

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

АНТОНЕНКО АННА МИКОЛАЇВНА

УДК 613:632.95.024.391:616.441-02

**ПЕСТИЦИДИ ЯК ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ХВОРОБ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ГІГІЄНІЧНА
РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ КРИТЕРІЇВ
ГІГІЄНІЧНОГО МОНІТОРИНГУ**

14.02.01 – гігієна та професійна патологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Коршун Марія Михайлівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри гігієни та екології № 3.

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Проданчук Микола Георгійович**, Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України, директор;

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

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

Захист відбудеться «16» травня 2019 року о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.01 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03680, м. Київ, проспект Перемоги, 34, санітарно-гігієнічний корпус, аудиторія № 2

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий « _____ » _____ 2019 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к.мед.н., доцент**

Є.М. Анісімов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема ендокринної захворюваності та патології щитоподібної залози, зокрема, гостро постала в Україні після аварії на Чорнобильській атомній електростанції та продовжує бути актуальною й до сьогодні (Бebesшко В.Г., 2011). За даними ВООЗ та ООН всього в світі на захворювання щитоподібної залози страждає близько 2 млрд. людей (Баленко Н.В., Черниченко І.О., Цимбалюк С.Н., 2014; Яглова Н.В., Яглов В.В., 2012).

Це можна пояснити, зокрема, негативним впливом на щитоподібну залозу хімічних факторів навколишнього середовища, в тому числі антропогенного походження, докази чого все ширше з'являються в науковій літературі (Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., 2015). Пестициди в списку таких факторів техногенного походження посідають одне з провідних місць. Хоча, слід зазначити, що більшість з них не впливають на щитоподібну залозу та синтез нею тироксину і трийодтироніну безпосередньо, а індукують метаболізм та виведення тиреоїдних гормонів (Sahin A., Iskender H., Terim Karakin K.A. et al., 2016).

Однак, відмовитись від застосування в агропромисловому комплексі хімічних засобів захисту рослин на сьогодні не можливо, адже сільське господарство більшості країн світу, особливо тих, що розвиваються, в тому числі й України, значно залежить від застосування пестицидів (Зінченко Т.І., Пельо І.М., Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., El-Nahhal Y., 2010). Їх використання дозволяє попередити або зменшити втрати від шкідників, хвороб та бур'янів і, таким чином, підвищити врожайність та якість продукції, навіть з огляду їх зовнішньої привабливості, що часто є важливим для споживачів (Damalas Ch.A., Eleftherohorinos I.G., 2011; Cooper J., Dobson H., 2007). З цієї точки зору пестициди є економічним, працезберігаючим та ефективним інструментом боротьби зі шкідниками, хворобами та небажаною рослинністю в сільському господарстві.

Разом з тим пестициди є значним фактором ризику для здоров'я професійних та непрофесійних контингентів (Корзун В.Н., Воронцова Т.О., Антонюк І.Ю., 2018; Черниченко І.О., Литвиненко О.М., Баленко Н.В., Соверткова Л.С., 2018). Оцінка такого ризику, проведення моніторингових досліджень для розробки та впровадження рекомендацій і заходів профілактики є пріоритетним завданням багатьох країн світу. Методики оцінки такого ризику та критерії моніторингу вже давно використовуються в США та країнах Європи (European Food Safety Authority, 2017; US EPA. Overview of Risk Assessment in the Pesticide Program, 2017).

В Україні, на жаль, проводиться лише оцінка ризику для професійних контингентів безпосередньо при застосуванні пестицидів для обробки сільськогосподарських культур. Оцінка ризику для населення при вживанні контамінованої продукції та води не проводиться.

В нашій країні на сьогодні існує ряд документів, які регламентують проведення різного роду моніторингу: Закон України «Про забезпечення

санітарного та епідемічного благополуччя населення»; Постанова Кабінету Міністрів України від 22 лютого 2006 р. № 182 «Про затвердження Порядку проведення державного соціально-гігієнічного моніторингу»; Розпорядження Кабінету Міністрів України від 18.08.2017 р. № 560-р «Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи громадського здоров'я» та інші. Крім того, в 2017 році було удосконалено схему функціонування системи державного соціально-гігієнічного моніторингу фунгіцидів в об'єктах довкілля (Вавріневич О.П., 2017).

Однак, жодна з моделей моніторингу не передбачає оцінку потенційного ризику шкідливої дії хімічних засобів захисту рослин на щитоподібну залозу.

Саме тому, актуальними і важливими є розробка та впровадження методик оцінки такого ризику, обґрунтування критеріїв відбору для проведення моніторингових досліджень, гігієнічних нормативів та регламентів безпечного застосування нових пестицидів, організація та здійснення моніторингу за їх застосуванням і розробка комплексу заходів профілактики негативного впливу пестицидів на здоров'я населення.

Вищенаведене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення зазначеної проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом ініціативно-пошукових науково-дослідних тем кафедри: «Токсиколого-гігієнічна оцінка бакових сумішей пестицидів при їх застосуванні для захисту культур від основних шкідників, хвороб і бур'янів», № держреєстрації 0113U000062, 2013-2015 рр. та «Еколого-гігієнічна оцінка та обґрунтування регламентів безпечного застосування бакових сумішей пестицидів в інтегрованих системах захисту сільськогосподарських культур», № держреєстрації 0116U000120, 2016-2018 рр.; госпрозрахункових тем №№ 0114U000329, 0114U006504, 0114U006506, 0118U001176, 0118U001179.

Робота виконана відповідно до законів України «Про пестициди і агрохімікати» від 2 березня 1995 року № 86/95-ВР, «Про безпечність та якість харчових продуктів» від 23 грудня 1997 року № 771/97-ВР, «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24 лютого 1994 року № 4004-ХІІ, Державної цільової програми розвитку українського села на період до 2015 року, Галузевої програми «Захист рослин 2008-2015».

Мета і завдання дослідження. Метою роботи була гігієнічна регламентація та наукове обґрунтування критеріїв проведення гігієнічного моніторингу при застосуванні в сільському господарстві України пестицидів, які впливають на функціонування щитоподібної залози, для профілактики тиреоїдної патології.

Для досягнення мети було поставлено наступні завдання:

1. Систематизувати пестициди, дозволені до використання в сучасному сільськогосподарському виробництві України, з позицій їх можливого впливу на функціонування щитоподібної залози.

2. Вивчити захворюваність населення хворобами щитоподібної залози та її зв'язок з використанням пестицидів в агропромисловому секторі України.

3. Здійснити порівняльний аналіз механізмів дії різних груп пестицидів на щитоподібну залозу.

4. Провести порівняльну токсикологічну оцінку нових пестицидів з класу індукторів мікросомальних ферментів – флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму і седаксану та обґрунтувати величини їх допустимої добової дози (ДДД) як основного токсикологічного критерію.

5. Вивчити динаміку та оцінити залишкові кількості флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму та седаксану в об'єктах довкілля, оцінити ризик для навколишнього середовища при застосуванні препаратів Бонтіма, Сіметра, Абруста, Вайбранс Інтеграл, Вайбранс, Серіакс, Абакус Плюс на їх основі.

6. Удосконалити методику розрахункового обґрунтування токсикометричних параметрів пестицидів при одноразовій та багаторазовій дії на теплокровних тварин для попередньої оцінки їх небезпечності для людини при різних шляхах та тривалості надходження в організм.

7. Науково обґрунтувати гігієнічні нормативи нових діючих речовин флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму та седаксану в сільськогосподарській сировині, воді водойм, ґрунті, атмосферному повітрі та повітрі робочої зони.

8. Розробити методику та оцінити ризик для непрофесійних контингентів при вживанні контамінованих пестицидами води та сільськогосподарської продукції.

9. Оцінити ризик для професійних контингентів та розробити гігієнічні регламенти застосування фунгіцидів Бонтіма, Сіметра, Абруста, Вайбранс Інтеграл, Вайбранс, Серіакс, Абакус Плюс на основі флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму та седаксану.

10. Удосконалити методику проведення моніторингу пестицидів – чинників ризику хвороб щитоподібної залози, як методичної основи профілактики тиреоїдної патології.

Об'єкт дослідження: хімічні засоби захисту рослин як чинники ризику розвитку тиреоїдної патології.

Предмет дослідження: механізм дії на щитоподібну залозу фунгіцидів – індукторів мікросомальних ферментів та гербіцидів – інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4-ГФПД); токсичні властивості піразолкарбоксамідних фунгіцидів ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду і препаратів на їх основі; поведінка досліджуваних фунгіцидів в об'єктах навколишнього та виробничого середовища; ризик шкідливого впливу досліджуваних пестицидів для професійних контингентів, населення і довкілля; захворюваність населення України хворобами щитоподібної залози та її зв'язок із застосуванням пестицидів; гігієнічне регламентування досліджуваних піразолкарбоксамідних фунгіцидів.

Методи дослідження. При виконанні роботи були застосовані методи натурного та лабораторного гігієнічних експериментів, в ході яких використані органолептичні, санітарно-хімічні, санітарно-мікробіологічні, хіміко-аналітичні (високоєфективна рідинна хроматографія), фізичні методи, методи варіаційної статистики, кореляційного і регресійного аналізу, методи емпіричного та

теоретичного дослідження наукової інформації, а саме аналізу, синтезу, індукції, дедукції та систематизації, епідеміологічний метод.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проведеного дослідження вперше в Україні було:

- систематизовано пестициди, дозволені до використання в сучасному сільськогосподарському виробництві України, з позицій їх можливого впливу на функціонування щитоподібної залози;

- встановлено регіональні особливості рівнів та динаміки захворюваності населення України ендокринними захворюваннями та хворобами щитоподібної залози зокрема і співставлено її з обсягами застосування пестицидів різних класів на території України;

- дана токсиколого-гігієнічна оцінка та встановлено клас небезпечності нових сучасних фунгіцидів ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду і препаратів на їх основі Бонтіма, Сіметра, Абруста, Вайбранс Інтеграл, Вайбранс, Серіакс, Абакус Плюс;

- проаналізовано і систематизовано механізми дії на організм теплокровних лабораторних тварин фунгіцидів – індукторів мікосомальних ферментів та гербіцидів – інгібіторів 4-ГФПД; оцінено можливість їх реалізації у людини для екстраполяції результатів токсикологічних експериментів на тваринах при обґрунтуванні ДДД для людини;

- розроблено розрахункові моделі прогнозування токсичності пестицидів для теплокровних тварин та людини з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей;

- встановлено особливості поведінки досліджуваних пестицидів в об'єктах агроценозу в різних ґрунтово-кліматичних умовах та показано, що динаміка їх залишкових кількостей підкоряється експоненціальній залежності;

- розроблено розрахункові моделі оцінки ризику для здоров'я людини при вживанні контамінованої пестицидами води та сільськогосподарської продукції;

- дана гігієнічна оцінка умовам праці та визначено потенційний ризик впливу на працівників нових діючих речовин ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду при застосуванні препаратів на їх основі для обробки сільськогосподарських культур;

- вивчено особливості впливу флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму та седаксану на самоочищення води модельних водойм, які полягають у здатності речовин у високих концентраціях пригнічувати процеси біохімічного споживання кисню, гальмувати розвиток сапрофітної водної мікрофлори та прискорювати процеси нітрифікації;

- визначено оптимальні умови одночасного визначення в одній пробі води флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму та седаксану.

- обґрунтовано специфічні токсикологічні критерії (вплив на щитоподібну залозу та рівень тирозинемії), додаткові критерії оцінки небезпечності для навколишнього середовища (індекс потенційного вимивання в ґрунті та поверхневій воді) і організму людини (інтегральний показник небезпечності при потраплянні у воду (ІПНВ) та інтегральний показник небезпечності при

вживанні харчових продуктів (ПНВП)) та бальну оцінку критеріїв вибору пестицидів-тиреотоксикантів для цілей моніторингу.

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні величини ДДД ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду, їх максимально допустимих рівнів (МДР) у сільськогосподарській продукції, орієнтовно безпечних рівнів впливу (ОБРВ) у повітрі робочої зони, ОБРВ в атмосферному повітрі, гранично допустимих концентрацій (ГДК) у воді водойм, орієнтовно допустимих концентрацій (ОДК) у ґрунті; гігієнічних регламентів (строків очікування до збору урожаю, строків виходу на оброблені ділянки) застосування препаратів Бонтіма, Сіметра, Абруста, Вайбранс Інтеграл, Вайбранс, Серіакс, Абакус Плюс. Вищезазначені гігієнічні нормативи і регламенти були затверджені відповідно до чинного законодавства України.

Розроблено розрахункові моделі прогнозування токсичності пестицидів для теплокровних тварин та людини, використання яких дозволить суттєво спростити процедуру встановлення класу небезпечності за токсикологічними показниками, скоротити час на проведення досліджень та зменшити кількість використаних лабораторних тварин за умов наявності даних про фізико-хімічні властивості досліджуваних речовин, що відповідає сучасним підходам до токсикологічної оцінки та принципам біоетики. Моделі відображено в Інформаційних листах і впроваджено в роботу Інституту гігієни та екології НМУ імені О.О. Богомольця і ДУ «Інститут громадського здоров'я імені О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України».

