

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЯСТРУБ АНДРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

УДК: 632.95.024.391 : 612.014.46 : 613.26

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОЦІНКА РИЗИКУ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ НА
ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ ПРИ ЇХ НАДХОДЖЕННІ ДО ОРГАНІЗМУ З
ХАРЧОВИМИ ПРОДУКТАМИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

Спеціальність 222 «Медицина»

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.М. Яструб

Науковий керівник: Омельчук Сергій Тихонович, член-кореспондент НАМН
України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Яструб А.М. Оцінка ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 медицина – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра гігієни та екології №4, 2023.

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення однієї з актуальних наукових задач профілактичної медицини щодо обґрунтування методичних підходів до оцінювання ризику комбінованого впливу діючих речовин (д.р.) пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження на основі групування д.р. за загальним механізмом токсичності (ЗМТ), створення груп кумулятивної оцінки (cumulative assessment group, CAG), використання концепції індексу небезпеки (НІ) та фактору відносного потенціалу (relative potency factor, RPF) з метою визначення загального запасу експозиції (total margin of exposure, MOET) та розробки превентивних заходів щодо усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення.

За результатами гігієнічної оцінки асортименту д.р. сумішевих препаратів, які застосовуються в Україні для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі, вперше проведена ідентифікація 85 д.р. за чітко встановленими критеріями небезпеки (токсикологічними кінцевими точками), що відображають специфічний ефект та їх розподіл у CAG за впливом на нервову систему (НС), щитоподібну залозу (ЩЗ) та печінку. Встановлено, що 20 д.р. здатні викликати гострі ефекти функціональних змін у трьох відділах НС (моторному, сенсорному та вегетативному), 3 д.р. характеризуються специфічним нейротоксичним ефектом – пригніченням активності ацетилхолінестерази (AChE), 4 д.р. при хронічному впливі можуть

викликати патологічні зміни у НС внаслідок дегенерації аксонів та мієліну; 27 д.р. мають вплив на ЩЗ, який, в основному, є опосередкованим через індукцію печінкових ферментів; 48 д.р. були включені у САГ за гепатотоксичною дією. Для цих речовин рівень доз, при якому спостерігаються ефекти, що не мають пошкоджуючого характеру (no observed adverse effect level, NOAEL), виявився найнижчим та використовувався в обґрунтуванні допустимої добової дози (ДДД) для людини.

Використовуючи НІ та RPF, вперше проведена характеристика небезпеки комбінованої експозиції 10 д.р. (ацетаміпрід, імідаклопрід, лямбда-цигалотрин, міклобутаніл, піраклостробін, тебуконазол, тіаметоксам, трифлуксистробін, флуопірам та циперметрин), які широко використовуються в інтегрованих системах хімічного захисту (СХЗ) зернових культур, яблунь та картоплі, що підвищує вірогідність появи їх мультизалишків в одній пробі кінцевої продукції. За індексну сполуку (ІС) у групі досліджуваних д.р. був обраний лямбда-цигалотрин, який характеризується найбільш повною токсикологічною базою даних. Відносно ІС були розраховані RPF для інших речовин та їх загальна сумарна експозиція (E_{total}) для дітей віком від 2 до 6 років та дорослих. Проведені дослідження показали, що розрахований за сценарієм використання максимально допустимого рівня (МДР) комбінований вплив д.р. на одиницю маси тіла дітей є вищим. Ризик небезпеки впливу залишкових кількостей д.р. пестицидів при їх сумісному надходженні до організму дітей перевищує допустимий як з використанням НІ, так і RPF.

Для порівняльної оцінки проведено ранжування внеску д.р. у загальну сумарну небезпеку комбінованого впливу. Серед досліджених д.р. найбільший внесок у E_{total} з хлібопродуктами надає циперметрин, що обумовлено його високим МДР (0,1 мг/кг) у порівнянні з достатньо низькою ДДД (0,003 мг/кг), незважаючи на дотримання принципу комплексного гігієнічного нормування. Найбільшим внеском у E_{total} з яблуками характеризується флуопірам (68,80-70,06) % при референтних величинах: ДДД – 0,01 мг/кг, МДР – 0,5 мг/кг. Найбільшим внеском у E_{total} з картоплею характеризується циперметрин (20,16-

20,43) %. Таким чином, отримані результати можуть бути використані при обґрунтуванні управлінських рішень щодо перегляду МДР для тих д.р., експозиція яких є найбільшою.

На наступному етапі досліджень проведена порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка нових фунгіцидних препаратів «Міравіс 200 SC, КС» (адепідинTM (підіфлуметофен), 200 г/л), «Міравіс Ейс 275 SE, CE» (адепідинTM (підіфлуметофен), 150 г/л + пропіконазол, 125 г/л), «Міравіс Нео 300 SE, CE» (адепідинTM (підіфлуметофен), 75 г/л + азоксистробін, 100 г/л + пропіконазол, 125 г/л).

Встановлено, що більш токсичними в режимі однократного перорального впливу є комбіновані фунгіциди «Міравіс Нео 300 SE, CE» та «Міравіс Ейс 275 SE, CE» у порівнянні з однокомпонентним фунгіцидом «Міравіс 200 SC, КС». Визначено тип комбінованої дії адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу та розраховано коефіцієнт потенціювання (КП) на рівні 1,9 для препарату «Міравіс Ейс 275 SE, CE» і 6,9 – для «Міравіс Нео 300 SE, CE», який вказує на підсилення токсичності (потенціювання), що можна розцінювати як наслідок одночасного впливу цих речовин. Найбільшу частку в потенціювання токсичності привносить пропіконазол: 0,87 для «Міравіс Нео 300 SE, CE» та 0,88 – для «Міравіс Ейс 275 SE, CE».

За результатами аналізу даних літературних джерел вивчений механізм токсичної дії нової д.р. адепідинуTM (підіфлуметофену) на організм лабораторних тварин. Встановлено, що відповідно до гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) адепідинTM (підіфлуметофен) за параметрами токсикометрії відноситься до помірно небезпечних речовин (III клас небезпечності), показник, що лімітує, – інгаляційна токсичність.

Встановлені класи небезпечності за віддаленими ефектами дії. АдепідинTM (підіфлуметофен) за мутагенною активністю відноситься до IV класу небезпечності, канцерогенною активністю – до II класу небезпечності,

репродуктивною токсичністю, тератогенністю та ембріотоксичністю – до III класу небезпечності.

Науково обґрунтована величина ДДД адепідинуTM (підіфлуметофену) для людини на рівні 0,03 мг/кг м.т., виходячи з NOAEL 9,2 мг/кг, встановленого в експерименті з вивчення хронічної токсичності та канцерогенності на мишах, та коефіцієнту запасу (КЗ) – 300.

Вивчені закономірності поведінки адепідинуTM (підіфлуметофену) у ґрунті, воді, рослинах та встановлені класи небезпечності за стійкістю в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині. АдепідинTM (підіфлуметофен) за критеріями «стабільність у ґрунті» та «стабільність у воді» відноситься до I класу небезпечності (високостійкий).

За результатами проведених лабораторних досліджень визначені порогові концентрації адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді за основними показниками шкідливості, які дозволяють визначити вплив речовини на органолептичні властивості води, загальний санітарний режим водойм, а також потенційну небезпеку сполуки для здоров'я людини з визначенням її максимально недіючої концентрації (МНК) у воді згідно з принципами комплексного гігієнічного нормування пестицидів. Установлено статистично достовірні зміни ($p < 0,05$) вмісту азоту аміаку та нітритів у воді під впливом речовини в максимально дослідженій концентрації (0,02 мг/дм³).

Отримані результати дозволили обґрунтувати гранично допустиму концентрацію (ГДК) адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення на рівні 0,002 мг/дм³ (лімітуючий показник – загальносанітарний, вплив на процеси амоніфікації та нітрифікації).

Використовуючи рівняння регресії, які враховують середньосмертельні дози (ЛД₅₀) при введенні у шлунок та нанесенні на шкіру, середньосмертельну концентрацію (ЛК₅₀) при інгаляційному шляху надходження, ступінь кумуляції, фізико-хімічні властивості, вперше встановлені гігієнічні регламенти адепідинуTM (підіфлуметофену) в повітряному середовищі (атмосферному повітрі та повітрі робочої зони) на рівні 1,0 мг/м³ та 0,01 мг/м³.

За результатами натурних гігієнічних експериментів з вивчення динаміки залишкових кількостей у сільськогосподарських культурах нами обґрунтовані МДР адепідинуTM (підіфлуметофену) в яблуках, яблучному соку, картоплі та зернових культурах на рівні 0,01 мг/кг. Установлено, що сумарне надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) на рівні рекомендованих МДР до організму дорослої людини становить 0,01635 мг, що не перевищує 1,30 % від допустимого добового надходження (ДДН) з харчовими продуктами. До організму дітей від 2 до 6 років з досліджуваними продуктами може надійти 0,00762 мг речовини, що не перевищує 2,33% від ДДН.

Отримані результати натурних гігієнічних досліджень та рівняння регресії, які описують залежність концентрації д.р. від часу, були використані нами для визначення стійкості речовини у сільськогосподарських культурах, а також для прогнозування строків очікування. Встановлено, що процес руйнування адепідинуTM (підіфлуметофену) у рослинах відбувається зі швидкістю 0,091-0,184 частини на добу. Час, протягом якого кількість речовини у рослинах зменшується на 50% (T_{50}), у всіх досліджених культурах не перевищував 7 діб, що дозволило нам віднести адепідинTM (підіфлуметофен) за показником «стійкість у вегетуючих сільськогосподарських культурах» до III-IV класу небезпечності в залежності від ґрунтово-кліматичних умов.

Обґрунтовані строки очікування до збору врожаю при застосуванні «Міравіс 200 SC, KC» на яблуках – 40 діб, на картоплі – 20 діб, «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео SE, SE» на зернових культурах – 30 діб.

Вивчені умови праці та визначені рівні інгаляційної та дермальної експозиції, якій можуть підпадати працівники на різних етапах виробничого процесу при застосуванні «Міравіс 200 SC, KC», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео SE, SE». Установлено, що умови праці в достатній мірі є безпечними для працівників при дотриманні загальноприйнятих вимог охорони праці при роботах з пестицидами та обґрунтованих нами гігієнічних регламентів вмісту даних речовин в повітрі робочої зони. Ризик комплексного (інгаляційного та дермального) і комбінованого впливу адепідинуTM

(підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на здоров'я працівників знаходиться в межах допустимих величин і є прийнятним ($E < 1$). Зазначено, що врахування значень КП підвищує ризик комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену) та пропіконазолу в 1,9 разів при застосуванні «Міравіс Ейс 275 SE, CE» і у 6,9 разів підвищує ризик комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу при застосуванні «Міравіс Нео 300 SE, CE».

Обґрунтовані строки виходу після застосування препаратів для захисту картоплі та яблук для проведення механізованих робіт 3 доби та ручних робіт – 7 діб; для захисту зернових культур для проведення механізованих робіт 3 доби та ручних робіт – не потребує (технологія вирощування зернових колосових культур не передбачають їх проведення).

Аналіз літературних даних та отримані результати власних досліджень дозволили нам обґрунтувати методичні підходи до оцінювання ризику комбінованого впливу д.р. пестицидів при їх надходженні до організму людини з харчовими продуктами рослинного походження. Розроблений спосіб був апробований нами на прикладі адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на рівні їх МДР в картоплі, яблуках, яблучному соку та зернових культурах з урахуванням середньодобових норм споживання досліджуваних харчових продуктів різними віковими групами населення (дорослі та діти віком 2-6 років).

Встановлено, що комбінований вплив адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну при їх МДР в яблуках, яблучному соку, картоплі та зернових культурах є безпечним, а величини НІ та МОЕТ характеризують ризик як допустимий.

Важливим фактором зниження експозиції є застосування технологічних процесів переробки сировини. Вперше в оцінці ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції нами були використані дані про фактор переробки (ФП) та КП, які

дозволили суттєво зменшити вплив невизначеності, властивої усім моделям оцінки ризику, та дозволили більш точно оцінити ризик комбінованого впливу.

За результатами моніторингових досліджень вперше проведена гігієнічна оцінка та аналіз ризику комбінованого впливу д.р. пестицидів, залишкові кількості яких були визначені у зразках картоплі та яблук із застосуванням пробопідготовки QuEChERS (швидкий, простий, дешевий, ефективний, надійний та безпечний) та одночасного визначення мікрокількостей в одній пробі за допомогою хромато-мас-спектрометричного аналізу. Отримані результати показали, що кілька зразків картоплі та яблук містили множинні залишки двох, трьох і чотирьох д.р., проте їх вміст не перевищував МДР.

Визначена загальна комбінована експозиція д.р. при їх одночасному надходженні до організму з картоплею та яблуками, яка становила для дорослих 0,00006 мг/кг, для дітей віком від 2 до 6 років – 0,0001 мг/кг. Встановлено, що найбільший внесок у загальну експозицію привносять метрибузин, тіаметоксам та флуопіколід. Розрахований сумарний HI для дорослих на рівні 0,009, для дітей – 0,02 є допустимим ($HI < 1$). МОЕТ для дорослих та дітей є вищим за 100, що свідчить про достатній запас експозиції. Разом з тим, зроблено висновок, що присутність у харчових продуктах кількох діючих речовин з однаковим механізмом біологічної дії за рахунок адитивного чи синергетичного ефекту може посилювати їх негативний вплив на здоров'я при надходженні до організму з більш повним харчовим раціоном.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що обґрунтовано та розроблено модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів з урахуванням гармонізованих з європейськими директивами підходів, які дозволяють прогнозувати потенційну небезпеку виникнення адитивних або синергетичних ефектів на здоров'я населення при споживанні харчових продуктів. Даний підхід до оцінки ризику пестицидів та їх залишків дозволяє враховувати критичні органи та системи, які в першу чергу зазнають негативного впливу, та сприяє диференційованому підходу до обґрунтування превентивних заходів несприятливої дії від одночасного надходження до

організму кількох пестицидів. Модель сприятиме подальшому розвитку та впровадженню в Україні міжнародно узгоджених підходів до оцінки комбінованого ризику шляхом розробки інтегрованої стратегії дослідження, яка повинна базуватися на аналогічних принципах для всіх типів пестицидів та хімічних речовин.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовані нами медико-санітарні нормативи та регламенти безпечного застосування фунгіцидних препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE» затверджені Наказами МОЗ України від 18.05.2021 р. №961, від 29 березня 2022 року № 543.

Для контролю нормативів нами розроблені методичні вказівки з визначення адепідинуTM (підфлуметофену) у повітрі (№ 1685-2020), воді водойм (№ 1686-2020), ґрунті (№ 1687-2020), яблуках та яблучному соку (№ 1710-2020), картоплі (№ 1689-2020), зерні хлібних злаків (№ 1688-2020) методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), які затверджені Наказом Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України від 27 жовтня 2020 р. № 212.

Розроблена модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції може бути застосована в практиці роботи науково-дослідних та інших установ МОЗ та НАМН України, лабораторних центрів, інших органів виконавчої влади, на які покладено державний нагляд і державний контроль за дотриманням законодавства про пестициди. Рекомендується до застосування на етапі передреєстраційних випробувань, постреєстраційних моніторингових досліджень комбінованих пестицидів та при вирішенні питання можливості реєстрації і розширення сфери їх застосування.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну діяльність ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я

України», ДУ «Вінницький обласний Центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України», а також у навчальний матеріал програми кафедри гігієни та екології № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що дозволить удосконалити контроль за станом об'єктів довкілля та якістю готової продукції і знизити негативний вплив пестицидів на організм людини.

Ключові слова: фактори навколишнього середовища, засоби захисту рослин, хімічні забруднення води, ґрунту та повітря, медико-санітарні нормативи та регламенти, максимально допустимі рівні, пестициди, повітряне середовище, повітря робочої зони, залишки у харчових продуктах, кумулятивний та комбінований вплив, індекс безпеки, фактор відносного потенціалу, коефіцієнт потенціювання, фактор переробки, вплив на здоров'я дітей та дорослих, безпека харчових продуктів.

SUMMARY

Yastrub A. Risk assessment of the combined effects of pesticides on human health when they enter the body with food of plant origin. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of a PhD in specialty 222 Medicine – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

In the dissertation work, a theoretical generalization and practical solution of one of the current scientific problems of preventive medicine was carried out regarding the substantiation of methodical approaches to the risk assessment of the combined effect of the active substances (a.s.) of pesticides on human health when they enter the body with food products of plant origin based on the grouping of dr. according to the general mechanism of toxicity (GMT), the creation of cumulative assessment groups (CAG), the use of the concept of the hazard index (HI) and the relative potency factor (RPF), in order to determine the total margin of exposure (MOET) and development of preventive measures to eliminate or reduce risk aimed at protecting public health.

Based on the results of a hygienic assessment of the range of active substances of mixed preparations used in Ukraine to protect grain crops, apple orchards and potatoes, the identification of 85 a.s. was carried out for the first time according to clearly established criteria of danger (toxicological end points) reflecting the specific effect and their distribution in CAG according to the effect on the nervous system (NS), thyroid gland (TG) and liver. It was established that 20 a.s. capable of causing acute effects of functional changes in three departments of the nervous system (motor, sensory and vegetative), 3 a.s. are characterized by a specific neurotoxic effect – inhibition of acetylcholinesterase (AChE) activity, 4 a.s. with chronic exposure can cause pathological changes in the nervous system due to degeneration of axons and myelin. 27 a.s. have an effect on the thyroid gland, which is mainly mediated through the induction of liver enzymes. 48 a.s. were included in CAG for

hepatotoxic effects. For these substances, the no observed adverse effect level (NOAEL) turned out to be the lowest and was used in the justification of the acceptable daily intake (ADI) for humans.

Using HI and RPF, the hazard characterization of combined exposure of 10 a.s. was conducted for the first time (acetamiprid, imidacloprid, lambda-cyhalothrin, myclobutanil, pyraclostrobin, tebuconazole, thiamethoxam, trifloxystrobin, fluopyram and cypermethrin), which are widely used in the integrated system of chemical protection of grain crops, apples and potatoes, which increases the probability of their multi-residues appearing in one sample final products. For the index compound (IC) in the group of studied a.s. lambda-cyhalothrin was chosen, which is characterized by the most complete toxicological database. Relative to IS, PRFs for other substances and their total cumulative exposure (E_{total}) were also calculated for children aged 2 to 6 years and adults. The conducted studies showed that the combined effect of the active substance per unit of body weight of children, calculated according to the scenario of using the maximum residue level (MRL), is higher. The risk of exposure to residual quantities of a.s. of pesticides when they enter the body of children together exceeds the permissible limit both with the use of HI and RPF.

For a comparative assessment, a ranking of the contribution of the active substances to the total combined risk of combined exposure was carried out. Among the studied a.s. the largest contribution to the E_{total} with bread products is given by cypermethrin, which is due to its high MRL (0.1 mg/kg) compared to the fairly low ADI (0.003 mg/kg), despite compliance with the principle of complex hygienic rationing. Fluopyram (68.80-70.06) % is characterized by the largest contribution to E_{total} with apples at reference values: ADI – 0.01 mg/kg, MRL – 0.5 mg/kg. Cypermethrin (20.16-20.43) % is characterized by the largest contribution to E_{total} with potatoes. Thus, the obtained results can be used in the justification of management decisions regarding the revision of the MRL for those years with the greatest exposure impact.

At the next stage of research, a comparative toxicological and hygienic evaluation of the new fungicidal drugs "Miravis 200 SC" (adepidynTM (pydiflumetofen), 200 g/l), "Miravis Ace 275 SE" (adepidynTM (pydiflumetofen), 150 g/l) was carried out + propiconazole, 125 g/l), "Miravis Neo 300 SE" (adepidynTM (pydiflumetofen), 75 g/l + azoxystrobin, 100 g/l + propiconazole, 125 g/l).

It was established that the combined fungicides "Miravis Neo 300 SE" and "Miravis Ace 275 SE" are more toxic in the mode of single oral exposure compared to the single-component fungicide "Miravis 200 SC". The type of combined action of adepidynTM (pydiflumetofen), azoxystrobin and propiconazole was determined and the potentiation coefficient (CP) was calculated at the level of 1.9 for "Miravis Ace 275 SE" and 6.9 for "Miravis Neo 300 SE", which indicates increased toxicity (potentiation), which can be considered as a consequence of simultaneous exposure to these substances. Propiconazole brings the largest share in toxicity potentiation: 0.87 for "Miravis Neo 300 SE" and 0.88 for "Miravis Ace 275 SE".

According to the results of the analysis of data from literary sources, the mechanism of the toxic effect of the new active substance adepidyneTM (pydiflumetofen) on the body of laboratory animals was studied. It was established that according to the hygienic classification of pesticides by degree of danger (State Standard 8.8.1.002-98), adepidynTM (pydiflumetofen) according to toxicometric parameters belongs to moderately dangerous substances (hazard class III), the limiting indicator is inhalation toxicity.

Established classes of danger based on the remote effects of the action. AdepidynTM (pydiflumetofen) belongs to the IV hazard class for mutagenic activity, to the II hazard class for carcinogenic activity, and for reproductive toxicity, teratogenicity and embryotoxicity – to the III hazard class.

Scientifically based value of the ADI of adepidyneTM (pydiflumetofen) for humans at the level of 0.03 mg/kg body weight, based on the NOAEL of 9.2 mg/kg, established in the experiment on mice for the study of chronic toxicity and carcinogenicity, and the safety factor (SF) – 300.

The patterns of behavior of adepidyn™ (pydiflumetofen) in soil, water, and plants have been studied and hazard classes based on stability in environmental objects and agricultural raw materials have been established. Adepidyn™ (pydiflumetofen) according to the criteria of "stability in soil" and "stability in water" belongs to the I-st class of danger (highly stable).

According to the results of the laboratory studies, the threshold concentrations of adepidyn™ (pydiflumetofen) in water were determined according to the main indicators of harmfulness, which allow determining the effect of the substance on the organoleptic properties of water, the general sanitary regime of water bodies, as well as the potential danger of the substance to human health with the determination of its maximum inactive concentration (MIC) in water according to the principles of complex hygienic regulation of pesticides. Statistically significant changes ($p < 0.05$) in the content of ammonia nitrogen and nitrites in water under the influence of the substance in the maximum tested concentration (0.02 mg/dm^3) were established.

The obtained results made it possible to substantiate the maximum permissible concentration (MPC) of adepidyn™ (pydiflumetofen) in the water of water bodies of economic and domestic use at the level of 0.002 mg/dm^3 (the limiting indicator is general sanitary, the effect on the processes of ammonification and nitrification).

Using regression equations that take into account the average lethal doses (LD_{50}) when administered into the stomach and applied to the skin, the average lethal concentration (LC_{50}) during the inhalation route of entry, the degree of cumulation, physicochemical properties, the first established hygienic regulations of adepidyn™ (pydiflumetofen) in the air environment (atmospheric air and air of the working area) at the level of 1.0 mg/m^3 and 0.01 mg/m^3 .

According to the results of natural hygienic experiments on the study of the dynamics of residual quantities in agricultural crops, we substantiated the MDR of adepidyn™ (pydiflumetofen) in apples, apple juice, potatoes and grain crops at the level of 0.01 mg/kg . It was established that the total intake of adepidyn™ (pydiflumetofen) at the level of recommended MDR to the body of an adult is 0.01635 mg , which does not exceed 1.30% of the permissible daily intake (PDI) with

food products. 0.00762 mg of the substance, which does not exceed 2.33% of the PDI, can enter the body of children from 2 to 6 years old with the studied products.

The obtained results of natural hygienic studies and regression equations describing the dependence of the concentration of a.s. from time, were used by us to determine the stability of the substance in agricultural crops, as well as to predict waiting periods. It was established that the process of decay of adepidyn™ (pydiflumetofen) in plants occurs at a rate of 0.091-0.184 parts per day. The time during which the amount of the substance in plants decreases by 50% (T_{50}) in all studied crops did not exceed 7 days, which allowed us to assign adepidyn™ (pydiflumetofen) according to the indicator "resistance in vegetative agricultural crops" to the III-IV class of danger depending from soil and climatic conditions.

Reasonable waiting periods before harvesting when applying the "Miravis 200 SC" on apples are 40 days, on potatoes – 20 days, "Miravis Ace 275 SE" and "Miravis Neo SE" on grain crops – 30 days.

The working conditions were studied and the levels of inhalation and dermal exposure to which workers may be exposed at different stages of the production process when using the "Miravis 200 SC", "Miravis Ace 275 SE" and "Miravis Neo SE" were determined. It has been established that the working conditions are sufficiently safe for workers if the generally accepted requirements for occupational safety are observed when working with pesticides and the hygienic regulations for the content of these substances in the air of the working area. The risk of complex (inhalation and dermal) and combined exposure to adepidyn™ (pydiflumetofen), propiconazole and azoxystrobin on the health of workers is within the limits of permissible values and is acceptable ($E < 1$). It is noted that taking into account the CP values increases the risk of combined exposure to adepidyn™ (pydiflumetofen) and propiconazole by 1.9 times when using the "Miravis Ace 275 SE" and by 6.9 times increases the risk of combined exposure to adepidyn™ (pydiflumetofen), azoxystrobin and propiconazole when using the "Miravis Neo 300 SE".

Reasonable withdrawal periods after applying preparations to protect potatoes and apples for mechanized work are 3 days and manual work – 7 days; for the

protection of grain crops for carrying out mechanized work 3 days and manual work – it is not required (the technology of growing grain ear crops does not provide for their carrying out).

The analysis of literature data and the obtained results of our own research allowed us to justify methodological approaches to the risk assessment of the combined impact of a.s. pesticides when they enter the human body with food products of plant origin. The developed method was tested by us on the example of adepidyn™ (pydiflumetofen), propiconazole and azoxystrobin at the level of their MRL in potatoes, apples, apple juice and grain crops, taking into account the average daily consumption rates of the studied food products by different age groups of the population (adults and children aged 2-6 years).

The combined exposure of adepidine™ (pidiflumetofen), propiconazole, and azoxystrobin at their MRL in apples, apple juice, potatoes, and cereal crops was determined to be safe, and the HI and MOET values characterize the risk as acceptable.

An important factor in reducing exposure is the use of raw material processing technological processes. For the first time, in the risk assessment of the combined impact of multiple pesticide residues during the consumption of agricultural products, we used data on the processing factor (PF) and CP, which allowed us to significantly reduce the impact of uncertainty inherent in all risk assessment models and allowed us to more accurately assess the risk of combined exposure.

Based on the results of monitoring studies, a hygienic assessment and risk analysis of the combined effect of a.s. of pesticides, the residual amounts of which were determined in potato and apple samples using QuEChERS (quick, simple, cheap, efficient, reliable and safe) sample preparation and simultaneous determination of microquantities in one sample using chromatography-mass spectrometry analysis. The obtained results showed that several samples of potatoes and apples contained multiple residues of two, three and four a.s., however, their content did not exceed the MRL.

The total combined exposure of the a.s. during their simultaneous intake to the body with potatoes and apples was determined, which was 0.00006 mg/kg for adults, 0.0001 mg/kg for children aged 2 to 6 years. Metribuzin, thiamethoxam and fluopicolide were found to contribute the most to total exposure. The calculated total HI for adults at the level of 0.009, for children – 0.02 is acceptable ($HI < 1$). MOET for adults and children is higher than 100, which indicates a sufficient margin of exposure. At the same time, it was concluded that the presence of several active substances with the same mechanism of biological action in food products due to an additive or synergistic effect can increase their negative impact on health when entering the body with a more complete diet.

The scientific novelty of the work lies in the fact that a risk assessment model for the combined effect of multiple pesticide residues has been substantiated and developed, taking into account approaches harmonized with European directives, which allow predicting the potential danger of additive or synergistic effects on public health when consuming food products. This approach to the assessment of the risk of pesticides and their residues allows taking into account critical organs and systems that are first of all negatively affected and contributes to a differentiated approach to the justification of preventive measures of adverse effects from the simultaneous entry into the body of several pesticides. The model will contribute to the further development and implementation of internationally agreed approaches to combined risk assessment in Ukraine through the development of an integrated research strategy, which should be based on similar principles for all types of pesticides and chemicals.

The significance of the results. The medical and sanitary standards and regulations for the safe use of fungicidal drugs "Miravis 200 SC", "Miravis Ace 275 SE" and "Miravis Neo 300 SE" substantiated by us are approved by the Orders of the Ministry of Health of Ukraine dated 18.05.2021 No. 961, dated March 29, 2022 No. 543.

For the control of regulations, we have developed methodological guidelines for the determination of adepidyn™ (pydiflumetofen) in air (No. 1685-2020), reservoir water (No. 1686-2020), soil (No. 1687-2020), apples and apple juice (No.

1710 -2020), potatoes (No. 1689-2020), cereals (No. 1688-2020) by the method of high performance liquid chromatography (HPLC), which are approved by the Order of the Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine dated October 27, 2020 No. 212.

The developed risk assessment model of the combined effect of multiple pesticide residues when consuming agricultural products can be applied in the practice of research and other institutions of the Ministry of Health and the National Academy of Sciences of Ukraine, laboratory centers, other executive authorities, which are entrusted with state supervision and control in compliance with pesticide legislation. It is recommended for use at the stage of pre-registration tests, post-registration monitoring studies of combined pesticides and when solving the issue of the possibility of registration and expanding the scope of their application.

The main provisions of the dissertation work are implemented in the scientific research activity of the State University "Institute of Public Health named after O. M. Marzeev National Academy of Sciences of Ukraine", State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine ", State University "Vinnytsia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine", as well as in the educational material of the program of the Department of Hygiene and Ecology No. 4 of the Bogomolets National Medical University, which will improve control over the state of environmental objects and the quality of finished products and reduce the negative impact of pesticides on the human body.

Keywords: *environmental factors, plant protection products, chemical pollution of water, soil and air, medical and sanitary standards and regulations, maximum residue levels, pesticides, air environment, air of the working area, residues in food products, cumulative and combined effects, hazard index, relative potential factor, potentiation coefficient, processing factor, health risk for children and adults, food safety.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у фахових виданнях, затверджених МОН України:

1. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Гігієнічне регламентування безпечного застосування комбінованих пестицидів у системі захисту яблуневих насаджень від шкідників, хвороб і бур'янів. *Журнал Довкілля та здоров'я*. 2022. № 1. С.53-60. *(Здобувачем заплановано, підготовлено та проведено дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*

2. Yastrub A. M. Comparative toxicological and hygienic assessment and combined action of modern fungicides based on azoxystrobin, pydiflumetofen, propriconazole “Вісник Вінницького національного медичного університету”, 2022, Т. 26, №4. с. 618-623.

