*: матеріали XXI міжнарод. мед. конгресу студ. і молодих вчених, присвяч. 60-річчю ТДМУ, м. Тернопіль, 24-26 квіт 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 285.

20. Stavnichenko P. V., Antonenko A. M., Vavrinevych O. P., Girenko T. V. Assessment of ambient air while agricultural crops treatment with formulations based

on the new active substance cyflyfenamid. *Хімічні і Радіаційна Безпека: Проблеми і Рішення*: матеріали п'ятої міжнародної конференції. Київ. 2017. С. 34.

21. Ставніченко П. В., Антоненко А. М. Гігієнічна оцінка екотоксикологічної небезпечності нової діючої речовини класу амідних фунгіцидів – цифлуфенаміду. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України*: матеріали XIII Марзєєвських читань (м. Київ, 19-20 жовт. 2017 р.). Київ, 2017. – Вип. № 17. С. 96–97.

22. Stavnichenko P. V., Novohatska L. O. Forecasting the development of acute toxic effects in professional contingents after combined pesticides application for agricultural crops protection. *Technology transfer: innovative solutions in medicine*. Tallinn, 2017. P. 26–28.

23. Ставніченко П. В. Обґрунтування орієнтовно допустимої концентрації нової діючої речовини цифлуфенаміду в ґрунті. *Перспективні шляхи розвитку наукової думки (частина I)*: матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. м. Київ, 27-28 січ. 2018 р. Київ: МЦНД, 2018. С. 34–35.

Інші наукові праці:

24. Спосіб одночасного визначення цифлуфенаміду та дифеноконазолу в одній пробі води: пат. 120654 Україна: B01D 15/08, МПК G01N 30/02. № u 2017 05485; заявл. 02.6.17; опубл. 10.11.17, Бюл. № 21.

25. Ставніченко П.В., Антоненко А.М., Бардов В.Г. Гігієнічне обґрунтування безпеки для дітей різного віку при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидів (на прикладі фунгіцидів класу амідів та триазолів). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Київ: Укрмедпатентінформ. 2018. № 28. С. 6.

26. Методичні вказівки з визначення цифлуфенаміду в огірках методом газорідинної хроматографії № 1521-2018 наказ Мінприроди № 246 від 06.07.2018 р. (додаток до листа Державної служби з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів від 13.04.2018 № 7/1173-18 та від 22.05.2018 № 87/2594-18)

27. Методичні вказівки з визначення цифлуфенаміду в томатах та томатному соку методом газорідинної хроматографії № 1522-2018 наказ Мінприроди № 246 від 06.07.2018 р. (додаток до листа Державної служби з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів від 13.04.2018 № 7/1173-18 та від 22.05.2018 № 87/2594-18)

АНОТАЦІЯ

Ставніченко П.В. Гігієнічна оцінка і регламентація комбінованих фунгіцидів на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2019.

Дисертація присвячена гігієнічній оцінці нових комбінованих фунгіцидів на основі дифеноконазолу і нової діючої речовини цифлуфенаміду та науковому обґрунтуванню нормативів і регламентів безпечного застосування в сільському господарстві.

Проведено порівняльну токсикологічну оцінку сучасних фунгіцидів Діналі, Циделі Топ, Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Сетар, Скор, Амістар Голд, Магнелло та їх діючих речовин дифеноконазолу, цифлуфенаміду, паклобутразолу, азоксистробіну, тебуконазолу, пропіконазолу, флудіоксонілу, тіаметоксаму.

Обґрунтовано допустимі добові дози та оцінено ступінь небезпечності для людини нової діючої речовини цифлуфенаміду. Вивчено кількісні закономірності міграції цифлуфенаміду в об'єктах навколишнього середовища різних агрокліматичних зон України, науково обґрунтовано гігієнічні нормативи в ґрунті, атмосферному повітрі, повітрі робочої зони. Обґрунтовано максимально допустимі рівні цифлуфенаміду у сільськогосподарських культурах. Проведено натурні дослідження з вивчення умов праці при застосуванні досліджуваних фунгіцидів на сільськогосподарських культурах різними методами (вентиляторна, штангова, передпосівна обробка), оцінено потенційний ризик їх несприятливого впливу на організм працівників та науково обґрунтовано регламенти їх безпечного застосування в умовах агропромислового комплексу. Вивчено вплив різних концентрацій цифлуфенаміду на органолептичні властивості води, загальний санітарний режим водойм та обґрунтовано гранично допустиму концентрацію у воді водойм господарсько-питного і культурно-побутового призначення. Розроблено та впроваджено в практику аналітичні методи контролю залишкових кількостей цифлуфенаміду та дифеноконазолу при їх сумісній присутності у воді.