Розроблено методи оцінки безпеки для здоров'я людини при споживанні контамінованих пестицидами води та сільськогосподарської продукції, що дозволить проводити моніторингові дослідження та здійснювати оцінку безпеки вживання імпортованих харчових продуктів, що можуть бути оброблені пестицидними препаратами, не зареєстрованими в Україні. Методи захищені патентами та відображені в Інформаційних листах, впроваджені в роботу профільних інститутів.

Розроблено аналітичний метод одночасного визначення залишкових кількостей флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму та седаксану в одній пробі води, який захищено патентом та направлено в органи Держпродспоживслужби для здійснення контролю за вмістом названих речовин у воді.

Перелічені вище гігієнічні нормативи і регламенти та аналітичні методи визначення були використані при вирішенні питання щодо реєстрації та застосування в Україні досліджуваних фунгіцидів, що знайшло відображення в «Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні» (2014, 2016).

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на гігієнічних кафедрах Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача полягає в проведенні патентно-інформаційного пошуку, складанні аналітичного огляду вітчизняної та іноземної

літератури, формулюванні мети та завдань дослідження. Автором самостійно здійснено порівняльну токсиколого-гігієнічну оцінку та класифікацію за ступенем небезпечності досліджуваних фунгіцидів і гербіцидів, встановлено закономірності поведінки досліджуваних пестицидів в об'єктах агроценозу, визначено їх екотоксикологічний ризик, оцінено небезпечність забруднення ґрунтових вод, вивчено умови праці та розраховано потенційний ризик шкідливого впливу на професійні та непрофесійні контингенти, обґрунтовано гігієнічні нормативи та регламенти застосування досліджуваних речовин, удосконалено методику проведення моніторингу пестицидів, що впливають на функціонування щитоподібної залози.

Автором узагальнено та систематизовано дані щодо механізмів дії фунгіцидів – інгібіторів 4-ГФПД та фунгіцидів – індукторів мікросомального окислення. Автор приймала участь в експериментальному вивченні впливу ізопіразаму, седаксану, пентіопіраду та флуксапіроксаду на процеси самоочищення води модельних водойм, розробці патенту з методів їх одночасного визначення в одній пробі води, у визначенні залишкових кількостей діючих речовин досліджуваних фунгіцидів в об'єктах агроценозу та сільськогосподарській сировині¹.

Автор приймала участь у розробці методики прогнозування токсичності фунгіцидів та гербіцидів різних класів за їх фізико-хімічними властивостями; методик оцінки ризику для людини при споживанні контамінованих пестицидами води та харчових продуктів.

Статистична обробка, узагальнення та аналіз результатів дослідження, розробка інструкцій з безпечного застосування досліджуваних препаратів та формулювання висновків роботи здійснено автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи викладено і обговорено на міжнародному, державному та регіональному рівнях: дистанційної науково-практичної конференції студентів и молодих учених «Інновации в медицине и фармации-2014» (Минск, 2014); XI Міжнародній науковій інтернет-конференції «Сучасна наука в мережі Internet» (Київ, 2015); International scientific forum of pedagogues, pshychologist and medics: October scientific forum '15 (Відень, 2015); XV міжнародному конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Одеса, 2015); науково-практичній конференції (дванадцяті марзеєвські читання) «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» (Київ, 2016); Регіональному науковому симпозиумі в рамках концепції «Єдине здоров'я» (Київ, 2017); XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2017); V міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні, прикладні та промислові аспекти» (Київ, 2017); 1st and 2nd Annual Conference: Technology

¹ Автор висловлює щире подяку члену-кореспонденту НАМН України, професору В.Г. Бардову, директору Інституту гігієни та екології, професору Омельчуку С.Т., провідному фахівцю Гиренко Д.Б. та співробітникам Інституту гігієни та екології НМУ імені О.О. Богомольця за консультативну та практичну допомогу при виконанні окремих фрагментів роботи.

transfer: innovative solutions in medicine (Tallinn, 2017, 2018); Public Health Forum: III Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Zdrowia Publicznego (Wrocław, 2017); AYMSCONF-2017 (Annual young medical scientists conference) (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 2018); науково-практичній конференції (чотирнадцяті марзеєвські читання) «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (Київ, 2018); XVII міжнародному конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Тернопіль, 2018).

Публікації. За результатами досліджень опубліковано 63 наукових праці, серед яких 25 статей у фахових виданнях України та закордонних фахових виданнях і 6 статей у виданнях, що цитовані в SCOPUS; в тому числі 7 – самостійні; 18 тез доповідей на конференціях і конгресах. Матеріали дисертації відображені у 4 патентах, 4 методичних вказівках з аналітичного визначення пестицидів; 4 інформаційних листах.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу; 9 розділів, що включають аналітичний огляд літератури, опис матеріалів та методів досліджень, результати власних досліджень, їх аналіз та узагальнення; висновків; 7 додатків. Дисертація викладена на 250 сторінках основного тексту; містить 43 рисунки та 103 таблиці. Загальний обсяг дисертації – 470 сторінок. Список використаних літературних джерел включає 435 найменувань, з яких 219 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Програма, об'єкти та методи досліджень. Для вивчення механізмів дії та токсикологічної оцінки нами обрані гербіциди – інгібітори 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази, до яких належать 12 сполук із 4 хімічних класів, та фунгіциди – піразолкарбоксаміди, до яких в тому числі належать 4 нові сполуки: флуксапіроксад, пентіопірад, ізопіразам, седаксан. Для реалізації завдань дисертаційної роботи проведено обробку 12960 показників первинної та загальної захворюваності на хвороби щитоподібної залози; 1500 показників обсягів застосування пестицидів з 2000 по 2013 роки. Моделі прогнозування токсичності розроблено на основі оцінки залежностей між фізико-хімічними властивостями та параметрами токсикометрії 77 фунгіцидів із 5 хімічних класів і 69 гербіцидів із 6 хімічних класів. Узагальнена інформація про етапи, об'єкти, методи та обсяг досліджень наведена на рис. 1.

Статистична і математична обробка даних здійснена за допомогою пакету ліцензійних статистичних програм IBM SPSS Statistics Base V.22, EZR. Результати оброблені методами варіаційної статистики з розрахунком середнього арифметичного значення, дисперсії, середнього квадратичного відхилення та похибки.

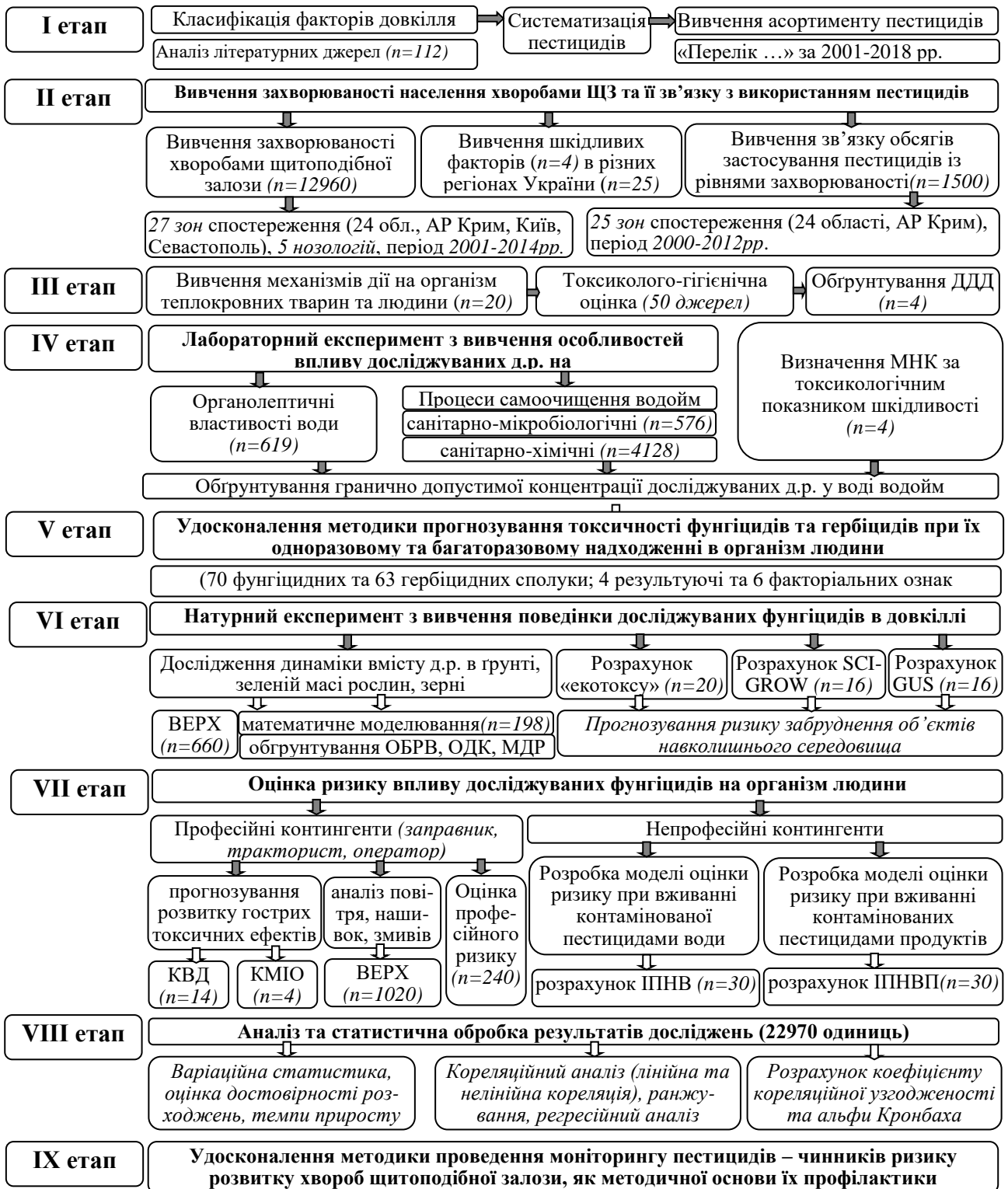


Рис. 1. Програма, матеріали та методи досліджень (дизайн дисертації)

Примітки: n – кількість досліджень; ДДД – допустима добова доза; КМІО – коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння; КВД – коефіцієнт вибірковості дії; МНК – максимально недіюча концентрація; д.р. – діюча речовина; ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія; ОДК – орієнтовно допустима концентрація; ОБРВ – орієнтовно безпечний рівень впливу; МДР – максимально допустимий рівень; ІПНВ – індекс потенційної небезпеки при вживанні контамінованої пестицидами води; ІПНВП – індекс потенційної небезпеки при вживанні контамінованих пестицидами продуктів; ЩЗ – щитоподібна залоза.

Достовірність розбіжностей (перевірку гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок) оцінено за t-критерієм Стьюдента (з поправкою Бонферроні) або за непараметричним критерієм Kruskal–Wallis у випадку відмінності законорозподілу від нормального. Адекватність розроблених методик оцінювали за коефіцієнтом кореляції узгодженості, критерієм узгодженості та альфою Кронбаха.

Гігієнічна оцінка впливу обсягів застосування пестицидів на динаміку захворюваності дорослого та дитячого населення України хворобами щитоподібної залози. Високі рівні тиреоїдної патології виявлено у північному, західному та західній частині центрального регіонів України, що відповідає першим 7 рангам та позначено на карті темним кольором (рис. 2).

Визначено регіональні особливості рівнів та динаміки змін показників захворюваності дорослого населення України на хвороби ЩЗ. Так, рівні первинної та загальної захворюваності на дифузний зоб були найвищими у західних та північних областях. Водночас, чим нижче рівень показника захворюваності у регіоні, тим більшим був темп його приросту ($p < 0,01$). Найвищі рівні захворюваності та поширеності вузлового зобу зареєстровані у північному регіоні, Вінницькій та Херсонській областях. Саме тут зафіксовані й найвищі рівні захворюваності та поширеності раку ЩЗ, які, до того ж, підвищувались навіть там, де їх рівні були високими. Найвищі рівні обох показників захворюваності на тиреоїдит зареєстровані у Харківській, Донецькій, Київській, Дніпропетровській та Херсонській областях.

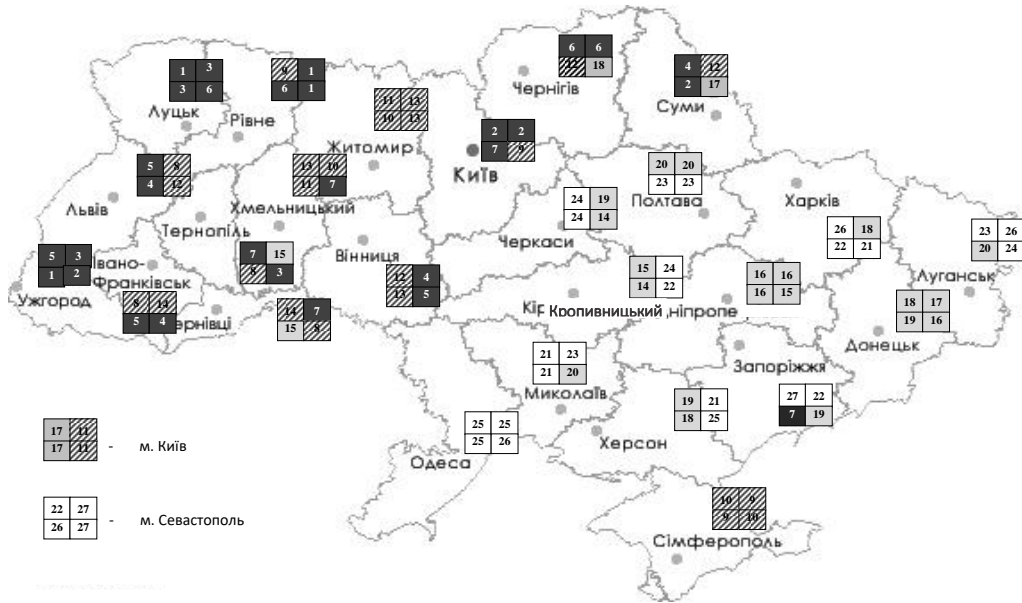
Відомо, що збільшення захворюваності на окремі види патології щитоподібної залози в різних областях України пов'язано з їх забрудненням радіонуклідами (північні та північно-західні області), зниженим вмістом йоду (західні області) або високим рівнем розвитку промисловості (східні області).

