Напрямок 3: «Медичні науки»

УДК 613:632.954

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ІНСЕКТИЦИДУ СПІРОМЕЗІФЕНУ

Антоненко А.М.

к.мед.н., доцент кафедри гігієни та екології № 1

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

просп. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 03057

Анотація. Були вивчені особливості токсикодинаміки нового інсектициду спіромезіфену. Було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів він відноситься до 3 класу небезпечності (помірно небезпечний). Показано, що основними органами-мішенями дії спіромезіфену є наднирники і печінка. Обґрунтовано допустиму добову дозу для людини спіромезіфену на рівні 0,02 мг/кг.

Ключові слова: інсектицид, спіромезіфен, токсичність, небезпечність, допустима добова доза.

FEATURES OF TOXICODYNAMICS AND EVALUATION OF DANGER OF NEW INSECTSIDE SPIROMESIFEN

Antonenko A.M.

Ph.D., assistant professor of hygiene and ecology department № 1

O.O. Bogomolets National medical university

Peremohy av., 34, Kyiv, Ukraine, 03057

Abstract. The features of the toxicodynamics of the new insecticid spiromesifen were studied. It was found that, according to the hygienic classification of pesticides, it belongs to the 3rd class of hazard (moderately hazardous). It is shown that the main target organs of the action of spiromazifen are the adrenal glands and the liver. The permissible daily dose for spiromazifen at 0.02 mg / kg is substantiated.

Key words: insecticide, spiromesifen, toxicity, danger, allowable daily dose.

Вступ. На сьогоднішній день відомо, що сільськогосподарським культурам завдають збитків понад 400 видів шкідливих організмів [1]. Саме тому, постійно

зростає технологічна потреба сільгоспвиробників у засобах захисту рослин, в тому числі й інсектицидах: в середньому 33-35 тис. тонн препаратів і щорічно їх асортимент розширюється, а обсяги застосування збільшуються [1, 2].

Похідні тетрамової і тетронової кислот – новий хімічних клас інсектицидів, до якого належать 3 сполуки: спіромезіфен, спіродиклофен і спіротетрамат [3]. Зареєстровані і широко застосовують в Європі препарати на основі всіх трьох сполук, як найбільш ефективних при менших проявах токсичності [2, 4].

Водночас хімічні засоби боротьби з шкідливими організмами – пестициди належать до небезпечних речовин антропогенного походження, що надходять у навколишнє середовище, поряд з промисловими відходами. У структурі асортименту пестицидів по кількості препаратів, дозволених до використання в світі, інсектициди займають одне з останніх місць [2, 4]. Однак за своєю токсичністю та небезпечністю при потраплянні в організм людини вони посідають перше місце [5].

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового інсектициду спіромезіфену, наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

Матеріали та методи. В роботі наведено токсиколого-гігієнічну оцінку інсектициду ізапіразаму на підставі експертно-аналітичного вивчення даних літературних джерел та інтернет-сайтів щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості [6-9].

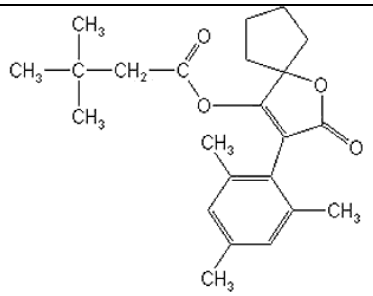
Речовина відноситься до хімічного класу похідних тетронової кислоти. Механізм дії на комах – несистемний, порушує синтез ліпідів. Основні фізико-хімічні властивості спіромезіфену наведені в таблиці 1.

Оцінку токсичності спіромезіфену для теплокровних лабораторних тварин та їх небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [10]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтовували відповідно до

методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [11, 12].

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості спіромезіфену [6]

Показник	Значення
CAS №	283594-90-1
Емпірична формула	$C_{23}H_{30}O_4$
Відносна молекулярна маса	370,48
Структурна формула:	
Тиск пари, мПа	до 7×10^{-3} мПа при 25 ºС
Розчинність у воді, мг/дм^3	0,13 (при 20 °С)
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм^3	гептан – 23, ацетон, ксилол, етилацетат – 250
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (log Ko/w)	4,55
Температура плавлення, °С	98 ºС

Результати досліджень. За результатами аналізу та узагальнення даних літератури та інтернет-сайтів [7-9] щодо первинної токсикологічної оцінки спіромезіфену (табл. 2) було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності речовина за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки – до 4 класу (не подразнює), проявляє алергенні властивості - 1 клас небезпечності (виражений алерген).