Статті у фахових виданнях за кордоном:

3. Andrii M. Yastrub, Sergii T. Omelchuk. Hygienic regulations for the safe application of combined pesticides in the cereal crops' chemical protection system. *Журнал Wiadomości Lekarskie*, Volume LXXVI, ISSUE 2, February 2023, p. 332-338. *(Здобувачем проведені збір та аналіз даних літератури, статистична обробка результатів дослідження, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку) (проіндексовано Scopus)*

4. T.O. Yastrub, S.T. Omelchuk, A.M. Yastrub DERMAL DIQUAT ABSORPTION AND POTENTIAL OCCUPATIONAL RISK. *Журнал Wiadomości Lekarskie*, Volume LXXIII, ISSUE, July, 2020, p. 1459-1464. *(Здобувачем проведені збір та аналіз даних літератури, статистична обробка отриманих результатів, участь у написанні статті) (проіндексовано Scopus)*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Yastrub A.**, Omelchuk S. The problems of development of methodological approaches on assessment of combined influence risk of multiplied pesticides through their admission to the human body with food products. *Public Helth Forum 2019: Polskie Towarzystwo ZDROWA publicznego*. Aluna Publishing. Vol. V

(XIII), NR 1 (48), 2019. Р. 99. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез).*

6. **Яструб А.М.,** Омельчук С.Т., Анісімов Є.М. Гігієнічні аспекти застосування пестицидів для захисту яблуневого саду в сучасному сільськогосподарському виробництві України. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 11 березня 2020 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2020. С.191-193. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, участь у конференції, написання тез)*

7. **Яструб А.М.,** Омельчук С.Т. Мультизалишки пестицидів в харчових продуктах як соціально-гігієнічна проблема. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 17 березня 2021 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2021. С.192-193. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез)*

8. **Яструб А.М.,** Алексійчук В.Д., Омельчук С.Т. Створення груп діючих речовин пестицидів за спільним способом/механізмом дії як основа методології оцінки ризику їх комбінованого впливу. Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України. Науково-практична конференція присвячена чотирнадцятим марзеєвським читанням «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (21-22 жовтня 2021 р.). Зб. тез. доп., Вип. 21 // оргкомітет: А.М. Сердюк (голова) [та ін.]. К.: «Рекламне агентство Некст-Груп», 2021. С.185-189. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, участь у конференції, написання тез)*

9. **Яструб А.М.,** Омельчук С.Т. Сучасний стан розробки та реалізації цільової методології оцінювання кумулятивного ризику залишків пестицидів у харчових продуктах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 16 березня 2022 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. – К., 2022. С. 229-231. *(Здобувачем*

проведено вивчення проблеми, аналіз отриманих результатів, написання тез, участь у конференції).

10. **Яструб А.М.**, Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., Алексійчук В.Д. Гігієнічна оцінка асортименту діючих речовин комбінованих пестицидів, які використовуються в Україні для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 15 березня 2023 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. – К.: МВЦ «Медінформ», 2023. – 224 с. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення, написання тез, участь у конференції).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

11. **Яструб А.М.** Впровадження в Україні гармонізованої на міжнародному рівні системи класифікації і маркування хімічних речовин – виклик сьогодення. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 12 березня 2019 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2020. С.183-184. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення, написання тез, участь у конференції).*

12. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у воді методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1686-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведено збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

13. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом

високоєфективної рідинної хроматографії, № 1685-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

14. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в капусті методом високоєфективної рідинної хроматографії, № 1709-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

15. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у ґрунті методом високоєфективної рідинної хроматографії, № 1687-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

16. Коршун О.М., Ліпавська А.О., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в яблуках та яблучному соку методом високоєфективної рідинної хроматографії, № 1710-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

17. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в картоплі методом високоєфективної рідинної хроматографії, № 1689-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

18. Коршун О.М., Ліпавська А.О., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підфлуметофену (адепідину®) в зерні хлібних злаків методом вискоєфективної рідинної хроматографії, № 1688-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

19. Інформаційний лист «Модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції» Протокол № 6 від 25 січня 2023 р. *(Здобувачем проведені вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення, підготовка роботи до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	28
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ МЕТОДОЛОГІЇ ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ ПРИ ЇХ НАДХОДЖЕННІ ДО ОРГАНІЗМУ З ХАРЧОВИМИ ПРОДУКТАМИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	42
1.1 Гігієнічні аспекти застосування комбінованих пестицидних препаратів у сучасних системах хімічного захисту рослин.....	42
1.2 Множинні залишки діючих речовин пестицидів у харчових продуктах як соціально-гігієнічна проблема	47
1.3 Регуляторні механізми та сучасні методичні підходи до оцінювання аліментарного кумулятивного впливу на здоров'я людини залишків діючих речовин пестицидів у харчових продуктах.....	52
1.4 Створення груп діючих речовин пестицидів за загальним механізмом дії як основа методології оцінки ризику їх комбінованої дії	57
РОЗДІЛ 2. ПРОГРАМА, МАТЕРІАЛИ, ОБСЯГ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1 Програма дослідження.....	72
2.2 Ідентифікація діючих речовин за загальним механізмом токсичності	73
2.3 Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка досліджуваних фунгіцидів та їх діючих речовин, визначення характеру комбінованої дії	75
2.4 Токсиколого-гігієнічна оцінка адепідину [™] (підіфлуметофену)....	77

2.4.1	Математичне моделювання	77
2.4.2	Лабораторний експеримент	80
2.5	Методика проведення натурних гігієнічних експериментів	83
2.6	Оцінка ризику впливу досліджуваних діючих речовин на здоров'я людини	87
2.6.1	Оцінка ризику для працівників	87
2.6.2	Оцінка ризику для населення від одночасного надходження діючих речовин пестицидів з яблуками, хлібопродуктами, картоплею	90
РОЗДІЛ 3. ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА АСОРТИМЕНТУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН СУМІШЕВИХ ПЕСТИЦИДІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ ЗЕРНОВИХ КОЛОСОВИХ КУЛЬТУР, ЯБЛУНЕВИХ САДІВ, КАРТОПЛІ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБЕЗПЕКИ ЇХ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ..		
3.1	Вивчення асортименту діючих речовин комбінованих препаратів, які використовуються для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі.....	96
3.2	Групування діючих речовин пестицидів у групи кумулятивної оцінки за їх впливом на печінку, щитоподібну залозу та нервову систему	100
3.3	Характеристика небезпеки комбінованої експозиції пестицидами при їх сумісному надходженні до організму людини з хлібопродуктами, яблуками та картоплею.....	103
РОЗДІЛ 4. ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ТА НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ГІГІЄНІЧНИХ НОРМАТИВІВ І РЕГЛАМЕНТІВ БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДІВ «МІРАВІС 200 SC, КС», «МІРАВІС ЕЙС 275 SE, SE» «МІРАВІС НЕО 300 SE, SE» ТА ЇХ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН АДЕПІДИНУ™ (ПІДІФЛУМЕТОФЕНУ), ПРОПІКОНАЗОЛУ, АЗОКСИСТРОБІНУ		
4.1	Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка фунгіцидів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE», «Міравіс Нео 300 SE,	113

СЕ» та їх діючих речовин адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну	113
4.2 Наукове обґрунтування допустимої добової дози адепідину™ (підіфлуметофену)	134
4.3 Наукове обґрунтування медико-санітарних нормативів адепідину™ (підіфлуметофену) в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині	139
4.3.1 Поведінка адепідину™ (підіфлуметофену) у ґрунті, воді, повітрі, рослин.....	140
4.3.2 Обґрунтування орієнтовно безпечного рівня впливу адепідину™ (підіфлуметофену) у повітрі робочої зони.....	143
4.3.3 Обґрунтування орієнтовно безпечного рівня впливу адепідину™ (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі	144
4.3.4 Обґрунтування гранично допустимої концентрації адепідину™ (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення	147
4.3.5 Обґрунтування максимально допустимих рівнів адепідину™ (підіфлуметофену) та регламентів безпечного застосування фунгіцидів на яблуках, картоплі, зернових культурах	156
4.3.6 Гігієнічна оцінка умов праці та професійного ризику при застосуванні досліджуваних фунгіцидів	167
РОЗДІЛ 5. ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ ПРИ ЇХ НАДХОДЖЕННІ ДО ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ З ХАРЧОВИМ РАЦІОНОМ	179
РОЗДІЛ 6. ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ МОНІТОРИНГУ МНОЖИННИХ ЗАЛИШКІВ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ЗАСОБІВ ЗАХИСТУ РОСЛИН У КАРТОПЛІ ТА ЯБЛУКАХ	187
РОЗДІЛ 7. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	198
ВИСНОВКИ.....	216

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	220
ДОДАТКИ.....	250
ДОДАТОК А. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ АСОРТИМЕНТУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН СУМІШЕВИХ ПЕСТИЦИДІВ, ОБґРУНТУВАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНИХ НОРМАТИВІВ АДЕПІДИНУ™ (ПІДІФЛУМЕТОФЕНУ) ТА РЕГЛАМЕНТІВ БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДІВ «МІРАВІС 200 SC, КС», «МІРАВІС ЕЙС 275 SE, SE» ТА «МІРАВІС НЕО 300 SE, SE»	250
ДОДАТОК Б. ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ОСОБИСТИЙ ВКЛАД ЗДОБУВАЧА У ПУБЛІКАЦІЯХ ІЗ СПІВАВТОРАМИ.....	292
ДОДАТОК В. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	297
ДОДАТОК Г. ПЕРЕЛІК ВПРОВАДЖЕНЬ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ.....	298
ДОДАТОК Д. ОКРЕМІ АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ	299

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AChE	– acetylcholinesterase (ацетилхолінестераза)
AOEL	– acceptable operator exposure level (допустимий рівень впливу на оператора)
CAG	– cumulative assessment groups (група кумулятивної оцінки)
EFSA	– European Food Safety Authority (Європейська агенція з безпечності харчових продуктів)
HI	– hazard index (індекс небезпеки)
IC	– index compound (індексна сполука)
МОЕТ	– total margin of exposure (загальний запас експозиції)
NOAEL	– no observed adverse effect level (рівень, при якому відсутній шкідливий ефект, але спостерігаються ефекти, що не мають пошкоджуючого характеру)
RPF	– relative potency factor (фактор відносного потенціалу)
TEF	– toxic equivalent factor (фактор токсичного еквіваленту)
АПК	– агропромисловий комплекс
АР	– андростановий рецептор
БСК	– біохімічне споживання кисню
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГДК	– гранично допустима концентрація
ГРХ	– газорідинна хроматографія
2,4-Д	– 2,4-дихлорфеноксоцтова кислота
Д.р.	– діюча речовина
ДДД	– допустима добова доза
ДДН	– допустиме добове надходження
ЗЗР	– засоби захисту рослин
ЗМТ	– загальний механізм токсичності
КЗ	– коефіцієнт запасу

КП	– коефіцієнт потенціювання
ЛД₅₀/ЛК₅₀	– середньосметрельна доза/концентрація, яка викликає 50 % загибелі тварин
МВ	– межа виявлення
МГЕ	– модельний ґрунтовий еталон
МД	– механізм дії
МДР	– максимально допустимий рівень
МКВ	– межа кількісного визначення
МНК	– максимальна недіюча концентрація
МПХБ	– Міжнародна програма з хімічної безпеки
НС	– нервова система
ОБРВ	– орієнтовно безпечний рівень впливу
ОДК	– орієнтовно допустима концентрація
ОДР	– орієнтовно допустимий рівень
ООН	– Організація Об'єднаних Націй
СД	– спосіб дії
СДГ	– сукцинатдегідрогеназа
СП	– синтетичні піретроїди
СХЗ	– система хімічного захисту
T₅₀	– час, протягом якого кількість речовини у рослинах зменшується на 50%
T3	– трийодтиронін
T4	– тироксин
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФАО	– продовольча та сільськогосподарська організація об'єднаних націй
ФОС	– фосфорорганічні сполуки
ФП	– фактор переробки
ШНР	– шлях несприятливого результату
ЩЗ	– щитоподібна залоза

ВСТУП

Актуальність дослідження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та оцінками Відділу населення Організації Об'єднаних Націй (ООН) і Продовольчої та сільськогосподарської організації об'єднаних націй (ФАО) до 2050 року населення Землі досягне 9,7 мільярда осіб, що на 30 % більше, ніж у 2017 році. Було визначено, що в умовах зростання населення вирішення проблеми всесвітнього голоду та збільшення обсягів виробництва продовольства повинно на 80 % забезпечуватися за рахунок підвищення врожайності та кількості повторних посадок сільськогосподарських культур на одному полі і лише 20 % – за рахунок розширення посівних площ [1].

Сільське господарство України є однією з основних галузей економіки, яка забезпечує понад 10 % валового внутрішнього продукту, а позитивне сальдо зовнішньої торгівлі сільськогосподарськими товарами в останні роки становить понад 13,5 млрд. доларів США та складає 40% загального експорту України [2, 3].

Вагомий внесок у загальний обсяг виробництва сільськогосподарської продукції надають агрохолдинги із земельним банком понад 100 тис. га, а також інші фермерські господарства, які приділяють значну увагу модернізації виробництва, використанню точних технологій при посіві та обробці, сучасних системах хімічного захисту (СХЗ) рослин. Все це сприяє більш ефективному господарюванню, ніж просто накопичення земельних ресурсів [4].

На сьогодні провідним фактором реалізації потенціалу продукції рослинництва та збереження врожайності культур залишається СХЗ від бур'янів, хвороб та шкідників. Щорічна потреба сільгоспвиробників України у пестицидах коливається в межах 38-40 тис. тонн препаратів, а за останні 20 років їх світове використання зросло до 3,5 млн. тонн на рік, і цей ринок оцінюється у 45 млрд. доларів США [5, 6].

Проте, пестициди за своїм визначенням є токсичними речовинами, виробництво, зберігання, транспортування та застосування яких відносяться до

об'єктів суворого регулювання та контролю [7, 8]. Порушення сільськогосподарських і гігієнічних регламентів застосування пестицидів (норм витрат, кратності обробки, строків очікування після обробки тощо) призводить до їх накопичення у довкіллі та харчових продуктах рослинного походження.

Люди можуть підпадати впливу пестицидів через свою професійну діяльність, надходження до організму залишків д.р. з харчовими продуктами та з об'єктів навколишнього середовища (вода, ґрунт, повітря).

Результатами досліджень вітчизняних вчених Ю.С. Кагана [9], Ю.І. Кундієва і співавторів [10, 11], С.Т. Омельчука [12], М.М. Коршун [14], М.Г. Проданчука і співавторів [15, 16], І.М. Пельо, В.Г. Бардова і співавторів [17, 18] показана масштабність і значимість пестицидів як світової проблеми та глобальних забруднювачів біорізноманіття агроєкосистем, доведено їх небезпечність для здоров'я людини, розроблено методичні підходи до обґрунтування медико-санітарних нормативів та регламентів безпечного застосування пестицидів, спрямованих на збереження здоров'я, працездатності та забезпечення санітарно-епідемічного благополуччя населення.

Усі нові препаративні форми пестицидів проходять державні випробування щодо їх цільового призначення та подальшого використання в агропромисловому комплексі (АПК) України [18, 19]. Критеріями безпечності пестицидів для здоров'я людини є їх гігієнічне регламентування, яке базується на дослідженнях токсичності, включаючи віддалені ефекти дії, встановленні закономірностей поведінки в організмі і навколишньому середовищі, та нормування їх вмісту в середовищі життєдіяльності людини та об'єктах навколишнього середовища, у тому числі встановлення МДР у харчових продуктах.

Проте, юридично встановлений на державному рівні МДР має відношення тільки до однієї д.р. і виключає оцінку адитивного чи синергетичного ефекту (потенціювання) на організм людини при сумісному виявленні кількох д.р. навіть у невеликих концентраціях і в межах встановлених для них МДР.

Поряд з цим, значне розширення асортименту сумішевих препаратів підвищує вірогідність їх небезпечного впливу на здоров'я людини та вимагає врахування можливих комбінованих ефектів дії на організм.

Відповідно до чинного законодавства України вимоги щодо вивчення комбінованої дії пестицидів на етапі їх передреєстраційних випробувань не висуваються [7, 18, 19]. Разом з тим, особливості їх застосування (регулярне цілеспрямоване внесення в оточуюче середовище) з можливістю одночасного забруднення кількох об'єктів виробничого та навколишнього середовища, значуще збільшення асортименту сумішевих препаратів обумовлює необхідність проведення наукових досліджень з розробки методології оцінки комбінованих ефектів в рамках інтегрованого підходу до оцінки небезпеки від одночасного впливу двох або більше д.р. на здоров'я людини.

На сьогодні Європейська агенція з безпеки харчових продуктів (EFSA) визначила оцінку ризику комбінованого впливу кількох хімічних речовин як одну з пріоритетних наукових тем для дослідницьких проєктів з подальшим безпосереднім використанням у регуляторній практиці.

Важливість проведення наукових досліджень у напрямку розробки методології оцінки кумулятивних і синергетичних ефектів пестицидів зазначено у Регламенті ЄС № 396/2005 Європейського парламенту та Ради щодо максимальних рівнів залишків пестицидів, а також Регламенті (ЄС) № 1107/2009 щодо розміщення пестицидів на ринку [20, 21]. Відмічено необхідність при встановленні МДР враховувати сукупні ефекти пестицидів, коли стануть доступними методи для їх оцінки.

Зазвичай, більшість харчових продуктів можуть містити тільки ті д.р. пестицидів, які були використані для захисту даної сільськогосподарської культури. Тому вірогідність адитивного впливу д.р. з різними механізмами біологічної дії (наприклад, гербіцид, фунгіцид, інсектицид) достатньо низька. Підвищення адитивної дії може відбуватися у випадку впливу на організм людини однієї д.р. різними видами експозиції (вода, харчовий продукт); при вживанні різних харчових продуктів, що містять залишки однієї д.р.; сумачії

токсичного ефекту при вживанні харчових продуктів із вмістом різних д.р., які характеризуються однаковим типом біологічної дії [22].

В останні роки поява залишків кількох д.р. в одній пробі харчового продукту (множинні залишки) привертає увагу науковців та викликає занепокоєння у сприйнятті широкої громадськості [23-26].

Так, за даними моніторингу, проведеного державами-членами ЄС у 2015 році, EFSA опублікувала звіт з результатами аналізу 80967 зразків 12 харчових продуктів рослинного та тваринного походження. Множинні залишки д.р. були виявлені у 38,8 % зразків. Найбільш часто визначали боскалід, хлорпірифос, ацетаміпрід, металаксил, ципродиніл, пенконазол [27].

В роботах Пельо І.М., Омельчука С.Т., Бардова В.Г. і співавторів [28-30], Вавріневич О.П. [31, 32] та інших авторів [33-38] зазначається про зростання кількості сучасних сумішевих пестицидних формуляцій різного функціонального призначення, які містять у своєму складі декілька д.р., що підвищує їх біологічну активність та несе загрозу можливих проявів комбінованого впливу на здоров'я людини.

Особливої уваги заслуговує питання якості та безпечності сільськогосподарської продукції, яка підлягає безпосередньому впливу пестицидів (овочі, фрукти, зернові культури) та складає основну частину харчового раціону людини, в тому числі є сировиною для виготовлення продуктів дитячого харчування.

Викладене вище дозволяє вважати наукове обґрунтування методичних підходів до оцінювання ризику впливу на людину комбінацій д.р. пестицидів, визначення їх адитивного чи синергетичного ефекту при надходженні до організму з харчовими продуктами важливою проблемою гігієнічного регламентування пестицидів та визначає актуальність даного дослідження, його мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри гігієни та екології №4 за темою «Профілактика

негативного впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні з рослинними продуктами» (№ держреєстрації: 0120U100806) та господарської науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0110U005599).

Робота виконана відповідно до Закону України «Про пестициди і агрохімікати» від 2 березня 1995 року №86/95-ВР із змінами, «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» від 23 грудня 1997 року № 771/97-ВР із змінами, «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24 лютого 1994 року № 4004-XII та Постанови КМУ №182 від 22 лютого 2006 р. «Про затвердження Порядку проведення державного соціально-гігієнічного моніторингу».

Мета та завдання дослідження. Мета роботи: наукове обґрунтування методичних підходів до оцінювання ризику комбінованого впливу залишків пестицидів при надходженні до організму людини з харчовими продуктами та розробка шляхів усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення.

Досягнення вказаної мети здійснювалось шляхом виконання наступних **завдань:**

1. Дослідити асортимент д.р. сумішевих пестицидів, які використовуються в Україні у системах хімічного захисту яблуневих садів, картоплі та зернових колосових культур за функціональним призначенням (інсектициди, фунгіциди, гербіциди) та хімічними класами органічних сполук.

2. Провести порівняльну токсикологічну оцінку д.р. сумішевих препаратів, їх розподіл по САГ за специфічними ефектами впливу на НС, ЩЗ та печінку, визначити загальну комбіновану експозицію, провести оцінку та аналіз ризику розвитку несприятливого впливу від їх одночасного надходження з яблуками, картоплею, хлібопродуктами до організму дорослих та дітей віком від 2 до 6 років з використанням концепції індексу небезпеки (НІ) та фактору відносного потенціалу (relative potency factor, RPF).

3. Здійснити порівняльну токсиколого-гігієнічну оцінку нових фунгіцидних препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ»,

«Міравіс Нео 300 SE, SE» та їх діючих речовин адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну.

4. Обґрунтувати допустиму добову дозу (ДДД) та медико-санітарні нормативи нової речовини адепідину™ (підіфлуметофену) в об'єктах довкілля (атмосферне повітря, повітря робочої зони, вода водойм господарсько-питного і культурно-побутового призначення).

5. Вивчити умови праці, оцінити ризик комплексного (інгаляційного та дермального) та комбінованого впливу досліджуваних речовин на працюючих та обґрунтувати регламенти безпечного застосування фунгіцидів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE», «Міравіс Нео 300 SE, SE» в сучасній системі хімічного захисту яблуневого саду, картоплі, зернових колосових культур.

6. Визначити вміст залишкових кількостей адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну в досліджуваних культурах за результатами натурного гігієнічного експерименту та обґрунтувати МДР адепідину™ (підіфлуметофену) в яблуках, картоплі, зернових культурах і строки очікування до збору врожаю.

7. Обґрунтувати методичні підходи до оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції, які дозволять прогнозувати небезпеку впливу пестицидів на здоров'я населення при споживанні харчових продуктів та сприяти диференційованому підходу до розробки превентивних заходів щодо усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення.

8. Використати розроблені методичні підходи в гігієнічній оцінці та аналізі ризику комбінованого впливу д.р. пестицидів, залишкові кількості яких будуть визначені за результатами моніторингових досліджень у зразках картоплі та яблук із застосуванням методології пробопідготовки QuEChERS та одночасного визначення мікрокількостей в одній пробі.

Об'єкт дослідження: комбінований вплив пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами; в натурному

гігієнічному експерименті – умови праці на етапі державних випробувань фунгіциду «Міравіс 200 SC, КС» та сумішевих фунгіцидів «Міравіс Ейс 275 SE, SE» і «Міравіс Нео 300 SE», динаміка та оцінка залишкових кількостей адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну в сільськогосподарській сировині, поведінка адепідину™ (підіфлуметофену) в об'єктах виробничого та навколишнього середовища.

Предмет дослідження: групи кумулятивної оцінки пестицидів зі спільним механізмом біологічної дії, токсичні властивості адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну та препаратів на їх основі, масові концентрації досліджуваних фунгіцидів у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, ґрунті, яблуках (яблучному соку), картоплі, зернових культурах, комплексний (інгаляційний та дермальний) та комбінований ризик, санітарно-гігієнічні підходи до зменшення ризику комбінованого впливу залишків пестицидів в харчових продуктах.

Методи дослідження: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний метод, методи системного, порівняльного та контент-аналізу, метод лабораторного та натурального гігієнічного експерименту, під час якого використані органолептичні, фізико-хімічні (хроматографічні), санітарно-гігієнічні методи, математичне моделювання, моделі оцінки ризику, статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів.

За результатами аналізу наукової інформації щодо механізмів дії та лімітуючих критеріїв впливу на організм д.р. пестицидів, які дозволені для застосування в Україні в сучасних системах захисту яблуневого саду, картоплі та зернових колосових культур, вперше проведена ідентифікація 85 д.р. за встановленими критеріями небезпеки, що відображають їх специфічний ефект і кумулятивний вплив на нервову систему (НС), щитоподібну залозу (ЩЗ) та печінку, визначена загальна комбінована експозиція і характеристика ризику розвитку несприятливого впливу від їх одночасного надходження з харчовими продуктами до організму дорослих та дітей віком від 2 до 6 років.

Вперше встановлені закономірності поведінки в об'єктах виробничого та навколишнього середовища і проведена токсиколого-гігієнічна оцінка нової діючої речовини адепідину™ (підіфлуметофену).

Вивчені умови праці та визначено рівні інгаляційної та дермальної експозиції, якій може підпадати оператор на різних етапах виробничого процесу при застосуванні фунгіциду «Міравіс 200 SC, КС» для захисту яблунь та картоплі та сумішевих препаратів «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» і «Міравіс Нео 300 SE» для захисту зернових колосових культур, оцінено ризик потенційного комплексного (інгаляційного та дермального) та комбінованого впливу адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну на працівників.

Вперше обґрунтовано та розроблено модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів з урахуванням гармонізованих з європейськими директивами підходів, які дозволяють прогнозувати потенційну небезпеку виникнення адитивних або синергетичних ефектів впливу пестицидів на здоров'я населення при споживанні харчових продуктів. Даний підхід до оцінки ризику пестицидів та їх залишків дозволяє враховувати критичні органи та системи, які в першу чергу зазнають негативного впливу, та сприяє диференційованому підходу до обґрунтування превентивних заходів несприятливої дії від одночасного надходження до організму кількох пестицидів. Модель сприятиме подальшому розвитку та впровадженню в Україні міжнародно узгоджених підходів до оцінки комбінованого ризику шляхом розробки інтегрованої стратегії дослідження, яка повинна базуватися на аналогічних принципах для всіх типів пестицидів та хімічних речовин.

З використанням розробленої моделі вперше визначено сумарну небезпеку та загальний запас експозиції від комбінованого впливу залишкових кількостей адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну в яблуках, яблучному соку, картоплі і зернових культурах на рівні МДР для різних вікових груп населення (дорослих та дітей віком від 2 до 6 років) з

використанням концепції індексу небезпеки (HI) та фактору відносного потенціалу (RPF).

Вперше проведена гігієнічна оцінка та аналіз ризику комбінованого впливу залишкових кількостей д.р. пестицидів, які були визначені за результатами моніторингових досліджень у зразках картоплі та яблук із застосуванням методології пробопідготовки QuEChERS та хромато-мас-спектрометричного аналізу.

Запропоновано диференційований підхід до обґрунтування превентивних заходів несприятливої дії д.р. пестицидів ЗМТ, здатних проявляти адитивний або синергетичний ефект при одночасному їх надходженні з харчовими продуктами, щодо усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення.

Практичне значення отриманих результатів.

За результатами токсиколого-гігієнічної оцінки фунгіцидів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» і «Міравіс Нео 300 SE» обґрунтовано наступні медико-санітарні нормативи нової діючої речовини адепідину™ (підіфлуметофену): ДДД, МДР в яблуках, яблучному соку, картоплі, зерні хлібних злаків, ГДК у воді водойм, ОБРВ в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі; в тому числі регламенти безпечного застосування препаратів (строки виходу на оброблені ділянки та строків очікування до збирання врожаю) в заявленій сфері застосування. Розроблені медико-санітарні нормативи та регламенти затверджені Наказом МОЗ України від 18.05.2021 р. №961 «Про затвердження Змін до Гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування пестицидів і агрохімікатів», зареєстровано в Міністерстві юстиції України від 03.06.2021 р. за № 745/36367 та Наказом МОЗ України від 29 березня 2022 року № 543 «Про затвердження Змін до Гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування пестицидів і агрохімікатів», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 07 квітня 2022 року за № 393/37729.

Для контролю медико-санітарних нормативів нами розроблені методичні

вказівки з визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) у повітрі (№ 1685-2020), воді водойм (№ 1686-2020), ґрунті (№ 1687-2020), яблуках та яблучному соку (№ 1710-2020), картоплі (№ 1689-2020), зерні хлібних злаків (№ 1688-2020) методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), затверджені Наказом Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України від 27 жовтня 2020 р. № 212.

Розроблена модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції, яка враховує потенційну небезпеку виникнення адитивних або синергетичних ефектів та розробку сучасних хіміко-аналітичних методів контролю їх множинних залишків при моніторингу харчових продуктів.

Обґрунтовані санітарно-гігієнічні підходи до зменшення ризику впливу залишків пестицидів при їх сумісному виявленні у харчових продуктах рослинного походження.

Розроблена модель може бути застосована в практиці роботи лабораторних центрів, науково-дослідних та інших установ МОЗ та НАМН України, контрольо-токсикологічних лабораторій інших органів виконавчої влади, на які покладено державний нагляд і державний контроль за додержанням законодавства про пестициди. Рекомендується до застосування на етапі передреєстраційних випробувань, постреєстраційних моніторингових досліджень комбінованих пестицидів та при вирішенні питання можливості реєстрації і розширення сфери їх застосування.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено у науково-дослідну діяльність ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», ДУ «Вінницький обласний Центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України», а також у навчальний матеріал програми кафедри гігієни та екології № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що

дозволить удосконалити контроль за станом об'єктів довкілля та якістю готової продукції і знизити негативний вплив на організм людини.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто виконано інформаційний пошук і аналіз даних літературних джерел з предмету наукового дослідження. Самостійно досліджено асортимент сумішевих пестицидів, які використовуються в Україні у системах хімічного захисту яблуневих насаджень, картоплі та зернових колосових культур. Здобувачем узагальнено та систематизовано дані наукової інформації щодо механізмів дії та специфічних ефектів несприятливого впливу на організм д.р. сумішевих препаратів, виявлено д.р. із ЗМТ, що дозволило згрупувати їх у групи кумулятивної оцінки. Автор самостійно здійснено оцінку та аналіз ризику розвитку специфічних ефектів від комбінованої експозиції кількома д.р. пестицидів при їх сумісному надходженні до організму людини з яблуками, картоплею, хлібопродуктами з використанням індексу небезпеки та фактору відносного потенціалу. Проведена порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка фунгіцидів «Міравіс 200 SC, KC», «Міравіс Ейс 275 SE, CE» та «Міравіс Нео 300 SE» і їх д.р. адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну.

Здобувач брав участь у проведенні серії лабораторних досліджень з медико-санітарного нормування адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення, розробці методів визначення д.р. в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині.

Здобувач брав безпосередню участь у проведенні натурного гігієнічного експерименту з вивчення умов праці досліджуваних фунгіцидів. Самостійно здійснено оцінку ризику комплексного (інгаляційного та дермального) та комбінованого впливу досліджуваних речовин на працівників. За участі автора обґрунтована ДДД нової речовини адепідинуTM (підіфлуметофену) для людини та медико-санітарні нормативи: ОБРВ у повітрі робочої зони та атмосферному повітрі, ГДК у воді водойм господарсько-питного призначення, МДР в яблуках та яблучному соку, картоплі, зерні хлібних злаків. Здобувач брав участь у визначенні залишкових кількостей досліджуваних речовин у

сільськогосподарській сировині та об'єктах довкілля, що були проведені на базі Інституту гігієни та екології НМУ імені О.О. Богомольця¹.