Але ці фактори не є провідними у формуванні забруднення довкілля у Вінницькій, Черкаській, Полтавській, Херсонській, Одеській, Миколаївській областях, які є регіонами з добре розвиненим сільськогосподарським виробництвом. Основним шкідливим фактором навколишнього середовища в даних регіонах є застосування пестицидів. Максимальні обсяги їх застосування на карті позначено темним кольором (рис. 3).

Встановлено достовірний ($p < 0,05$) обернений кореляційний зв'язок між вмістом йоду у ґрунті та первинною і загальною захворюваністю на дифузний зоб I (коефіцієнт кореляції рангів Спірмена $r_s = -0,82$ і $-0,81$ відповідно) та II-III ступенів ($r_s = -0,60$ і $-0,71$ відповідно). Водночас виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ступенем йододефіциту та обома показниками захворюваності на тиреоїдит та рак ЩЗ. Достовірний позитивний кореляційний зв'язок існує між рівнем застосування пестицидів та первинною захворюваністю на вузловий зоб ($r_s = 0,48$), рак ЩЗ ($r_s = 0,52$), тиреоїдит ($r_s = 0,64$) та гіпотиреоз ($r_s = 0,55$) і загальною захворюваністю на рак ($r_s = 0,49$) та тиреоїдит ($r_s = 0,51$); між рівнями застосування гербіцидів або інсектицидів та первинною захворюваністю на вузловий зоб ($r_s = 0,59$ і $0,44$ відповідно), первинною та загальною захворюваністю на тиреоїдит і рак ЩЗ; між індексом забруднення

атмосферного повітря та первинною і загальною захворюваністю на тиреоїдит ($r_s = 0,43$ і $0,42$ відповідно) та рак ЩЗ ($r_s = 0,42$ і $0,47$ відповідно).

При аналізі динаміки загальної захворюваності населення України хворобами щитоподібної залози максимальний її приріст був виявлений в областях з середніми та низькими рівнями захворюваності, але високими обсягами застосування пестицидів (центральні та південні області) (рис. 4).



Примітки: 1.

ЗЗ 2000 р.	ЗЗ 2013 р.
ПЗ 2000 р.	ПЗ 2013 р.

 де ЗЗ – загальна захворюваність (поширеність), ПЗ – первинна захворюваність; 2. ранги:

--

 – з 1 по 7 ранги;

--

 – з 8 по 14 ранги;

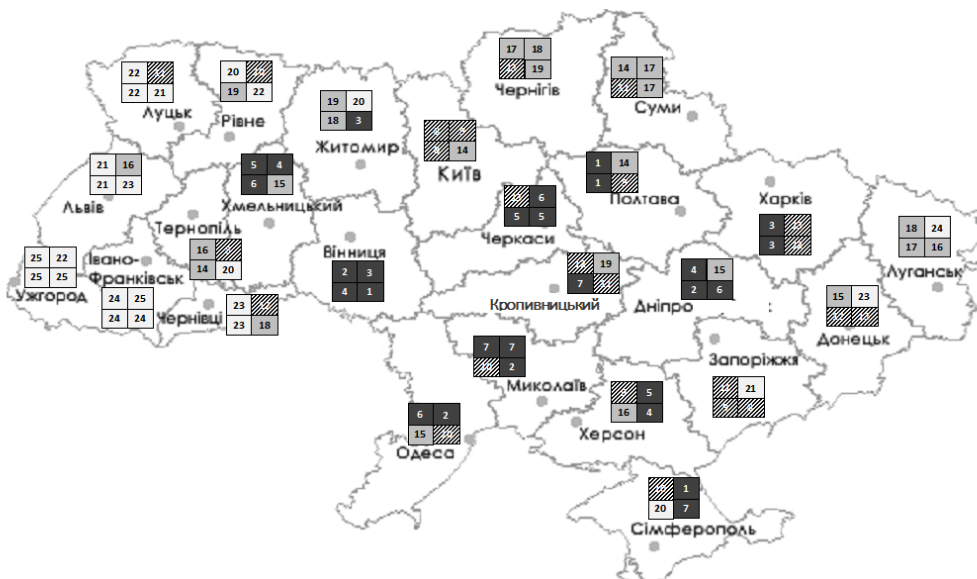
--

 – з 15 по 20 ранги;

--

 – з 21 по 27 ранги.

Рис. 2. Ранжування адміністративних територій України за рівнями тиреоїдної патології



Примітки: 1.

П	Ф
Г	І

 де П – обсяги застосування пестицидів всього; Ф – обсяги застосування фунгіцидів; Г – обсяги застосування гербіцидів; І – обсяги застосування інсектицидів; 2. ранги:

--

 – з 1 по 7 ранги (100-75 %);

--

 – 8-13 ранги (75-50 %);

--

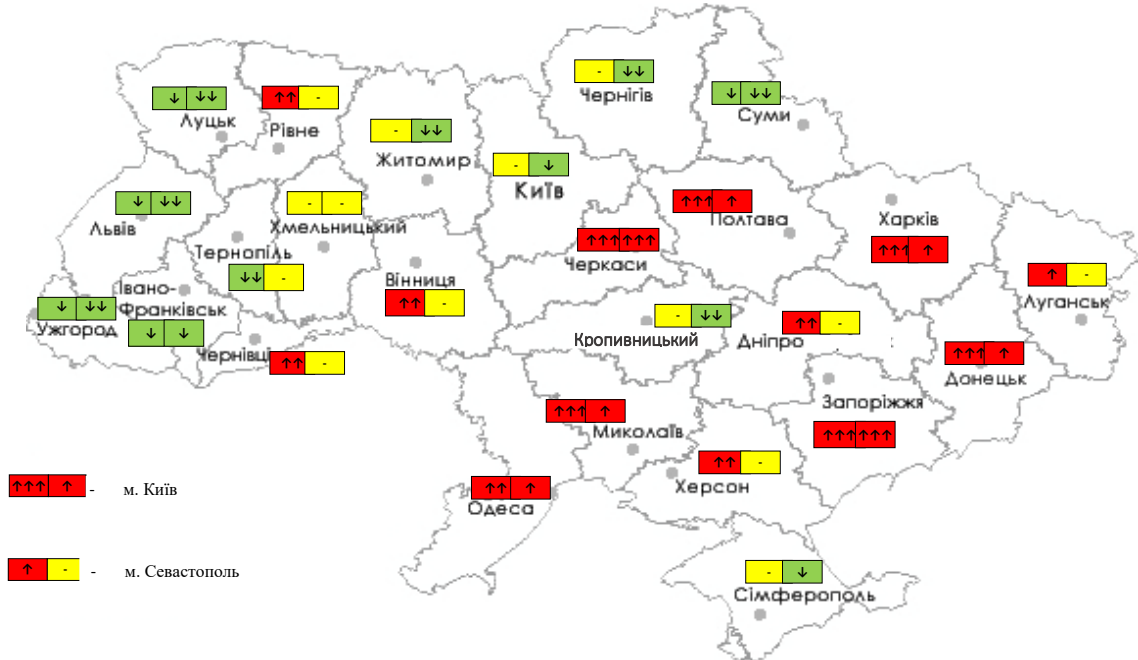
 – 14-19 ранги (50-25 %);

--

 – 20-25 ранги (25-0 %).

Рис. 3. Ранжування адміністративних територій України за обсягами застосування різних груп пестицидів

Встановлено, що проведення моніторингових досліджень в першу чергу потребують регіони України із значним розвитком сільськогосподарського виробництва, в яких водночас спостерігається суттєве зростання захворюваності на хвороби щитоподібної залози, а саме: Вінницька, Черкаська, Полтавська, Херсонська, Одеська, Миколаївська області.



Примітки: 1. Зміни в межах: «<» - менше $\pm 25\%$; ↑/↓ - 25-50%; ↑↑/↓↓ - 50-100%; ↑↑↑/↓↓↓ - більше 100%; $\boxed{зз} \boxed{пз}$ - загальна/первинна захворюваність.

2. ↑ - збільшення показника; ↓ - зниження показника; □ - значимі зміни відсутні.

Рис. 4. Динаміка змін загальної та первинної захворюваності на хвороби щитоподібної залози

Разом з тим, його проведення є бажаним і в решті областей, оскільки пестициди активно використовують в приватних підсобних господарствах, а також на територіях, де присутні й інші вищеперераховані фактори, що негативно впливають на щитоподібну залозу

Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка фунгіцидів і гербіцидів, що впливають на функціонування щитоподібної залози, та обґрунтування допустимої добової дози пентіопіраду, флуксапіроксаду, ізопіразаму та седаксану.

Для оцінки потенційного токсичного впливу на організм людини досліджуваних піразолкарбоксамідних фунгіцидів з класу індукторів мікосомальних ферментів (ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану, флуксапіроксаду), препарати на основі яких на момент початку дослідження ще не були зареєстровані в Україні, було проведено їх токсиколого-гігієнічну оцінку за даними літератури, встановлено інтегральний клас небезпечності та обґрунтовано допустиму добову дозу кожної сполуки.

Визначено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності, всі 4 досліджувані речовини за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відносяться до 4 класу (малонебезпечні), за гострою

інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на слизові оболонки – до 3 класу (слабкі подразники), алергенною дією – до 4 класу (не алергени). Флуксапіроксад володіє слабкою подразнюючою дією на шкіру (3 клас), інші досліджувані речовини шкіру не подразнюють (4 клас).

Усі досліджувані сполуки віднесено до 4 класу небезпечності за мутагенністю (мутагенна дія відсутня). Оскільки всі д.р. не проявили токсичного впливу на плоди в дозах, нижчих за токсичні для самок, та не впливали на показники фертильності в дозах, нижчих за загальнотоксичні, всі досліджувані фунгіциди віднесено до 3 класу небезпечності за репродуктивною токсичністю та ембріотоксичністю. За канцерогенною дією ізопіразам віднесено до 2 класу (не з'ясований до кінця механізм розвитку ендометріальних аденокарцином матки у високих дозах), решта сполук – до 3 класу.

Дані експериментів з вивчення хронічної токсичності та віддалених ефектів дії дозволили обґрунтувати допустимі добові дози (ДДД) для людини: флуксапіроксаду на рівні 0,02 мг/кг (найменшу порогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на щурах в досліді з вивчення хронічної токсичності речовини – 2,1 мг/кг, коефіцієнт запасу 100); пентіопіраду – на рівні 0,1 мг/кг (найменшу порогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на самок в досліді з вивчення репродуктивної токсичності – 11 мг/кг, коефіцієнт запасу 100); ізопіразму на рівні 0,01 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на щурах в досліді з вивчення хронічної токсичності речовини – 5,5 мг/кг, коефіцієнт запасу 500 – оскільки NOEL по канцерогенній активності для щурів співпадає з NOAEL по системній токсичності, а в експериментах з вивчення ембріотоксичності на щурах та кролях встановлені величини порогових доз, а не підпорогових); седаксану на рівні 0,1 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено за загальнотоксичною дією на щурах в досліді з вивчення хронічної токсичності речовини – 11 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

Оскільки клас індукторів мікосомальних ферментів (МФ) – це абсолютно новий хімічний клас фунгіцидів-піразолкарбоксамідів, необхідно було узагальнити та систематизувати інформацію щодо механізму дії представників даного класу на організм людини, а також порівняти його з механізмом дії гербіцидів інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4-ГФПД), які теж мають вплив на ЩЗ.

Основним органом-мішенню впливу пестицидів обох класів, як і більшості ксенобіотиків, визнано печінку (виявлено підвищення печінкових трансаміназ, ознаки порушення синтетичної функції печінки, ознаки посилення процесів метаболізму в органі, макро- і мікроскопічні відхилення). Зміни з боку ЩЗ (дифузна фолікулярноклітинна гіпертрофія, фокальна гіперплазія, десквамація фолікулярного епітелію, базofilія колоїду) є вторинними, що розвиваються в результаті її активації тиреотропним гормоном (ТТГ) за механізмом зворотного зв'язку. А саме, інтенсивне руйнування тиреоїдних гормонів в печінці призводить до стимуляції гіпофізу і виділення ТТГ, який активує, в свою чергу, синтетичну функцію ЩЗ, що і призводить до розвитку описаних змін (рис. 5).