Таблиця 2

Первинна токсикологічна оцінка спіромезіфену [7-9]

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин
Гостра пероральна токсичність, щури, $ЛД_{50}$, мг/кг	>2000
Гостра перкутанна токсичність, щури, $ЛД_{50}$, мг/кг	>2000
Гостра інгаляційна токсичність, шури, $ЛК_{50}$, мг/м^3	>4873
Подразнююча дія на слизові, кролі	Відсутня
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Відсутня
Алергенна дія, миші	Алерген

За даними літератури [7-9] мутагенна активність вивчена на достатній кількості тест-об'єктів in vitro і in vivo (in vitro - тест Еймса, тест на мутації і хромосомні аберації в культурах клітин ссавців, in vivo - мікронуклеарний тест). Мутагенну дію не виявлено. За цим критерієм речовина може бути віднесено до 4 класу небезпеки.

При вивченні канцерогенної дії було встановлено, що ні у щурів, ні у мишей спіромезіфен не впливав на кількість, вид і розподіл пухлин [7-9]. Вважаємо за можливе за даним критерієм віднести речовину до 3 класу небезпеки.

Спіромезіфен не володіє вибірковою репродуктивною токсичністю (тільки в максимальних концентраціях було виявлено незначний вплив на овариальний цикл у самок, ймовірно, як результат вираженої загальнотоксичної дії речовини) [7-9] і за даним критерієм може бути віднесений до 3 класу небезпеки.

При вивченні ембріотоксичності на щурах і кролях у плодів не були виявлені пов'язані з дією речовини аномалії і варіації. Тільки при максимальній концентрації, токсичної для самок, у щурів виявлено незначну акселерацію оссифікації фаланг і окремих кісток черепа [7-9]. За даним критерієм речовину можна віднести до 3 класу небезпеки.

Спіромезіфен не чинить специфічної нейротоксичної дії в гострому і субхронічному дослідах на щурах [7-9].

У коротко- і довгострокових експериментах показано, що основним механізмом біологічної дії речовини є вплив на ліпогенез [7-9].

Основними органами-мішенями були наднирники і печінку, додатковими - матка, кришталик.

При багаторазовому (28 днів) пероральному надходженні в організм мишей і щурів ознаки імунотоксичної дії не були виявлені (тест на утворення бляшко-формуючих клітин) [7-9].

На нашу думку, при обґрунтуванні допустимої добової дози (ДДД) спіромезіфена необхідно виходити з найменшої величини NO(A)EL для батьківських поколінь в експерименті з вивчення репродуктивної токсичності на щурах (3,3-4,6 мг/кг) і NO(A)EL по загальній токсичності в досліді з вивчення канцерогенності на мишах (3,3-3,8 мг/кг). Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими, але підпорогової дози за загальнотоксичними ефектами в дослідах по вивченню репродуктивної токсичності на щурах і канцерогенності на мишах збігаються, слід взяти додатковий коефіцієнт запасу 2 (загальний коефіцієнт запасу = 200).

$$ДДД = 3,3 / 200 = 0,0165 мг/кг.$$

Таким чином, було обґрунтовано і затверджено у встановленому порядку ДДД спіромезіфену на рівні 0,02 мг/кг зі статусом «постійна».

При такій величині ДДД коефіцієнт запасу відносно NOAEL по ембріофетотоксичності складе 500-12500, відносно NOEL по репродуктивній токсичності – 710, канцерогенності – 2000-16700.

FAO WHO рекомендує в якості ADI спіромезіфену величину 0,03 мг/кг виходячи з величини NOAEL 3,3 мг/кг і коефіцієнту запасу 100. Така ж величина референтної дози встановлена EPA в США.

Висновки:

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності спіромезіфен за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (мало небезпечні), за гострою інгаляційною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою

дією на шкіру та слизові оболонки – до 4 класу (не подразнює), алергенною дією – 4 клас (не алерген).