Статистична обробка, аналіз, узагальнення та інтерпретація отриманих результатів виконані здобувачем самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на міжнародному, державному та регіональному рівнях: Public Health Forum, Polskie Towarzystwo ZDROWIA Publicznego (Польща, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 2020, 2021, 2022, 2023), науково-практичній конференції «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (17 Марзеєвські читання) (Київ, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з яких 2 статті у фахових виданнях, затверджених МОН України, 2 статті у фахових виданнях за кордоном, 8 статей в інших наукових виданнях, 7 тез доповідей матеріалів наукових конференцій, з яких 1 тези у виданні за кордоном. За результатами досліджень отримано 1 інформаційний лист. Матеріали дисертації відображені у 7 методичних вказівках з аналітичного визначення пестицидів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 302 сторінках друкованого тексту, включає – 68 таблиць та 17 рисунків. Робота складається із вступу, 7 розділів (аналітичний огляд літератури; програма, методи, об'єкти та обсяги дослідження; 4 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження), висновків, списку використаної літератури та 5 додатків. У роботі використано 225 літературних джерел, з них кирилицею – 82, латиницею – 143.

¹Автор висловлює щире подяку групі хіміків-аналітиків на чолі з к.біол.н. Коршун О.М., а також іншим співробітникам Інституту гігієни та екології НМУ імені О.О. Богомольця за консультативну та практичну допомогу, надану при виконанні окремих фрагментів роботи.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ МЕТОДОЛОГІЇ ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ ПРИ ЇХ НАДХОДЖЕННІ ДО ОРГАНІЗМУ З ХАРЧОВИМИ ПРОДУКТАМИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Гігієнічні аспекти застосування комбінованих пестицидних препаратів у сучасних системах хімічного захисту рослин

На сьогоднішній день у світовій практиці сільськогосподарського виробництва налічується кілька сотень д.р. пестицидів, які входять до складу більш як 5000 запатентованих препаративних форм. Тільки в Україні їх кількість перевищує 2 тисячі препаратів, які, відповідно до міжнародних та національних стандартів, пройшли ретельні дослідження щодо оцінки їх безпечності для навколишнього середовища, професійних контингентів та населення [39, 40].

У СХЗ рослин протягом вегетаційного періоду використовується велика кількість пестицидів різного призначення. Деякі застосовуються одноразово, інші – з періодичною повторюваністю в залежності від часу появи цільових шкідливих організмів. За таких обставин можуть мати місце поєднання впливу хімічних та фізичних факторів середовища, у тому числі, комплексний та/або комбінований вплив одночасної або послідовної дії на організм двох або більше хімічних сполук [41-46].

В останні роки з метою запобігання розвитку механізмів резистентності та для підвищення біологічної ефективності пестицидів особливої актуальності набуває тенденція до зростання кількості складних сумішей пестицидних формуляцій із вмістом двох та більше д.р., які відносяться до одного або різних класів хімічних сполук.

Порівнявши темпи зростання кількості комбінованих пестицидів по роках, відзначимо, що у 2002 році їх налічувалось лише 2, у 2006 році – 36, у 2021 та 2022 роках їх кількість вже становила 91 та 87, відповідно (рис. 1.1) [47-50].

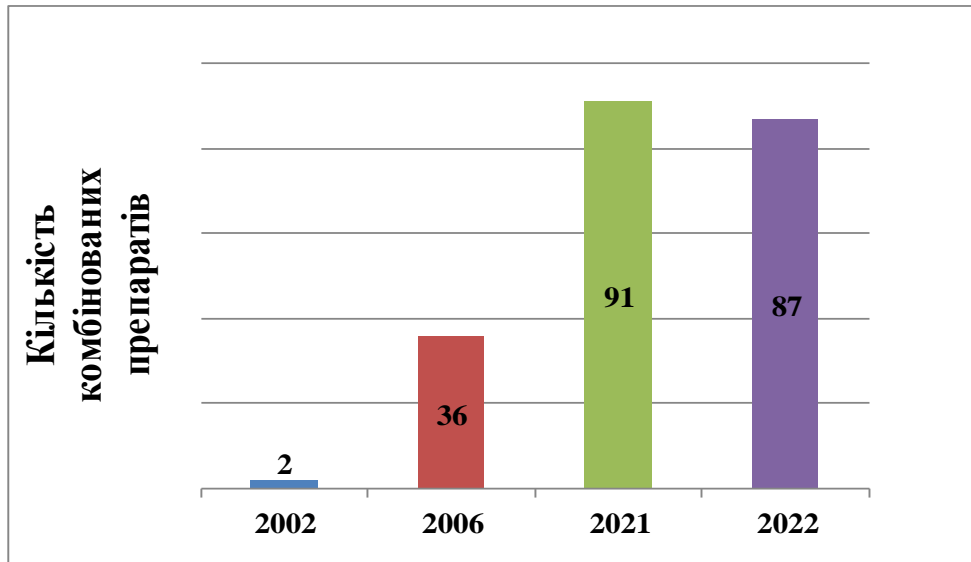


Рис. 1.1 – Динаміка зростання сумішей пестицидних формуляцій у загальному асортименті зареєстрованих в Україні пестицидів

Із зареєстрованих у 2022 році комбінованих препаратів, 82% – це двокомпонентні препарати, 14% – трикомпонентні та 4% містять у своєму складі чотири д.р. (рис. 1.2) [50].

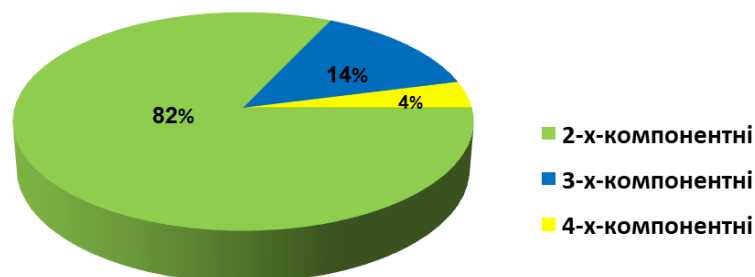


Рис. 1.2 – Розподіл зареєстрованих у 2022 році сумішевих пестицидних препаратів за кількістю діючих речовин

До складу комбінованих препаратів найчастіше входять д.р., які відносяться до хімічних класів триазолів (Т), стробілуринів (Стр), синтетичних піретроїдів (СП), неонікотиноїдів (Н), фосфорорганічних сполук (ФОС).

При дослідженні пестицидів використовують експериментальні, натурні (польові) методи, математичне моделювання, які дозволяють визначити фактичне забруднення різних середовищ (повітря, ґрунт, вода, рослини), характер міграції пестициду в екологічних ланцюгах, прогноз стійкості та трансформації. Отримані дані враховуються при обґрунтуванні медико-санітарних нормативів у воді, повітрі, ґрунті, харчових продуктах. Розроблені медико-санітарні нормативи підпорядковуються ДДД, яка обґрунтовується шляхом експертної оцінки усієї сукупності токсикологічних даних, отриманих на лабораторних тваринах, з використанням коефіцієнту невизначеності міжвидових та внутрішньовидових розбіжностей, що забезпечує надійну безпеку для здоров'я людини, включаючи чутливі верстви населення [19].

Можливість несприятливого впливу від одночасної комбінованої експозиції речовинами з різним механізмом дії на рівні доз, нижчих за їх ДДД, достатньо низька.

Для речовин з подібним механізмом дії ефект від їх сумісного впливу може підсилюватися внаслідок додавання дози (адитивна дія), навіть на рівнях, нижчих за ДДД. За таких обставин сумарна доза суміші хімічних речовин може бути більш токсичною, ніж одноразовий вплив високої дози окремо взятої речовини. Прикладом такої взаємодії є речовини з генотоксичним та онкогенним потенціалом, ендокринні дизраптори [51, 52]. Так, комбінації поліхлорованих біфенілів і діоксинів, які чинять ендокринні руйнівні ефекти на ЩЗ, у поєднанні з важкими металами можуть також порушувати синтез гему [53]. Подібні аспекти можливі для інших потенційно шкідливих хімічних речовин у складі сумішевих композицій (косметичні та миючі засоби, біоциди тощо) [54-58].

В науковій роботі [59] розглянуті питання потенційного впливу пестицидів на здоров'я людини, які порушують роботу ендокринної системи. Аналіз робіт з вивчення токсичної дії 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти (2,4-Д), яка широко використовується як гербіцид, свідчить про її широкий поліморфізм ефектів – від гострих смертельних отруєнь до формування нейроендокринних порушень з проліферацією андроген-чутливих клітин [60-62].

Особлива увага науковців зосереджена на можливих ефектах ендокринних порушень при сумісному надходженні д.р. пестицидів до організму [63]. У дослідженнях *in vitro* було показано, що вплив суміші трьох пестицидів (дельтаметрин, метіокарб і прохлораз) підсилює ефект пригнічення активації андрогенних рецепторів у порівнянні з їх ізольованою дією [64]. Також у дослідженнях *in vivo* на щурах встановлено, що додаткова присутність симазину та трибенурон-метилу впливала на масу надниркової залози та експресію генів, асоційованих з андрогенними рецепторами.

Основні методичні підходи до оцінки ризику комбінованої експозиції кількома речовинами через один або кілька шляхів впливу розроблені ВООЗ і Міжнародною програмою з хімічної безпеки (МПХБ), висвітлені в міжнародних та європейських директивах і узагальнені в науковому звіті МПХБ [65-68].

В останні роки з метою гігієнічної оцінки широко використовуються різні експозиційні моделі, які дозволяють оцінити ризик комплексного (інгаляційного та дермального) впливу д.р. пестицидів [69, 70]. Проте, при цьому не враховується характер одночасної взаємодії суміші д.р. пестицидів з можливими проявами синергетичних ефектів. Адже, якщо вплив окремої д.р. може бути допустимим, то комбінований вплив кількох д.р., які впливають на одну систему (орган), може призводити до порушень у цій системі або органі.

Розробкою проблеми комбінованого впливу у фармакології та токсикології займалися наукові школи Н.П. Кравкова, М.В. Лазарева, М.В. Правдина. Результатами таких досліджень було започатковано

багаторічний досвід вирішення задач профілактичної токсикології (Ю.С. Каган, Є.І. Спину, М.Г. Проданчук та ін.) [9, 71]. Проте, і на сьогодні, оцінка комбінованої дії залишається найбільш складною з позиції теорії та практики.

Одним із головних завдань є визначення взаємодії хімічних речовин у суміші, і як результат цієї взаємодії – збільшення або зниження загального ефекту порівняно з очікуваним ефектом від кожної окремо взятої речовини. Описи цих основних понять були використані в токсикологічній оцінці хімічних сумішей та викладені в перших наукових публікаціях по даній проблемі (Loewe & Muischnek, 1926; Bliss, 1939; Placket & Hewlett, 1952) [54]. Терміни «проста подібна дія» і «проста різнорідна дія» описують ситуації, коли взаємодії речовин у суміші не відбувається, а результатом комбінованої дії є адитивність (додавання дози). Терміни «складна подібна дія» і «складна різнорідна дія» вживаються за умови, коли результатом взаємодії речовин є ефект, відмінний від додавання (синергізм або антагонізм).

Зазвичай, для врахування комбінованого впливу пестицидів використовують метод Фінні (1952) з оцінкою показників токсикометрії комбінованих препаратів та їх д.р. за критеріями «смертельний ефект» [9]. Даний метод дозволяє визначити характер і тип комбінованої дії (сумація, антагонізм, потенціювання) від одночасного впливу на організм двох або більше речовин, для яких відомі LD_{50} та відсотковий вміст речовини, що входить до складу LD_{50} комбінованого препарату. При сумі відсотків рівній 100 має місце сумація, сума відсотків менше 100 вказує на ефект потенціювання, більше 100 – на антагонізм.

На рівні смертельних доз та концентрацій можливі прояви всіх типів комбінованої дії (сумація, потенціювання, антагонізм), що має під собою певне теоретичне підґрунтя, оскільки один з інгредієнтів суміші може впливати на ферменти, які метаболізують інший інгредієнт суміші. Так, відомі випадки потенціювання дії препаративних форм пестицидів, які містять ФОС та СП, шляхом токсикокінетичної їх взаємодії з органічними розчинниками, як

компонентами суміші, а також за рахунок збільшення періоду детоксикації СП деякими ФОС [9, 72].

Слід відмітити особливість сучасних д.р. пестицидів, яка полягає у їх високій біологічній ефективності проти цільових об'єктів на рівні низьких доз та помірній токсичності при одноразовому впливі на організм лабораторних тварин. Високоактивні д.р. можуть нести потенційну небезпеку віддалених ефектів дії на рівні доз, значно нижчих за ЛД₅₀. Оцінити характер та тип комбінованої дії таких речовин на рівні порогових та недіючих доз щодо прогнозу їх хронічних та віддалених ефектів досить складно [45].

Такі взаємодії обумовлені як токсикокінетичними, так і токсикодинамічними механізмами, і їх важко передбачити. Для прогнозування потенційних взаємодій на рівні порогових значень специфічних ефектів та визначення внутрішньої дози суміші д.р. можуть бути корисними токсикокінетичні моделі [73, 74]. Проте для побудови таких моделей потрібний великий масив токсикологічних даних. Тому оцінку експозиції комбінованих пестицидів потрібно проводити в кожному окремому випадку з метою визначення різних фізіологічних та біохімічних показників, які відображають дію д.р. та можливості їх комбінованих ефектів [54].

1.2 Множинні залишки діючих речовин пестицидів у харчових продуктах як соціально-гігієнічна проблема

Якість та безпечність сільськогосподарської продукції, вирощеної із застосуванням пестицидів, є актуальною проблемою профілактичної медицини. Множинні залишки д.р. пестицидів у харчових продуктах викликають велике занепокоєння як у громадськості, так і у контролюючих органів. Основне занепокоєння полягає в тому, чи можуть деякі д.р. посилити дію інших речовин таким чином, щоб справляти адитивний чи синергетичний ефекти.

Основним нормативом, який мінімізує шкідливий вплив пестицидів на організм людини при вживанні харчових продуктів, є МДР. За офіційним визначенням МДР – це максимально допустимий вміст у харчових продуктах

певної речовини, включаючи пестициди, ветеринарні препарати, кормові добавки, залишки допоміжного матеріалу для переробки та іншу хімічну чи біологічну речовину, яка свідомо застосовується та/або вимагається технологією вирощування, зберігання, транспортування, виробництва харчових продуктів і їх залишки, включаючи похідні такої речовини, такі як продукти конверсії, обміну речовин, реакції, що мають токсикологічне значення і є небезпечними для організму людини у разі перевищення їх максимально допустимого вмісту в харчових продуктах, що споживаються людьми [75].

Встановлення МДР проводиться відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з урахуванням основних принципів, викладених у вітчизняних та міжнародних документах, які базуються на тому, що можливе надходження д.р. до організму людини з харчовими продуктами, водою та атмосферним повітрям не повинно перевищувати ДДД [19].

МДР д.р. встановлюється окремо для кожного харчового продукту. Дані для обґрунтування МДР отримують за результатами проведення польових випробувань пестициду з використанням максимальної норми витрати та кратності обробок, необхідних для ефективного і надійного контролю шкідників.

Можливе надходження д.р. з харчовим продуктом розраховують, виходячи із рівня її залишкових кількостей у конкретному продукті, з урахуванням питомої ваги продукту у харчовому раціоні, який визначається фізіологічними нормами споживання людиною харчових продуктів, або встановлюється при спеціальному вивченні питання.

Розрахунок сумарної кількості д.р., яка надходить до організму людини, повинен враховувати максимально можливі рівні забруднення всіх продуктів, які підлягають обробці досліджуваним пестицидом. Вирахуване добове споживання складає частку від ДДД, яка припадає на харчовий раціон.

Відповідно до статті 32 Регламенту (ЄС) № 396/2005 експертами EFSA щорічно надається звіт з аналізу рівнів залишків д.р. пестицидів у харчових

продуктах, які надходять на європейський ринок, та проводиться їх оцінка на відповідність встановленим МДР [20]. Інформація про результати моніторингу та оцінювання ризику від комбінованого впливу множинних залишків д.р., виявлених у харчових продуктах, розміщується у вільному доступі.

Множинні залишки д.р. в одній пробі харчового продукту можуть бути результатом застосування пестицидів різного функціонального призначення (гербіцидів, фунгіцидів або інсектицидів проти різних шкідників або хвороб) або різних д.р., уникаючи розвитку резистентності до шкідників чи хвороб, та/або поглинання стійких залишків із ґрунту за попередні сезони обробок. Також залишки можуть виникати внаслідок змішування різних партій одного продукту, включаючи забруднення під час транспортування, зберігання та переробки.

Згідно з чинним законодавством ЄС, наявність кількох залишків у зразку не вважається порушенням законодавства про МДР, якщо окремі залишки не перевищують індивідуальні МДР.

Так, у звіті EFSA за 2015 рік приводяться результати аналізу проб 12 харчових продуктів рослинного та тваринного походження [27]. Множинні залишки д.р. були виявлені у 28 % зразків (23652 проби). У 42,8% зразків вміст залишків знаходився в межах встановлених МДР. У необроблених продуктах частота множинних залишків була вищою (30,8%) порівняно з переробленими продуктами (10,7% проаналізованих зразків містили більше, ніж 1 д.р. у концентраціях, що перевищують межу кількісного визначення (МКВ) методу. Високий відсоток множинних залишків знайдений в полуниці (63%), персиках (53%), салаті (36%), ячменю (28%), помідорах (27%), вині (23%), житі (16%), цибулі (14%), капусті (4,8%). Із 1610 зразків яблук мультизалишки були знайдені у 739 зразках (46%): 15% містили 2 залишки, 12% – 3 залишки, 8% – 4, 5% – 5, 3% – 6. Загалом, у яблуках було визначено 55 д.р. пестицидів, серед яких найчастіше виявлялися каптан, фолпет (27,9% зразків), дитіанон (23%), дитіокарбамати (17,7%).

Також було проаналізовано 1546 зразків харчових продуктів, призначених для дітей. 20 проб (1%) містили множинні залишки. Найчастіше у пробах дитячого харчування виявляли мідь, фосетил алюмінію та біоциди (дидецидиметиламоній хлорид та бензалконій хлорид).

В рамках виконання програми європейського моніторингу та національних програм, реалізованих Ісландією та Норвегією, у 2018 році було проаналізовано 91015 зразків 12 харчових продуктів рослинного та тваринного походження [76]. Результати аналізу показали, що у 26461 (29,1%) зразках проб були виявлені множинні залишки д.р. пестицидів. Зокрема, в окремій пробі ягід годжі, що надходили з Китаю, визначено до 29 різних д.р., що, ймовірно, було пов'язано із змішуванням різних партій.

Частота множинних залишків була вищою у зразках необроблених продуктів у порівнянні з продуктами, що зазнавали технологічної переробки (31,2% та 12,4%, відповідно). Найвища частота множинних залишків у необроблених продуктах (понад 65%) була виявлена в смородині (чорна, червона та біла) (75,6% від загальної кількості неперероблених зразків), перцю чилі (70,2%), лимонах (68,1%), столовому винограді (68,1%), полуниці (67,7%), грейпфрутах (67,4%), руколі (65,8%) та черешні (65,1%).

Експертами EFSA було проведено оцінку ризику потенційного негативного впливу множинних залишків у харчових продуктах при їх короткостроковому (протягом 24 годин) та довгостроковому (протягом життя) надходженні до організму людини. В оцінці ризику використані методичні підходи ФАО [77].

При оцінці короткострокового впливу було визначено 33 д.р. пестицидів, рівні яких у харчових продуктах перевищували їх гострі референтні дози (acute reference dose, ARfD). Серед цих пестицидів: ацетаміприд, карбендазим, хлорпірифос, дельтаметрин, дитіокарбамати (манеб, пропінеб, тирам), піриміфос-метил та ін. Перевищення рівня ARfD спостерігалось у 327 зразках із 22 752 зразків (1,4%) та розподілялось наступним чином: грейпфрут (196 зразків), солодкий перець (78 зразків), столовий виноград (26 зразків), брокколи

(9 зразків), баклажани (7 зразків), дині (7 проб), пшениця (4 проби). У 136 із цих випадків були вжиті юридичні дії щодо обмеження переміщення цих продуктів на ринку ЄС.

При визначенні довгострокового впливу встановлено, що основний внесок у загальну хронічну експозицію привносять пестициди із класу дитіокарбаматів при їх надходженні до організму людини з яблуками (35%), грушами (15,7%) та картоплею (12,4%).

За результатами проведеного моніторингу та оцінювання експозиції встановлено низький рівень короткострокового (гострого) ризику та малоімовірний ризик довгострокового (хронічного впливу) на здоров'я споживачів [76].

Експертами EFSA нещодавно був проведений ретроспективний аналіз моніторингу харчових продуктів на вміст у них залишків пестицидів, згрупованих за їх хронічним впливом на ЩЗ та гострим впливом на НС [78-80]. Оцінку проводили на основі результатів офіційного моніторингу пестицидів за 2016, 2017 та 2018 роки з використанням програмного забезпечення для оцінки ризиків Monte Carlo Risk Assessment (MCRA). За результатами дослідження зроблено висновок, що експозиція залишками д.р. пестицидів у харчових продуктах суттєво не змінилася з часом. Було рекомендовано у щорічних звітах EFSA використовувати ймовірнісне моделювання MCRA, що дозволить ідентифікувати д.р., які викликають занепокоєння, та ініціювати спеціальну кумулятивну оцінку ризику множинних залишків у харчових продуктах, коли очікується сукупний вплив речовин.

Актуальність впливу множинних залишків пестицидів у харчових продуктах висвітлюється в наукових роботах різних авторів [81-85]. Узагальнений висновок від цих досліджень полягає в тому, що сумісне надходження речовин, які характеризуються однаковим типом біологічної дії, наприклад, ФОС та карбамати (К), може завдати шкоди здоров'ю споживачів, включаючи чутливі верстви населення, через потенційну небезпеку виникнення адитивних або синергетичних ефектів.

1.3 Регуляторні механізми та сучасні методичні підходи до оцінювання аліментарного кумулятивного впливу на здоров'я людини залишків діючих речовин пестицидів у харчових продуктах

Самою всеосяжною реформою законодавства про безпеку харчових продуктів та пестицидів став прийнятий в Конгресі США у 1996 році Закон про захист якості харчових продуктів, який по відношенню до залишків пестицидів вимагає від Агентства з захисту довкілля США (US EPA) враховувати сукупний ризик (вплив пестициду з декількох джерел) і сукупний вплив кількох пестицидів із ЗМТ. За кілька десятиліть були опубліковані узагальнюючі консультативні звіти та керівництва щодо специфічних технічних аспектів та якості даних з оцінки впливу хімічних сумішей [65-68, 86, 87]. Ці звіти є переконливим доказом наявності комбінованих ефектів хімічних сумішей та принципу адитивності доз речовин, які характеризуються ЗМТ, і традиційний підхід до оцінки ризику їх впливу на здоров'я може бути занадто спрощеним.

У документі Європейського регіонального бюро ВООЗ з оцінки ризику комбінованого впливу хімічних речовин зазначено, що потенційний вплив одночасної наявності та сумісної дії кількох хімічних речовин повинен завжди враховуватися при постановці завдань для будь-якої оцінки ризику [88].

Оскільки не існувало узгодженої на міжнародному рівні методології оцінки ризиків від одночасного впливу більше, ніж одного пестициду, EFSA розпочала у 2006 році роботу з оцінки кумулятивного ризику, пов'язаного з пестицидами, організувавши колоквіум на тему «Оцінка кумулятивного ризику для здоров'я людини: шлях вперед» [67].

У контексті даного питання кумулятивна дія розглядається як сукупний вплив кількох речовин із загальним механізмом виникнення дії через певний шлях впливу (наприклад, аліментарний). Не відноситься до фармакологічної кумуляції [67].

Кумулятивний ризик – це імовірність будь-якого визначеного шкідливого ефекту, що виникає через загальний токсичний ефект, пов'язаний із

одночасним впливом усіма відповідними шляхами та маршрутами впливу групи хімічних речовин, які мають спільний механізм/спосіб дії.

Подальші дослідження в даному напрямку були спрямовані на оцінювання придатності існуючих методологій та, за необхідності, визначення нових підходів до оцінки кумулятивних та комбінованих, зокрема, синергетичних ризиків для здоров'я людини від використання пестицидів з метою встановлення МДР для цих пестицидів в рамках Регламенту (ЄС) 396/2005 [89].

У Керівництві з оцінки сукупного ризику пестицидів [89] надаються вказівки щодо визначення потенційних ризиків для людини від одночасного впливу кількох речовин.

Механізм дії (МД) – це послідовність окремих біохімічних і фізіологічних ключових подій, що призводять до спостережуваного ефекту, які можна підтвердити надійними експериментальними дослідженнями та емпіричними даними [88, 89]. МД передбачає більш детальне розуміння та опис етапів на молекулярному рівні [86].

Спосіб дії (СД) – опис основних кроків, які призводять до несприятливих наслідків для здоров'я після взаємодії сполуки з біологічними мішенями.

Загальний механізм токсичності (ЗМТ) – токсичний ефект, який спричиняють два або більше пестицидів через однакову послідовність основних (ключових) подій.

Визначені три основні принципи ЗМТ: 1) речовини викликають той самий критичний ефект; 2) діють на ту саму молекулярну мішень; 3) діють за тим самим біохімічним механізмом [67].

Враховуючи наукові напрацювання US EPA та Міжнародного інституту наук про життя (ILSI) щодо питань ЗМТ, було запропоновано використання поетапного підходу до визначення груп кумулятивної оцінки (cumulative assessment group, CAG) пестицидів зі спільним способом/механізмом дії. У такий спосіб були створені групи ФОС, хлорацетанілідів, К, СП [67, 84, 89, 90-93].

На сьогодні все ще не існує чітко визначеного методу оцінки ризику, який би враховував усі взаємодії багатоконпонентних сумішей. Данським ветеринарним та харчовим управлінням [54] була запропонована та адаптована покрокова блок-схема підходу до оцінки ризику для сумішей д.р. пестицидів у харчових продуктах (рис. 1.3).

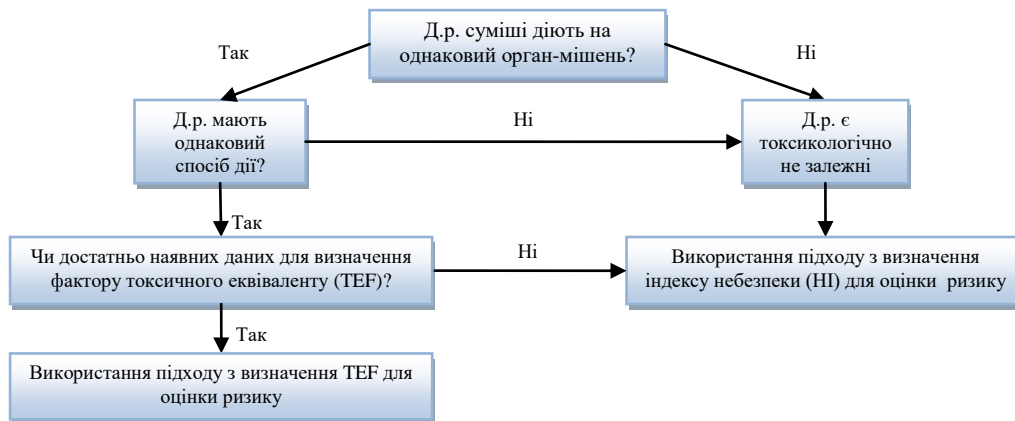


Рис. 1.3 – Блок-схема підходу до оцінки ризику для сумішей пестицидів у харчових продуктах

Для токсикологічно незалежних д.р., а також для д.р. з подібними ефектами, коли знання про СД недостатні або недоступні, найчастіше використовують метод індексу небезпеки (HI), який є сумою коефіцієнтів небезпеки (HQ) кожної д.р. та характеризує ризик розвитку потенційного несприятливого впливу від комбінованої експозиції кількома д.р. при їх одночасному сумісному надходженні до організму людини з харчовими продуктами.

Даний спосіб є прозорим, зрозумілим і він безпосередньо стосується ДДД, МДР, які є мірою прийнятного ризику. Його використовують для комбінацій речовин, які діють на один орган-мішень, але мають різні механізми дії. За результатами наукових досліджень найбільш імовірним комбінованим впливом компонентів суміші на один і той же орган є сумація (адитивність) або синергізм (коли ефект суміші більший за суму індивідуальних ефектів) [94].

Адитивний ефект – це наслідки, які виникають після впливу двох або більше хімічних речовин, які діють спільно, але не взаємодіють. Загальний

ефект є простою сумою ефектів одночасного впливу кожної речовини за однакових умов.

Синергетичний ефект – це наслідки взаємодії двох або більше д.р. пестицидів, при якій комбінований біологічний ефект від цих речовин є більшим, ніж очікувалося на основі простого підсумовування токсичності кожної окремої речовини.

Як правило, залишкові кількості д.р. пестицидів в харчових продуктах виявляються на рівнях, значно нижчих, ніж МДР, і тому не очікується, що вони проявлять більше, ніж адитивний ефект.

Такий підхід не враховує можливої різниці в механізмах специфічної дії окремих пестицидів і може перебільшувати небезпеку для здоров'я, однак має більшу перевагу у порівнянні з роздільною оцінкою кожної із д.р. пестицидів, залишки якої присутні в харчовому продукті.

Існує концепція фактору токсичного еквіваленту (toxic equivalent factor, TEF), яка заснована на припущенні, що структурно пов'язані хімічні речовини проявляють свою токсичну дію за схожим механізмом дії (проста подібна дія), але відрізняються за потужністю токсичної дії. У такий спосіб проводиться оцінка ризику сумішей поліхлорованих дибензо-*p*-діоксинів (ПХДД), дибензофуранів (ПХДФ) та діоксиноподібних біфенілів (ПХБ). Нещодавно ВООЗ провела повторну оцінку впливу діоксинів і діоксиноподібних сполук для людей і ссавців [94]. Дана концепція була обрана у Великобританії Директоратом з безпеки пестицидів для оцінки ризику комбінованого впливу інгібіторів АСhЕ [54] та підтримується вітчизняними вченими з метою удосконалення нормування пестицидів (МДР, ДДД), які характеризуються однаковим механізмом дії [22].

У випадках, де вагомість доказів вказує на те, що сполуки мають ЗМТ, використовують концепцію фактору відносного потенціалу (relative potency factor, RPF). Для цього одна д.р. із САГ споріднених вибирається як індексна сполука (ІС) з певним RPF, а RPF інших речовин розраховуються відносно ІС. Порівнювати можна рівні NOAEL за специфічним ефектом. Оцінений в такий

спосіб сумарний ризик впливу виражає загальну небезпеку відповідно до еквівалентного впливу ІС, і тому його можна порівняти з ДДД даної ІС.