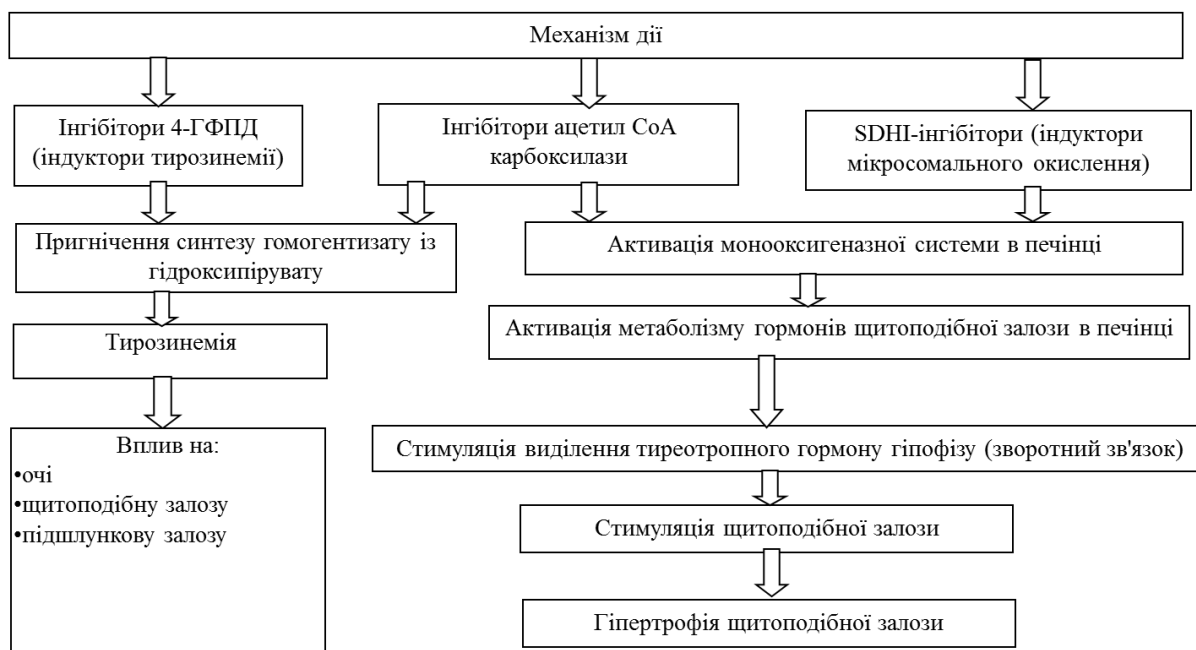


Рис. 5. Основні механізми дії пестицидів досліджуваних груп на щитоподібну залозу

Однак, багато авторів (Bianco A.C., Salvatore D. та ін., 2002; Nolsapple M.P., Pitot H.C. та ін., 2006; Knerr S., Schrenk D., 2006) в своїх дослідженнях доводять, що люди кількісно менш чутливі, ніж щури, до речовин, які знижують рівень T_4 та призводять до підвищення ТТГ. Відповідно, і ризик виникнення захворювань, індукованих підвищенням рівня ТТГ, у людей набагато нижчий. Однак, ризик розвитку тиреоїдної патології під впливом пестицидів все ж існує, тому на наступних етапах нашого дисертаційного дослідження було проведено оцінку такого ризику як за вже існуючими підходами, так і за запропонованими нами методиками.

Результати проведеної токсиколого-гігієнічної оцінки та вивчення механізмів дії досліджуваних фунгіцидів та гербіцидів дозволили виділити крім раніше обґрунтованих токсикологічних критеріїв відбору для проведення моніторингу (класу небезпечності і величини ДДД), ще два специфічних показники: вплив на щитоподібну залозу як орган-мішень та вираженість тирозинемії (рівень тирозину в плазмі крові, нмоль/мл), індукованої пестицидом.

Гігієнічне обґрунтування розрахункових моделей прогнозування токсичності фунгіцидів та гербіцидів різних хімічних класів. На основі встановлених достовірних кореляційних залежностей між фізико-хімічними властивостями (молекулярною масою, розчинністю у воді, тиском пари, поверхневим натягом, температурою плавлення, розподілом в системі «октанол-вода») та параметрами токсикометрії (LD_{50} при пероральному та перкутанному надходженні, LK_{50} при інгаляційному впливі та $NO(A)EL$ в субхронічних та хронічних експериментах) досліджуваних фунгіцидів та гербіцидів нами було розроблено розрахункові моделі прогнозування їх токсичності (табл. 1).

**Моделі прогнозування небезпечності фунгіцидів різних класів
(рівняння лінійної регресії)**

Класи сполук	n	Рівняння регресії	Показники адекватності моделі			Показники достовірності коефіцієнтів		
			критерій Фішера		R ²	a	b	t _{кр.} **
			F	F _{кр.} **		t	t	
Піразол-карбоксаміди, карбоксаміди	17	ЛД ₅₀ per os = 134014X ₁ + 3569,8	6,39*	4,49	0,285	4,47*	2,53*	2,12
	17	ЛД ₅₀ per cut = 115153 X ₁ + 2888,9	14,03*	4,54	0,483	6,39*	3,75*	2,12
	15	NO(A)EL = 0,0074X ₂ + 4,2181	8,31*	4,67	0,390	4,51*	2,88*	2,16
Триазоли	23	NO(A)EL = -0,0178X ₃ + 7,8508	4,58*	4,32	0,179	2,84*	2,14*	2,08
	23	NO(A)EL = 0,0094 X ₂ + 1,2935	7,89*	4,32	0,273	3,49*	2,81*	2,08
Карбамати, дитіо-карбамати	7	ЛД ₅₀ per cut = 356,88X ₄ - 20678	12,07*	10,13	0,801	2,93	3,47*	3,18
	7	ЛК ₅₀ inhal. = -0,4301X ₄ + 31,453	42,9*	10,13	0,942	6,97*	6,55*	3,18
	19	NO(A)EL = 2×10 ⁻⁰⁵ X ₂ + 6,7752	4,93*	4,45	0,225	2,95*	2,22*	2,11

Примітки: «*» – достовірні результати; «**» – (при p=0,05 і числі ступенів свободи k₁=1, k₂=n-2); X₁ – тиск пари, мПа; X₂ – розчинність у воді, мг/л; X₃ – молекулярна маса; X₄ – поверхневий натяг, мН/м; ЛД₅₀ per os та ЛД₅₀ per cut – середньосмертельна доза при пероральному та перкутанному надходженні, відповідно, мг/кг; ЛК₅₀ inhal – середньосмертельна концентрація при інгаляційному надходженні, мг/м³; NO(A)EL – підпорогова доза при пероральному багаторазовому надходженні, мг/кг; n – кількість спостережень; R² – достовірність апроксимації.

Для аналізу нами обрані наступні фунгіцидні сполуки: 18 речовин з класу піразолкарбоксамідів і карбоксамідів; 26 – з класу триазолів; 21 – з класу карбаматів і дитіокарбаматів. Відібрані для аналізу гербіциди: піразоли та трикетони (n = 11); похідні сульфонілсечовини (n = 34); сечовини (n = 9); імідазолінони (n = 6).

Запропоновані розрахункові моделі для прогнозування величин основних параметрів токсикометрії фунгіцидів та гербіцидів (16 і 39 рівнянь регресії відповідно) є адекватними за критерієм Фішера, а коефіцієнти рівнянь регресії – достовірними за критерієм Стюдента (p<0,05). Крім того, була оцінена внутрішня узгодженість характеристик, що описують об'єкт, за альфою Кронбаха. Для всіх запропонованих рівнянь величина даного показника становила від 0,8 і вище, що свідчить про хорошу і дуже хорошу узгодженість обраних для розрахунків ознак.

Гігієнічна оцінка ризику для об'єктів навколишнього середовища досліджуваних індукторів мікросомального окислення та інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази. Результати натурних досліджень, проведених в різних ґрунтово-кліматичних зонах України, та математичне моделювання процесів деградації досліджуваних пестицидів показали, що фунгіциди класу піразолкарбоксамідів розкладаються в ґрунті з періодом

напівруйнування (τ_{50}) – $12,1 \pm 0,4$ доби, крім седаксану, для якого τ_{50} $9,0 \pm 0,5$ доби (рис. 6).

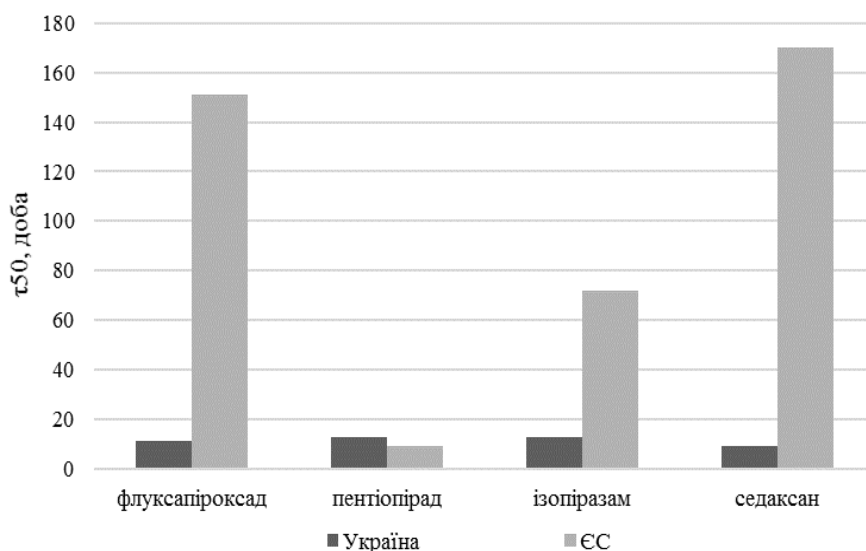


Рис. 6. Стійкість досліджуваних фунгіцидів в ґрунті у ґрунтово-кліматичних умовах України та інших Європейських країн

В результаті проведених досліджень обґрунтовано максимально допустимі рівні ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду в ячмені; їх орієнтовно допустимі концентрації у ґрунті; гранично допустимі концентрації у воді водойм; орієнтовно безпечні рівні впливу в повітрі робочої зони і атмосферному повітрі. При дотриманні розроблених гігієнічних нормативів сумарне надходження кожної з досліджуваних сполук із харчовими продуктами, питною водою та атмосферним повітрям в організм людини не перевищить 26 % від допустимого добового надходження.

Встановлено, що досліджувані діючі речовини пентіопірад, ізопіразам, седаксан та флуксапіроксад – малолеткі сполуки, оскільки мають дуже низький тиск насиченої пари та короткий час напівруйнування у повітрі (менше 9 годин), а відповідно, і низьку вірогідність потрапляння в атмосферне повітря при застосуванні препаратів на їх основі в сільському господарстві. Встановлено достатньо низьку їх екотоксичність, яка виявилась на (4-5) порядків нижчою, ніж ДДТ. При порівнянні досліджуваних речовин з пестицидами інших хімічних класів встановлено, що їх екотоксичність на (2-3) порядки нижча відносно екотоксичності інгібіторів фотосинтезу, на один порядок нижча відносно інгібіторів окислення та на одному рівні з більшістю інгібіторів ацетолактатсинтези.

Встановлено, що в ґрунтово-кліматичних умовах України ризик забруднення ґрунтових вод усіма досліджуваними фунгіцидами (ізопіразамом, пентіопірадом, седаксаном, флуксапіроксадом) та більшістю гербіцидів (ацетохлором, диметахлором, пропізохлором, S-метолахлором, тіенкарбазон-метилом, ізоксафлютолом, мезотріоном, гліфосатом) – низький, а максимально можливі їх концентрації у ґрунтових водах незначні та набагато нижчі за

допустимі, що пов'язано з низькими нормами витрат гербіцидів та незначним відсотком діючих речовин у формуляціях фунгіцидів і свідчить про відносну безпечність для здоров'я людини при вживанні води, в яку могли потрапити досліджувані сполуки.

На основі отриманих даних було запропоновано додатковий критерій оцінки небезпечності для об'єктів навколишнього середовища для системи моніторингу пестицидів – індекс потенційного забруднення ґрунтових та поверхневих вод (LEACH).

Гігієнічна оцінка ризику для людини при вживанні води та сільськогосподарських продуктів, що містять досліджувані індуктори мікросомального окислення та інгібітори 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази. Для оцінки небезпеки для здоров'я людини при вживанні контамінованих пестицидами води та харчових продуктів (непрофесійні контингенти) за кордоном існують декілька методик оцінки ризику, які переважно ґрунтуються на простому порівнянні величин можливого споживання пестициду з продуктом (MRL×максимальне або середнє по регіону споживання продукту) та його допустимого добового надходження (ADI). В нашій країні такі методики відсутні. Тому для оцінки ризику при потраплянні в організм людини води, контамінованої пестицидами, нами було розроблено шкалу в 4 градації, за якою в балах оцінюють показник міграції речовини в ґрунтові і поверхневі води (LEACH), стійкість у воді (τ_{50}) та ДДД. За сумою балів встановлюють клас небезпеки. За інтегральним показником небезпечності при вживанні води (ІПНВ) всі досліджувані фунгіциди – помірно небезпечні, седаксан – небезпечний.

Для оцінки ризику при потраплянні в організм людини харчових продуктів, контамінованих пестицидами, також було розроблено шкалу в 4 градації, за якою в балах оцінюють середнє споживання продукту, стійкість у рослинах (τ_{50}) та ДДД. За сумою балів встановлюють клас небезпеки. За величиною інтегрального показника небезпечності при вживанні продуктів (ІПНВП) пентіопірад, флуксапіроксад належать до 3 класу небезпечності (помірно небезпечні); ізопіразам, седаксан – до 2 класу (небезпечні).