Ключові слова: цифлуфенамід, пестициди, фунгіциди, гігієнічні нормативи, гігієнічні регламенти, об'єкти навколишнього середовища, умови праці, оцінка ризику.

АННОТАЦИЯ

Ставниченко П.В. Гигиеническая оценка и регламентация новых комбинированных фунгицидов на основе дифеноконазола и нового действующего вещества цифлуфенамида. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.01 – гигиена и профессиональная патология. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2019.

Диссертация посвящена гигиенической оценке новых комбинированных фунгицидов на основе дифеноконазола и нового действующего вещества цифлуфенамида, а также научному обоснованию нормативов и регламентов безопасного применения препаратов на их основе в сельском хозяйстве.

Установлено, что все препараты на основе исследуемых веществ по параметрам острой пероральной токсичности и аллергенными свойствами относятся к 4 классу опасности, только Амистар Голд относится к 3 классу по острой пероральной токсичности. По параметрам острой перкутанной

токсичности Селест Топ относится к 4 классу, остальные препараты – к 3 классу. По показателям острой ингаляционной токсичности фунгициды Риас, Селест Трио, Амистар Голд, Магнело отнесены ко 2 классу опасности; Селест Топ, Цидели Топ, Сётаро, Скор – к 3 классу. По раздражающему действию на кожу препараты Селест Топ, Селест Трио, Амистар Голд, Цидели и Сетар отнесены к 4 классу (мало опасные), к умеренно опасным (3 класс) – Скор, Магнело, Динали, Риас. По раздражающему действию на слизистые оболочки к мало опасным (4 класс) отнесены препараты Сетар и Селест Топ; к умеренно опасным (3 класс) – Скор, Амистар Голд, Селест Трио; к опасным (2 класс) – Магнело, Динали, Цидели Топ и Риас.

По лимитирующему показателю острой ингаляционной токсичности фунгициды Риас, Селест Трио, Амистар Голд, Магнело относятся ко 2 классу, остальные препараты – к 3 классу опасности.

Обосновано допустимую суточную дозу (ДСД) нового д.в. цифлуфенамида на уровне 0,01 мг/кг, исходя из NOAEL 1 мг/кг, установленной по общей токсичности в 1-летнем эксперименте на собаках и коэффициента запаса 100.

Доказано относительную безопасность при попадании в организм сельскохозяйственных работников перкутанным и ингаляционным путем всех исследуемых д.в. и большинства препаратов на их основе, для которых коэффициент избирательного действия (КВД) при ингаляционном (КВД_{инг.}) и дермальном (КВД_{д.}) поступлении составляют >100. Исключением является тиаметоксам и азоксистробин, величины КВД_{инг.} которых находятся в диапазоне (1–99), а КВД_{д.} >100, что свидетельствует об относительно высокой вероятности острых токсических эффектов при попадании через органы дыхания и низкую их вероятность при попадании на кожу.

Установлено, что при применении исследуемых препаратов комбинированный комплексный реальный и аgravированный риски вредного влияния действующих веществ (дифеноконазола, цифлуфенамида, пропиконазола, азоксистробина, паклобутразола, тебуконазола, флудиоксона, тиаметоксама) всех исследуемых препаратов (Цидели Топ, Динали, Риас, Магнело, Амистар Голд, Сетар, Скор, Селест Топ, Селест Трио) на организм заправщика и тракториста при различных видах обработки ниже 1.