RPF те саме, що TEF, але може використовуватися в більш широкому контексті. Зокрема, даний метод використовується в US EPA для оцінки ризику комбінованого впливу від застосування ФОС (інгібітори АСhЕ) [92].

Незважаючи на досягнутий прогрес у розробці методології оцінювання комбінованого ризику пестицидів, між країнами ЄС та країнами, що не є членами ЄС, а також декількома регуляторними секторами на законодавчому рівні є значні розбіжності у підходах до оцінки ризику комбінованого впливу хімічних речовин [95].

У зв'язку з цим розробка гармонізованих методологій для оцінки ризику комбінованого впливу кількох хімічних речовин визначена EFSA як ключовий пріоритет [96].

Це є також однією з ключових ініціатив Стратегії ЄС щодо хімічних речовин, ухваленої 14 жовтня 2020 року Європейською Комісією (ЄК) для досягнення нетоксичного середовища у рамках Європейського зеленого курсу [97].

У нормативно-правовій базі щодо пестицидів відбувається зміщення від оцінки окремих д.р. до оцінки складних сумішей і множинних залишків д.р. у харчових продуктах [20, 98]. У березні 2019 року Науковий комітет EFSA опублікував керівництво щодо гармонізованих методологій такої оцінки [99].

Для покращення знання як про токсичність суміші, так і про методики оцінки кумулятивного впливу кількох компонентів, за фінансової підтримки ЄК проводяться великі дослідницькі проекти, наприклад, EuroMix [100].

Зокрема, метою проекту EuroMix «Горизонт 2020» є сприяння подальшому розвитку узгоджених на міжнародному рівні підходів до оцінки комбінованого ризику шляхом розробки інтегрованої стратегії тестування, яка повинна базуватися на аналогічних принципах для всіх типів хімічних речовин.

1.4 Створення груп діючих речовин пестицидів за загальним механізмом токсичності як основа методології оцінки ризику їх комбінованої дії

Загальні принципи групування д.р. пестицидів у САГ описані в офіційних документах EFSA [99, 101, 102]. Науковими критеріями для групування речовин є подібність їх токсикологічних властивостей.

Подібність токсикологічної дії являє собою сукупність інформації від високого рівня деталізації молекулярної основи токсичного ефекту, наприклад, модифікація ДНК/РНК, взаємодія фермент-субстрат, окислювальний стрес (МД) до знань ключових клітинних та біохімічних подій, підтверджених надійними експериментальними спостереженнями і механістичними даними (СД) та низького рівня знань про загальні токсикологічні ефекти на рівні органів-мішеней (токсикологічна подібність).

Групування на основі критеріїв небезпеки передбачає використання підходу вагомості доказів для збору, оцінювання та інтегрування доступних даних про токсичність: СД, шлях несприятливих результатів (ШНР), феноменологічні ефекти, токсичність для цільового органу / системи [103, 104].

Інформація про спільний СД була використана для ФОС (метамідофос, ацефат, бенсулід, дисульфотон, малатіон, тетрахлорвінфос, трихлорфон), згрупованих на основі необоротного пригнічення АСhЕ в НС [92].

Іншим прикладом є групування ПХДД, ПХДФ та ПХБ за спільним СД – зв'язуванням та активацією арилгідрокарбонового рецептора (AhR), який регулює метаболізм ксенобіотиків [105].

Токсикологічні процеси, які призводять до несприятливого результату, включають серію ключових подій перетворення зовнішньої (експозиційної) дози у внутрішню (біологічно ефективну) дозу, яка взаємодіє з молекулярними мішенями (молекулярна початкова подія). Потім окремі ключові події, визначені з фізіологічної та біохімічної точки зору як біологічно значимі на молекулярному, клітинному, функціональному чи морфологічному рівнях,

включаються в шлях токсичності та СД і в кінцевому підсумку призводять до несприятливого результату (рис. 1.4).

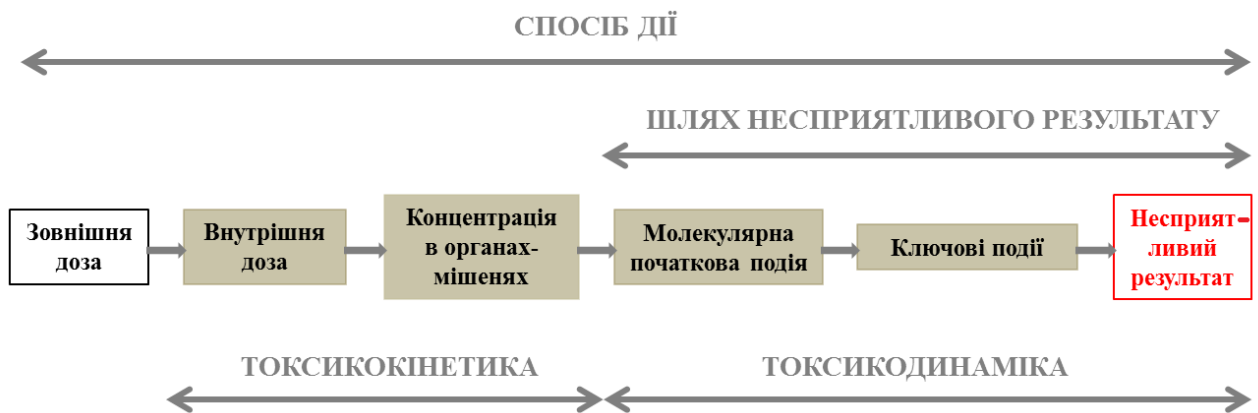


Рис. 1.4 – Концептуальне уявлення способу дії та несприятливих результатів у зв'язку «доза-ефект»

Основна відмінність СД від ШНР полягає в тому, що СД включає як токсикокінетику (процес поглинання, розподілу, метаболізму та виведення), так і токсикодинаміку (процес взаємодії д.р. із цільовими ділянками в організмі, а також біохімічні та фізіологічні наслідки, що призводять до несприятливих ефектів), тоді як ШНР охоплює лише токсикодинаміку.

В аналізі СД токсикокінетика може становити ключову подію, таку, наприклад, як метаболічна біоактивація д.р. у токсичний метаболіт [102].

У нещодавно опублікованому дослідженні [106] показано спосіб групування пестицидів (імазаліл, тіаклоприд, клотіанідин), індукуючих стеатоз печінки в клітинах гепатокарциноми людини НераRG (in vitro) за спільним ШНР, що включав активацію ядерних рецепторів, експресію генів, білків та накопичення тригліцеридів. Ефекти суміші узгоджувалися з припущенням адитивності дози для всіх перевірених комбінацій і кінцевих точок.

Хімічні речовини з недостатньою токсикологічною інформацією in vivo можуть бути включені до групи оцінювання за подібними фізико-хімічними властивостями та хімічною структурою [99]. Для прогнозування ефекту та

групування речовин в одну групу можуть бути використані доступні моделі *in silico* [107-109]. Утім, важливо оцінити сферу застосування кожної моделі для прогнозування токсикологічних властивостей за методом вагомості доказів.

На рисунку 1.5 приводиться ієрархічна структура для визначення СД та ШНР, а також зменшення невизначеності в процесі групування.

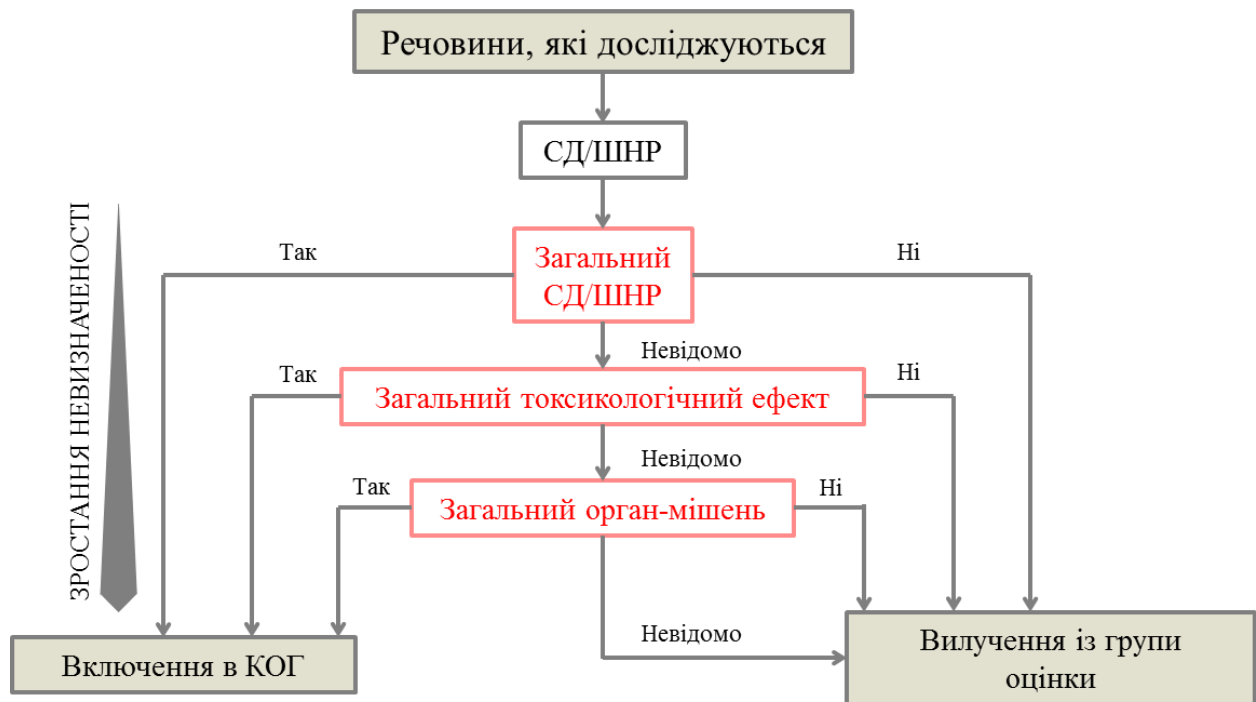


Рис. 1.5 – Ієрархічний процес згори донизу для групування хімічних речовин у групи кумулятивної оцінки (CAG) на основі критеріїв небезпеки

Запропонований багаторівневий підхід до оцінки кумулятивних ефектів пестицидів був протестований на пестицидах хімічного класу триазолів (Т), поділених на дві групи CAG. Група із 7 Т (бітертанол, ципроконазол, диніконазол, епоксиконазол, флузілазол, пропіконазол, триадимефон), які викликають черепно-лицьові вади розвитку, була використана для оцінювання гострого аліментарного впливу. Група із 11 Т містила ті самі д.р., що і в першій групі, з додаванням 4 Т, для яких були наявні дані моніторингу залишків (дифеноконазол, міклобутаніл, тебуконазол та триадіменол). Ця група

пестицидів, які характеризуються властивістю проявляти гепатотоксичність, була використана для оцінки хронічного аліментарного впливу [110].

За результатами проведених досліджень зроблено висновок про можливість використання чотирьох рівнів САГ, які відображають знання про спосіб/механізм дії та лежать в основі токсикологічної оцінки: 1) загальний токсикологічний ефект на орган/тканину-мішень; 2) специфічний феноменологічний ефект; 3) основний СД; 4) конкретний МД.

З метою створення підґрунтя для проведення кумулятивних оцінок ризику при затвердженні МДР на регуляторній основі, Національний інститут харчових продуктів Данського технічного університету в рамках виконання гранту «Визначення груп кумулятивної оцінки пестицидів» провів аналіз даних по 344 д.р. пестицидів, включених на період до 2009 року у Додаток І Регламенту ЄС №1107/2009 (речовини, дозволені до використання в засобах захисту рослин), з метою створення відповідних САГ як відправних точок для усіх кумулятивних оцінок ризиків [21, 111].

Із цих речовин були відібрані 224 д.р., для яких існувала доступна інформація про хімічну ідентифікацію, механізм дії та токсикологічні ефекти. Були надані рекомендації щодо переліку органів/тканин-мішеней, які мають бути розглянуті для групування пестицидів та використання при оцінці кумулятивного ризику. Цей перелік включав 16 органів/тканин: наднирники, кістковий мозок, кістки/скелет, серцево-судинна система, очі, жовчний міхур, гематологічна система, нирки, печінка, м'язи, нервова система, парашитоподібна залоза, токсичність для репродуктивної системи та розвитку, селезінка, щитоподібна залоза, сечовий міхур [111].

Усі 224 д.р., які характеризувалися токсикологічними ефектами, спрямованими на вищезазначені органи/тканини, були віднесені до рівня САГ 1 (даний рівень не використовується для оцінки кумулятивного ризику).

Рівень САГ 2 включає д.р., які проявляють специфічний феноменологічний ефект на даний орган/тканину. На цьому рівні можуть бути кілька підрівнів, які відповідають за різні специфічні ефекти. Наприклад, д.р.,

які чинять вплив на ЩЗ, були розділені на шість окремих САГ: зміна сироваткового трийодтирону (Т3) та тироксину (Т4), підвищення тиреотропного гормону (ТТГ), гіперплазія фолікулярних клітин, пухлини фолікулярних та парафолікулярних клітин і парафолікулярна гіперплазія, клітинні новоутворення. Речовини, які проявляють токсичність на репродуктивну функцію та розвиток, були віднесені до восьми САГ.

Рівень САГ 2 встановлюється без яких-небудь знань про СД, а значить, не відповідає критеріям групи кумулятивного механізму. Тим не менш, даний рівень може бути використаний для оцінки сукупного ризику з використанням RPF.

Рівень САГ 3 заснований на знаннях СД для кількох конкретних ефектів (повідомлених на рівні САГ 2), в основному, для д.р., які впливають на печінку та ендокринну систему (репродуктивні органи, ЩЗ).

Рівень САГ 4 передбачає доступність інформації про МД для спостережуваних токсикологічних ефектів, насамперед, для речовин, які впливають на ендокринну систему.

Таким чином, рівні САГ 3 та САГ 4 забезпечують основу для виконання обґрунтованої кумулятивної оцінки ризиків, яка включає аналіз, характеристику та можливу кількісну оцінку усіх ризиків комбінованого впливу багатьох чинників для здоров'я людини.

За результатами пілотної програми EFSA та Групи експертів із засобів захисту рослин та їх залишків, розпочатої у 2014 році щодо оцінки кумулятивної дії множинних залишків д.р. пестицидів, було створено САГ пестицидів за їх впливом на НС та ЩЗ, а також розпочато перевірку методики на усіх етапах (ідентифікація та характеристика небезпеки, оцінка експозиції та характеристика ризику) для гострих та хронічних ефектів [112-114].

У 2013 році було завершено збір і аналіз токсикологічних даних для групування д.р. у САГ за їх впливом на НС, ЩЗ, репродуктивну систему та систему розвитку і печінку. Були проаналізовані д.р., схвалені в ЄС, а також д.р., які не схвалені для використання в ЄС, але виявлені як залишки в харчових

продуктах та кормах для тварин. Крім того, проведено збір даних для двох інших органів, а саме надниркової залози та ока [115].

Для кожного органу/системи було дотримано попередньо визначений та погоджений EFSA список конкретних ефектів, їх ідентифікації та характеристики, а також відповідні критерії та найнижчі рівні NOAEL для кожного конкретного ефекту [101].

З усіх можливих впливів пестицидів на НС виявлено п'ять критеріїв для розгляду в САГ: інгібування АСhЕ мозку та/або еритроцитів, функціональні зміни відділів НС (руховий, чутливий (включаючи сенсомоторну реактивність) і вегетативний), гістологічні патологічні зміни в нервових тканинах, нейротоксичність розвитку та когнітивні ефекти. Виявлено 67 д.р. із 129 проаналізованих, які мають один або кілька специфічних ефектів на НС [115].

У дослідженні [116] були перевірені 400 д.р. на їх потенційне включення до САГ, створених для кожного з п'яти конкретних ефектів на НС. Загалом 47 д.р. були включені в САГ інгібування АСhЕ мозку та/або еритроцитів, 119 д.р. – в САГ функціональних змін рухового відділу, 101 д.р. – в САГ функціональних змін сенсорного та вегетативного відділів НС, 19 д.р. – в САГ гістологічних патологічних змін у нервових тканинах. Не було достатньо інформації про комбіновані ефекти д.р. щодо нейротоксичності для розвитку та когнітивних ефектів. Усі д.р., включені в САГ, характеризувалися рівнями NOAEL у короткостроковій та довгостроковій перспективі сукупної оцінки ризику, отриманих з найбільш чутливого показника з використанням усієї доступної інформації про дослідження, вид та стать тварин. Також були запропоновані ІС з використанням концепції RPF.

Для ЩЗ визначено дев'ять різних специфічних ефектів: гіпертрофія та гіперплазія парафолікулярних клітин (С-клітин), С-клітинна неоплазія, зниження/підвищення рівня гормонів ЩЗ (Т3/Т4) у сироватці крові, зміни циркулюючого ТТГ, гіпертрофія/гіперплазія та/або збільшення фолікулярних клітин ЩЗ відносно маси ЩЗ, фолікулярно-клітинні пухлини ЩЗ, запалення ЩЗ, дегенеративні зміни фолікулярних клітин ЩЗ, пігментація всередині

фолікулярних клітин ЩЗ або фолікулярного просвіту, мінералізація, скупчення мінералів, що спостерігаються в просвіті фолікулів.

Із 129 проаналізованих д.р. 57 мають один або кілька специфічних ефектів на ЩЗ. Серед них дві д.р. (біксафен та пентіопірад) мають 5 специфічних ефектів [115].

У подальших дослідженнях щодо створення САГ за впливом на ЩЗ [117] з усіх можливих впливів були виділені два основні критерії, які відповідають за створення САГ: перший – гіпотиреоз, другий – гіпертрофія С-клітин, гіперплазія та неоплазія. Загалом 128 д.р. було включено до САГ за гіпотиреозом та 17 – до САГ з С-клітинною гіпертрофією, гіперплазією та неоплазією. Не було достатньо інформації для розгляду комбінованих ефектів пестицидів щодо опосередкованого порушення нервового розвитку.

Специфічними ефектами для репродуктивної системи та розвитку були: вплив на спарювання самців та/або самок, фертильність у самців та/або самок, репродуктивні органи самців та/або самок, вагітність та/або пологи, лактацію, пренатальний розвиток/зростання, зміни плода, постнатальний загальний розвиток, постнатальний репродуктивний розвиток.

Встановлено, що 124 д.р. мають один або кілька специфічних ефектів впливу на репродуктивну систему та систему розвитку. Одна д.р. (вінклозолін) мала 8 специфічних ефектів, ліндан – 9 ефектів.

За впливом на печінку визначено 22 специфічні ефекти; 106 д.р. мали один або кілька ефектів впливу на печінку. Велика кількість д.р. показала специфічний вплив на гіпертрофію печінки (99), холестаза (58), жирові зміни (40), гепатоцелюлярні новоутворення (35) та дегенерацію гепатоцитів (33) [115].

У всіх проведених дослідженнях щодо створення САГ рекомендовано запровадити механізм періодичного їх оновлення при появі інформації про нові токсикологічні ефекти або нові д.р..

Прогрес у створенні нових пестицидів базується на фундаментальних досягненнях сучасної геноміки, які дозволяють створювати д.р. пестицидів з

новими сайтами дії, вивчати механізми перехресної резистентності та визначати сполуки, які здатні взаємодіяти з цими сайтами, доповнюючи одна одну за спектром пестицидної дії [118].

До таких речовин відноситься інноваційна д.р. – адепідин™ (підіфлуметофен) виробництва фірми Сингента Кроп Протекшн АГ (Швейцарія). Речовина проявляє фунгіцидну активність та входить до складу препарату «Міравіс 200 SC, КС» (д.р. адепідин™ (підіфлуметофен), 200 г/л), а також комбінованих препаратів «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» (д.р. адепідин™ (підіфлуметофен), 150 г/л + пропіконазол, 125 г/л) та «Міравіс Нео 300 SE, СЕ» (адепідин™ (підіфлуметофен), 75 г/л + азоксистробін, 100 г/л + пропіконазол, 125 г/л).

Визначення механізму специфічної активності пестициду проти цільових організмів має велике значення у розумінні загального СД та МД на теплокровних тварин, в тому числі, на людину. Сполуки, які виробляють подібний пестицидний ефект, у комбінації одна з одною можуть підсилювати токсичний ефект і, отже, проявляти адитивність дози [110, 119].

Для оцінки зв'язку між фунгіцидною активністю та потенційними ризиками комбінованого впливу сумішевих препаратів на основі адепідину™ (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу, які потрібно нам дослідити, у таблиці 1.1 приводиться загальний механізм їх фунгіцидної дії відповідно до класифікації, розробленої Комітетом із дій щодо резистентності фунгіцидів (FRAC) [120].

Адепідин™ (підіфлуметофен) – карбоксамід (КА) із нової підгрупи N-метокси-піразолкарбоксамідів, відноситься до групи інгібіторів сукцинатдегідрогенази (СДГ), яка є функціональною частиною циклу трикарбонових кислот і пов'язана з мітохондріальним диханням (комплекс II у ланцюгу мітохондріального дихання) [121].

Азоксистробін із класу стробілуринів (Стр) є аналогом природних метаболітів гриба *Strobilurins Oudemansins*, відноситься до групи QoI-фунгіцидів, механізм дії яких пов'язаний з порушенням передачі електронів у

ланцюгу цитохромів *b* і *c*₁ комплексу III (убіхінон-цитохром с-оксидоредуктаза або bc₁-комплекс), що призводить до пригнічення мітохондріального дихання та дефіциту енергії цільового організму [122].

Таблиця 1.1

Класифікація адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу за механізмом фунгіцидної дії

Тривіальна назва д.р. (ISO); [CAS RN]; хімічний клас сполук	Біохімічний механізм дії / Цільовий сайт і код	Назва групи
Підіфлуметофен; [1228284-64-7]; карбоксаміди	С. Дихання / С2 комплекс II: сукцинат-дегідрогеназа	Інгібітори сукцинат-дегідрогенази (SDHI-фунгіциди)
Азоксистробін; [131860-33-8]; стробілурини	С. Дихання / С3 комплекс III: цитохром bc ₁ (убіхінолоксидаза) сайт Q _o (ген <i>cyt b</i>)	Інгібітори зовнішніх хінонів (QoI-фунгіциди)
Пропіконазол; [60207-90-1]; триазоли	G. Біосинтез стеролів у мембранах /G1 C14-деметилаза в біосинтезі стеролів (<i>erg11/cyp51</i>)	Інгібітори деметилювання (DMI-фунгіциди)

Пропіконазол належать до хімічного класу триазолів (Т), за механізмом дії є інгібітором деметилювання (DMI-фунгіцид). Спільним для усіх триазолів є наявність у їх структурі триазольного кільця, яке відповідає за загальний механізм пестицидної дії [123]. Мішень усіх триазолів у грибах – фермент *erg11/cyp51*. Фунгіцидна дія є наслідком прямого пригнічення активності ланостерол-14-альфа-деметилази CYP51 – важливого ферменту в біосинтезі ергостеролу, який забезпечує цілісність клітинних стінок грибів. Триазоли діють шляхом зв'язування з гемовим залізом CYP51, таким чином пригнічуючи його активність, що шкодить росту грибів [124]. CYP51 ген є єдиним членом

сімейства CYP і за каталітичними властивостями ідентичний у рослин, грибів, прокаріотів і вищих видів. У людини стерол-14-деметилаза, тобто CYP51, експресується у багатьох різних тканинах. Тому імовірно, що механізм, за яким триазоли здійснюють свою фунгіцидну активність, є відповідальним за деякі токсичні ефекти у ссавців [110].

Таким чином, відповідно до класифікації, розробленої міжнародною організацією FRAC [120], адепідин™ (підіфлуметофен) та азоксистробін за типом біохімічної дії на організм патогену відносяться до спільної групи інгібіторів клітинного дихання (група С), пропіконазол – до інгібіторів синтезу стеролу в мембранах клітин (група G). Поєднання цих речовин у пестицидних формуляціях забезпечує довготривалу захисну і лікувальну дію та дає можливість значно розширити спектр контрольованих хвороб.

У науковому звіті EFSA [111] пропіконазол та азоксистробін ідентифіковані за CAG (таблиці 1.2 та 1.3).

Таблиця 1.2

Ідентифікація пропіконазолу за CAG

Орган/система-мішень	Рівень CAG	Токсикологічний ефект
Печінка	1 – токсичність для печінки	
	2 – феноменологічний/специфічний вплив на печінку	
	2a	Гепатоцелюлярна гіпертрофія
	2c	Гепатоцелюлярна дегенерація/загибель клітин
	2d	Запалення в печінці
	2e	Вогнищі клітинної альтерації в печінці
	2f	Новоутворення
	3 – спосіб дії	
	3a	Підвищення ферментів I типу в печінці

Продовження таблиці 1.2

Орган/система-мішень	Рівень САГ	Токсикологічний ефект
	3в	Оксидативний стрес
	4 – механізм дії	
	4а1	Підвищення рівня ферменту СУР1А
	4а3	Підвищення рівня ферментів СУР2В (фенобарбіталоподібні індуктори Р450)
	4а5	Підвищення рівня ферментів СУР3А
	4а6	Підвищення рівня ферментів СУР1 (агоністи рецептора альфа, активованого проліфератором пероксисом (PPAR α))
Репродуктивна система	1 – токсичність для репродуктивної функції та розвитку	
	2 – феноменологічний/специфічний вплив на репродуктивну функцію та розвиток	
	2а	Затримка розвитку та зниження маси тіла
	2а1а	Затримка пренатального розвитку
	2а1в	Затримка постнатального розвитку (при дозах з або без токсичності для материнського організму)
	2а1в1	Затримка статевого дозрівання
	2а2в	Зниження маси тіла у постнатальний період (пренатальні та/або постнатальні причини ефекту)
	2в	Вади розвитку та варіації
	2в1	Вади розвитку
	2в1в	Вовча паца

Продовження таблиці 1.2

Орган/система-мішень	Рівень САГ	Токсикологічний ефект
	2в2а	Скелетні варіації
	2с	Пренатальна та постнатальна смертність
	2d	Інші ефекти на потомство
	2d1а	Зміни репродуктивних органів потомства чоловічої статі
	2d1а3	Зміна аногенітальної відстані у потомства чоловічої статі
	2d2в	Порушення фертильності у потомства жіночої статі
	2d4а	Змінив інших органах у потомства
	2е	Плодючість
	2е2в	Порушення жіночої фертильності
	2е3а	Порушення чоловічої та/або жіночої фертильності
	3 – спосіб дії	
	3а	Антиандрогенний механізм дії
	4 – механізм дії (антагоніст андрогенових рецепторів)	
	In vitro	Пригнічення ароматази, антиестрогенність, пригнічення синтезу стероїдних гормонів
	4в	Сполуки, у яких in vivo спостерігаються ефекти антиандрогенності, і для яких антагонізм до конститутивного андростанового рецептора (CAR) підтверджений in vitro

Ідентифікація азоксистробіну за САГ

Орган/система-мішень	Рівень САГ	Токсикологічний ефект
Печінка	1 – токсичність для печінки	
	2 – феноменологічний/специфічний вплив на печінку	
	2a	Гепатоцелюлярна гіпертрофія
	2c	Гепатоцелюлярна дегенерація/загибель клітин
	2d	Запалення в печінці
	2g	Ураження жовчовивідного епітелію
Репродуктивна система	1 – токсичність для репродуктивної функції та розвитку	
	2 – феноменологічний/специфічний вплив на репродуктивну функцію та розвиток	
	2a	Затримка розвитку та зниження маси тіла
	2a1a	Затримка пренатального розвитку
	2a2в	Зниження маси тіла у постнатальний період (пренатальні та/або постнатальні причини ефекту)

Пропіконазол, як одна із речовин класу Т, досліджувався на кумулятивні ефекти у двох групах САГ: речовини, які викликають черепно-лицьові вади розвитку та речовини, для яких характерною є гепатотоксичність [110].

Азоксистробін, як і шість інших Стр (флуоксастробін, крезоксим-метил, піраклостробін, трифлуксастробін, димоксистробін та пікоксистробін), чинить токсичну дію на печінку; за даним ефектом відноситься до 4-х САГ рівня 2. За впливом на репродуктивну функцію та розвиток азоксистробін відноситься до 3-х САГ рівня 2 [111].

Приведені вище дані показують, що пропіконазол та азоксистробін проявляють деякі ефекти на печінку і репродуктивну систему, які відносять їх до спільних САГ, що підвищує імовірність поєднаної дії цих д.р..

Адепідин™ (підіфлуметофен) є новою д.р., для якої наявна вся токсикологічна інформація, що знаходиться у відкритому доступі [121, 125, 126]. Ці дані будуть проаналізовані та оцінені з метою гігієнічного нормування д.р. в Україні, а також використані в оцінці ризику комбінованого впливу досліджуваних пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження.

Узагальнюючи літературні дані з оцінювання ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами, можна зробити наступні висновки:

1. В Україні стрімко зростає кількість складних сумішей пестицидних формуляцій із вмістом двох та більше д.р..

2. Сумісне надходження д.р., які характеризуються ЗМТ, створює потенційну небезпеку виникнення адитивних або синергетичних ефектів.

3. У міжнародній та європейській нормативно-правовій базі щодо пестицидів відбувається зміщення від оцінки окремих д.р. до оцінки складних сумішей і множинних залишків д.р. у харчових продуктах;

4. Запропоновано використання поетапного багаторівневого підходу до визначення САГ д.р. пестицидів зі спільним способом/механізмом дії.

5. Незважаючи на досягнутий прогрес, розробка методології оцінювання кумулятивного ризику пестицидів виявилася набагато складнішою, ніж очікувалося спочатку. Наразі створено САГ для д.р. пестицидів за їх впливом на НС та ЩЗ, проаналізовані д.р. за впливом на печінку, репродуктивну систему та розвиток, проведено збір токсикологічних даних за впливом на наднирники та очі.

6. Поточні методології з оцінювання множинних залишків д.р. пестицидів стосуються лише ретроспективних оцінок (результати моніторингу), і

необхідний подальший прогрес у розробці перспективних методів для прийняття регуляторних рішень щодо схвалення д.р. та встановлення МДР.

7. Український АПК поповнюється фунгіцидними препаратами «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE», до складу яких входить нова д.р. адепідин™ (підіфлуметофен), а також пропіконазол та азоксистробін.

8. Для адепідину™ (підіфлуметофену) в Україні не обґрунтована ДДД та медико-санітарні нормативи в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині.

9. Не досліджені умови праці та оцінка ризику комплексного та комбінованого впливу препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE» на працівників.

10. Не оцінений ризик комбінованого впливу адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на здоров'я людини при їх сумісному надходженні до організму з харчовими продуктами.