Таким чином, нами було запропоновано додаткову групу критеріїв відбору пестицидів для проведення моніторингових досліджень – показники небезпечності при потраплянні в організм людини: інтегральний показник небезпечності при вживанні води (ІПНВ) та інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів (ІПНВП).

Оцінка професійного ризику при використанні в сільському господарстві сучасних фунгіцидів індукторів мікросомального окислення. Для всіх досліджуваних фунгіцидів існує низька ймовірність виникнення гострих отруєнь при використанні препаратів на їх основі (коефіцієнт можливості харчового отруєння (КМІО) <0,5). Величини коефіцієнтів вибірковості дії при інгаляційному та перкутанному шляхах надходження (КВД_{інг.} та КВД_{д.} відповідно) для всіх досліджуваних діючих речовин становили більше 100, що свідчить про достатньо високу вибірковість їх дії і низьку

ймовірність отруєння. Виключенням був лише седаксан препарату Вайбранс, КВД_{інг.} якого становив 67,1, що пов'язано з його високою нормою витрат (0,74 кг д.р./т) та свідчить про відносно низьку вибірковість дії сполуки.

Для оцінки ризиків шкідливого впливу на професійні контингенти при застосуванні пестицидів було використано методика, розроблену в Науковому центрі превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені Л.І. Медведя. Встановлено, що при використанні усіх досліджуваних препаратів потенційний ризик шкідливого впливу на організм заправника та тракториста їх діючих речовин при комплексному надходженні через дихальні шляхи та шкіру, в тому числі комбінований, не перевищував 1, тобто був допустимим, а умови праці робітників – задовільними (рис. 7). Комбінований комплексний агравований ризик для робітників при застосуванні препаратів Абруста, Абакус Плюс та Серіакс перевищував 1, що лише підтверджує важливість та ефективність застосування спецодягу та індивідуальних засобів захисту, оскільки величини реального ризику при застосуванні вказаних препаратів були допустимими.

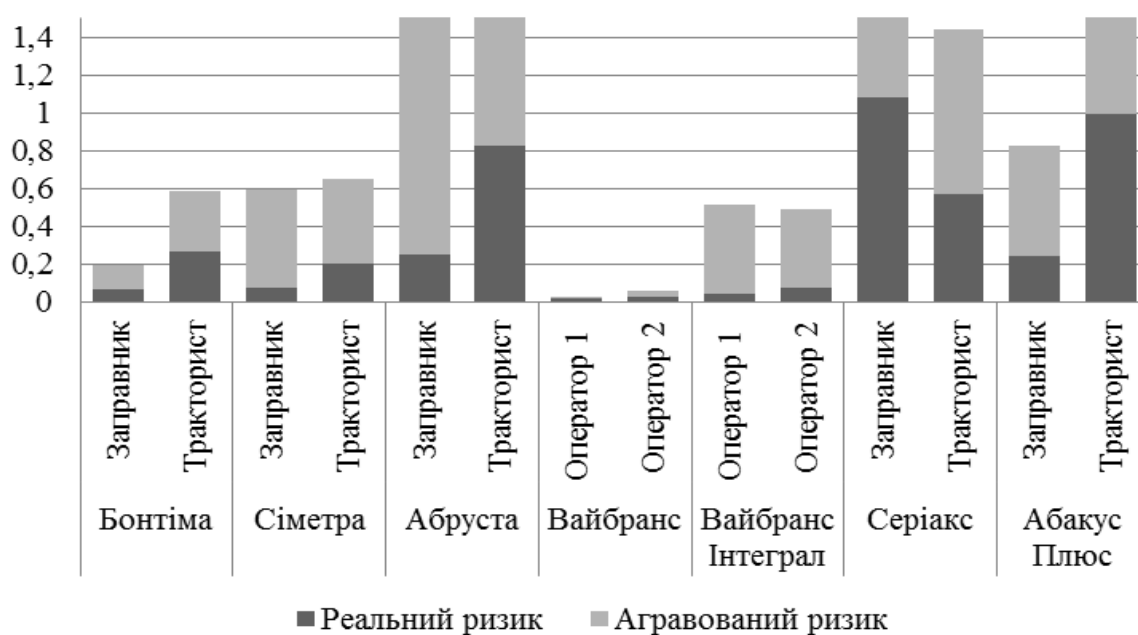


Рис. 7. Ризик для професійних контингентів при застосуванні пестицидних препаратів на основі досліджуваних сполук

Проведений аналіз токсичності, механізмів дії, ризику для навколишнього середовища та організму людини досліджуваних пестицидів, що впливають на щитоподібну залозу, дозволив обґрунтувати схему функціонування системи моніторингу пестицидів – чинників ризику розвитку хвороб щитоподібної залози, як методичної основи профілактики тиреоїдної патології (рис. 8).

Проведення гігієнічного моніторингу пестицидів, що впливають на щитоподібну залозу, потребують, в першу чергу, області з високими територіальними навантаженнями хімічних засобів захисту рослин.

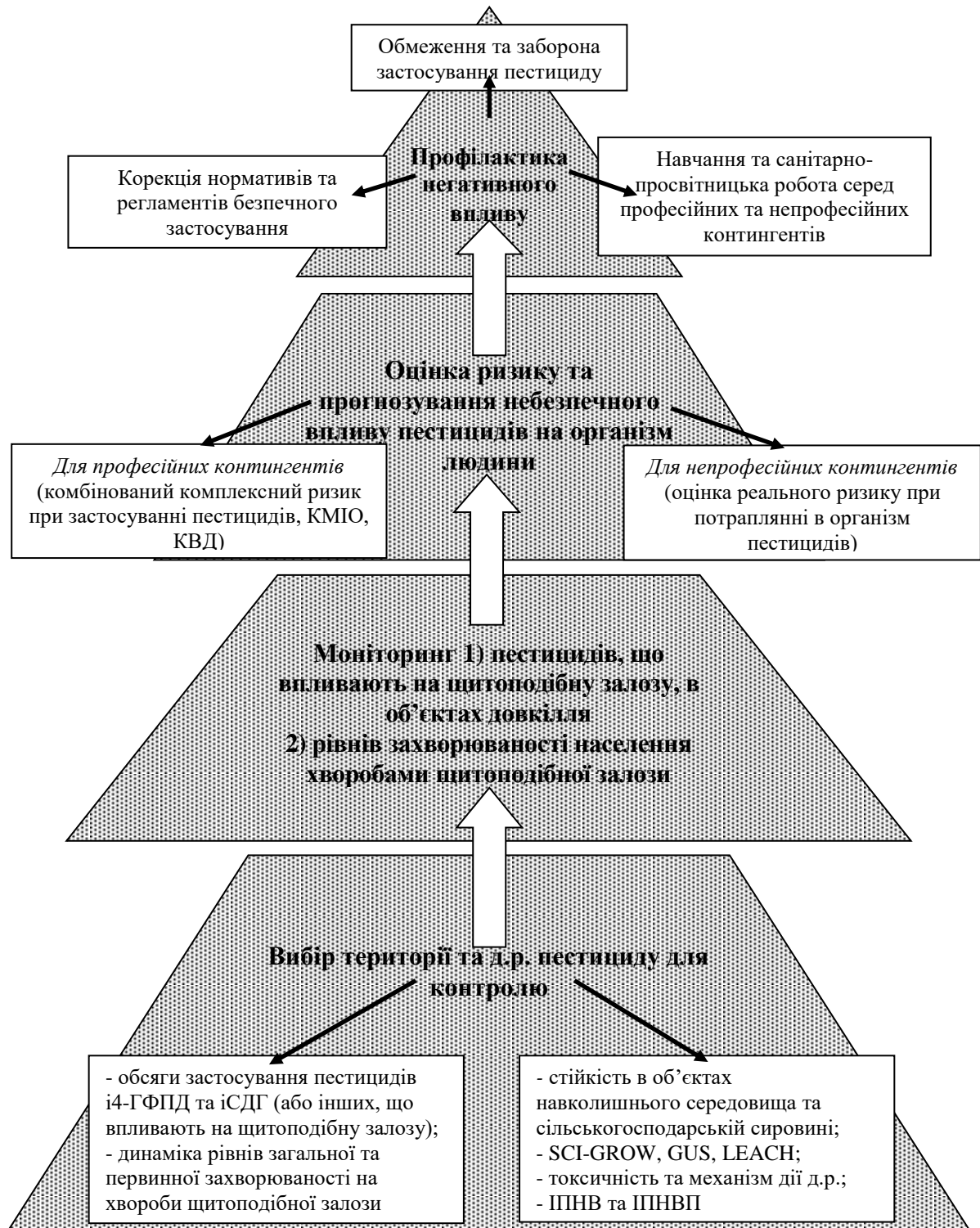


Рис. 8. Схема функціонування системи гігієнічного моніторингу та профілактики негативного впливу пестицидів, що впливають на щитоподібну залозу

Примітки: КМІО – коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння; КВД – коефіцієнт вибірковості дії; ПНВ – індекс потенційної небезпеки при вживанні контамінованої пестицидами води; ПНВП – індекс потенційної небезпеки при вживанні контамінованих пестицидами продуктів; LEACH – індекс потенційного забруднення ґрунтових та поверхневих вод; SCI-GROW – скринінг максимальної концентрації пестицидів в ґрунтових водах; GUS – індекс забруднення ґрунтових вод; і4-ГФПД – інгібітори 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази; іСДГ – інгібітори сукцинатдегідрогенази.

Однак, проведення такого моніторингу є бажаним і в інших областях, оскільки хімічні засоби захисту рослин активно впроваджуються в сільськогосподарську галузь України, в тому числі в приватні підсобні господарства, які практично не контролюються, що ускладнює визначення обсягів застосування в них пестицидів.

При вирішенні питання про необхідність проведення в Україні моніторингу пестициду, що впливає на щитоподібну залозу, оцінюють кожен з запропонованих показників в балах (табл. 2) та знаходять їх загальну суму. Якщо препарати на основі досліджуваної сполуки застосовують на різних культурах або в різних ґрунтово-кліматичних умовах, то для оцінки беруть найбільші значення періодів напівруйнування.

Після додавання всіх отриманих балів необхідність проведення моніторингу оцінюють наступним чином: при загальній сумі 11-16 балів проведення моніторингу не обов'язкове; 17-27 балів – моніторинг проводити бажано; 28-38 – моніторинг проводити обов'язково; 39-44 – використання пестициду необхідно заборонити.

Для апробації запропонованих критеріїв відбору для проведення гігієнічного моніторингу пестицидів, що впливають на щитоподібну залозу, нами була проведена оцінка досліджуваних 4 нових фунгіцидів з хімічного класу піразолкарбоксамідів (ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану, флуксапіроксаду). Кожен критерій було оцінено за запропонованою шкалою в балах та пораховано їх суму.

Виходячи з отриманих результатів всі досліджувані сполуки віднесено до другої групи пестицидів, гігієнічний моніторинг яких бажаний, але не обов'язковий. Це пов'язано, з одного боку, з їх невисокою токсичністю, з іншого – малою стійкістю в об'єктах навколишнього середовища.

Таким чином, нами було удосконалено систему моніторингу пестицидів, що можуть впливати на функціонування щитоподібної залози, а саме: було запропоновано бальну оцінку критеріїв відбору для проведення моніторингових досліджень, запропоновано додаткові (індекс потенційного забруднення ґрунтових та поверхневих вод (LEACH), інтегральний показник небезпечності при потраплянні у воду (ІПНВ), інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів (ІПНВП)) та специфічні (вплив на щитоподібну залозу як орган-мішень, вираженість тирозинемії (рівень тирозину в плазмі крові, нмоль/мл), індукованої пестицидом) критеріїв.

Критерії відбору для проведення гігієнічного моніторингу пестицидів, що впливають на щитоподібну залозу

Критерій	Оцінка в балах, залежно від значення показника			
	1	2	3	4
Токсикологічні критерії				
Допустима добова доза (ДДД), мг/кг	>0,02	0,0051–0,02	0,0021–0,005	≤0,002
Клас небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98	4	3	2	1
Вплив на щитоподібну залозу як орган-мішень	Не впливає	Слабкий ефект в дослідях на тваринах	Виражений ефект в дослідях на тваринах, ймовірно реалізується у людини	Доведено, що реалізується у людини
Вираженість тирозинемії, індукованої пестицидом (рівень тирозину в плазмі крові), нмоль/мл	<300	300-1000	1001-1500	>1500
Небезпечність для об'єктів навколишнього середовища				
Період напівруйнування (τ_{50}) в ґрунті, доба	<11	11-30	31-120	>120
Період напівруйнування (τ_{50}) у воді, доба	<5	5-10	11-30	>30
Період напівруйнування (τ_{50}) в рослинах, доба	<5	5-14	15-30	>30
Індекс потенційного забруднення ґрунтових та поверхневих вод (LEACH), у.о.	<0,01	0,01-0,1	0,11-1,0	>1,0
Скринінг максимальної концентрації пестицидів в ґрунтових водах (SCI-GROW), мкг/л	<1,0×10 ⁻³	1,0×10 ⁻³ - 1,0×10 ⁻²	1,1×10 ⁻² - 1,0×10 ⁻¹	>1,0×10 ⁻¹
Небезпечність при потраплянні в організм людини				
Інтегральний показник небезпечності при вживанні води (ІПНВ), бали	≤4	5-6	7-8	≥9
Інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів (ІПНВП), бали	≤4	5-6	7-8	≥9

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів багаторічних натурних, лабораторних досліджень, даних щодо захворюваності населення тиреоїдною патологією і представлено вирішення важливої наукової та народногосподарської проблеми – гігієнічної регламентації та обґрунтування підходів до моніторингу пестицидів, які опосередковано впливають на функціонування щитоподібної залози, шляхом оцінки ризику впливу таких сполук на організм професійних і непрофесійних контингентів при контакті з контамінованими хімічними засобами захисту рослин об'єктами навколишнього середовища, сільськогосподарською сировиною і харчовими продуктами, що дозволить запобігти негативному впливу зазначених сполук на здоров'я працівників сільського господарства та населення загалом, а також зменшити антропогенне навантаження на об'єкти довкілля.