2. Основними органами-мішенями були наднирники і печінку, додатковими – матка, кришталик.

3. Обґрунтовано ДДД для людини спіромезіфену на рівні 0,02 мг/кг (найменшу підпорогову дозу встановлено для батьківських поколінь в експерименті з вивчення репродуктивної токсичності на щурах (3,3-4,6 мг/кг) і по загальній токсичності в досліді з вивчення канцерогенності на мишах (3,3-3,8 мг/кг), коефіцієнт запасу 200).

References:

1. Perelik pesty`cy`div i agroximikativ, dozvoleny`x do vy`kory`stannya v Ukrayini. Oficijne vy`dannya. Ky`yiv: Yunivest Media, 2012. 832 s.

2. Perelik pesty`cy`div i agroximikativ, dozvoleny`x do vy`kory`stannya v Ukrayini. Oficijne vy`dannya. Ky`yiv: Yunivest Media, 2018. 1036 s.

3. Mode of action of incecticide. IRAC classification on mode of action 2014. URL: http://www.irac.info.

4. EU – Pesticides database: Maximum Residue Levels. URL: http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/index_en.htm.

5. Korshun M.M., Semenenko V.M. Toksy`kologichna ocinka insekto-akary`cy`du Masaj, s.p. ta gigiyenichne normuvannya jogo diyuchoyi rechovy`ny` tebufenpiradu v povitryanomu seredovy`shhi. Gigiyena naseleny`x miscz`. 2011. # 58. S. 47-53.

6. Spiromesifen: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. URL: https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/598.htm.

7. European Food Safety Authority: Exposure to pesticides data for residents and bystanders, and for environmental risk assessment. URL: https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1071.

8. Spiromesifen. EPA: Pesticide Fact Sheet. URL: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-124871_11-Aug-05.pdf.

9. Spiromesifen: FAO. URL: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation2016/SPIROMESIFEN.pdf.

10. Pestytsydy. Klasyfikatsiya za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98 [Zatv. 28.08.98]. Zb. vazhlyvykh ofitsiynykh materialiv z sanitarnykh i protyepidemichnykh pytan'. Kyyiv, 2000. T. 9. Ch. 1. S. 249-266.

11. Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoy otsenke novykh pestitsidov: MU № 4263-87. [Utv. 13.03.87]. K.: M-vo zdravookhraneniya SSSR, 1988. 210 s.

12. Prodanchuk N.G. Spynu E.I., Chayka Yu.G. Sistemnyy printsip pri ustanovlenii dopustimoy sutochnoy dozy pestitsidov dlya cheloveka. Gigiena i sanitariya. 2005. № 1. S. 55–58.

Література

1. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Офіційне видання. Київ: Юнівест Медіа, 2012. 832 с.

2. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Офіційне видання. Київ: Юнівест Медіа, 2018. 1036 с.

3. Mode of action of incecticide. IRAC classification on mode of action 2014. URL: http://www.irac.info.

4. EU – Pesticides database: Maximum Residue Levels. URL: http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/index_en.htm.

5. Коршун М.М., Семененко В.М. Токсикологічна оцінка інсекто-акарициду Масай, с.п. та гігієнічне нормування його діючої речовини тебуфенпіраду в повітряному середовищі. Гігієна населених місць. 2011. № 58. С. 47-53.

6. Spiromesifen: IUPAC. Global availability of information on agrochemicals. URL: https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/598.htm

7. European Food Safety Authority: Exposure to pesticides data for residents and bystanders, and for environmental risk assessment. URL: https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1071.

8. Spiromesifen. EPA: Pesticide Fact Sheet. URL: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-124871_11-Aug-05.pdf.

9. Spiromesifen: FAO. URL: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation2016/SPIROMESIFEN.pdf.

10. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. [Затв. 28.08.98]. Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. Київ, 2000. Т. 9. Ч. 1. С. 249—266.

11. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. [Утв. 13.03.87]. К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. 210 с.

12. Проданчук Н.Г., Спыну Е.И., Чайка Ю.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека. Гигиена и санитария. 2005. № 1. С. 55–58.