РОЗДІЛ 2

ПРОГРАМА, МАТЕРІАЛИ, ОБСЯГ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Програма дослідження

Дослідження виконані в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України на кафедрі гігієни та екології №4.

Дослідження складалося із восьми етапів:

I етап – бібліосемантичний аналіз наукової інформації щодо розподілу д.р. пестицидів за САГ на основі критеріїв небезпеки та інформації про СД/МД на відповідні органи/тканини; аналіз асортименту д.р. комбінованих пестицидних препаратів, дозволених до використання в Україні для захисту яблуневого саду, зернових колосових культур, картоплі; їх розподіл за функціональним призначенням, хімічними класами органічних сполук та САГ з урахуванням спільних токсикологічних ефектів на НС, ЩЗ та печінку.

II етап – характеристика небезпеки та оцінювання комбінованої експозиції кількома д.р. при їх сумісному надходженні з яблуками, хлібопродуктами, картоплею з використанням референтних величин (ДДД, МДР).

III етап – порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка нових фунгіцидних препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE», «Міравіс Нео 300 SE, SE» та їх д.р. адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну; визначення характеру та типу комбінованої дії адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну за критеріями гострої пероральної токсичності.

IV етап – токсиколого-гігієнічна оцінка адепідинуTM (підіфлуметофену) з вивченням механізму токсичної дії на організм лабораторних тварин, поведінки у ґрунті, воді, рослинах, встановленням класу небезпечності за віддаленими ефектами дії та стійкістю в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині; наукове обґрунтування ДДД, ОБРВ в повітрі, ГДК у воді.

V етап – гігієнічна регламентація фунгіцидів «Міравіс 200 SC, KC», «Міравіс Ейс 275 SE, CE», «Міравіс Нео 300 SE» на яблунях, зернових колосових культурах, картоплі; обґрунтування МДР адепідину™ (підіфлуметофену) в яблуках, яблучному соку, зерні хлібних злаків, картоплі; строків виходу та строків очікування.

VI етап – оцінка ризику комплексного та комбінованого впливу адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну на працівників, задіяних при застосуванні препаратів «Міравіс 200 SC, KC», «Міравіс Ейс 275 SE, CE», «Міравіс Нео 300 SE».

VII етап – наукове обґрунтування методичних підходів до оцінювання ризику комбінованого впливу множинних залишків д.р. пестицидів при їх надходженні до організму людини з харчовим раціоном та розробка превентивних заходів щодо усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення.

VIII етап – гігієнічна оцінка результатів моніторингу множинних залишків д.р. пестицидів у картоплі та яблуках з використанням методології пробопідготовки QuEChERS та хромато-мас-спектрометричного аналізу.

Узагальнена інформація про етапи, об'єкти, методи та обсяг досліджень наведені на рис. 2.1.

2.2 Ідентифікація діючих речовин за загальним механізмом токсичності

У дисертаційній роботі проведено аналіз асортименту д.р. комбінованих пестицидних препаратів, які включені до «Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні» та використовуються в сучасних системах захисту яблуневого саду, зернових колосових культур та картоплі [49, 127-130].

Загальний асортимент пестицидів розподіляли за функціональним призначенням (гербіциди, фунгіциди, інсектициди), хімічними класами органічних сполук з використанням інформаційних джерел [40, 131].

Етап I	Ідентифікація д.р. за САГ на основі критеріїв небезпеки (СД, ШНР, МД)				
	Аналіз літературних першоджерел (225 джерел)		Вивчення асортименту комбінованих препаратів (n=209) і їх д.р. (n=85) в Україні та їх розподіл за:		
	д.р. (n=224)	САГ (n=16)	Функціональним призначенням Г (n=10); Ф (n=125); І (n=74)	Хімічними класами органічних сполук (n=18)	д.р. в САГ: печінка(n=48) ШЦЗ(n=27); НС(n=20)
Етап II	Характеристика небезпеки та оцінка комбінованої експозиції кількома д.р. при їх сумісному надходженні з:				
	Яблуками (д.р.; n=10)	Хлібопродуктами (д.р.; n=10)	Картоплею (д.р.; n=10)		
	Математичне моделювання: J _i (n=6); E _i (n=120); HQ (n=60); E _{total} (n=8); HI (n=8); RPF (n=10); NOAEL (10 джерел);				
Етап III	Токсиколого-гігієнічна оцінка досліджуваних фунгіцидів та їх д.р.		Визначення характеру комбінованої дії		
	Встановлення класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98		Розрахунковий метод (метод Фінні, n=2; КП, n=2)		
Етап IV	Токсиколого-гігієнічна оцінка адепідину™ (підіфлуметофену)				
	Вивчення механізму токсичної дії на (7 джерел)		Поведінка у ґрунті, воді, повітрі, рослинах (9джерел)		
	Встановлення класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98				
	Обґрунтування ДДД	Математичне моделювання		Лабораторний експеримент	
		Рівняння регресії	МНК	Вода: Органолептичний (n=206) Загальносанітарний (n=824)	
		п.р.з. n=4	атм.п. n=14	вода n=1	
	Обґрунтування ОБРВ (n=2)		Обґрунтування ГДК у воді, водоймі (n=1)		
Етап V	Гігієнічна регламентація застосування досліджуваних фунгіцидів на яблуках, зернових культурах та картоплі				
	Гігієнічна оцінка умов праці працівників		Динаміка вмісту д.р. у рослинах, яблуках, зерні, бульбах, ґрунті		
	Натурний експеримент (n=3)		Натурний експеримент (n=5)		Кореляційно-регресійний аналіз
	Фізико-хімічні (хроматографічні) методи		Органолептичний (n=10)	Хроматографічний ВЕРХ (n=105); ГРХ (n=36)	Модель прогнозу строків очікування
	Дослідження повітря, нашивок, змивів, ґрунту ВЕРХ (n=160); ГРХ (n=80)	Обґрунтування строків виходу (n=8)	Обґрунтування МДР (n=4); строків очікування (n=4)		
Етап VI	Оцінка ризику досліджуваних д.р. на організм людини				
	Оцінка професійного ризику; МР (n=3); РОЕМ (n=3)		Розробка моделі оцінки ризику комбінованого впливу д.р. при їх сумісному надходженні до організму з яблуками, хлібопродуктами, картоплею		
Етап VII	Наукове обґрунтування методичних підходів до оцінювання комбінованого ризику множинних залишків д.р. пестицидів харчових продуктах				
Етап VIII	Розробка способу одночасного визначення множинних залишків д.р. пестицидів в одній пробі картоплі та яблук				
	Пробопідготовка за методологією QuEChERS (n=17)		Хромо-мас-спектрометричний аналіз (n=102)		

Рис. 2.1 – Етапи, матеріали, методи та обсяг досліджень

Примітки: n – кількість досліджень, ДДД – допустима добова доза, САГ – група кумулятивної оцінки, НС – нервова система, ШЦЗ – щитоподібна залоза, д.р. – діюча речовина, ГДК – гранично допустима концентрація, ОБРВ – орієнтовно безпечний рівень впливу, ГРХ – газорідинна хроматографія, ВЕРХ – високоєфективна рідинна хроматографія, КП – коефіцієнт потенціювання, Г – гербіциди, І – інсектициди, Ф – фунгіциди, J_i – середньодобова кількість споживання харчового продукту, E_i – денна експозиція залишковими кількостями д.р. в харчових продуктах, E_{total} – загальна сумарна експозиція, HQ_i – коефіцієнти небезпеки, HI – індекс небезпеки, RPF – фактор відносного потенціалу, NOAEL – рівень доз, при яких не спостерігаються пошкодуючі ефекти

Приналежність д.р. до СAG за впливом на НС, ЩЗ та печінку, характер токсичної дії та рівні NOAEL визначали за результатами інформаційно-аналітичного дослідження матеріалів звітів EFSA та інших наукових публікацій [111, 115-117].

Проводили теоретичні дослідження нормативних документів національного законодавства з пошуку референтних величин: ДДД, МДР в яблуках, зерні хлібних злаків, картоплі, добові норми (ДН) споживання яблук, хлібопродуктів (хліб пшеничний та житній) та картоплі [40, 47, 132-134].

2.3 Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка досліджуваних фунгіцидів та їх діючих речовин, визначення характеру комбінованої дії

Оцінку токсичності нових препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ», «Міравіс Нео 300 SE, СЕ», їх д.р. азоксистробіну, пропіконазолу та адепідинуTM (підіфлуметофену) для лабораторних тварин і їх небезпечності для людини проводили згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [135].

Узагальнена інформація про фізико-хімічні властивості д.р. досліджуваних фунгіцидів наведена у таблиці 2.1.

Визначення характеру та типу комбінованої дії (сумація, антагонізм, потенціювання) від одночасного впливу на організм двох або більше хімічних речовин проводили за методом Фінні (1952) [9, 45]:

$$\frac{A}{LD_{50(a)}} \times 100\% + \frac{B}{LD_{50(b)}} \times 100\% \quad (2.1)$$

де А – кількість речовини «а» (мг/кг), що входить до складу LD₅₀ суміші;

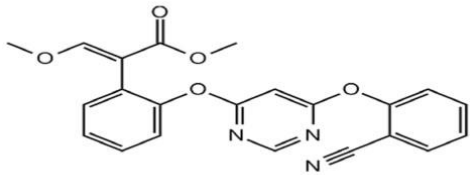
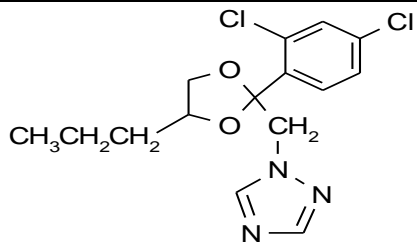
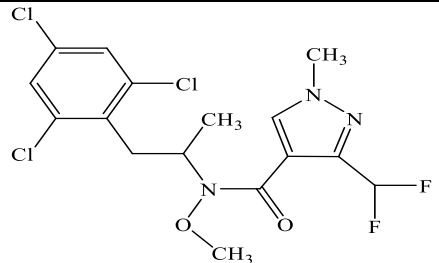
LD_{50(a)} – середньосмертельна доза речовини «а», мг/кг;

В – кількість речовини «b» (мг/кг), що входить до складу LD₅₀ суміші;

LD_{50(b)} – середньосмертельна доза речовини «b», мг/кг.

Таблиця 2.1

Фізико-хімічні властивості азоксистробіну, пропіконазолу та адепідину™ (підіфлуметофену)

Показник	Діюча речовина		
	Азоксистробін [127]	Пропіконазол [128]	Адепідин™ (підіфлуметофен) [126]
Хімічна назва (IUPAC)	метил (Е)-2-[2-[6-(2-цианофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл]-3-метоксиакрилат	2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ;2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> -1-[2-(2,4-дихлорфеніл)-4-пропіл-1,3-діоксолан-2-ілметил]-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол	3-(дифторметил)- <i>N</i> -метокси-1-метил- <i>N</i> -((<i>RS</i>)-1-метил-2-(2,4,6-трихлор феніл)етил)піразол-4-карбоксамід
Хімічний клас сполук	Метоксиакрилати, стробілурини	Триазоли	Карбоксаміди
CAS RN	131860-33-8	60207-90-1	1228284-64-7
Структурна формула			
Емпірична формула	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₅	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ OS	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₃ F ₂ N ₃ O ₂
Відносна молекулярна маса	403,4	342,2	426,67
Агрегатний стан	Кристалічна речовина	Рідина	Порошок
Температура плавлення (кипіння)	116 °C	(120 °C (при 1,9 Па); > 250 °C (при 101 кПа))	113 °C
Тиск пари	1,1x10 ⁻¹⁰ Па (при 20 °C)	0,056 мПа (при 25 °C)	1,84x10 ⁻⁴ мПа (при 25 °C)
Коефіцієнт розподілу в системі <i>n</i> -октанол/вода	log P _{o/w} = 2,56 (при 20 °C)	log P _{o/w} = 3,72 (при рН 6,6 та 25 °C)	log P _{o/w} = 3,8 (при 20 °C)
Гідроліз (T ₅₀)	12 діб (при рН 9 та 50 °C)	53,5 діб (при рН 7 та 20 °C)	стабільний при всіх рН

При сумі відсотків рівній 100 має місце сумація, сума відсотків менше 100 вказує на ефект потенціювання, більше 100 – на антагонізм.

У випадку виявлення підсилення токсичності визначали КП, який показує у скільки разів підвищилась токсичність комбінації д.р. у порівнянні з їх ізольованою дією.

Для оцінки пестицидних формуляцій використані результати досліджень, проведених компанією Сингента Кроп Протекшн АГ (Швейцарія) та висвітлених в науковій літературі [136-138].

2.4 Токсиколого-гігієнічна оцінка адепідину™ (підіфлуметофену)

Вивчення механізму токсичної дії адепідину™ (підіфлуметофену) на організм лабораторних тварин, його поведінки в об'єктах навколишнього середовища проводили на основі матеріалів компанії Сингента Кроп Протекшн АГ (Швейцарія), які знаходяться у відкритому доступі [121, 125, 126].

Обґрунтування ДДД адепідину™ (підіфлуметофену) для людини проводили відповідно до методичних підходів, викладених у методичних вказівках [19].

При обґрунтуванні медико-санітарних нормативів адепідину™ (підіфлуметофену) у повітрі, воді нами використані математичне моделювання та лабораторний експеримент.

2.4.1 Математичне моделювання. Обґрунтування ОБРВ адепідину™ (підіфлуметофену) в повітрі робочої зони проводили відповідно до методичних вказівок [19, 139, 140] з використанням рівнянь регресії, наведених у таблиці 2.2.

Розрахунки проведені за рівняннями, запропонованими для пестицидів, які не відносяться до фосфор-, хлорорганічних сполук, карбаматів, тіо- і дитіокарбаматів (рівняння 1–4). Ці рівняння основані на розрахунку ОБРВ по величині ЛД₅₀ при введенні у шлунок (X_1), ЛД₅₀ при нанесенні на шкіру (X_2) і коефіцієнта кумуляції (X_3).

Таблиця 2.2

Рівняння регресії розрахунку ОБРВ у повітрі робочої зони

№ з/п	Рівняння регресії	№ рівняння
1	$y^* = \exp^{**} (0,58 \cdot \ln x_1 - 4,51)$	(2.2)
2	$y = \exp (0,47 \cdot \ln x_1 + 0,11 \cdot \ln x_2 - 4,66)$	(2.3)
3	$y = \exp (0,52 \cdot \ln x_1 + 0,1 \cdot x_3 - 4,9)$	(2.4)
4	$y = \exp (0,46 \cdot \ln x_1 + 0,06 \cdot \ln x_2 + 0,1 \cdot x_3 - 4,87)$	(2.5)

Примітки: 1. * – y – ОБРВ_{п.р.з.}, мг/м³; 2. ** \exp – експонента

При обґрунтуванні ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі керувалися методичними вказівками [19, 141, 142] та використовували рівняння регресії, які наведені у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Рівняння регресії розрахунку ОБРВ в атмосферному повітрі

№ з/п	Рівняння регресії	№ рівняння
1	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = 0,93 \cdot \lg \text{ЛД}_{50 \text{ per os}} - 4,36$	(2.6)
2	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = -6,0 + 1,5 \cdot \lg \text{ЛД}_{50 \text{ per os}}$	(2.7)
3	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = -0,7 + 1,7 \cdot \lg \text{ЛК}_{50 \text{ inhal}} (\text{мг/л}) - 0,8 \cdot \lg \text{ЛД}_{50 \text{ per os}}$	(2.8)
4	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = -8,0 \cdot \lg \text{М.м.} + 14,75 + K (K=3, \text{ при М.м.} > 265)$	(2.9)
5	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = -1,88 + 0,02 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л})$	(2.10)
6	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = 0,58 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л}) - 1,6$	(2.11)
7	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = -1,74 + 0,625 \cdot \lg \text{ЛД}_{50} (\text{г/кг})$	(2.12)
8	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = -1,99 + 0,1 \cdot \text{ОБРВ}_{\text{п.р.з.}}$	(2.13)
9	$\lg \text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = -1,77 + 0,62 \cdot \lg \text{ОБРВ}_{\text{п.р.з.}}$	(2.14)
10	$\text{ОБРВ}_{\text{а.п.}} = [0,110 + 0,0654 \sqrt{\text{ОБРВ}_{\text{п.р.з.}} (\text{мг/м}^3)}]^2$	(2.15)

Підпорогову концентрацію адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді за санітарно-токсикологічним показником шкідливості визначали за формулою 2.16 [19]:

$$MНК = \frac{ДДД \times A \times M}{100\% \times N} \quad (2.16)$$

де МНК – максимально недіюча концентрація адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді;

ДДД – допустима добова доза препарату для людини, мг/кг;

A – частка препарату, яка надходить до організму з питною водою, в %;

M – маса тіла людини, кг;

N – норма споживання води людиною протягом доби, дм³.

Для прогнозування строків очікування до збору врожаю яблук, пшениці, картоплі нами проведений розрахунок вмісту д.р. у сільськогосподарській сировині через певні періоди після обробки пестицидами, використовуючи методичні підходи [143, 144] та математичну модель, яка описує залежність концентрації д.р. від часу:

$$M_t = M_0 e^{-kt} \quad (2.17)$$

де M_t – концентрація д.р. у сільськогосподарській сировині у певний час після обробки, мг/кг;

M_0 – початкова концентрація д.р. у сільськогосподарській сировині, мг/кг;

k – константа швидкості розпаду д.р., частин на добу (доба⁻¹);

t – час, діб після обробки;

e – основа натурального логарифму (2,718).

Використовуючи дані натурних досліджень щодо вмісту д.р. у культурах протягом їх вегетаційного періоду, було розраховано константу швидкості розпаду (k) та T_{50} д.р. у яблуках, пшениці та картоплі з використанням рівнянь:

$$k = (2.303 \lg \frac{M_0}{M_t}) : t \quad (2.18)$$

$$T_{50} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k} \quad (2.19)$$

Проведені розрахунки дозволили визначити клас небезпечності д.р. за показником «стійкість у вегетуючих рослинах» відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98 [135].

2.4.2 Лабораторний експеримент. Для реалізації поставлених завдань було проведено 12 серій лабораторних досліджень з гігієнічного нормування адепідину™ (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення, а також розробку методів визначення цієї речовини в об'єктах довкілля і сільськогосподарській сировині.

Санітарно-гігієнічні дослідження з обґрунтування ГДК адепідину™ (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового проводили відповідно до [19].

В лабораторних умовах досліджували вплив речовини на органолептичні властивості води за показниками запаху, забарвленості, прозорості, мутності, піноутворення та загальний санітарний режим водойм за показником біохімічного споживання кисню (БСК), зміною чисельності сапрофітної мікрофлори, динамікою мінералізації азотовмісних речовин, рівнем вмісту розчиненого у воді кисню та зміною активної реакції середовища (рН).

Одними з найбільш важливих властивостей води, які визначають її споживчі якості, є органолептичні властивості. В зв'язку з цим, визначення порогових концентрацій адепідину™ (підіфлуметофену), які б не впливали несприятливо на органолептичні властивості води, є невід'ємною частиною її гігієнічного нормування.

Визначення порогових концентрацій адепідину™ (підіфлуметофену) за органолептичним показником шкідливості проводили з концентраціями д.р. у воді від 1,5 до 0,0059 мг/дм³.

Розрахунки здійснювали по діючій речовині. Розчини речовини готували на водопровідній дехлорованій воді, при цьому кожна наступна концентрація

була в два рази менше в порівнянні з попередньою. Органолептичні властивості води досліджували бригадним методом. Інтенсивність запаху води оцінювали за п'ятибальною шкалою при температурах 20 і 60 °С.

Досліди по вивченню стабільності запаху адепідину[™] (підіфлуметофену) у воді проведені в закритих посудинах.

У проби води додавали адепідин[™] (підіфлуметофен) в концентраціях, що визначали запах води інтенсивністю в 1 і 2 бали (відповідно 0,023 і 0,105 мг/дм³). Запах інтенсивністю в 1 бал більшість одораторів до 20-ї доби досліджень не визначали. Запах інтенсивністю в 2 бали визначався протягом 10-15 діб.

Вплив хлорування на органолептичні властивості води, яка містила речовину в концентраціях 0,023 і 0,105 мг/дм³, досліджували шляхом обробки води розчином хлорного вапна (1%). При цьому доза розчину, який використовувався, забезпечувала наявність у воді остаточного активного хлору на рівні 0,3-0,5 мг/дм³. Визначення запаху проводили через 30 хвилин, 1, 12 і 24 години після хлорування при температурі води 20 °С і підігріві на водяній бані до 60 °С.

З метою вивчення впливу адепідину[™] (підіфлуметофену) на колір, колірність та прозорість води було проведено декілька серій дослідів з різними вихідними концентраціями речовини.

Досвід досліджень по гігієнічному нормуванню свідчить про те, що деякі пестициди в порівняно невеликих концентраціях в водних розчинах приводять до утворення піни, появи плівок на поверхні води, каламуті.

При встановленні порогової концентрації по піноутворенню використовували циліндровий метод Г. Штюпеля в модифікації Є.А. Можяєва з концентраціями досліджуваної речовини у воді від 1,5 до 0,0059 мг/дм³.

Хімічні речовини внаслідок своєї біологічної активності здатні порушувати перебіг природних процесів самоочищення водоймищ. Одні речовини можуть гальмувати біохімічні процеси окислення органічних сполук, що створює небезпеку поширення зони забруднення водоймища на значну

відстань, інші речовини окисляються під дією мікроорганізмів. При цьому збільшується кількість спожитого кисню, що при певних умовах може привести до небезпеки виникнення анаеробних умов у водоймищі.

У зв'язку з вищевикладеним, а також, враховуючи перспективність застосування препаратів, які мають в якості діючої речовини адепідин™ (підіфлуметофен), нами були проведені дослідження з вивчення впливу речовини на загальний санітарний режим водоймищ.

Вивчались інтенсивність процесу біохімічного споживання кисню (БСК), зміни чисельності сапрофітної мікрофлори, динаміка мінералізації азотовмісних речовин, рівень вмісту розчиненого у воді кисню та зміни активної реакції середовища (рН) при концентраціях підіфлуметофену (адепідину™) від 0,0002 до 0,02 мг/дм³. Даний діапазон концентрацій було вибрано на підставі результатів визначення порогової концентрації речовини у воді за органолептичним показником шкідливості. Як розчинник використовували річкову воду.

Отримані величини досліджених показників, включаючи розрахункову МНК за санітарно-токсикологічним показником шкідливості, були піддані порівняльній оцінці з метою встановлення лімітуючого показника шкідливості для обґрунтування ГДК у воді водойм господарсько-побутового призначення.

Для контролю гігієнічного нормативу нами розроблений аналітичний метод визначення адепідину™ (підіфлуметофену) у воді [145].

Проведений нами аналітичний огляд літературних джерел з дослідження поведінки адепідину™ (підіфлуметофену) в об'єктах довкілля та рослинах дозволив зробити висновок про його дуже високу стійкість як у лабораторних, так і польових умовах [121, 126, 146].

Розроблені методи визначення адепідину™ (підіфлуметофену) в досліджуваних об'єктах методом високоефективної рідинної хроматографії, які дозволили контролювати дотримання рекомендованих гігієнічних нормативів [147-149].

2.5 Методика проведення натурних гігієнічних експериментів

Проведено 3 серії натурних експериментів з гігієнічної оцінки умов праці та 5 серій натурних експериментів з вивчення та оцінки динаміки залишкових кількостей д.р. досліджуваних пестицидів у сільськогосподарських культурах.

Об'єктами натурних гігієнічних експериментів були фунгіциди Міравіс 200 SC, КС на яблунях та картоплі, Міравіс Ейс 275 SE, SE та Міравіс Нео 300 SE, SE на зернових колосових культурах; умови праці на етапі державних випробувань препаратів в Україні, які проводилися у 2019-2021 роках; об'єкти виробничого середовища (повітря робочої зони, змиви з відкритих ділянок шкіри працюючих, нашивки на спецодязі), сільськогосподарські культури, що підпадали впливу фунгіцидів; зовнішній інгаляційний і дермальний вплив д.р. фунгіцидів на працівників, зайнятих їх застосуванням; динаміка та оцінка залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену) в яблуках, картоплі, зерні хлібних злаків; азоксистробіну та пропіконазолу в зерні хлібних злаків.

Полеві дослідження виконані з урахуванням основних принципів, викладених у вітчизняних та міжнародних документах [19, 150-152].

Проби повітря при заправці обприскувача, в кабіні трактора і на обробленій ділянці відбирали за допомогою переносного двоканального електроаспіратора EA-2-20.

Для вимірювання концентрацій речовини в повітрі, величини яких були нижче МКВ в окремо відібраних пробах, проводили підсумовування паралельних проб (об'єднання перед аналізом поглинальних середовищ), відібраних в одній точці з однаковою швидкістю.

З метою вивчення динаміки вмісту адепідинуTM (підіфлуметофену) в об'єктах навколишнього середовища, проби повітря відбирали через 1, 3 і 7 діб після проведення обробки.

Змиви з поверхні шкіри незахищених ділянок тіла проводили відразу після закінчення робочих операцій. Використовували марлеві серветки, змочені етиловим спиртом, розведеним у воді у відношенні 1:1.

Ступінь забруднення спецодягу працівників оцінювали за допомогою 3-х шарових нашивок (зовнішній шар – бавовняна тканина, середній шар – медична марля, внутрішній шар – фільтр «синя стрічка») площею 100 см², які прикріплювали до спецодягу на період проведення виробничих операцій.

Під час проведення обробок сільськогосподарських культур проводили заміри метеорологічних факторів (температура, вологість, швидкість руху повітря) з використанням аспіраційного психрометра Ассмана і анемометра відповідно до інструкції, прикладеної до приладу. Проводився хронометраж робочих операцій.

При заправках обприскувачів та обприскуванні були задіяні працівники, які мали допуск до виконання робіт з пестицидами, виданий відповідно до порядку одержання допуску, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 18.09.95 р. № 746.

Працівники були одягнені в комбінезони із синтетичної тканини, використовували засоби індивідуального захисту (респіратор, рукавиці).

Стан здоров'я працівників під час проведення виробничих операцій оцінювали за суб'єктивними відчуттями та скаргами, вимірюванням частоти пульсу і величини артеріального тиску безпосередньо після обробки та на наступну добу.

Умови проведення випробувань наведені в таблиці 2.4.

Обґрунтування МДР адепідинуTM (підіфлуметофену) в досліджуваних культурах проводили відповідно до [19].

Дослідження з вивчення динаміки залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі були проведені в ході державних випробувань препарату Міравіс 200 SC, КС, проведених у різних кліматичних зонах України в умовах АПК, в яблуках – в умовах АПК та ППГ. Гігієнічна оцінка залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу в зернових культурах проведена за результатами досліджень препаратів Міравіс Ейс 275 SE, SE та Міравіс Нео 300 SE, SE в умовах АПК.

Таблиця 2.4

Умови випробувань фунгіцидів Міравіс 200 SC, КС, Міравіс Ейс 275 SE, SE та Міравіс Нео 300 SE, SE

Назва препарату (д.р., вміст)	Культура, сорт	Норма витрати препарату, кратність застосування	Дата обробки	Місце обробки
Міравіс 200 SC, КС (адепідин TM (підіфлуметофен, 200 г/л)	Картопля, сорт «Лугівська»	0,35 л/га, двократно	12.06.2019 25.06.2019	Київська область, Фастівський район, смт. Борова, ННЦ ІМЕСГ НААН України
	Яблуня, сорт Голден Делішес	0,25 л/га, двократно	02.05.2020 21.05.2020	Черкаська область, м. Умань, на базі Уманського Національного університету садівництва
	Яблуня, сорт Еліза (в умовах ППГ)	3 мл/8–10 л води/100 м ² , двократно	01.05.2020 07.06.2020	Київська область, Сквирський район, с. Пустоварівка ТОВ «Колос»
Міравіс Нео 300 SE, SE (адепідин TM (підіфлуметофен, 75 г/л + азоксистробін, 100 г/л + пропіконазол, 125 г/л)	Пшениця озима, сорт Патрас	1,0 л/га, однократно	19.05.2020	Київська область, Сквирський район, с. Пустоварівка, ТОВ «Колос»
Міравіс Ейс 275 SE, SE (адепідин TM (підіфлуметофен, 150 г/л + пропіконазол, 125 г/л)	Пшениця озима, сорт Патрас	1,0 л/га, однократно	23.07.2021	Київська область, Бориспільський район, с. Любарці, ФГ «Агротехлаб»

Проби ґрунту відбирали з поверхневого шару глибиною 5-20 см на площі 25 см². Контрольні зразки були відібрані з ділянок, на яких вирощували не оброблені культури.

Проби досліджуваних об'єктів були відібрані і доставлені в лабораторію відповідно до уніфікованих правил відбору [153]. Вміст д.р. визначали на базі Інституту гігієни та екології НМУ імені О.О. Богомольця (керівник групи к.біол.н. Коршун О.М.).

Використані методи визначення приведені у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Методи визначення діючих речовин в досліджуваних об'єктах

Об'єкт дослідження, одиниця вимірювання	Метод (МКВ)* для д.р.:		
	Адепідин [™] (підіфлуметофен)	Азоксистробін	Пропіконазол
Повітря робочої зони, мг/м ³	ВЕРХ (0,5) [147]	ВЕРХ (0,001) [157]	ГРХ (0,004) [160]
Атмосферне повітря, мг/м ³	ВЕРХ (0,008) [147]	ВЕРХ (0,001) [157]	ГРХ (0,0008) [161]
Ґрунт, мг/кг	ВЕРХ (0,02) [149]	ВЕРХ (0,01) [158]	ГРХ (0,01) [162]
Яблука, Яблучний сік, мг/кг	ВЕРХ (0,01) [154]	–	–
Картопля, мг/кг	ВЕРХ (0,01) [155]	–	–
Зерно хлібних злаків, мг/кг	ВЕРХ (0,01) [156]	ВЕРХ (0,1) [159]	ГРХ (0,05) [163]
Змиви з поверхні шкіри, мг/дм ²	ВЕРХ (МВ-0,002)	ВЕРХ (МВ-0,002)	ГРХ (МВ-0,002)
Нашивки на спецодягу, мг/дм ²	ВЕРХ (МВ-0,002)	ВЕРХ (МВ-0,002)	ГРХ (МВ-0,002)

Примітка: 1. * «←» дослідження не проводили

2.6 Оцінка ризику впливу досліджуваних діючих речовин на здоров'я людини

2.6.1 Оцінка ризику для працівників. Результати вимірювань вмісту д.р. у повітрі робочої зони, змивах та нашивках використовували для кількісної оцінки професійного ризику інгаляційного та дермального впливу д.р. на працюючих відповідно до [164].