1. Встановлено, що пестициди належать до хімічних екзогенних чинників антропогенного походження, що можуть негативно впливати на щитоподібну залозу. Водночас система соціально-гігієнічного моніторингу в Україні не враховує оцінку потенційного ризику шкідливої дії хімічних засобів захисту рослин на щитоподібну залозу. Тому наукове обґрунтування додаткових та специфічних критеріїв відбору пестицидів-тиреотоксикантів для проведення моніторингових досліджень є актуальною проблемою.

2. Підтверджено, що збільшення захворюваності на окремі види патології щитоподібної залози в різних областях України пов'язано з їх забрудненням радіонуклідами (північні та північно-західні області), зниженим вмістом йоду у ґрунтах та суміжних з ними середовищах (західні області) або техногенним забрудненням довкілля в регіонах з високим рівнем розвитку промисловості (східні області). Встановлено ймовірність впливу на рівні захворюваності на рак щитоподібної залози, різні види зобу, гіпотиреоз та тиреотоксикоз в центральних та південних областях (Вінницькій, Полтавській, Миколаївській, Черкаській, Херсонській, Одеській), які є регіонами з добре розвиненим сільськогосподарським виробництвом, активного застосування на їх територіях хімічних засобів захисту рослин.

3. Встановлено, що основним органом-мішенню впливу індукторів мікросомальних ферментів та інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази є печінка (підвищення активності аланін-амінотрансферази та гама-глутаматтрансферази, зниження рівня загального білку і альбуміну, підвищення холестерину, підвищення активності загального цитохрому P450, ізоферментів 7-етоксирезорифин-О-деметиلاзи та 7-пентоксирезорифин-О-депентилази, збільшення маси печінки, централобулярна гіпертрофія гепатоцитів), вторинним для індукторів мікросомальних ферментів – щитоподібна залоза (дифузна фолікулярноклітинна гіпертрофія, фокальна гіперплазія, десквамація фолікулярного епітелію, базофілія колоїду); для інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази – очі (помутніння рогівки, кератит, регенераторна гіпертрофія).

4. В результаті проведених досліджень обґрунтовано допустиму добову дозу ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду для людини на рівні 0,01; 0,1; 0,1; 0,02 мг/кг відповідно; максимально допустимі рівні в зерні ячменю на рівні 0,1; 0,2; 0,1 та 0,2 мг/кг відповідно; орієнтовно допустимі концентрації у ґрунті – 0,4; 0,3; 0,2 та 0,3 мг/кг відповідно; гранично допустимі концентрації у воді водойм – 0,001; 0,003; 0,004 і 0,004 мг/дм³ відповідно; орієнтовно безпечні рівні впливу в повітрі робочої зони – 0,5; 0,5; 1,0; 0,7 мг/м³ відповідно; атмосферному повітрі – 0,005; 0,02; 0,01 і 0,01 мг/м³ відповідно. При дотриманні розроблених гігієнічних нормативів сумарне надходження кожної з досліджуваних сполук із харчовими продуктами, питною водою та атмосферним повітрям в організм людини не перевищить 26 % від допустимого добового надходження.

5. Розроблено розрахункові моделі для прогнозування параметрів токсикометрії фунгіцидів класів піразолкарбоксамідів і карбоксамідів, триазолів, карбаматів і дитіокарбаматів та гербіцидів класів піразолів і трикетонів, похідних сульфонілсечовини, сечовин, імідазолінонів як критеріїв оцінки їх небезпечності. Розроблений алгоритм дозволяє суттєво спростити проведення токсикологічних експериментів за умови наявності даних про фізико-хімічні властивості досліджуваних сполук та прискорити процедуру реєстрації нових пестицидів з досліджених хімічних класів.

6. Встановлено, що в ґрунтово-кліматичних умовах України ризик забруднення ґрунтових вод усіма досліджуваними фунгіцидами та більшістю гербіцидів – низький, а максимально можливий їх вміст у ґрунтових водах – набагато нижчий за допустиму концентрацію 1 мкг/л, що пов'язано з низькими нормами витрат за діючою речовиною гербіцидів та фунгіцидів і свідчить про відносну безпечність для здоров'я людини при вживанні води, в яку могли потрапити досліджувані сполуки.

7. Розроблено спосіб інтегральної оцінки потенційного негативного впливу на організм людини пестицидів при вживанні контамінованої ними води, який заснований на бальній оцінці інтегрального показника небезпечності при потраплянні у воду, величину якого отримують в результаті додавання балів, що надаються основним показникам, які характеризують небезпеку для людини при потраплянні пестициду у воду: індексу потенційного вимивання в ґрунті та поверхневі води (LEACH), періоду напівруйнування у воді та допустимій добовій дозі. За інтегральним показником небезпечності при потраплянні у воду (ІПНВ) всі досліджувані фунгіциди є помірно небезпечними, крім седаксану, який є небезпечним.

8. Запропоновано методика інтегральної оцінки потенційної небезпеки впливу пестицидів на організм людини при вживанні контамінованої сільськогосподарської продукції, інтегральний показник якої – ІПНВП (інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів) отримують в результаті додавання балів, присвоєних основним показникам, що характеризують небезпеку для людини при вживанні контамінованої пестицидами продукції: допустимій добовій дозі, періоду напівруйнування в

рослинах та середньодобовому споживанню продукту. За величиною інтегрального показника небезпечності при вживанні продуктів пентіопірад та флуксапіроксад належать до 3 класу небезпечності (помірно небезпечні), ізопіразам і седаксан – до 2 класу (небезпечні).

9. Встановлено, що розраховані для всіх досліджуваних діючих речовин величини коефіцієнту можливості інгаляційного отруєння (КМІО <0,5) свідчать про низьку ймовірність виникнення гострих отруєнь при використанні препаратів на їх основі (4 клас небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98). Доведено, що при використанні досліджуваних препаратів Бонтіма, Сіметра, Абруста, Вайбранс Інтеграл, Вайбранс, Серіакс, Абакус Плюс потенційний ризик шкідливого впливу на організм заправника та тракториста їх діючих речовин при комплексному надходженні через дихальні шляхи та шкіру, а також комбінований ризик надходження всіх діючих речовин сумішевих препаратів не перевищував 1, тобто був допустимим, а умови праці робітників – задовільними. Комбінований комплексний агравований ризик для робітників при застосуванні препаратів Абруста, Абакус Плюс та Серіакс перевищував 1, що підтверджує важливість та ефективність застосування спецодягу та індивідуальних засобів захисту для мінімізації ризику при роботі з пестицидами.

10. Проведений аналіз токсичності, механізмів дії, ризику для навколишнього середовища та організму людини досліджуваних пестицидів, що впливають на щитоподібну залозу, дозволив удосконалити методику проведення моніторингу пестицидів – чинників ризику розвитку хвороб щитоподібної залози. Було обґрунтовано специфічні токсикологічні критерії (вплив на щитоподібну залозу та рівень тирозинемії), додаткові критерії оцінки небезпечності для навколишнього середовища (індекс потенційного вимивання в ґрунті та поверхневі води (LEACH) і скринінг максимальної концентрації пестицидів в ґрунтових водах (SCI-GROW)) та організму людини (інтегральний показник небезпечності при потраплянні у воду (ПНВ) та інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів (ПНВП)) та бальну оцінку критеріїв вибору пестицидів-тиреотоксикантів для цілей моніторингу.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

(* – особистий внесок здобувача):

наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сердюк А.М., Базика Д.А., Тронько М.Д., Антоненко А.М. та ін. Ендокринні руйнівники в Україні: стан проблеми та шляхи її вирішення. *Національний огляд*. Київ: ПП МВЦ «Медінформ». 2018. 156 с. (монографія) (* проведена оцінка обсягів застосування пестицидів на території України в період з 2000 по 2014 рік та аналіз зв'язку рівнів захворюваності на різні види патології щитоподібної залози з застосуванням пестицидів).

2. Антоненко А.М. Оцінка екотоксикологічної небезпечності та ризику забруднення підземних вод новими пестицидами інгібіторами

4-гідроксифенілпіруватіоксигенази та інгібіторами мітосомальних ферментів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2014. Том 14. Випуск 3 (47). С. 43-47.

3. Антоненко А.М., Коршун М.М., Мілохов Д.С. Особливості механізму дії гербіцидів класу інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази на організм теплокровних тварин та людини. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2014. № 3/4. С. 49–57. (*проведено токсиколого-гігієнічну оцінку гербіцидів класу інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази за даними літератури, проведено систематизацію та узагальнення даних літератури щодо механізмів дії гербіцидів даного класу).

4. Антоненко А.М. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази II покоління – ізопіразаму. *Науковий огляд*. 2015. № 2 (12). С. 85-96.

5. Vavrinevych O.P., Antonenko A.M., Omelchuk S.T., Korshun M.M., Bardov V.G. Prediction of soil and ground water contamination with fungicides of different classes according to soil and climate conditions in Ukraine and other European countries. *Georgian Medical News*. 2015. № 5 (242). С. 73–84. (SCOPUS) (* проведено розрахунок періодів напівруйнування фунгіцидів та показників їх міграційної здатності в ґрунтовій воді, зроблено висновки).

6. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M. Prediction of pesticide risks to human health by drinking water extracted from underground sources. *Georgian Medical News*. 2015. № 7-8 (244-245). P. 99–106. (SCOPUS) (* проведено розрахунок показників міграційної здатності пестицидів в ґрунтовій та поверхневій воді, зроблено висновки, прийнято участь у розробці алгоритму оцінки ризику).

7. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M. Comparative hygienic evaluation and prediction of hazard to human health of groundwater contamination by herbicides of the most common chemical classes. *The unity of science*. Відень. 2015. С. 153–157. (* проведено розрахунок показників міграційної здатності гербіцидів в ґрунтовій та поверхневій воді, зроблено висновки, проведено статистичну обробку отриманих результатів).

8. Antonenko A.M., Blagaia A.V., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M., Milokhov D.S., Pelio I.M., Bodjar I. Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homoterm animals and humans. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2015. Vol. 9. № 2. P. 148-153. (* проведено токсиколого-гігієнічну оцінку гербіцидів досліджуваного класу за даними літератури, проведено систематизацію та узагальнення даних літератури щодо механізмів дії гербіцидів даного класу).

9. Антоненко А.Н., Вавриневич Е.П., Коршун М.М., Омельчук С.Т. Сравнительная оценка риска загрязнения грунтовых вод фунгицидами разных классов и прогноз опасности для человека при употреблении контаминированной воды. *Сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда»*. Беларусь. 2015. Выход № 25. Том 2. С. 176-181. (*проведено розрахунок показників міграційної здатності фунгіцидів в ґрунтовій та поверхневій воді,

зроблено висновки, відібрано показники та розроблено принцип їх бальної оцінки для прогнозування ризику впливу пестицидів на організм людини при вживанні контамінованої ними води).

10. Антоненко А.М., Коршун М.М., Мілохов Д.С. Особливості механізму дії інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. № 4 (72). С. 23–29. (*проведено токсиколого-гігієнічну оцінку фунгіцидів класу інгібіторів сукцинатдегідрогенази за даними літератури, проведено систематизацію та узагальнення даних літератури щодо механізмів дії фунгіцидів даного класу).

11. Антоненко А.М. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового фунгіциду індуктору мікосомальних ферментів седаксану. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 1 (93). С. 6–9.

12. Антоненко А.М., Коршун М.М. Фактори навколишнього середовища як чинники ризику патології щитоподібної залози (перше повідомлення). *Довкілля і здоров'я*. 2016. № 3 (79). С. 74–79. (*проведено вивчення даних літератури, узагальнення, систематизацію та класифікацію факторів навколишнього середовища, що впливають на щитоподібну залозу).

13. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M. Comparative hygienic risk assessment of groundwater contamination by herbicides of different chemical classes and hazard prediction for human after consumption of contaminated water. *Journal of Education, Health and Sport*. Poland. 2016. №9. P. 873–882. (*проведено розрахунок показників міграційної здатності гербіцидів в ґрунті та поверхневій воді, зроблено висновки, проведено статистичну обробку отриманих результатів).

14. Антоненко А.М., Коршун М.М., Бардов В.Г. Особливості токсикодинаміки та механізм дії на органи-мішені гербіцидів інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази. *Лікарська справа=Врачебное дело*. 2016. № 3-4. С. 118–125. (*проведено токсиколого-гігієнічну оцінку гербіцидів класу інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази за даними літератури, проведено систематизацію та узагальнення даних літератури щодо токсикологічного впливу пестицидів даної групи на організм теплокровних тварин та людини).