Экотоксичность цифлуфенамида одна из самых низких: на порядок ниже экотоксичности карбоксамидов и метоксиакрилатов; на 2-3 порядка, чем триазолов и находится на одном уровне с экотоксичностью цианопирола флудиоксона. Экотоксичность цифлуфенамида по сравнению с синтетическими пиретроидами и неоникотиноидными инсектицидами на 1-2 порядка ниже; сим-триазиновых гербицидов на 2-3 порядка ниже и находится на одном уровне с экотоксичностью большинства современных сульфонилмочевинных гербицидов.

В лабораторных экспериментах определены особенности влияния цифлуфенамида на органолептические показатели воды. Определено, что пороговая концентрация по органолептическим показателем вредности составляет 0,05 мг/дм³ (лимитирующий критерий – запах при 20 °С), по общесанитарному показателю вредности пороговой является концентрация – 0,005 мг/дм³

(лимитирующий показатель – воздействие на численность сапрофитной водной микрофлоры). Результаты этих исследований позволили научно обосновать ПДК цифлуфенамида в воде на уровне – 0,005 мг/дм³ (лимитирующий критерий – общесанитарный).

Установлено, что при содержании цифлуфенамида в воде на уровне обоснованного гигиенического норматива и среднесуточном потреблении воды 3 дм³ максимально возможное суточное поступление исследуемого соединения с водой не превысит 0,015 мг, что составляет 2,5 % от ее допустимого суточного поступления.

В результате проведенных натурных и лабораторных исследований нами было обосновано величину ориентировочно допустимой концентрации (ОДК) цифлуфенамида в почве на уровне 0,1 мг/кг, ориентировочно безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны на уровне 1,0 мг/м³ и в атмосферном воздухе – 0,006 мг/м³, максимально допустимый уровень (МДР) в винограде, яблоках, огурцах и томатах на уровне 0,04; 0,05; 0,04 и 0,02 мг/кг соответственно.

Разработан аналитический метод одновременного определения цифлуфенамида и дифеноконазола при их совместном присутствии в пробе воды с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, что позволяет значительно ускорить анализ и уменьшить расходы на его проведение. Пределы количественного определения разработанного метода для цифлуфенамида и дифеноконазола – 0,001 мг/дм³ позволяют контролировать установленные для этих веществ гигиенические нормативы в воде.

Ключевые слова: цифлуфенамид, дифеноконазол, фунгициды, гигиенические нормативы и регламенты, объекты окружающей среды, условия труда, оценка риска, аналитические методы.

SUMMARY

Stavnychenko P.V. Hygienic assessment and regulation of combined fungicides based on difenoconazole and new and active ingredient cyflufenamide. – Manuscript.

Thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in the specialty of 14.02.01 – hygiene and occupational pathology. – O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to hygienic assessment of new combined fungicides on the basis of difenoconazole and new active substance cyflufenamid and scientific substantiation of norms and regulations of safe application of formulations on their basis in agriculture.

The comparative toxicological evaluation of modern fungicides Dinali, Cydeli Top, Rias, Selest Trio, Selest Top, Setar, Skor, Amistar Gold, Magnello and their active substances difenoconazole, cyflufenamide, paclobutrazole, azoxystrobin, tebuconazole, propiconazole, fludioxonil, thiamethoxam has been carried out.

The acceptable daily intake of the new active substance cyflufenamide was substantiated and the degree of danger to a person was estimated. The quantitative laws

of migration of cyflufenamide in environmental objects of various agroclimatic zones of Ukraine were studied. Hygienic norms in soil, atmospheric air, air of working zone were scientifically substantiated. The maximum allowable levels of cyflufenamide in crops were substantiated. Field studies on the study of working conditions have been carried out at the application of the studied fungicides on agricultural crops by various methods (ventilator, rod, pre-sowing treatment), the potential risk of their adverse effects on the organism of the workers has been assessed and the rules of their safe application in the agro-industrial complex have been scientifically substantiated. The influence of various concentrations of cyflufenamide on the organoleptic properties of water, the general sanitary regime of reservoirs and the maximum allowable concentration in water of water reservoirs has been substantiated. The analytical methods for controlling the residual quantities of cyflufenamide and difenoconazole with their co-presence in water have been developed and implemented in practice.

Key words: cyflufenamide, pesticides, fungicides, hygienic norms, hygiene regulations, environmental objects, working conditions, risk assessment.