Експозиційну інгаляційну дозу ($D_{\text{інг.}}$, мг/кг м.т.) пестициду, яка впливає на організм людини за робочу зміну, визначали за формулою:

$$D_{\text{інг.}} = \frac{K \times 0,029 \times t \times n}{m} \quad (2.20)$$

де K – середня арифметична величина концентрації пестициду в повітрі зони дихання (робочої зони) при виконанні окремої виробничої операції (циклу застосування), мг/м³;

0,029 – стандартизований об'єм дихання людини, м³/хв.;

t – тривалість окремої виробничої операції, хв.;

n – нормована кількість циклів (повторюваних сукупностей операцій) за робочу зміну (за період робіт протягом доби).

Нормовану кількість циклів за робочу зміну визначали за формулою:

$$n = \frac{P \times t \times v}{V} \quad (2.21)$$

де P – продуктивність сільськогосподарської машини, га/хв, т/хв (причіпні, навісні обприскувачі: ОП-2000 \approx 0,17 га/хв на польових культурах; ранцеві обприскувачі: 0,001 га/хв – у садах);

t – тривалість робочої зміни в агропромисловому секторі (при застосуванні діючої речовини та її препаративної форми 1 та 2-го класу небезпечності – 240 хв, 3-го і 4-го класів небезпечності – 360 хв) або тривалість застосування препаративної форми, призначеної для роздрібного продажу населенню при обробці 0,1 га (60 хв);

v – норма витрати робочої рідини, л/га;

V – об'єм бака для робочої рідини, л;

m – маса тіла дорослої людини (професійні контингенти – 70 кг).

Для встановлення експозиційної перкутанної дози ($D_{\text{перк.}}$, мг/кг м.т.) пестициду за робочу зміну використовували формулу:

$$D_{\text{перк.}} = \frac{K \times n}{m} \quad (2.22)$$

де K – сумарний рівень забруднення відкритих ділянок шкіри і шкіри під спеодягом після завершення окремої виробничої операції, мг;

n – нормована кількість циклів, розрахована за формулою 2.21;

m – маса тіла дорослої людини (професійні контингенти – 70 кг).

Розрахунок допустимої інгаляційної дози ($ДД_{\text{інг.}}$, мг/кг м.т.) проводили за формулою:

$$ДД_{\text{інг.}} = \frac{ОБРВ_{\text{п.р.з.}} \times 1,74}{70} \times t \quad (2.23)$$

де $ОБРВ_{\text{п.р.з.}}$ – гігієнічний норматив у повітрі робочої зони, мг/м³;

1,74 – стандартизований об'єм дихання людини, м³/год;

t – тривалість робочої зміни (4 години для пестицидів 1 та 2 класу небезпеки, 6 годин – для пестицидів 3 класу небезпеки).

Розрахунок допустимої перкутанної дози ($ДД_{\text{перк.}}$, мг/кг м.т.) проводили за формулою:

$$ДД_{\text{перк.}} = \frac{ДДД \times КП}{КША} \quad (2.24)$$

де $ДДД$ – допустима добова доза для людини, мг/кг;

КП – коефіцієнт перерахунку ДДД у недіючу пероральную дозу (НД₀) при багатократному введенні; для препаратів і їх д.р. 3-го і 4-го класу небезпечності при нанесенні на шкіру КП – 4, для 1-го і 2-го класу КП – 2;

КША – коефіцієнт шкірної абсорбції для препаратів і їх д.р. 3-го і 4-го класу небезпечності при нанесенні на шкіру – 0,1; для препаратів і їх д.р. із позначкою «небезпечний при надходженні на шкіру» КША – 0,6.

Для прогнозування та кількісної оцінки комплексного (інгаляційного та дермального) та комбінованого впливу д.р. пестицидів, якого можуть зазнати працівники на етапах змішування/заправки (приготування робочих розчинів) та обприскування рослин, нами була використана прогностична експозиційна модель (UK-РОЕМ) [165-167].

При розрахунках враховані наступні положення: етап виробничого процесу (змішування/заправка і обприскування), метод обробки і вид обприскувача, тип формуляції, ємність контейнера/діаметр виливного отвору (5 л/45-63 мм), норма витрати препарату/робочої рідини, концентрації діючих речовин в препаратах, наявність засобів індивідуального захисту (ЗІЗ+), максимальна площа обробки за робочу зміну (50 га – для штангового обприскування (ШО), 1 га – для ранцевого обприскування (РО)), тривалість робочої зміни – 6 годин.

Прогнозовані значення інгаляційної експозиції вираховували на етапі обприскування рослин, виходячи із найвищого рівня забруднення робочим розчином, який становить 0,01 мл/годину для ШО та 0,02 мл/годину – для РО.

Відповідно до моделі [165] загальна дермальна експозиція препаратом становить 0,01 мл/день для ШО та 0,02 мл/день – для РО. Загальна дермальна експозиція робочим розчином становить 6,45 мл/день для ШО та 49,5 мл/день – для РО.

В оцінці ризику також враховані величини дермальної абсорбції д.р. пестицидів та їх допустимі рівні впливу на оператора (acceptable operator exposure level, AOEL), які були взяті із звітів EFSA по кожній д.р.

Оцінювання ризику потенційного комплексного (інгальційного та дермального) впливу проводили за сумарним показником ступеню впливу (E), який вираховували за формулою:

$$E = \frac{I_{абс.}}{AOEL} + \frac{D_{абс.}}{AOEL} \quad (2.25)$$

де $I_{абс.}$ – абсорбована за робочу зміну доза речовини при надходженні до організму інгальційним шляхом, яка приймається 100 % від максимальної експозиційної дози, мг/кг м.т.;

$D_{абс.}$ – абсорбована за робочу зміну доза речовини при надходженні до організму через шкіру із врахуванням дермальної абсорбції, мг/кг м.т.

AOEL – допустимий рівень впливу на оператора, мг/кг м.т.

Ризик вважається допустимим за умови, якщо сума відношень не перевищує 1.

Оцінку ризику комбінованого впливу від одночасної дії кількох д.р. проводили за сумою ризиків кожної д.р. з урахуванням КП.

2.6.2 Оцінка ризику для населення від одночасного надходження діючих речовин пестицидів з яблуками, хлібопродуктами, картоплею

Експозиційні дози залишкових кількостей д.р. в яблуках, хлібопродуктах та картоплі вираховували для двох вікових груп населення (дорослі та діти віком 2-6 років), виходячи з принципу комплексного гігієнічного нормування, рекомендованих МДР для кожної д.р. в харчовому продукті, норм споживання цього продукту дорослими та дітьми [133, 134].

Для оцінки ризику впливу сумішей д.р. у харчових продуктах нами використана покрокова блок-схема, запропонована та адаптована Данським ветеринарним та харчовим управлінням (рис. 1.3) [54].

Для д.р. із груп пріоритетних комбінацій, які відносяться до одної САГ, визначали RPF. Для цього одну д.р. із групи споріднених вибирали як ІС з певним RPF, а RPF інших д.р. розраховували відносно ІС. Сумарний ризик впливу множинних залишків д.р. в одному харчовому продукті оцінювали як

загальну небезпеку відповідно до еквівалентного впливу ІС, порівнюючи з ДДД даної ІС або з NOAEL, встановленим за специфічним ефектом.

Денну експозиційну дозу при споживанні харчового продукту, що містить залишки д.р., визначали за формулою:

$$E_i = J_i \times C \times \Phi П : (M \times 1000) \quad (2.26)$$

де E_i – денна експозиція залишкових кількостей д.р. в харчовому продукті, мг/кг м.т./добу;

C – концентрація д.р. в харчовому продукті, мг/кг;

J_i – добова норма споживання харчового продукту, г/кг [134];

$\Phi П$ – фактор переробки (використовується за наявності даних з технологічної переробки харчового продукту);

M – маса тіла дорослої людини (60 кг) та дітей віком 2-6 років (15,6 кг) [135].

Загальна комбінована експозиція з харчовими продуктами оцінювалася шляхом підсумовування E_i , помноженої на відповідний RPF_i :

$$E_{total} = \sum E_i \times RPF_i \quad (2.27)$$

$$RPF_i = \frac{NOAEL_{ic}}{NOAEL_i} \quad (2.28)$$

де RPF_i – фактор відносного потенціалу кожної д.р. із групи споріднених;

$NOAEL_{ic}$ – рівень дози індексної сполуки (ІС), при якому не спостерігаються пошкоджуючі ефекти, мг/кг м.т.;

$NOAEL_i$ – рівень дози окремої д.р., при якому не спостерігаються пошкоджуючі ефекти, мг/кг м.т.

Характеристику ризику комбінованого впливу проводили за коефіцієнтом небезпеки (HQ), HI та МОЕТ.

HQ характеризує ризик, пов'язаний із надходженням до організму окремої д.р. пестициду з окремим харчовим продуктом та вираховується за формулою:

$$HQ_i = \frac{E_i}{ДДД_i} \quad (2.29)$$

де HQ_i – коефіцієнт небезпеки для кожної д.р. пестициду;

ДДД – допустима добова доза д.р. для людини, мг/кг м.т./добу.

НІ є сумою коефіцієнтів небезпеки (HQ) кожної д.р. та характеризує ризик розвитку потенційного несприятливого впливу від комбінованої експозиції кількома д.р. при їх одночасному сумісному надходженні до організму людини з харчовими продуктами:

$$HI = \sum HQ_i \quad (2.30)$$

Ризик вважається допустимим при $HI \leq 1$.

Важливою величиною, яка дозволяє встановити зв'язок між дозою та ефектом, є МОЕТ, що визначається як відношення NOAEL_{IC}, отриманого в токсикологічному експерименті на тваринах, до загальної комбінованої експозиції д.р. з усіма дослідженими харчовими продуктами:

$$MOET = \frac{NOAEL_{IC}}{E_{total}} \quad (2.31)$$

Запас експозиції вважається допустимим при $MOET \geq 100$.

Підготовку зразків сільськогосподарської продукції для визначення множинних залишків пестицидів проводили згідно із стандартною методикою EN 15662-2018 [168].

Кількісне визначення множинних залишків проводили із застосуванням тандемного газового хромато-мас-спектрометра Shimadzu GCMS-TQ8050 згідно з «GC/MS Residual Pesticides Ver. 2» та рідинного хроматографа з триквадрупольним мас-спектрометричним детектором Shimadzu LCMS-8050 згідно з «LC/MS/MS Method Package for Residual Pesticides Ver. 2».

Результати експериментальних досліджень були піддані статистичній обробці з використанням пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22 та Microsoft Excel 2010. Проводили розрахунок середньої арифметичної (M), стандартної похибки середньої арифметичної (m), критерію Стьюдента “t”,

вірогідної різниці одержаних результатів при порозі імовірності 0,95 ($p < 0,05$), коефіцієнту множинної детермінації (R^2) [169].

Натурні дослідження при випробуванні пестицидів проводили з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення експериментальних досліджень із залученням працівників сільського господарства. Усі заплановані дослідження були розглянуті та ухвалені на Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол від 02.12.2019 р. № 127).

ПУБЛІКАЦІ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ

1. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Гігієнічне регламентування безпечного застосування комбінованих пестицидів у системі захисту яблуневих насаджень від шкідників, хвороб і бур'янів. *Журнал Довкілля та здоров'я*. 2022. № 1. С.53-60. <https://doi.org/10.32402/dovkil2022.01.053>.

2. Andrii M. Yastrub, Sergii T. Omelchuk et al. Hygienic regulation of safe application of combined pesticides in the chemical protection system of cereals. *Wiad Lek*. 2023;76(2):332-338. doi: 10.36740/WLek202302113.

3. Яструб А.М., Омельчук С.Т., Анісімов Є.М. Гігієнічні аспекти застосування пестицидів для захисту яблуневого саду в сучасному сільськогосподарському виробництві України. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 11 березня 2020 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2020. С.191-193.

4. Яструб А.М., Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., Алексійчук В.Д. Гігієнічна оцінка асортименту діючих речовин комбінованих пестицидів, які використовуються в Україні для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 15 березня 2023 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН

України, професора С.Т. Омельчука. – К.: МВЦ «Медінформ», 2023. – 224 с.
<http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/7014>.

5. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у воді методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1686-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

6. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1685-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

7. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в капусті методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1709-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

8. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у ґрунті методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1687-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

9. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в яблуках та яблучному соку методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1710-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

10. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в картоплі

методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1689-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

11. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підфлуметофену (адепідину®) в зерні хлібних злаків методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1688-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

РОЗДІЛ 3

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА АСОРТИМЕНТУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН СУМІШЕВИХ ПЕСТИЦИДІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ ЗЕРНОВИХ КОЛОСОВИХ КУЛЬТУР, ЯБЛУНЕВИХ САДІВ, КАРТОПЛІ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБЕЗПЕКИ ЇХ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ

3.1 Вивчення асортименту діючих речовин комбінованих препаратів, які використовуються для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі

У сучасному сільськогосподарському виробництві та загальному об'ємі експорту вагоме місце посідають зернові колосові культури (пшениця, ячмінь), посівні площі яких в Україні станом на 2019 рік становили 9424,9 тис. га [2]. Також нарощується виробництво зерняткових культур та картоплі. Нині площа багаторічних яблуневих насаджень становить близько 120 тис. га, картоплі – 1308,9 тис. га [2, 170].

Для ведення ефективного процесу вирощування сільськогосподарської продукції необхідні сучасні СХЗ, які передбачають використання протягом вегетаційного періоду культури широкого спектру пестицидів різного призначення. При цьому невпинно зростає обсяг застосування комбінованих препаратів.

Проведений аналіз асортименту препаратів, дозволених до використання в Україні, показав, що у СХЗ зернових колосових культур, яблуневих насаджень та картоплі застосовується 209 комбінованих препаратів (рис. 3.1) [49, 127, 128, 130].

Розподіл препаратів за виробничим призначенням наведено на рисунку 3.2.

Встановлено, що на зернових культурах застосовують 83 комбіновані препарати, що проявляють фунгіцидні властивості, 33 інсектициди та 5

гербицидів; на яблунях – 22 фунгіциди, 22 інсектициди та 3 гербициди; картоплі – 20 фунгіцидів, 19 інсектицидів та 2 гербициди.

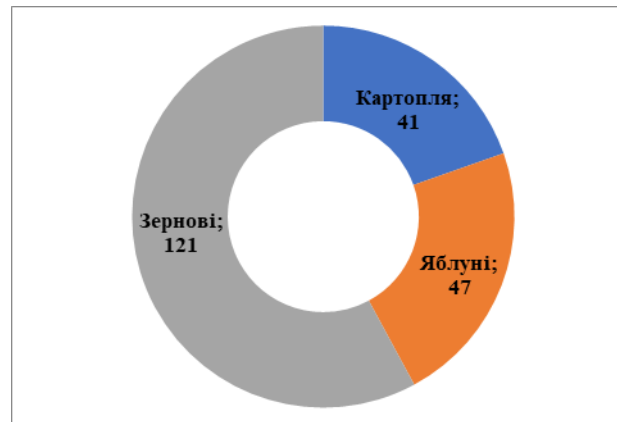


Рис. 3.1 – Загальна кількість комбінованих препаратів, які застосовуються на зернових колосових культурах, яблунях та картоплі

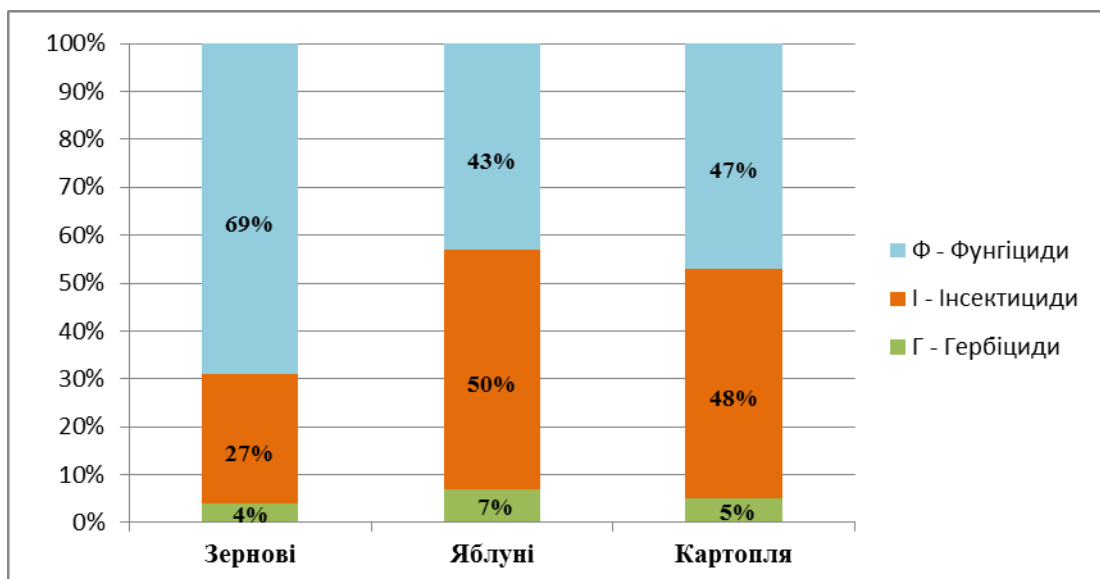


Рис. 3.2 – Розподіл діючих речовин комбінованих препаратів за виробничим призначенням

Ідентифікація д.р., які входять до складу комбінованих препаратів, відповідно до їх виробничого призначення та хімічних класів органічних сполук наведена у таблиці А.1.

Деякі з д.р., які мають властивість контролювати широкий спектр шкочочинних факторів на різних фазах розвитку рослин, застосовуються як для захисту зернових культур, так і яблунь та картоплі. Це інсектициди ацетаміпрід, імідаклопрід, лямбда-цигалотрин, тіаметоксам, хлорпірифос, циперметрин та фунгіциди піраклостробін, тебуконазол, трифлостробін, флуопірам.

Гербицид 2,4-Д та фунгіциди дифеноконазол і флутріяфол застосовують для захисту зернових культур та яблунь; гербицид S-метолахлор, інсектициди альфа-циперметрин, дельтаметрин, клотіанідин та фунгіцид протіоконазол – на зернових та картоплі; інсектицид хлорантраніліпрол та фунгіциди боскалід, манкоцеб та цимоксаніл – на яблунях та картоплі.

Усього було проаналізовано 85 д.р. різних хімічних класів органічних сполук (рис. 3.3).

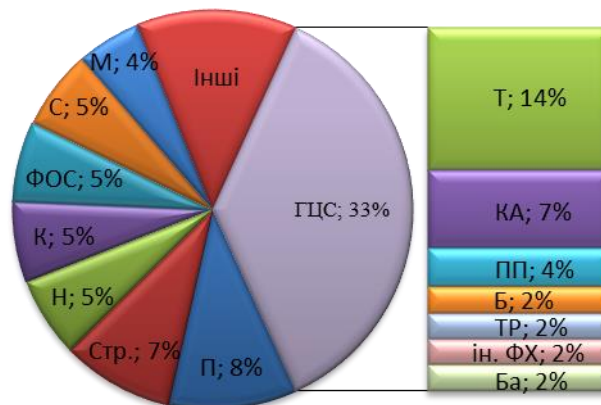


Рис. 3.3 – Розподіл діючих речовин пестицидів за хімічними класами органічних сполук

Проведений аналіз показав, що найбільшою за чисельністю є група п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук (ГЦС), які містять в гетероциклі один, два або три атоми азоту (33 %). Це похідні Т, кількість яких налічується 11, піразолкарбоксаміди, карбоксаміди, фенілпіразоли, піразоли (КА) – 6, похідні піримідину (ПП) – 3, бензімідазоли (Б) – 2, похідні триазину (Тр) – 2,

імідазоли, феноксихіноліни (Ім, ФХ) – 2, бензаміди – 2. Речовини цих класів проявляють, в основному, фунгіцидні властивості.

Другою за чисельністю групою (11 %) є СП, які мають інсектицидні властивості. Фунгіциди класу Стр становлять 7 %, інсектициди класу неонікотиноїдів (Н) – 6 %. Рівними за чисельністю є групи дитіокарбаматів, карбаматів (К), ФОС та похідних сечовини (С) – по 5 %. Цим речовинам властиві фунгіцидні, інсектицидні та гербіцидні властивості. Фунгіцидна група морфолінів (М) складає 4 %.

Наступним етапом дослідження було визначення комбінацій д.р. сумішевих препаратів різного виробничого призначення. Кількість таких комбінацій на досліджуваних культурах наведена в таблицях А.2-А.4.

Встановлено, що на зернових культурах найчастіше зустрічаються сумішеві препарати в наступних комбінаціях д.р. за хімічними класами: Стр та Т – 34 комбінації, Т – 22, СП та Н – 22, ФОС та СП – 11, Т та КА – 11.

Серед д.р. у цих комбінаціях найчастіше зустрічаються тебуконазол (27), ципроконазол (22), пропіконазол (19), азоксистробін (18), епоксиконазол (16), імідаклоприд (15), лямбда-цигалотрин (12), хлорпірифос (10), циперметрин (10), флутріафол (7), альфа-циперметрин (5), піраклостробін (5).

Для захисту яблунь комбінації ФОС та СП зустрічаються у 7 препаратах, СП та Н – 6, Стр та Т – 4, Т та КА – 2. Лямбда-цигалотрин зустрічається у 8 препаратах, хлорпірифос – 7, дифеноконазол – 6, імідаклоприд – 6, тебуконазол – 4.

Для захисту картоплі найчастіше використовують комбінації СП з Н – 12 та К з М, ацилаланінами та іншими д.р. – 11. Манкоцеб входить до складу 9 сумішевих препаратів, лямбда-цигалотрин – 7, цимоксаніл – 6, альфа-циперметрин – 5, клотіанідин – 5.

Цікавими в плані можливого потенціювання ефектів є комбінації д.р., які відносяться до одного хімічного класу, наприклад, комбінація Н (Н+Н), які характеризуються загальнотоксичною дією на організм з переважним впливом на функціональний стан печінки, при високих дозах – порушення функції ЩЗ,

прояви нейротоксичної дії; комбінація Т (Т+Т), які є індукторами монооксигеназної системи загальнотоксичної дії на організм з переважним гепатотропним ефектом.

Також важливими є комбінації д.р., які мають подібний спосіб дії, наприклад, СП та Н (комбінації СП + Н) – вплив на НС, Т та КА (Т + КА) – вплив на ЩЗ; комбінації Т, Стр, КА, К, М (Т + Стр, Стр + КА, Т + К + М) – вплив на печінку, ЩЗ, репродуктивну функцію та розвиток.

Таким чином, проведений аналіз асортименту комбінованих препаратів, які використовуються в інтегрованій системі захисту зернових культур, яблунь та картоплі, показав достатньо широке розмаїття д.р. хімічних класів органічних сполук та їх комбінацій.

3.2 Групування діючих речовин пестицидів у групи кумулятивної оцінки за їх впливом на печінку, щитоподібну залозу та нервову систему

Велика кількість д.р., що використовуються у комбінованих пестицидах для захисту зернових культур, яблунь та картоплі, підвищує вірогідність появи їх мультизалишків у кінцевій продукції та проявів комбінованого впливу на здоров'я людини [171]. У зв'язку з цим, важливим завданням є токсикологічна характеристика цих д.р. за можливістю їх односпрямованого впливу на окремі органи та системи організму.

Нами проведений аналіз та групування досліджуваних 85 д.р. у САГ за чітко встановленими критеріями (токсикологічними кінцевими точками), що відображають специфічний ефект [101], з використанням створених на основі даного підходу груп пестицидів за спільним впливом на НС, ЩЗ та печінку [172].

За впливом на НС речовини віднесені до групи САГ другого рівня, який може бути використаний для оцінки сукупного ризику з використанням RPF [101, 115, 116]. Усі речовини, визначені як нейротоксичні, були розділені за здатністю викликати гострі та хронічні ефекти. Основними критеріями ідентифікації гострих ефектів були функціональні зміни у трьох відділах НС

(моторний, сенсорний, вегетативний) та специфічні нейрохімічні ефекти (пригнічення AChE мозку та/або еритроцитів). До хронічних ефектів впливу, окрім вищезазначених, були включені патологічні зміни в нервових тканинах.

Перелік д.р., згрупованих за їх потенційною нейротоксичністю та здатністю викликати гострі та хронічні ефекти, наведені у таблицях А.5, А.6.

Загалом, із 85 досліджуваних д.р. визначено 20 із ЗМТ, який має пряме відношення до функціональних змін моторики, сенсорних і вегетативних відділів НС. Це пестициди класів СП, Н, ФОС, дитіокарбаматів, бензоїлсечовин, феноксикарбонових кислот, оксиацетамідів, які при однократному або довготривалому впливах на організм викликають атаксію, тремор, зниження або підвищення рухової активності, підвищену або знижену реактивність на звук та дотик, слинотечу, слъозотечу, сечовипускання, мідріаз. Здатністю викликати специфічні нейротоксичні ефекти характеризуються диметоат, піриміфос-метил та хлорпірифос – представники класу ФОС, які пригнічують активність AChE.

При хронічному впливі манкоцебу (дитіокарбамати), флуфенацету (оксиацетамід), цимоксанілу (ціаноацетеноксид) та циперметрину (СП) у НС можуть виникати патологічні зміни внаслідок дегенерації аксонів та мієліну.

Встановлені значення NOAEL лежать в діапазоні: при гострій дії – від 0,5 мг/кг (абамектин, бета-цифлутрин, лямбда-цигалотрин) до 150 мг/кг (піриміфос-метил) за функціональним впливом на моторний та сенсорний відділ; при хронічній дії – від 0,03 мг/кг (хлорпірифос) за пригніченням активності AChE до 35,8 мг/кг (клотіанідин), на основі зниження рухової активності.

Відповідно до наукових звітів EFSA [101, 117] були створені САГ пестицидів для двох специфічних впливів на ЩЗ, які стосуються популяцій парафолікулярних клітин, що продукують кальцитонін (С-клітини), і фолікулярних клітин, що продукують тиреоїдні гормони Т3 та Т4.

Зокрема, у групу САГ 2В увійшли речовини, що впливають на фолікулярні клітини ЩЗ та/або систему тиреоїдних гормонів (Т3/Т4). Дані

гормони є надзвичайно важливими для організму, оскільки у дорослих вони не тільки регулюють енергетичний обмін, але й беруть участь у регуляції та підтримці різних фізіологічних функцій. Водночас вони необхідні для неврологічного розвитку плода та новонародженого, а також для розвитку дітей, які особливо чутливі до збоїв в системі ЩЗ. Зміни рівня гормонів у сироватці крові можуть бути не лише результатом токсичності для самої ЩЗ, але і результатом дії поза ЩЗ (наприклад, індукція ферментів у печінці, периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів).

Перелік д.р., які віднесені до групи САГ 2В за здатністю викликати гіпотиреоз, наведені у таблиці А.7.

За результатами аналізу встановлено, що 27 д.р. із переліку 85 досліджуваних мають вплив на ЩЗ, який, в основному, є опосередкованим через індукцію печінкових ферментів. Цей вплив проявляється такими специфічними ефектами, як збільшення відносної маси ЩЗ, гіпертрофія та гіперплазія фолікулярних клітин з можливим розвитком доброякісних (аденома) та злоякісних (карцинома) новоутворень. Є дані, що формування пухлин відбувається через негенотоксичні механізми внаслідок впливу на печінку [110, 119].

У дану групи увійшли представники хімічних класів анілінпіримідинів (АП), КА, фенілацетамідів (ФА), Т, Н, К. Для цих речовин за вищезазначеними ефектами встановлені рівні NOAEL, які лежать в межах від 0,37 мг/кг (етилентіосечовина (ЕТС) – метаболіт манкоцебу) до 198,6 мг/кг (тіаметоксам).

Речовини, які при довготривалому впливі на організм характеризуються гепатотоксичністю та здатні проявляти специфічні ефекти, згруповані у спільні САГ та наведені у таблиці А.8. Це найбільша група із 48 речовин, які на різних рівнях впливають на печінку: від гіпертрофії гепатоцитів та збільшення маси органу до індукції конститутивних андростанових рецепторів, які є ключовими регуляторами метаболізму ксенобіотиків. Деякі з речовин мають канцерогенний потенціал та можуть викликати гепатоцелюлярні пухлини.

Представниками даної групи є, в основному, пестициди хімічних класів Т, Стр, Н, СП, АП, КА, ФА.

Проведений аналіз показав, що є д.р., які проявляють широкий спектр впливу на організм та включені до САГ за ефектами на НС, ЩЗ та печінку. Це інсектициди хімічного класу Н (тіаклоприд, тіаметоксам), фунгіциди класу К (манкоцеб, пропінеб), гербіцид класу оксиацетаміду флуфенацет.

Величини NOAEL для речовин групи впливу на печінку, як правило, є найнижчими та лежать в основі обґрунтування ДДД для людини. Таким чином, рівні NOAEL за специфічними ефектами на НС та ЩЗ перекриваються NOAEL за загальнотоксичною (гепатотоксичною) дією.

У зв'язку з цим для подальших досліджень були відібрані д.р. із групи впливу на печінку, які застосовуються як для захисту зернових культур, так і яблунь та картоплі. Це інсектициди ацетаміприд, імідаклоприд, лямбда-цигалотрин, тіаметоксам, циперметрин та фунгіциди піраклостробін, тебуконазол, трифлуксистробін, флуопірам. Із групи впливу на ЩЗ у дослідження взятий міклобутаніл, як діюча речовина триазольних фунгіцидів, що застосовуються на трьох досліджуваних культурах.

3.3 Характеристика небезпеки комбінованої експозиції пестицидами при їх сумісному надходженні до організму людини з хлібопродуктами, яблуками та картоплею

З аналізу літературних даних відомо, що підвищення адитивної дії пестицидів можливе при вживанні різних харчових продуктів, що містять залишки однієї д.р., а також від комбінованої аліментарної експозиції кількома д.р., що характеризуються спільними специфічними ефектами [22].

Для характеристики небезпеки та оцінки комбінованої експозиції взяті 10 д.р. сумішевих препаратів, які широко використовуються в ХСЗ зернових культур, яблунь та картоплі, що підвищує вірогідність появи їх мультизалишків в одній пробі кінцевої продукції.

Д.р. та їх референтні величини (ДДД, МДР) наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Діючі речовини сумішевих препаратів та їх референтні величини

№ з/п	Діюча речовина	ДДД, мг/кг [50]	МДР, мг/кг [47, 50, 132]		
			зерно хлібних злаків	яблука	картопля
1	Ацетаміпрід	0,01	0,1	0,05	0,025
2	Імідаклопрід	0,06	0,1	0,07	0,05
3	Лямбда-цигалотрин	0,003	0,001	0,01	0,01
4	Міклобутаніл	0,03	0,02	0,01	0,06
5	Піраклостробін	0,03	0,2	0,2	0,1
6	Тебуконазол	0,03	0,2	0,05	0,05
7	Тіаметоксам	0,02	0,2	0,1	0,08
8	Трифлуксистробін	0,02	0,05	0,04	0,02
9	Флуопірам	0,01	0,1	0,5	0,03
10	Циперметрин	0,003	0,1	0,01	0,02

Експозиційні дози (E_i) залишкових кількостей д.р. у хлібопродуктах, яблуках та картоплі вираховували для двох вікових груп населення (дорослі та діти віком 2-6 років), виходячи з МДР для кожної д.р. у харчовому продукті та норм споживання цього продукту дорослими та дітьми (J_i) за формулою 2.35.