15. Вавріневич О.П., Антоненко А.М., Омельчук С.Т., Карюченко Р.М. Прогнозування небезпечного впливу найбільш поширених класів інсектицидів на організм людини при використанні ґрунтових та поверхневих вод для питних потреб. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Том 16. Випуск 4 (56). С. 18–22. (*проведено розрахунок показників міграційної здатності інсектицидів в ґрунті та поверхневій воді, зроблено висновки, проведено статистичну обробку отриманих результатів).

16. 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. 2016. № 4 (49). С. 32–36. (*проведено статистичну обробку даних щодо асортименту пестицидів, дозволених до застосування в сільському господарстві України в 2016 році).

17. Antonenko A.M. Impact of nutrition features on development of thyroid disease (analytical literature review). *Проблеми харчування*. 2017. № 1 (46). Р. 10–16.

18. Antonenko A.M. Analysis of environmental factors that adversely affect the functioning of the thyroid gland (literature review). *The unity of science*, Vienna, December 2016-January 2017. Р. 82–84.

19. Антоненко А.М., Коршун М.М. Фактори навколишнього середовища як чинники ризику патології щитоподібної залози (аналітичний огляд літературі, друге повідомлення). *Довкілля і здоров'я*. 2017. № 1 (81). С. 59–64. (*проведено вивчення даних літератури, узагальнення, систематизацію та класифікацію факторів навколишнього середовища, що впливають на щитоподібну залозу).

20. Антоненко А.М., Коршун О.М., Мілохов Д.С., Ліпавська А.О., Руда Т.В., Омельчук С.Т. Оптимізація аналітичного контролю залишкових кількостей фунгіцидів з класу піразолкарбоксамідів у воді. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Том 19. № 3. С. 57–62. (*участь у розробці методу, оформлення статті).

21. Антоненко А.М. Гігієнічна оцінка поведінки та обґрунтування орієнтовно безпечних рівнів впливу нових фунгіцидів індукторів мікросомального окислення флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму і седаксану в атмосферному повітрі. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Том 17. Випуск 4 (60). Частина 1. С. 5-8.

22. Vavrinevych O.P., Antonenko A.M., Korshun M.M., Omelchuk S.T. Hygienic substantiation of calculating models for fungicides of different classes toxicity depend on their physical and chemical properties prognosis. *Довкілля і здоров'я*. 2017. № 4 (84). С. 52–57. (*статистична обробка даних, оцінка адекватності обраних для аналізу показників за альфою Кронбаха, оформлення статті).

23. Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Bardov V.G. Ecological and hygienic evaluation of combined fungicides based difenoconazole and new active ingredients cyflufenamide and fluxapyroxad in modern technologies of chemical crop protection. *Сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда»*. Минск. 2017, Випуск № 27. С. 219–222. (*розрахунок екотоксу флуксапіроксаду, висновки, оформлення статті).

24. Novohatska O.O., Stavnichenko P.V., Kondratiuk M.V., Antonenko A.M., Vavrinevich O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.G. 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*. 2018. Vol. 43. № 1. Р. 129–136. (SCOPUS) (*проведення статистичної обробки даних, висновки, оформлення статті).

25. Vavrinevych O.P., Antonenko A.M., Omelchuk S.T. Hygienic assessment of fungicides on human health influence risk after consumption of agricultural products

grown in their application. *Довкілля і здоров'я*. 2018. № 1 (85). С. 58–63. (* розрахунок періодів напівруйнування в зернових культурах фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів, статистична обробка даних, участь у розробці алгоритму оцінки ризику для людини при вживанні контамінованих пестицидами сільськогосподарських продуктів)

26. Antonenko Anna M., Vavrinevych Olena P., Korshun Maria M., Omelchuk Sergiy T. Hygienic assessment of the effects of pesticides application on adult population morbidity with thyroid gland diseases. *Wiadomości Lekarskie*. 2018. Tom LXXI. № 2 (cz. II). P. 353–357. (SCOPUS) (* аналіз рівнів загальної і первинної захворюваності на різні види тиреоїдної патології дорослого населення України з 2000 по 2013 роки та її зв'язок із обсягами застосування пестицидів, статистична обробка даних, висновки).

27. Антоненко А.М. Прогнозування розвитку гострих отруєнь у сільськогосподарських робітників при використанні фунгіцидів на основі діючих речовин – індукторів монооксигеназної системи печінки. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2018. № 1 (54). С. 24–31.

28. Antonenko A.M., Korshun M.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.H. Epidemiologic evaluation of thyroid diseases morbidity of Ukrainian adult population from 2000 to 2013. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2018. Volume 4. Issue 1. P. 52–59. (* аналіз рівнів загальної і первинної захворюваності на різні види тиреоїдної патології дорослого населення України з 2000 по 2013 роки, статистична обробка даних, висновки).

29. Антоненко А.М., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Коршун М.М. Гігієнічне обґрунтування моделі прогнозування небезпеки для людини при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидами (на прикладі фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів). *The unity of science*. Vienna, Austria. August 2018. P. 46–48. (* розрахунок періодів напівруйнування в зернових культурах фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів, статистична обробка даних, підбір критеріїв та розробка бальної їх оцінки для прогнозування ризику для людини при вживанні контамінованих пестицидами сільськогосподарських продуктів).

наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

30. Антоненко А.М. Особенности токсикодинамики и оценка опасности нового листового фунгицида – флуксапироксада. *Инновации в медицине и фармации-2014: материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных*. Минск. 2014. С. 464–467.

31. Антоненко А.М., Вавріневич О.П., Коршун О.М., Омельчук С.Т. Порівняльна гігієнічна оцінка небезпечності для здоров'я людини забруднення ґрунтових вод найбільш поширеними гербіцидами та фунгіцидами. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2015. Спеціальний випуск № 3 (90). С. 82.

32. Антоненко А.М., Коршун М.М. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нових фунгіцидів з класу піразолкарбоксамідів – флуксапироксаду

та пентіопіраду. *Сучасна наука в мережі Internet*: матеріали XI Міжнародної наукової інтернет-конференції. 2015. С. 25–34.

33. Antonenko A.M., Vlagaia A.V., Korshun M.M. Hygienic regulation of modern pyrazole carboxamide fungicides for cereal crops protection. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. Київ. 2015. № 1 (22). С. 62–63.

34. 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. *October scientific forum '15: international scientific forum of pedagogues, pychologist and medics*. 2015. P. 197–203.

35. Вавріневич О.П., Антоненко А.М., Омельчук С.Т., Коршун М.М., Бардов В.Г., Мережкіна Н.В. Гігієнічна проблема прогнозування забруднення ґрунтових вод фунгіцидами різних хімічних класів. *Матеріали XV міжнародного конгресу світової федерації українських лікарських товариств*. Одеса. 2015. С. 399.

36. Антоненко А.М., Вавріневич О.П., Коршун М.М., Омельчук С.А. Гігієнічна оцінка ризику забруднення ґрунтових вод гербіцидами різних хімічних класів та прогнозування небезпеки для людини при вживанні контамінованої води. *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: збірка тез доповідей науково практичної конференції (дванадцяті марзеевські читання)*. Київ. 2016. Випуск 16. С. 118–120.

37. Stavnichenko P., Antonenko A., Bardov V. Forecasting of acute toxic effects possibility in farmworkers during professional contact with difenoconazole-based combined pesticide preparations. *Матеріали Регіонального наукового симпозиуму в рамках концепції «Єдине здоров'я»*. Київ. 24-28 квітня 2017. С. 176.

38. Антоненко А.М. Динаміка захворюваності дорослого населення України хворобами щитоподібної залози в період з 2000 по 2013 рік та її гігієнічна оцінка. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*. Тернопіль: Укрмедкнига. 24-26 квітня 2017. С. 271.

39. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M., Bardov V.G. Prediction of risk of groundwater and surface water contamination with fungicides on sedaxane example and its danger for human health in areas with irrigation farming. *Чиста вода. Фундаментальні, прикладні та промислові аспекти (26-27 жовтня 2017 р., м. Київ)*: матеріали V міжнародної науково-практичної конференції. Київ: ВД «КІЙ». 2017. С. 21–23.

40. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P. Development and hygienic substantiation of calculating models for prognosis of pyrazolecarboxamides, carboxamides, triazoles, carbamates classes of fungicides toxicity depend on their physical and chemical properties. *Technology transfer: innovative solutions in medicine: proceedings of 1st Annual Conference*. Tallinn. 2017. P. 38–40.

41. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T. Assessment of the risk of thyroid pathology development in regions with active pesticides application in

agriculture. *Public Health Forum: III Мѣдзнародowy Kongres Polskiego Towarzystwa Zdrowia Publicznego*. Wroclaw. 2017. P. 117.

42. Rosa Anastasio Lorraine, Antonenko A.M. Assessment of the impact of the Chernobyl nuclear power plant accident on the level of morbidity of the children's population of Ukraine for cancer of the thyroid gland. Матеріали АУМСОНФ-2017 (Annual young medical scientists conference). *Український науково-медицинський молодіжний журнал*. Спеціальний випуск № 2 (101). 2017. P. 16–17.

43. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Korshun M.M., Omelchuk S.T., Bardov V.G. Hazard forecasting for human while consuming agricultural products contaminated by pyrazolecarboxamides class fungicides. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*. 16 травня 2018 року. Київ. С. 39–40.

44. Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Korshun M.M., Omelchuk S.T., Bardov V.G. Comparative assessment of hazard of agricultural products contaminated by amid and triazol class fungicides consumption for children and adolescents of different age. *Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*. 16 травня 2018 року. Київ. С. 176.

45. Антоненко А.М., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Новохацька О.О., Ставніченко П.В. Прогнозування ризику впливу фунгіцидів класів триазолів, амідів, піперединіл тіазол ізоксазолінів, оксазолів на здоров'я людини при споживанні овочів, вирощених при їх застосуванні. *Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України: збірка тез доповідей науково-практичної конференції (чотирнадцяті марзеєвські читання)*. Київ. 2018 (11-12 жовтня 2018 року). С. 317–319.

46. Антоненко А.М. Наукове обґрунтування орієнтовно допустимої концентрації в ґрунті флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму і седаксану. *Матеріали XVII міжнародного конгресу світової федерації українських лікарських товариств*. Тернопіль. 20-22 вересня 2018. С. 246.

47. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P. Forecasting of triazole, amide, piperedinyle thiazol isoxazoline, oxazole fungicides hazardous effect on human health in consumption of vegetables growed in their application. *Technology transfer: innovative solutions in medicine: proceedings of 2nd Annual Conference*. Tallinn. 2018. P. 2–5.

наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

48. Вавріневич О.П., Виповська А.П., Антоненко А.М. Методичні вказівки з визначення диметоату в насінні ріпаку методом газорідинної хроматографії. № 992-2010. Методичні вказівки з визначення мікрокількостей пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 89]. К.: Міністерство екології та природних ресурсів України. 2015. С. 131–142. (* проведено підготовку проб для аналізу, підбір умов екстракції).

49. Вавріневич О.П., Виповська А.П., Антоненко А.М. Методичні вказівки з визначення епоксиконазолу у зерні кукурудзи методом газорідинної хроматографії. № 995-2010. Методичні вказівки з визначення мікрокількостей пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 89]. К.: Міністерство екології та природних ресурсів України. 2015. С. 170–182. (** проведено підготовку проб для аналізу, підбір умов екстракції*).

50. Вавріневич О.П., Виповська А.П., Антоненко А.М. Методичні вказівки з визначення ципродинілу у огірках, томатах та томатному соку методом газорідинної хроматографії. № 1012-2010. Методичні вказівки з визначення мікрокількостей пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 90]. К.: Міністерство екології та природних ресурсів України. 2015. С. 133–148. (** проведено підготовку проб для аналізу, підбір умов екстракції*).

51. Гиренко Д.Б., Вавріневич О.П., Антоненко А.М. Методичні вказівки з визначення ципроконазолу у зерні сої, зерні гороху, зеленому горошку методом газорідинної хроматографії. № 1013-2010 // Методичні вказівки з визначення мікрокількостей пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 90]. К.: Міністерство екології та природних ресурсів України, 2015. С. 149–162. (** проведено підготовку проб для аналізу, підбір умов екстракції*).

52. Спосіб прогнозування негативного впливу на здоров'я населення пестицидів при їх потраплянні в організм з водою. Патент на корисну модель № 105428; заявл. 03.07.2015; опубл. 25.03.2016. Бюл. № 6. 4 с. (** проведено розрахунок показників міграційної здатності пестицидів в ґрунті та поверхневій воді, зроблено висновки, прийнято участь у розробці алгоритму оцінки ризику*).

53. Спосіб комплексної оцінки ризику негативного впливу на організм людини пестицидів при їх вимиванні у воду. Патент на корисну модель № 105429; заявл. 03.07.2015; опубл. 25.03.2016. Бюл. № 6. 4 с. (** проведено розрахунок показників міграційної здатності пестицидів в ґрунті та поверхневій воді, зроблено висновки, відібрано показники та розроблено принцип їх бальної оцінки для прогнозування ризику впливу пестицидів на організм людини при вживанні контамінованої ними води*).