Вихідні дані для розрахунків наведені у таблиці 3.2.

Характеристику ризику проводили за коефіцієнтами небезпеки (HQ_i) та індексом небезпеки (HI), які вираховували за формулами 2.38 та 2.39.

У таблицях 3.3 та 3.4 наведені результати визначення експозиційної дози, коефіцієнтів небезпеки по окремим продуктам та сумарний ризик від комбінованої експозиції при одночасному надходженні до організму дітей та дорослих.

Таблиця 3.2

Вихідні дані для розрахунку експозиційні дози (E_i , мг/кг м.т./добу)

Групи населення	Маса тіла, кг [134]	Середньодобова норма споживання харчового продукту (J_i , мг/людину×добу) [133]		
		хлібопродукти	яблука	картопля
Дорослі	60,0	0,280	0,125	0,260
Діти 2-6 років	15,6	0,120	0,082	0,200

Таблиця 3.3

Оцінка комбінованої експозиції діючими речовинами пестицидів при їх сумісному надходженні до організму дітей з хлібопродуктами, яблуками та картоплею

Діюча речовина	Денні експозиції (E_i) залишкових кількостей д.р. в харчовому продукті			Коефіцієнт небезпеки (HQ_i)		
	хлібо-продукти	яблука	картопля	хлібо-продукти	яблука	картопля
Ацетаміприд	0,00077	0,00026	0,00032	0,062	0,026	0,032
Імідаклоприд	0,00077	0,00037	0,00064	0,013	0,006	0,011
Лямбда-цигалотрин	0,00008	0,00005	0,00013	0,027	0,017	0,043
Міклобутаніл	0,00015	0,00005	0,00077	0,005	0,018	0,026
Піраклостробін	0,00154	0,00105	0,00128	0,051	0,035	0,043
Тебуконазол	0,00154	0,00026	0,00064	0,051	0,009	0,021
Тіаметоксам	0,00154	0,00053	0,00103	0,077	0,027	0,052
Трифлосистробін	0,00038	0,00021	0,0026	0,019	0,011	0,013
Флуопірам	0,00077	0,00263	0,00038	0,077	0,263	0,038
Циперметрин	0,00077	0,00005	0,00026	0,257	0,017	0,087
Сумарний індекс небезпеки по всім д.р. в окремому продукті $HI = \sum HQ_i$:				0,639	0,429	0,366
Сумарний індекс небезпеки по всім д.р. у всіх продуктах $\sum HI_{a,b,c}$:				1,434		

Таблиця 3.4

Оцінка комбінованої експозиції діючими речовинами пестицидів при їх сумісному надходженні до організму дорослих з хлібопродуктами, яблуками та картоплею

Діюча речовина	Денні експозиції (E_i) залишкових кількостей д.р. в харчовому продукті			Коефіцієнт небезпеки (HQ_i)		
	хлібо-продукти	яблука	картопля	хлібо-продукти	яблука	картопля
Ацетаміприд	0,00047	0,00010	0,00011	0,047	0,010	0,011
Імідаклоприд	0,00047	0,00015	0,00022	0,008	0,003	0,004
Лямбда-цигалотрин	0,00005	0,00002	0,00004	0,017	0,007	0,013
Міклобутаніл	0,00009	0,00002	0,00026	0,009	0,001	0,009
Піраклостробін	0,00093	0,00042	0,00043	0,031	0,014	0,014
Тебуконазол	0,00093	0,00010	0,00025	0,031	0,003	0,008
Тіаметоксам	0,00093	0,00021	0,00035	0,047	0,011	0,018
Трифлуксисробін	0,00023	0,00008	0,00009	0,012	0,004	0,005
Флуопірам	0,00047	0,00104	0,00013	0,047	0,104	0,013
Циперметрин	0,00047	0,00002	0,00009	0,017	0,007	0,030
Сумарний індекс небезпеки по всім д.р. в окремому продукті $HI = \sum HQ_i$:				0,266	0,164	0,125
Сумарний індекс небезпеки по всім д.р. у всіх продуктах $\sum HI_{a,b,c}$:				0,555		

Як видно з наведених у таблицях 3.3 та 3.4 даних, величини НІ за вмістом залишкових кількостей кожної окремо взятої д.р. у харчовому продукті сумарно не перевищують 1,0, що характеризує вплив як допустимий для різних вікових груп населення та вказує на низький рівень ризику на здоров'я споживачів.

Утім, сумарний індекс небезпеки ($\sum HI_{a,b,c}$) впливу залишкових кількостей всієї групи д.р., що містяться в хлібопродуктах, яблуках та картоплі, для дорослих становить 0,555 і також є допустимим, а для дітей це значення становить 1,434 та перевищує допустимий рівень ($E > 1$).

Подальші дослідження були спрямовані на оцінку кумулятивних ефектів з використанням концепції відносного потенційного фактора (RPF), який вираховували для кожної д.р. за формулою 2.37. Для досліджуваних д.р. були визначені NOAEL за загальнотоксичними (гепатотоксичними) ефектами [173-182].

За ІС, був обраний лямбда-цигалотрин, який характеризується найбільш повною токсикологічною базою даних, в тому числі, за впливом на печінку. Для ІС RPF прийнятий за одиницю. Відносно ІС були розраховані PRF для інших д.р. та їх загальна сумарна експозиція (E_{total}) для дітей та дорослих за формулою 2.36 (таблиці 3.5 та 3.6).

Таблиця 3.5

Комбінований вплив діючих речовин при їх надходженні до організму дітей з харчовими продуктами

Діюча речовина	NOAEL, мг/кг	RPF	E _i відносно ІС, мг/кг м.т.			% ДДД _{ІС}
			хлібо- продукти	яблука	картопля	
Ацетаміприд	7,1	0,07	0,00005	0,00002	0,00002	
Імідаклоприд	5,7	0,09	0,00007	0,00003	0,00006	
<u>Лямбда-цигалотрин</u> ^{ІС}	0,5	1,00	0,00008	0,00005	0,00013	
Міклобутаніл	2,5	0,20	0,00003	0,00001	0,00015	
Піраклостробін	3,4	0,15	0,00023	0,00016	0,00019	
Тебуконазол	3,0	0,17	0,00026	0,00004	0,00011	
Тіаметоксам	2,6	0,19	0,00029	0,00010	0,00020	
Трифлуксисробін	10	0,05	0,00002	0,00001	0,00001	
Флуопірам	1,2	0,42	0,00032	0,00110	0,00016	
Циперметрин	0,5	1,00	0,00077	0,00005	0,00026	
$E_{total} = \sum_{i=1}^{ni} \frac{I_i \times MRL_i}{M} \times RPF_i = \sum_{i=1}^{ni} RPF_i$			0,00212	0,00157	0,00129	
$\Sigma E_{total\ a,b,c}$			0,005			166,7

Таблиця 3.6

Комбінований вплив діючих речовин при їх надходженні до організму дорослих з харчовими продуктами

Діюча речовина	NOAEL, мг/кг	RPF	E _i відносно ІС, мг/кг м.т.			% ДДД _{ІС}
			хлібо- продукти	яблука	картопля	
Ацетаміпрід	7,1	0,07	0,00003	0,00001	0,00001	
Імідаклопрід	5,7	0,09	0,00004	0,00001	0,00002	
<u>Лямбда-цигалотрин</u> ^{ІС}	0,5	1,00	0,00005	0,00002	0,00004	
Міклобутаніл	2,5	0,20	0,00002	0,00001	0,00005	
Піраклостробін	3,4	0,15	0,00014	0,00006	0,00006	
Тебуконазол	3,0	0,17	0,00016	0,00002	0,00004	
Тіаметоксам	2,6	0,19	0,00018	0,00004	0,00007	
Трифлуксистробін	10	0,05	0,00001	0,00001	0,00001	
Флуопірам	1,2	0,42	0,00020	0,0044	0,00005	
Циперметрин	0,5	1,00	0,00047	0,00002	0,00009	
$E_{total} = \sum_{i=1}^{ni} \frac{I_i \times MRL_i}{M} \times RPF_i = \sum_{i=1}^{ni} RPF_i$			0,00130	0,00064	0,00044	
$\Sigma E_{total\ a,b,c}$			0,002			66,7

Встановлено, що комбінований вплив д.р. пестицидів на одиницю маси тіла дітей є вищим. Як видно з наведених у таблиці 3.5 даних, відповідно до ІС лямбда-цигалотрину загальна сумарна експозиція залишкових кількостей д.р. при споживанні дітьми хлібопродуктів, яблук та картоплі становить 0,005 мг/кг м.т. та перевищує ДДД ІС на 66,7% (ДДД лямбда-цигалотрину 0,003 мг/кг).

Для дорослих (таблиця 3.6) ця величина становить 0,002 мг/кг та не перевищує референтну величину ІС (66,7% ДДД).

Проведено ранжування внеску д.р. у загальну сумарну небезпеку комбінованого впливу. Так, за величиною експозиції з хлібопродуктами д.р. розмістилися наступним чином: циперметрин – (36,15-36,32) %; флуопірам – (15,09-15,38) %; тіаметоксам – (13,69-36,22) %; тебуконазол – (12,26-12,31) %;

піраклостробін – (10,77-10,85) %, внесок решти д.р. не перевищує 4,00 %. Найбільший внесок циперметрину в загальну експозицію обумовлений його високим МДР (0,1 мг/кг) у порівнянні з достатньо низькою величиною ДДД (0,003 мг/кг), незважаючи на дотримання принципу комплексного гігієнічного нормування.

Подібна ситуація спостерігається з флуопірамом при його застосуванні на яблуках. Внесок цієї речовини у загальну експозицію з яблуками становить (68,80-70,06) % при референтних величинах: ДДД – 0,01 мг/кг, МДР – 0,5 мг/кг.

На картоплі рівень експозиції циперметрином становить (20,16-20,43) %, тіаметоксамом – (15,50-15,89) %, флуопірамом – (11,40-12,40) %, міклобутанілом – (11,40-11,63) %, піраклостробіном – (13,60-14,72) %, внесок решти д.р. не перевищує 10,00 %.

Таким чином, визначення внеску кожної д.р. у сумарну експозицію в подальшому може стати основою для обґрунтування заходів щодо зменшення такого впливу та прийняття відповідних управлінських рішень.

В оцінці ризику комбінованого впливу пестицидів були використані експозиції на рівні МДР пестицидів в зерні хлібних злаків, яблуках та картоплі без врахування ФП сільськогосподарської сировини [183].

За даними літератури [184] визначено ФП для деяких досліджуваних д.р. у різних продуктах переробки в залежності від виду технологічної обробки та його впливу на розподіл залишків між сільськогосподарською сировиною та готовим харчовим продуктом (табл. 3.7).

Дані таблиці 3.7 свідчать, що при технологічній переробці яблук на сік вміст залишків д.р. знижується на (27-100) %. Найбільше концентрування залишків спостерігається у сирій макусі, оскільки ФП значно вищий за 1,00.

У борошні, отриманому із зерна пшениці м'яких сортів, залишки д.р. знижуються у 0,12-0,50 разів. Концентрування можливе у висівках, оскільки ФП перевищує 1,00 та становить для лямбда-цигалотрину 4,30, піраклостробіну – 1,90, флуопіраму – 2,70.

Фактор переробки для діючих речовин у продуктах, отриманих із яблук, зерна пшениці та бульб картоплі

Культура	Продукт переробки	ФП								
		Апетаміприд	Імідаклоприд	Лямбда-цигалотрин	Міклобутаніл	Піраклостробін	Тебуконазол	Трифлуксистопробін	Флуоцірам	Циперметрин
Яблука	Яблука сушені	3,10	1,70	–	–	–	0,54		0,64	–
	Сік пастеризований	0,73	0,48	–	0,12	–	0,13	0,01	0,09	–
	Макуха сира	1,30		4,60	3,00	–	3,30	9,50	2,50	–
	Пюре	0,62	0,66	1,00	0,25	–	0,33	0,14	0,36	–
Зерно пшениці м'яких сортів	Висівки	–	–	4,30	–	1,90	–	–	2,70	1,30
	Борошно	–	–	0,50	–	0,42	–	–	0,12	0,48
Картопля	Чіпси з очищених бульб	–	0,26	–	–	–	–	–	0,63	–
	Пластівці	–	0,58	–	–	–	–	–	1,00	–
	Шкірка	–	0,63	–	–	–	–	–	4,30	–
	Бульба варена очищена	–	1,0	–	–	–	–	–	< 0,63	–

Примітка: «–» - інформація про ФП відсутня

Встановлено, що при кулінарній обробці (варінні) очищених бульб картоплі залишки флуопіраму знижуються ($\text{ФП} < 0,67$), імідаклоприду залишаються незмінними ($\text{ФП} = 1,00$).

Таким чином, встановлено, що ФП залежить від хімічних характеристик пестициду, продукту та типу обробки.

Висновки до розділу 3

1. Проведений аналіз асортименту сумішевих препаратів, які використовуються для захисту зернових культур, яблунь та картоплі, показав широке розмаїття діючих речовин та їх комбінацій, які використовуються протягом вегетаційного періоду культур.

2. Встановлено, що комбінований вплив пестицидів на одиницю маси тіла дітей є вищим. Ризик небезпеки впливу залишкових кількостей діючих речовин пестицидів при їх сумісному надходженні до організму дітей перевищує допустимий як за індексом небезпеки, так і при застосуванні концепції відносного потенційного фактору. Це викликає певне занепокоєння через широке використання досліджуваних продуктів у повсякденному житті дітей та можливість посилення впливу пестицидів за рахунок адитивного чи синергетичного ефекту.

3. Певними управлінськими рішеннями можуть бути перегляд референтних величин (МДР) для тих діючих речовин, вплив експозиції яких є найбільшим. Також важливим фактором зниження експозиції є застосування технологічних процесів переробки сировини. Наприклад, очищення яблук та картоплі від шкурки, кулінарна обробка (варіння) картоплі можуть суттєво знизити залишкові кількості пестицидів у кінцевому продукті.

4. На даному етапі оцінки комбінованого ризику нами були використані МДР, які є максимально допустимими рівнями залишків. Вміст пестицидів у харчових продуктах, зазвичай, є значно нижчим за референтні величини. Оцінка комбінованого ризику мультизалишків за результатами гігієнічного моніторингу буде проведена у наступних розділах.

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ

1. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Гігієнічне регламентування безпечного застосування комбінованих пестицидів у системі захисту яблуневих насаджень від шкідників, хвороб і бур'янів. *Журнал Довкілля та здоров'я*. 2022. № 1. С.53-60. <https://doi.org/10.32402/dovkil2022.01.053>.

2. Andrii M. Yastrub, Sergii T. Omelchuk et al. Hygienic regulation of safe application of combined pesticides in the chemical protection system of cereals. *Wiad Lek*. 2023;76(2):332-338. doi: 10.36740/WLek202302113.

3. Yastrub A., Omelchuk S. The problems of development of methodological approaches on assessment of combined influence risk of multiplied pesticides through their admission to the human body with food products. *Public Helth Forum 2019: Polskie Towarzystwo ZDROWA publicznego*. Aluna Publishing. Vol. V (XIII), NR 1 (48), 2019. P. 99.

5. Яструб А.М., Алексійчук В.Д., Омельчук С.Т. Створення груп діючих речовин пестицидів за спільним способом/механізмом дії як основа методології оцінки ризику їх комбінованого впливу. Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України. Науково-практична конференція присвячена чотирнадцятим марзеєвським читанням «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (21-22 жовтня 2021 р.). Зб. тез. доп., Вип. 21 // оргкомітет: А.М. Сердюк (голова) [та ін.]. К.: «Рекламне агентство Некст-Груп», 2021. С.185-189.

6. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Сучасний стан розробки та реалізації цільової методології оцінювання кумулятивного ризику залишків пестицидів у харчових продуктах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 16 березня 2022 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. – К., 2022. С. 229-231.

РОЗДІЛ 4

ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ТА НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ГІГІЄНИЧНИХ НОРМАТИВІВ І РЕГЛАМЕНТІВ БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДІВ «МІРАВІС 200 SC, КС», «МІРАВІС ЕЙС 275 SE, СЕ» «МІРАВІС НЕО 300 SE, СЕ» ТА ЇХ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН АДЕПІДИНУ™ (ПІДІФЛУМЕТОФЕНУ), ПРОПІКОНАЗОЛУ, АЗОКСИСТРОБІНУ

4.1 Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка фунгіцидів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ», «Міравіс Нео 300 SE, СЕ» та їх діючих речовин адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну

Український агропромисловий комплекс в секторі технологій захисту сільськогосподарських культур поповнюється новими фунгіцидними препаратами «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» та «Міравіс Нео 300 SE, СЕ», створеними фірмою Сингента Кроп Протекшн АГ (Швейцарія) за сучасними інноваційними технологіями для боротьби з комплексом хвороб зернових, плодових, овочевих культур.

До складу препарату «Міравіс 200 SC, КС» в якості д.р. входить адепідин™ (підіфлуметофен); препарат «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» – комбінований фунгіцид, до складу якого входять адепідин™ (підіфлуметофен) та пропіконазол; комбінований препарат «Міравіс Нео 300 SE, СЕ» містить у своєму складі три д.р.: адепідин™ (підіфлуметофен), азоксистробін та пропіконазол.

Поєднання д.р. у пестицидних формуляціях забезпечує довготривалу захисну і лікувальну дію завдяки розширенню спектру контрольованих хвороб та разом з цим підвищує потенційну небезпеку виникнення синергетичних ефектів від одночасного впливу речовин, які характеризуються спільними механізмами дії.

В Україні препарати «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE» і д.р. адепідинTM (підіфлуметофен) раніше не були зареєстровані. Це обумовило необхідність їх токсиколого-гігієнічної оцінки та обґрунтування гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування в якості фунгіцидів у сучасній СХЗ [127, 128, 185].

З цією метою на першому етапі досліджень нами проведена порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE», «Міравіс Нео 300 SE, SE» та їх д.р. адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу, азоксистробіну [121, 125, 126, 135-138, 186-189].

У таблиці 4.1 наведені узагальнені дані з гострої токсичності при різних шляхах надходження до організму, подразнюючої на сенсibiliзуючої дії досліджуваних препаратів та їх д.р. [121-123, 136-138].

Відповідно до гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [135], препарат «Міравіс 200 SC, КС» за ЛД₅₀ при одноразовому введенні у шлунок та нанесенні на шкіру, подразнюючою дією на шкіру та слизові оболонки очей, алергенністю відноситься до IV класу небезпечності (малонебезпечний), за параметрами гострої інгаляційної токсичності – до II класу небезпечності (небезпечний).

«Міравіс Ейс 275 SE, SE» за гострою пероральною, перкутанною токсичністю, подразненням шкіри та алергенністю відноситься до IV класу небезпечності (малонебезпечний); за інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – до II класу небезпечності (небезпечний).

«Міравіс Нео 300 SE» при одноразовому пероральному введенні лабораторним тваринам та подразнюючою дією на шкіру відноситься до 3 класу небезпечності, при одноразовому нанесенні на шкіру та за алергенними властивостями – до IV класу небезпечності (малонебезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – до II класу небезпечності (небезпечний).

Таблиця 4.1

Первинна токсикологічна оцінка та інтегральний клас небезпечності препаратів та їх діючих речовин

Критерії небезпечності	Параметри токсичності (вид тварин)					
	Міравіс 200 SC, KC	Міравіс Ейс 275 SE, CE	Міравіс Нео 300 SE	адепідин™ (підіфлуметофен)	азоксистробін	пропіконазол
Гостра пероральна токсичність, LD ₅₀ , мг/кг	2958 (щури, ♀)	> 2000 (щури, ♀)	550 (щури, ♀)	> 5000 (щури, ♀)	> 5000 (щури, миші, ♂ та ♀)	550 (щури, ♀), 1490 (миші, ♂ та ♀)
Гостра перкутанна токсичність, LD ₅₀ , мг/кг	> 5000 (щури, ♂ та ♀)	> 5000 (щури, ♂ та ♀)	> 5000 (щури, ♂ та ♀)	> 5000 (щури, ♂ та ♀)	> 2000 (щури, ♂ та ♀)	> 5000 (щури, ♂ та ♀), > 6000 (кролі, ♂ та ♀)
Гостра інгаляційна токсичність, LD ₅₀ , мг/кг	3500 (щури, ♂ та ♀)	> 2130 (щури, ♂ та ♀)	> 2080 (щури, ♂ та ♀)	> 5110 (щури, ♂ та ♀)	698 (щури, ♀) 962 (щури, ♂)	> 5800 (щури, ♂ та ♀)
Подразнююча дія на шкіру	відсутня (кролі)	відсутня (кролі)	слабка (кролі)	відсутня (кролі)	слабка (кролі)	відсутня (кролі)
Подразнююча дія на слизові оболонки очей	слабка (кролі)	помірна (кролі)	помірна (кролі)	слабка (кролі)	слабка (кролі)	відсутня (кролі)
Алергенність	відсутня (миші)	відсутня (миші)	відсутня (миші)	відсутня (миші)	відсутня (мурчаки)	помірна (мурчаки)
Інтегральний клас небезпечності	II	II	II	III	II	III

Примітка: ♂ – самці, ♀ – самки

Таким чином, за даними первинної токсикологічної оцінки для усіх досліджуваних препаратів визначений інтегральний клас небезпечності – II (небезпечні) за лімітуючим критерієм – інгаляційна токсичність.

Діюча речовина адепідин™ (підіфлуметофен) за гострою пероральною та перкутанною токсичністю, подразнюючою дією на шкіру та алергенністю є малонебезпечною речовиною (IV клас небезпечності), за гострою інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – помірно небезпечна речовина (III клас небезпечності) [135].

Азоксистробін при одноразовому пероральному введенні лабораторним тваринам, нанесенні на шкіру та алергенністю відноситься до IV класу небезпечності (малонебезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – до II класу небезпечності (небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру – до III класу небезпечності (помірно небезпечний) [135].

Пропіконазол за показниками гострої пероральної, перкутанної токсичності, подразненням шкіри та алергенністю відноситься до IV класу небезпечності (малонебезпечний); за показниками гострої інгаляційної токсичності, подразненням слизових оболонок, алергенністю – до II класу небезпечності (небезпечний) [135].

Таким чином, лімітуючим критерієм небезпечності адепідину™ (підіфлуметофену) та азоксистробіну є інгаляційна токсичність, за якою адепідин™ (підіфлуметофен) відноситься до III класу небезпечності (помірно небезпечний), азоксистробін – до II класу небезпечності (небезпечний). Інтегральний клас небезпечності пропіконазолу – III (помірно небезпечний), критерій, що лімітує, – пероральна та інгаляційна токсичність.

Отримані результати порівняльної оцінки параметрів токсикометрії д.р. та препаративних форм на їх основі дозволили зробити наступний висновок. Найбільш токсичним при одноразовому пероральному введенні до організму щурів виявився трикомпонентний сумішевий препарат «Міравіс Нео 300 SE, SE», до складу якого входить адепідин™ (підіфлуметофен), азоксистробін та

пропіконазол (ЛД₅₀ препарату становить 550 мг/кг). Менш токсичним при даному шляху надходження є двокомпонентний препарат «Міравіс Ейс 275 SE, SE», що містить адепідин™ (підіфлуметофен) та пропіконазол (ЛД₅₀ незначно перевищує 2000 мг/кг). Найменш токсичним є препарат «Міравіс 200 SC, КС» на основі однієї речовини (ЛД₅₀ – 2958 мг/кг).

Інші компоненти сумішей, у тому числі розчинники, враховуючи їх кількісний та якісний склад, не привносять суттєвого значення у загальну токсикологічну оцінку препаратів.

Все вищезазначене дозволило нам зробити припущення, що підсилення токсичного ефекту відбувається за рахунок одночасного комбінованого впливу д.р., а саме, можливості адитивності їх доз на рівні смертельних ефектів.

У зв'язку з цим, наступним напрямком наших досліджень було визначення типу комбінованої дії сумішевих препаратів «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE» з використанням параметрів гострої токсичності.

Визначення характеру та типу комбінованої дії проводили за методом Фінні (1952), використовуючи дані токсикометрії комбінованих препаратів та їх д.р. (оцінка за критеріями «смертельний ефект» [9, 45], за формулою 2.1. Даний метод дозволяє визначити характер і тип комбінованої дії від одночасного впливу на організм двох або більше хімічних речовин, для яких відомі ЛД₅₀ та відсотковий вміст речовини, що входить до складу суміші.

Для врахування комбінованого впливу д.р. у складі «Міравіс Нео 300 SE, SE» та «Міравіс Ейс 275 SE, SE» досліджували внесок кожної д.р. у ЛД₅₀ сумішей (табл. 4.2).

Дані таблиці 4.2 свідчать, що кількість адепідину™ (підіфлуметофену) у складі «Міравіс Нео 300 SE, SE» та «Міравіс Ейс 275 SE, SE» знаходиться у співвідношенні 1:2, вміст пропіконазолу є однаковим, азоксистробін є лише у складі препарату «Міравіс Нео 300 SE, SE».

Таблиця 4.2

Вміст діючих речовин у складі препаратів та гостра пероральна токсичність при їх сумісній дії на щурів

Назва препарату	Вміст (%) д.р. у складі препарату			ЛД ₅₀ , мг/кг при сумісній дії *
	адепідин™ (підіфлуметофен)	азоксистробін	пропіконазол	
Міравіс Нео 300 SE, SE	7,5	10,0	12,5	550 / 165
Міравіс Ейс 275 SE, SE	15,0	– **	12,5	2000 / 550

Примітки:

1. * – у чисельнику ЛД₅₀ препарату за усім компонентним складом, у знаменнику – ЛД₅₀ препарату з урахуванням тільки д.р.;
2. ** – д.р. у складі препарату відсутня

При одночасному пероральному надходженні до організму щурів адепідину™ (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу на рівні смертельних доз сума відсотків від їх ЛД₅₀ склала 14,43%, при комбінації адепідину™ (підіфлуметофену) з пропіконазолом сума відсотків від ЛД₅₀ становить 51,45% (табл. 4.3).

Таким чином, в обох випадках комбінацій д.р. у сумішевих препаратах «Міравіс Нео 300 SE, SE» та «Міравіс Ейс 275 SE, SE» для отримання смертельного ефекту потрібна доза речовин, яка у сумі не перевищує 100%, що вказує на потенціювання токсичності.

Ступінь вираженості потенціювання визначали за коефіцієнтом потенціювання (КП), який показує у скільки разів підвищилась токсичність (табл. 4.4).

Встановлено, що для комбінованого препарату «Міравіс Нео 300 SE, SE» (підіфлуметофен, 75 г/л + азоксистробін, 100 г/л + пропіконазол, 125 г/л) КП становить 6,9 (100 % : 14,43 %). Для препарату «Міравіс Ейс 275 SE, SE» (підіфлуметофен, 150 г/л + пропіконазол, 125 г/л) ефект потенціювання виражений слабше, КП = 1,9 (100 % : 51,45 %).

Таблиця 4.3

Вміст діючих речовин у складі ЛД₅₀ препарату та частка цієї кількості в ЛД₅₀ кожної речовини

Назва д.р.	Вміст (мг/кг) діючих речовин у складі ЛД ₅₀ *		Відсоток (%) від ЛД ₅₀ д.р.	
	Міравіс Нео 300 SE, CE	Міравіс Ейс 275 SE, CE	Міравіс Нео 300 SE, CE	Міравіс Ейс 275 SE, CE
Адепідин™ (підіфлуметофен)	41,25	300,00	0,83	6,00
Азоксистробін	55,00	– **	1,10	–
Пропіконазол	68,75	250,00	12,50	45,45
Сума відсотків від ЛД ₅₀ д.р.			14,43	51,45

Примітки:

- * – ЛД₅₀ препарату з урахуванням тільки д.р. (165 мг/кг для Міравіс Нео 300 SE, CE та 550 мг/кг – для Міравіс Ейс 275 SE, CE);
- ** – д.р. у складі препарату відсутня

Таблиця 4.4

Коефіцієнт потенціювання токсичності сумішевих препаратів

Назва препарату	КП	Частка д.р. у потенціюванні токсичності
Міравіс Нео 300 SE, CE	100% : 14,43% = 6,9	адепідин™ (підіфлуметофен) – 0,06; азоксистробін – 0,07; пропіконазол – 0,87
Міравіс Ейс 275 SE, CE	100% : 51,45% = 1,9	адепідин™ (підіфлуметофен) – 0,12; пропіконазол – 0,88

Варто відмітити, що вміст пропіконазолу у складі досліджуваних комбінованих препаратів є однаковим та становить 12,5% (табл. 4.2). Разом з тим, вміст цієї речовини у сумарній дозі д.р., яка призводить до смертельного ефекту, відрізняється і становить 68,75 мг/кг та 250 мг/кг для «Міравіс Нео

300 SE, CE» та «Міравіс Ейс 275 SE, CE», відповідно (табл. 4.3). А частка пропіконазолу в потенціюванні токсичного ефекту в обох сумішевих препаратах є найвищою у порівнянні з іншими д.р. та становить 0,87 для «Міравіс Нео 300 SE, CE» та 0,88 – для «Міравіс Ейс 275 SE, CE» (рис. 4.1).

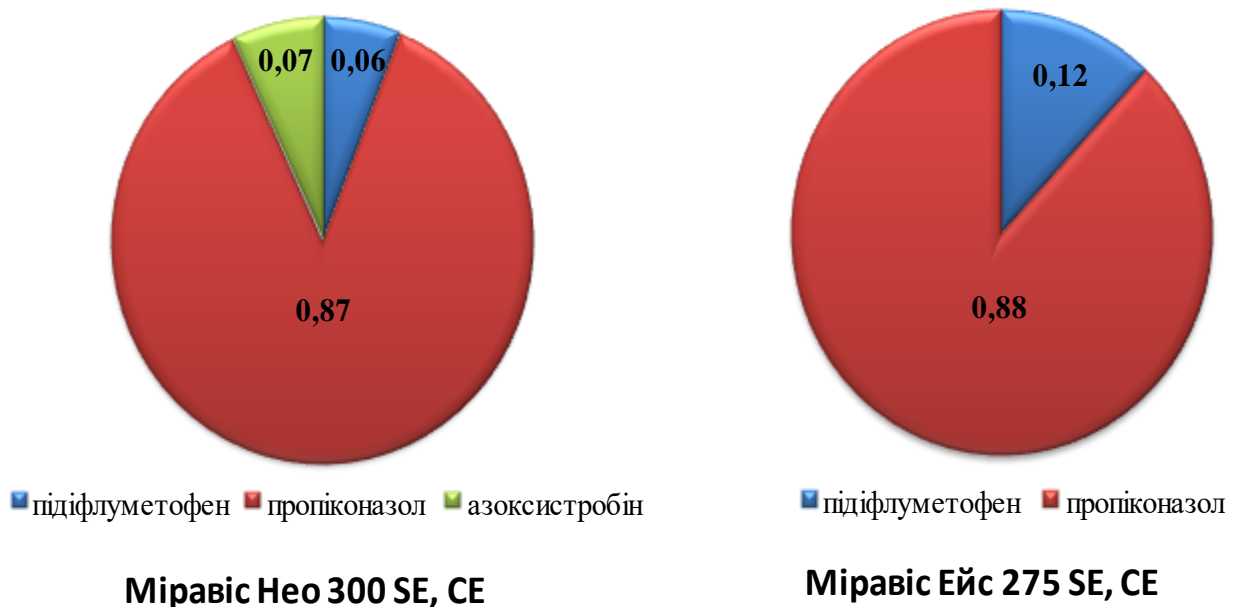


Рис. 4.1 – Внесок діючих речовин у потенціювання токсичності

Відомо, що на рівні смертельних доз та концентрацій можливі прояви усіх типів комбінованої дії [9, 72, 190]. Велике значення для визначення характеру одночасного впливу д.р. пестицидів має встановлення залежності «доза-час-ефект», оскільки несприятливі ефекти від такого впливу можуть змінюватися при переході від гострого дослідження до хронічного.