54. Коршун М.М., Дема Е.В., Кучеренко Е.С., Рудая Т.В., Коршун О.М., Горбачевский Р.В., Пельо І.М., Антоненко А.Н. Оценка загрязнения почвы гербицидами разных классов в почвенно-климатических условиях Украины. *Georgian Medical News*. 2016. №7–8 (256–257). С. 92–97. (SCOPUS) (** проведено статистичну обробку даних, зроблено висновки, оформлено статтю*).

55. Korshun M., Dema O., Kucherenko O., Korshun O., Garkavyi S., Pelio I., Antonenko A., Velikaia N. Predicting of risks of groundwater and surface water pollution with different classes of herbicides in soil in Eastern Europe climate conditions. *Georgian Medical News*. 2016. № 11 (260). P. 86–90. (SCOPUS) (** проведено статистичну обробку даних, зроблено висновки, оформлено статтю*).

56. Антоненко А.М., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Коршун М.М. Порівняльна гігієнічна оцінка стійкості у ґрунті та ризику забруднення ґрунтових вод інсектицидами різних хімічних класів і прогноз небезпечності для людини при вживанні контамінованої води. *Проблеми харчування*. 2016. № 2 (45). С. 31–39. (** проведено розрахунок показників міграційної здатності інсектицидів в ґрунті та поверхневій воді, зроблено висновки, оформлено статтю*).

57. 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. *Медицинські перспективи*. 2017. Том XXII. № 2. Р. 119–125. (** проведено розрахунок показників небезпечності впливу пестицидів на організм людини при вживанні контамінованої ними води*).

58. Моделі прогнозування токсичності гербіцидів різних класів. Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Випуск 1 «Гігієна і токсикологія агрохімікатів та полімерів». 2017. № 290. 3 с.

59. Моделі прогнозування токсичності фунгіцидів різних класів. Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Випуск 2 «Гігієна і токсикологія агрохімікатів та полімерів». 2017. № 291. 3 с.

60. Спосіб одночасного визначення цифлуфенаміду та дифеноконазолу в одній пробі води Пат. 120654 UA, МПК B01D 15/08 (2006.01), G01N 30/02 (2006.01). № у 2017 05485; заявл. 02.06.2017; опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21. (** проведено підготовку проб для аналізу, підбір умов екстракції*).

61. Спосіб одночасного визначення залишкових кількостей флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму та седаксану в одній пробі води Пат. 122557 UA, МПК B01D 15/08 (2006.01), G01N 30/02 (2006.01). Патент на корисну модель № у 2017 08683; заявл. 28.08.17; опубл. 10.01.2018. Бюл. № 1. 4 с. (** проведено підготовку проб для аналізу, підбір умов екстракції*).

62. Гігієнічне обґрунтування моделі прогнозування небезпеки для людини при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидами (на прикладі фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів). Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Випуск 1 «Гігієна харчування». 2018. № 28. 5 с.

63. Гігієнічне обґрунтування моделі прогнозування небезпеки для дітей різного віку при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидами (на прикладі фунгіцидів класу амідів та триазолів). Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Випуск 2 «Гігієна харчування». 2018. № 29. 5 с.

АНОТАЦІЯ

Антоненко А.М. Пестициди як чинники ризику розвитку хвороб щитоподібної залози: гігієнічна регламентація та обґрунтування критеріїв гігієнічного моніторингу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Дисертація присвячена гігієнічній регламентації та науковому обґрунтуванню критеріїв проведення гігієнічного моніторингу при застосуванні в сільському господарстві України пестицидів, які впливають на функціонування щитоподібної залози, для профілактики тиреоїдної патології. На основі встановлених достовірних кореляційних залежностей між фізико-хімічними властивостями та параметрами токсикометрії досліджуваних фунгіцидів та гербіцидів нами було розроблено розрахункові моделі прогнозування їх токсичності, що дозволяє суттєво спростити процедуру встановлення класу небезпечності за токсикологічними показниками. Для оцінки ризику при потраплянні в організм людини води, контамінованої пестицидами, нами було розроблено шкалу в 4 градації, за якою в балах оцінюють показник міграції речовини в ґрунті і поверхневій воді, стійкість у воді та допустиму добову дозу. Для оцінки ризику при потраплянні в організм людини харчових продуктів, контамінованих пестицидами, також розроблено шкалу в 4 градації, за якою в балах оцінюють середнє споживання продукту, стійкість у рослинах та допустиму добову дозу. За сумою балів встановлюють клас небезпечності. Було удосконалено систему моніторингу пестицидів, що можуть впливати на функціонування щитоподібної залози, а саме: було запропоновано бальну оцінку критеріїв відбору для проведення моніторингових досліджень, запропоновано додаткові (індекс потенційного забруднення ґрунтових та поверхневих вод, інтегральний показник небезпечності при вживанні води, інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів) та специфічні (вплив на щитоподібну залозу як орган-мішень, вираженість тирозинемії, індукованої пестицидом) критеріїв.

Ключові слова: щитоподібна залоза, фунгіциди, гербіциди, ризик, гігієнічна регламентація, моніторинг, критерії небезпечності.

АННОТАЦИЯ

Антоненко А.Н. Пестициды как факторы риска развития болезней щитовидной железы: гигиеническая регламентация и обоснование критериев гигиенического мониторинга. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

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

Диссертация посвящена гигиенической регламентации и научному обоснованию критериев проведения гигиенического мониторинга при применении в сельском хозяйстве Украины пестицидов, влияющих на функционирование щитовидной железы, для профилактики тиреоидной патологии. На основе установленных достоверных корреляционных зависимостей между физико-химическими свойствами и параметрами токсикометрии исследуемых фунгицидов и гербицидов нами были разработаны расчетные модели прогнозирования их токсичности, позволяющие существенно упростить процедуру установления класса опасности по токсикологическим показателям. Для оценки риска при поступлении в организм человека воды, контаминированной пестицидами, нами была разработана шкала в 4 градации, по которой в баллах оценивают показатель миграции вещества в грунтовые и поверхностные воды, стойкость в воде и допустимую суточную дозу. Для оценки риска при поступлении в организм человека пищевых продуктов, контаминированных пестицидами, также разработана шкала в 4 градации, по которой в баллах оценивают среднее потребление продукта, стойкость в растениях и допустимую суточную дозу. По сумме баллов устанавливают класс опасности. Была усовершенствована система мониторинга пестицидов, которые могут влиять на функционирование щитовидной железы, а именно: была предложена балльная оценка критериев отбора для проведения мониторинговых исследований, предложены дополнительные (индекс потенциального загрязнения грунтовых и поверхностных вод, интегральный показатель опасности при употреблении воды, интегральный показатель опасности при употреблении продуктов) и специфические (воздействие на щитовидную железу как орган-мишень, выраженность тирозинемии, индуцированной пестицидом) критерии.

Ключевые слова: щитовидная железа, фунгициды, гербициды, риск, гигиеническая регламентация, мониторинг, критерии опасности.

SUMMARY

Antonenko A.M. Pesticides as risk factors for the development of thyroid gland diseases: hygienic regulation and substantiation of hygienic monitoring criteria. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.02.01 «Hygiene and Occupational Pathology». – O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to the hygienic regulation and scientific substantiation of the criteria for the hygienic monitoring of pesticides affecting the functioning of the thyroid gland when used in agriculture of Ukraine for the prevention of thyroid pathology.

The pathology of the endocrine system takes one of the leading places in the structure of the general morbidity of the population of Ukraine and the world. Among endocrine diseases in Ukraine, the main place takes pathology of the thyroid gland

(about 44%, in the endemic western regions - 70%). Among the diseases of the thyroid gland, the largest percent belongs to diffuse euthyroid (67% of the total pathology of the thyroid gland) and nodular goiter (about 10%).

It is known that an increase in the incidence of certain types of pathology of the thyroid gland in different regions of Ukraine is connected with their radionuclides contamination (northern and northwest regions), reduced iodine content (western areas), or high industrial development (eastern regions). But these factors are not leading in contamination formation in the Vinnytsia, Cherkassy, Poltava, Kherson, Odesa, and Mykolaiv regions, which are regions with well-developed agricultural production. The main harmful environmental factor in these regions is the use of pesticides. Precisely in these areas pesticides should be monitored in the first place.

For toxicological and hygienic assessment and study of the mechanisms of action were selected: 1. Herbicides inhibitors of 4-hydroxyphenylpyruvatedioxygenase (4-HPPD). 2. Fungicides inhibitors of succinate dehydrogenase (SDHI), the mechanism of action of which on the human body is associated with induction of metabolic processes in the liver. They include 4 new compounds: fluxapyroxad, penthiopyrad, isopyrazam, sedaxane. Products based on these compounds at the beginning the research were undergoing a registration procedure in Ukraine, so it was necessary to develop hygiene norms and safe use regulations for them.

As a result of the toxicological and hygienic assessment, it has been established that sedaxan, penthiopyrad and fluxapyroxad are pertained to 3rd grade of hazard according to the limiting criterion of acute inhalation toxicity. According to the carcinogenic effect of isopyrazam, it was pertain to 2 class of hazard (the mechanism of tumor development is not fully understood). Data from experiments on the study of chronic toxicity and long-term effects of action have allowed to substantiate acceptable daily intake (ADI) for human: fluxapiroxad – 0.02 mg/kg; penthiopyrad – 0.1 mg/kg; isopyrazam – 0.01 mg/kg; sedaxan – 0.1 mg/kg.

Studied fungicides and herbicides are mostly low-resistance in soil-climatic conditions of Ukraine and the risk of groundwater contamination by all studied fungicides and the majority of herbicides is low. A sufficiently low ecotoxicity of the studied active substances was found, which was (4-5) orders lower than that of DDT.

As a result of the conducted studies, the maximum residue levels in barley of isopyrasam, penthiopyrad, sedaxan and fluxapiroxade at a level of 0.1; 0.2; 0.1 and 0.2 mg/kg, respectively; tentatively allowable concentrations in the soil – 0.4; 0.3; 0.2 and 0.3 mg/kg, respectively; maximum allowable concentrations in water – 0.001; 0.003; 0.004 and 0.004 mg/dm³, respectively; tentatively safe levels of exposure in the air of the working area – 0.5; 0.5; 1.0; 0.7 mg/m³, respectively; atmospheric air – 0.005; 0.02; 0.01 and 0.01 mg/m³, respectively were substantiate.

For the risk assessment for human after consumption of pesticides contaminated water we have developed a scale of 4 graduations estimated in the points, according to which the rate of migration of the substance into groundwater and surface water, stability in water and acceptable daily dose. For the risk assessment for human after consumption of pesticides contaminated products we have developed a scale of 4 graduations estimated in the points, which evaluates the average consumption of the

product; stability in plants and acceptable daily dose. By the sum of the points the hazard class could be determined.

It has been established that under application of studied Bontima, Symetra, Abrusta, Vibrance Integral, Vibrance, Seriax, Abacus Plus formulations the potential risk of harmful effects on the body of their active ingredients in the complex penetration through the respiratory tract and skin, as well as the combined risk of all active substances of formulation did not exceed 1, means was permissible, and the working conditions of the workers was satisfactory. Combined, integrated aggravated risk for workers have used Abrusta, Abacus Plus and Seriax exceeded 1, which only confirms the importance and effectiveness of the overalls and personal protective equipment usage, since the magnitude of the real risk for the use of these formulations was permissible.

The analysis of toxicity, mechanisms of action, risk for the environment and the human body of the studied pesticides influencing the thyroid gland made it possible to improve the method of monitoring of pesticides – risk factors for the development of thyroid gland diseases.

Such monitoring requires, first of all, intensive agriculture regions, such as Vinnytsia, Cherkasy, Poltava, Kherson, Odesa, and Mykolaiv. However, it is desirable in other areas of its conduction, as chemical means of plant protection are actively implemented in the agriculture of Ukraine.

When deciding on the necessity of monitoring in Ukraine for a thyroid gland affecting pesticide, each of the proposed toxicological criteria, indices of danger for the environmental objects and the human organism should be accessed in points and their total amount should be found. After adding all the points received, the needs for monitoring is evaluated as follows: with a total amount of 11-16 points – monitoring is not required; 17-27 points – monitoring is desirable; 28-38 – monitoring is mandatory; 39-44 – pesticide application should be prohibited.

To test the proposed selection criteria for hygienic monitoring of pesticides affecting the thyroid gland, we evaluated the 4 new fungicides from the of pyrazolecarboxamides chemical class. Based on the results obtained, all the studied compounds have been pertained to the second group of pesticides, the hygienic monitoring of which is desirable, but not obligatory. This is connected, on the one hand, with their low toxicity, on the other – low stability in the objects of the environment.

Keywords: thyroid gland, fungicides, herbicides, risk, hygienic regulation, monitoring, hazard criteria.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДДД	– допустима добова доза
ІПНВ	– інтегральний показник небезпечності при вживанні води
ІПНВП	– інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів
ЛД ₅₀	– середня смертельна доза
ЛК ₅₀	– середня смертельна концентрація
МФ	– мікросомальні ферменти
ОБРВ	– орієнтовно безпечний рівень впливу
ТП	– темп приросту
ТТГ	– тиреотропний гормон
ЩЗ	– щитоподібна залоза
4-ГФПД	– 4-гідроксифенілпіруватдіоксигеназа
GUS	– groundwater ubiquity score, індекс потенційного вимивання
NOAEL	– no observed adverse effect level, рівень, при якому відсутній шкідливий ефект
τ_{50}	– період напівруйнування, період руйнування 50 % вихідної кількості речовини