Характерною особливістю токсикології сучасних д.р. пестицидів є їх потенційна небезпека віддалених ефектів дії на рівні доз, значно нижчих за їх ЛД₅₀. В даному випадку критеріями оцінки комбінованих ефектів на рівні порогових та недіючих доз є різні фізіологічні та біохімічні показники, які відображують механізм дії досліджуваних речовин.

Для цього необхідно провести ретельне дослідження кожної окремо взятої речовини, яка входить до складу суміші, зі встановленням

способу/механізму дії, дозових залежностей за окремими ефектами за різної тривалості впливу та визначити лімітуючий критерій шкідливості, від якого в першу чергу залежить прояв токсикологічного ефекту. Отримані результати будуть використані при групуванні д.р. у САГ за ЗМТ.

Проведений аналіз літературних джерел [125, 126, 186-188, 191-194] дозволив установити основні ефекти негативного впливу азоксистробіну, пропіконазолу та адепідинуTM (підіфлуметофену) на організм лабораторних тварин та за лімітуючими критеріями визначити їх NOAEL.

Узагальнені результати наведені в таблицях 4.5-4.7.

Як видно з наведених у таблиці 4.5 даних, для азоксистробіну основним несприятливим ефектом є вплив на печінку та ураження жовчовивідного протоку, що проявлялося зміною клінічних біохімічних показників крові, збільшенням маси печінки, а при високих дозах – гістопатологічними змінами, біліарною гіперплазією та холангітами. Тривале введення азоксистробіну не викликало у щурів і мишей онкогенного потенціалу. Фертильність і загальна репродуктивна здатність не були порушені; не спостерігалось тератогенності ні у щурів, ні у кроликів, проте у щурів відмічено зниження процесів осифікації при дозах, токсичних для материнського організму.

У дослідженнях гострої нейротоксичності та нейротоксичності при повторному введенні не виявлено специфічних ефектів [191].

Азоксистробін має слабку мутагенну активність, яка проявилася у дослідях *in vitro* на індукцію генних мутацій у культурі клітин лімфоми мишей *L51784* (ТК +/-) та на індукцію аберацій хромосом у культурі лімфоцитів периферичної крові людини на рівні помірних та сильних цитотоксичних доз [187].

Таблиця 4.5

Токсикологічна оцінка азоксистробіну в режимі повторних доз [187, 191, 192]

Вид досліджень, тривалість експерименту	Вид тварин	Рівні досліджених доз	NOEL / NOAEL	LOAEL; несприятливі ефекти
Гостра перкутанна токсичність, 21 день	щури	0, 200, 500, 1000 мг/кг м.т.	1000 мг/кг м.т. /	Ефекти відсутні
Субхронічна пероральна токсичність, 90 днів	щури	0, 200, 2000, 4000 ppm	/ 200 ppm (20,4/22,4 мг/кг м.т. – ♂/♀)	2000 ppm (211 мг/кг м.т. – ♂ та ♀); ↓ маси тіла та приросту маси
Субхронічна пероральна токсичність, 90 днів	собаки	0, 10, 50, 250 мг/кг м.т.	10 мг/кг м.т. /	250 мг/кг м.т. (♂ та ♀); зміни біохімічних показників (↑ холестерину, тригліцеридів, ЛФ), ↑ абсолютної маси печінки, ↓ маси тіла та приросту маси (♂ та ♀)
Хронічна токсичність, 1 рік	собаки	0, 3, 25, 200 мг/кг м.т.	3 мг/кг м.т. /	200 мг/кг м.т.; ↓ рівня альбуміну, ↑ холестерину, тригліцеридів, ЛФ, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) (♂); ↑ абсолютної маси печінки (♂ та ♀) без патогістологічних змін
Хронічна токсичність та канцерогенна активність, 2 роки	щури	0, 60, 300, 1500/750 ppm	300 ppm (18,2/22,3 мг/кг м.т. – ♂/♀) /	750/1500 ppm (34 /117,1 мг/кг м.т. – ♂ та ♀); розширення загального жовчного протоку за рахунок біліарної гіперплазії та холангітів, ↓ гемоглобіну, нейтрофілів, ↑ протромбінового часу, ↑ маси печінки, ↓ маси нирок і наднирників. Канцерогенної активності не виявлено.

Продовження таблиці 4.5

Вид досліджень, тривалість експерименту	Вид тварин	Рівні досліджених доз	NOEL / NOAEL	LOAEL; несприятливі ефекти
Хронічна токсичність та канцерогенна активність, 2 роки	миші	0, 50, 300, 2000 ppm	50 ppm (6,2/8,5 мг/кг м.т. – ♂/♀) /	2000 ppm (272,4/363,3 мг/кг м.т. – ♂/♀); ↓ маси тіла та споживання корму, ↑ маси печінки, ↓ маси нирок. Канцерогенної активності не виявлено.
Тератогенна активність та ембріо-токсичність, з 7 по 16 дні вагітності	щури	0, 25, 100, 300 мг/кг м.т.	25 мг/кг м.т. / (за материнською токсичністю, ембріотоксичністю) /	Доза 100 мг/кг визнана токсичною для материнського організму. ↓ осифікації. Тератогенних ефектів не встановлено.
Тератогенна активність та ембріо-токсичність, з 8 по 20 дні вагітності	кролі	0, 50, 150, 500 мг/кг м.т.	/ 50 мг/кг (за материнською токсичністю); > 500 мг/кг – для розвитку плоду)	Тератогенних ефектів не виявлено.
Репродуктивна токсичність в тесті 2-х поколінь	щури	0, 60, 300, 1500 ppm	300 ppm (32 мг/кг м.т. – ♂/♀) /	1500 ppm (165,4 мг/кг м.т. – ♂/♀). Змін показників репродуктивної функції не відмічено.
Спеціальні дослідження: гостра нейротоксичність	щури	0, 200, 600, 2000 мг/кг м.т.	/ 2000 мг/кг м.т. (♂/♀) (за системною токсичністю)	Нейротоксичність не виявлена.
Субхронічна нейротоксичність, 90 днів	щури	0, 100, 500, 2000 ppm	/ 500 ppm (38,5/47,9 мг/кг м.т. – ♂/♀) (за системною токсичністю)	Нейротоксичність не виявлена.

Таблиця 4.6

Токсикологічна оцінка пропіконазолу в режимі повторних доз та за результатами віддалених ефектів [188, 193, 194]

Вид досліджень, тривалість експерименту	Вид тварин	Рівні досліджених доз	NOEL / NOAEL	LOAEL; несприятливі ефекти
Підгостра перкутанна токсичність, 21 день	кролі	0, 200, 1000, 5000 мг/кг м.т.	200 мг/кг м.т. /	5000 мг/кг; ↓ маси тіла, ↑ ГГТ, ↑ відносної маси печінки
Підгостра пероральна токсичність, 28 днів	щури	0, 50, 150, 450 мг/кг м.т.	/ 50 мг/кг м.т. (♂)	50 мг/кг м.т. (♀); ↑ абсолютної маси печінки без гістопатологічних змін. 150 мг/кг м.т. (♂); ↑ абсолютної та відносної маси печінки, гіпертрофія гепатоцитів без гістопатологічних змін.
Субхронічна інгаляційна токсичність, 90 днів	щури	0, 21, 85, 191 мг/м ³	/ 85/21 мг/м ³ – ♂/♀)	191 мг/м ³ ; ↓ рівня глюкози, ↑ маси печінки
Субхронічна пероральна токсичність, 90 днів	щури	0, 240, 1200, 6000 ppm	240 ppm (15,9/16,8 мг/кг м.т. – ♂/♀)	6000 ppm (461,7/480,9 мг/кг м.т. – ♂ та ♀); ↓ маси тіла (♂ та ♀), ↑ гемосидерину в селезінці (♀)
Субхронічна пероральна токсичність, 90 днів	миші	0, 20, 500, 850, 1450, 2500 ppm	20 ppm (2,8 мг/кг м.т. – ♂); 500 ppm (85 мг/кг м.т. – ♀) /	850 ppm (112 мг/кг м.т. – ♂); ↓ холестерину, ↑ абсолютної та відносної маси печінки, гіпертрофія гепатоцитів, некроз і вакуолізацію гепатоцитів. 2500 ppm (434 мг/кг м.т. – ♀); ↑ АЛТ*, АСТ**, ↑ абсолютної та відносної маси печінки, гіпертрофія гепатоцитів, некроз і вакуолізацію гепатоцитів.

Продовження таблиці 4.6

Вид досліджень, тривалість експерименту	Вид тварин	Рівні досліджених доз	NOEL / NOAEL	LOAEL; несприятливі ефекти
Субхронічна пероральна токсичність, 90 днів	собаки	0, 50, 250, 1250 ppm	250 (6,89/7,56 мг/кг м.т. – ♂/♀) /	1250 ppm (35,28/35,74 мг/кг м.т. – ♂/♀); гастроінтестинальні ефекти (збільшення кількості лімфоїдних фолікулів в слизовій оболонці пілоричної частини шлунку)
Хронічна токсичність, 1 рік	собаки	0, 5, 50, 250 ppm	50 (1,9 мг/кг м.т. – ♂ та ♀) /	250 ppm (8,4/8,9 мг/кг м.т. – ♂/♀); гастроінтестинальні ефекти (збільшення кількості лімфоїдних фолікулів в слизовій оболонці пілоричної частини шлунку)
Хронічна токсичність та канцерогенна активність, 2 роки	щури	0, 100, 500, 2500 ppm	100 ppm (3,6/4,6 мг/кг м.т. – ♂/♀) /	500 ppm (18/23 мг/кг м.т. – ♂ та ♀); ↓ приросту маси тіла (♀), ↓ маси наднирників (♂). 2500 ppm (96/131 мг/кг м.т.); ↑ концентрації сечовини та холестерину, маси печінки і гіпертрофічні зміни гепатоцитів (♀). Канцерогенної активності не виявлено.
Хронічна токсичність та канцерогенна активність, 18 місяців	миші, ♂	0, 100, 500, 850 ppm	100 ppm (11 мг/кг м.т.); 500 ppm (59 мг/кг м.т.) – за канцерогенним ефектом	500 ppm (59 мг/кг м.т.); ↓ рівня холестерину, приросту маси тіла, ↑ маси печінки. 850 ppm (108 мг/кг м.т.); ↑ кількості аденом печінки.

Продовження таблиці 4.6

Вид досліджень, тривалість експерименту	Вид тварин	Рівні досліджених доз	NOEL / NOAEL	LOAEL; несприятливі ефекти
Хронічна токсичність та канцерогенна активність, 2 роки	миші	0, 100, 500, 2500 ppm	100 ppm (10 мг/кг м.т. – ♂/♀) /	500 ppm (344/340 мг/кг м.т. – ♂/♀); вакуолізація гепатоцитів (♀), гіпертрофія гепатоцитів, еозинофільні вогнища (♂ та ♀). 2500 ppm (344/340 мг/кг м.т. – ♂/♀); ↓ маси тіла, анемія, ↑ АЛТ, АСТ, ЛФ, та лужної фосфатази, ↑ відносної маси печінки, ↑ випадків вакуолізації печінкових клітин, еозинофільних вогнищ (♂ та ♀), пігментація клітин Купфера (♂), ↑ доброякісних та злоякісних пухлин.
Тератогенна активність та ембріо-токсичність, з 6-15 дні вагітності	щури	0, 30, 90, 360/300 мг/кг м.т.	30 мг/кг м.т. / (за материнською токсичністю та за впливом на розвиток)	90 мг/кг; ↓ споживання корму, один плід з множинними вадами розвитку: розщеплення губи і піднебіння, мікромегалія, клишоногість.
Тератогенна активність та ембріо-токсичність, з 8 по 20 дні вагітності	кролі	0, 100, 250, 400 мг/кг м.т.	100 мг/кг (за материнською токсичністю та за впливом на розвиток)	250 мг/кг; збільшення кількості резорбованих плодів, аборти, передчасні пологи.

Продовження таблиці 4.6

Вид досліджень, тривалість експерименту	Вид тварин	Рівні досліджених доз	NOEL / NOAEL	LOAEL; несприятливі ефекти
Репродуктивна токсичність в тесті 2-х поколінь	щури	0, 100, 500, 2500 ppm	100 ppm (8,4/9,7 мг/кг м.т. – ♂/♀) – за батьківською токсичністю; 500 ppm (48,8/43,7 мг/кг м.т. – ♂/♀) – по репродуктивним ефектам); 100 ppm (7 мг/кг м.т.) – для потомства /	500 ppm (48,8/43,7 мг/кг м.т. – ♂/♀); ↓ маси тіла та споживання корму, ↓ ваги дитинчат, гіпертрофія та вакуолізація гепатоцитів. 2500 ppm (214,9 / 242,9 мг/кг – ♂/♀); ↓ виживання дитинчат.

Таблиця 4.7

Токсикологічна оцінка адепідину™ (підіфлуметофену) в режимі повторних доз та за результатами віддалених ефектів дії [125, 126, 186]

Показник	Вид тварин	Рівні досліджених доз, мг/кг	NOEL, мг/кг	Ефекти при вищій дозі (NOAEL)
Підгостра пероральна токсичність, 28 днів	щури	0, 500, 4000, 8000, 16000 ppm*	/ 500 ppm (43/40 мг/кг м.т. – ♂/♀)**	4000 ppm; ↓*** приросту маси тіла, ↓ глутаматдегідрогенази (ГДГ), аланінамінотрансферази (АЛТ), ↑*** абсолютної маси печінки з незначною гепатоцелюлярною гіпертрофією
Підгостра пероральна токсичність, 28 днів	миші	0, 500, 1500, 4000, 7000 ppm	/ 500 ppm (76/96 мг/кг м.т. – ♂/♀)	↓ приросту маси тіла, ↑ абсолютної маси печінки
Підгостра дермальна токсичність, 28 днів	щури	0, 100, 300, 1000 мг/кг	/ 1000 мг/кг	↑ (незначне) рівнів кальцію, фосфоліпідів та загального холестерину (♀), ↑ глобуліну і загального білку (♂)
Субхронічна пероральна токсичність, 3 місяці	щури	0, 250, 1500, 8000, 16000 ppm	/ 250 ppm (18,6/21,6 мг/кг м.т. – ♂/♀)	1500 ppm (111/127 мг/кг м.т. – ♂/♀); ↓ маси тіла і споживання корму, гіпертрофія печінки і щитоподібної залози
Субхронічна пероральна токсичність, 3 місяці	миші	0, 100, 500, 4000, 7000 ppm	/ 100 ppm (17,5 мг/кг м.т. – ♂); 500 ppm (105,9 мг/кг м.т. – ♀);	500/4000 ppm (81,6/846,3 мг/кг м.т. – ♂/♀); ↑ холестерину, тригліцеридів, гіпертрофія гепатоцитів

Продовження таблиці 4.7

Показник	Вид тварин	Рівні досліджених доз, мг/кг	NOEL, мг/кг	Ефекти при вищій дозі (NOAEL)
Субхронічна пероральна токсичність, 3 місяці	собаки	0, 30, 300, 1000 мг/кг	/ 30 мг/кг	300 мг/кг; ↑ активності лужної фосфатази (ЛФ), тригліцеридів; ↑ абсолютної та відносної маси печінки
Хронічна пероральна токсичність, 52 тижні	собаки	0, 30, 100, 300 мг/кг	/ 30 мг/кг	300 мг/кг; ↑ активності ЛФ, ↑ абсолютної та відносної маси печінки та щитоподібної залози
Хронічна токсичність та канцерогенна активність, 104 тижні	щури	0, 200, 1000, 6000 ppm – ♂; 0, 150, 450, 1500 ppm – ♀	/ 200 ppm (9,9 мг/кг м.т. – ♂); 150 ppm (10,2 мг/кг м.т. – ♀) – за загально-токсичною дією. / 6000 ppm (319 мг/кг м.т. – ♂); 450 ppm (31 мг/кг м.т. – ♀) – за канцерогенністю	1000/450 (51/31 мг/кг м.т. – ♂/♀); ↓ маси тіла і приросту маси, споживання і утилізації корму, мікроскопічні зміни в печінці, ↑ маси печінки при вищих дозах. 1500 ppm (102 мг/кг м.т. – ♀); аденоми щитоподібної залози.
Хронічна токсичність та канцерогенна активність, 80 тижнів	миші	0, 75, 375, 2250 ppm	/ 75 ppm (9,2/9,7 мг/кг м.т. – ♂/♀) – за загально-токсичною дією та канцерогенністю	375 ppm (45,4/48,4 мг/кг м.т. – ♂/♀); ↓ маси тіла і приросту маси, споживання корму, гіпертрофія гепатоцитів (♂), ↑ абсолютної та відносної маси печінки, аденоми і карциноми печінки, об'ємні утворення в печінці, еозинофільні локуси клітинної альтерації (♂).

Продовження таблиці 4.7

Показник	Вид тварин	Рівні досліджених доз, мг/кг	NOEL, мг/кг	Ефекти при вищій дозі (NOAEL)
Тератогенна активність та ембріотоксичність, з 6 по 19 дні вагітності.	щури	0, 10, 30, 100 мг/кг	/ 30/10 мг/кг м.т. – за материнською токсичністю/для розвитку плоду	100 мг/кг; короткочасне ↓ маси тіла. Наявність аномалій, які були в межах історичного контролю.
Тератогенна активність та ембріотоксичність, з 6 по 27 дні вагітності.	кролі	0, 10, 100, 500 мг/кг	/ 500/10 мг/кг м.т. – за материнською токсичністю/для розвитку плоду	Тератогенних ефектів не виявлено.
Репродуктивна токсичність	щури	0, 150, 750, 4500 ppm – ♂; 0, 150, 450, 1500 ppm – ♀	750/450 ppm (59,1/36,8 мг/кг м.т. – ♂/♀) – за загальнотоксичною дією. 4500/450 ppm (276,6/36,8 мг/кг м.т. – ♂/♀) – за репродуктивною токсичністю. 750/450 ppm (59,1/39,5 мг/кг м.т. – ♂/♀) – для потомства /	4500/1550 ppm (276,6/116,2 мг/кг м.т. – ♂/♀) ↓ маси та приросту маси тіла, споживання корму, ↑ маси печінки та щитоподібної залози, мікроскопічні зміни в цих органах. ↑ тривалості оваріального циклу у поколінні P, ↓ тривалості гестації у поколінні F1. ↓ маси тіла і уповільнення статевого дозрівання потомства покоління F1.
Спеціальні дослідження: гостра нейротоксичність	щури	0, 100 (♀), 300 (♂), 1000, 2000 мг/кг м.т.	2000/100 мг/кг м.т. – ♂/♀ (за системною токсичністю)	Нейротоксичність не виявлена.

Примітка: 1. * ppm – parts per million – частинок на мільйон (1×10^{-6}), концентрація у кормі; 2. ** ♂ – самці, ♀ – самки; 3. *** ↑ – збільшення; ↓ – зменшення.

Для пропіконазолу (табл. 4.6) гепатотоксичність відзначалася в усіх дослідженнях різної тривалості. Основними ефектами впливу на печінку були зміни біохімічних показників, збільшення маси печінки, гіпертрофія гепатоцитів, вакуолізація, некроз і мінералізація. На рівні високих доз відмічено збільшення доброякісних і злоякісних пухлин печінки у мишей. Пропіконазол є промотором проліферативних змін і викликає індукцію печінкових ферментів. У щурів онкогенний ефект не виявлено.

Мутагенної активності пропіконазол не проявляє.

Наявність експериментальних даних робить вірогідним визначити негенотоксичний механізм канцерогенезу, індукованого пропіконазолом за фенобарбіталовим типом, який базується на активації конститутивних андростанових рецепторів (CAR) [188].

Пропіконазол чинить негативний вплив на репродуктивний розвиток та демонструє ембріотоксичність, викликаючи порушення фертильності, аборти, передчасні пологи у кролів, затримку розвитку (зниження ваги плоду та/або затримку окостеніння), а також черепно-лицьові та мозкові вади розвитку у щурів (розщеплення піднебіння (вовча паща), гідроцефалія), скелетні варіації, варіації сечовивідних шляхів [110, 193].

Проведені токсикогеномічні дослідження експресії генів печінки щурів показали вплив пропіконазолу на метаболізм ретиноєвої кислоти [195, 196]. Було зроблено припущення, що аномалії, пов'язані з пропіконазолом, обмежуються структурами, які у період раннього ембріонального розвитку контролюються ретиноєвою кислотою (клітини нервового гребеня, задній мозок, черепно-мозкові нерви та черепно-лицеві конструкції). Отже, ефекти у печінці можуть відігравати певну роль у механізмі тератогенного ефекту пропіконазолу [188].

В ЄС пропіконазол після повторного перегляду класифікований експертами комітету з оцінювання ризику як репродуктивний токсикант категорії 1B H360D [188, 194, 197].

АдепідинTM (підіфлуметофен) у короткострокових та хронічних експериментах (табл. 4.7) чинить гепатотоксичну дію, що підтверджується змінами клінічних показників крові, зокрема, рівнів активності печінкових трансаміназ, збільшенням абсолютної та відносної маси печінки, гіпертрофією гепатоцитів, збільшенням кількості гепатоцелюлярних пухлин, переважно, аденом і карцином у мишей самців.

Прояви несприятливого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену) є характерними для піразолкарбоксамідних фунгіцидів – інгібіторів СДГ. Як повідомлялося, їх механізм дії на збудників хвороб пов'язаний з порушенням тканинного дихання [121]. В організмі людини інгібітори СДГ поводяться як індуктори мітосомальних ферментів (цитохром Р450) печінки за фенобарбіталовим типом, що призводить до збільшення клітинної проліферації та за механізмом зворотного зв'язку, – до порушення тиреоїдного гомеостазу та гіпертрофії ЩЗ – вторинного органу-мішені інгібіторів СДГ [120, 198, 199].

В іншому дослідженні [200] висловлюється занепокоєння щодо підвищеної небезпеки інгібіторів СДГ для осіб зі зниженою або аномальною активністю СДГ, як це встановлено у пацієнтів, які страждають на деякі генетичні захворювання (наприклад, атаксія Фрідрейха, синдром Барта, хвороба Гентінгтона або астенозооспермія). Втрата функції ферменту СДГ, спричинена генетичними змінами, викликає серйозні неврологічні захворювання людини або призводить до розвитку пухлин. Ці дослідження також виявили, що людський фермент легко пригнічувався інгібіторами СДГ (флуксапіроксад, боскалід, флутоланіл, пентіопірад) в мікромольному діапазоні концентрацій.

Таким чином, незважаючи на низьку ймовірність виникнення у людей патологічних змін, пов'язаних з індукцією печінкового метаболізму та змінами рівня тиреоїдних гормонів під впливом інгібіторів СДГ, дані речовини потребують подальшого детального вивчення та гігієнічного нормування для попередження їх несприятливих ефектів.

Лімітуючі критерії шкідливості та ДДД д.р. для людини наведені у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Лімітуючі критерії шкідливості та ДДД д.р. для людини

Назва д.р.	NOEL/NOAEL, (вид тварин),	Ефект	Орган- мішень	ДДД, мг/кг м.т.
Азоксистробін	3 мг/кг м.т. (собаки) / [189, 192, 193]	загальнотоксичний	печінка	0,03 [51]
Пропіконазол	100 ppm (3,6/4,6 мг/кг м.т. – ♂/♀*) / [190, 194, 195]	загальнотоксичний	печінка	0,04 [51]
Адепідин™ (підіфлуметофен)	/ 75 ppm (9,2/9,7 мг/кг м.т. – ♂/♀) [196, 197]	загальнотоксичний, канцерогенний	печінка	—**

Примітки: 1. * ♂ – самці, ♀ – самки; 2. ** «←» – норматив не встановлений

Як видно із наведених у табл. 4.8. даних, усі досліджувані д.р. проявляють загальнотоксичну дію на організм лабораторних тварин з переважним гепатотоксичним ефектом. Лімітуючі величини NOAEL за вказаним ефектом взяті за основу при обґрунтуванні величини ДДД азоксистробіну та пропіконазолу для людини. Коефіцієнт запасу (КЗ) для азоксистробіну та пропіконазолу визначений на рівні 100, звідси величина ДДД азоксистробіну для людини становить 0,03 мг/кг м.т., пропіконазолу – 0,04 мг/кг м.т.

Для нової речовини адепідину™ (підіфлуметофену) лімітуючим в хронічному експерименті є NOAEL для мишей за загальнотоксичною дією та канцерогенним ефектом, що буде враховано нами при обґрунтуванні величини ДДД.

Таким чином, проведена порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка дозволила встановити, що більш токсичними в режимі однократного перорального впливу є комбіновані фунгіциди «Міравіс Нео 300 SE, SE» та «Міравіс Ейс 275 SE, SE».

Підсилення токсичності (потенціювання) можна розцінювати як наслідок одночасного впливу на організм кількох д.р.. Найбільшу частку в потенціювання токсичності привносить пропіконазол.

Отримані значення КП будуть враховані нами у подальших дослідженнях оцінки ризику впливу д.р. на працівників та потенційного комбінованого впливу цих пестицидів при їх надходженні до організму людини з харчовими продуктами.

4.2 Наукове обґрунтування допустимої добової дози адепідину™ (підіфлуметофену)

Препарати на основі адепідину™ (підіфлуметофену) зареєстровані в США, Канаді, Австралії. В Україні нова д.р. входить до складу препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE», «Міравіс Нео 300 SE, SE», які рекомендуються для боротьби із комплексом хвороб зернових культур, картоплі, яблунь.

Обґрунтування ДДД адепідину™ (підіфлуметофену) для людини проводили відповідно до методичних підходів, викладених у [19].

Як відомо, ДДД пестициду обґрунтовується для усіх верств населення та визначається як максимальна доза, яка не викликає якого-небудь несприятливого впливу на організм людини при постійному надходженні з харчовими продуктами, водою, повітрям протягом життя даного та наступного поколінь. В основі розрахунку величини ДДД лежить підпорогова доза – максимальна неефективна доза, встановлена за лімітуючим показником шкідливості для найбільш чутливого виду тварин.

За результатами аналізу даних літератури [121, 125, 126], адепідин™ (підіфлуметофен) за параметрами токсикометрії відноситься до помірно небезпечних речовин (III клас небезпечності), показник, що лімітує, – інгалаційна токсичність (табл. 4.1).

Встановлено, що при одноразовому пероральному введенні щурам самкам у дозі 5000 мг/кг речовина викликала незначне зниження активності в

однієї тварини. При інгаляційному впливі в максимально досяжній концентрації 5150 мг/м³ у експонованих щурів самців та самок у перший день експерименту спостерігали утруднене та шумне дихання, чхання, зниження активності, протрацію та атаксію. Дані симптоми інтоксикації тривали протягом 72 годин. При дермальному впливі речовини в дозі 5000 випадків загибелі не було, проте у всіх тварин виявлено незначне зниження активності протягом дня аплікації. При макроскопічному дослідженні внутрішніх органів тварин патологічних змін не виявлено [186].

Дослідженнями токсикокінетичних властивостей адепідину™ (підіфлуметофену), проведеними на щурах та мишах при пероральному введенні речовини, встановлено, що при збільшенні дози абсорбція речовини знижується і обмежується системна експозиція. Речовина швидко всмоктується, розподіляється, метаболізується та виводиться і організму. При пероральному і внутрішньовенному введенні щурам міченого адепідину™ (підіфлуметофену), більше 91 % радіоактивності виводилось протягом 48 годин після введення. Завершувалася екскреція через 168 годин після введення, незалежно від мітки, дози і статі тварин. Основний шлях виведення – шлунково-кишковий тракт (фекалії), переважно з жовчю. Основними визначеними залишками були адепідин™ (підіфлуметофен) і його метаболіт 2,4,6-трихлорфенол.

Дослідження мутагенної активності адепідину™ (підіфлуметофену) проведені на достатній кількості тест-об'єктів в умовах *in vitro* і *in vivo* (табл. 4.9).

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про відсутність у адепідину™ (підіфлуметофену) генотоксичного потенціалу.

Токсичність адепідину™ (підіфлуметофену) при повторних введеннях досліджували на кількох видах тварин (щури, миші та собаки). Встановлено, що ця речовина є високоактивною хімічною сполукою з політропною дією.

Вивчення мутагенних властивостей адепідину™ (підіфлуметофену)

Дослідження (методика OECD)*	Результат
Тест Еймса (<i>in vitro</i>) на 4 штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> та 2 штаммах <i>Escherichia coli</i> з метаболічною активацією та без активації (OECD 471)	Негативний
Тест (<i>in vitro</i>) на індукцію генних мутацій в культурі клітин лімфоми L5178Y мишей з метаболічною активацією та без активації (OECD 476)	Негативний
Тест (<i>in vitro</i>) на індукцію хромосомних аберацій в культурі лімфоцитів периферичної крові людини з метаболічною активацією та без активації (OECD 473)	Негативний
Тест (<i>in vivo</i>) на індукцію мікроядер в клітинах кісткового мозку мишей (OECD 474)	Негативний
Тест (<i>in vivo</i>) на індукцію хромосомних аберацій клітинах кісткового мозку щурів (OECD 475)	Негативний

Примітка: 1. * OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development (Організація економічного співробітництва і розвитку – ОЕСР)

Зменшення маси тіла та токсичність для печінки були найбільш значимими ефектами впливу речовини під час короткострокового та довгострокового впливу (табл. 4.7). Печінка була ідентифікована як орган-мішень зі стабільною картиною збільшення маси органу, пов'язаної з гістопатологічними змінами та/або зміненими клінічними хімічними

показниками. У хронічних дослідах на щурах відмічені прояви тиреотропної дії, які включали порушення тиреоїдного гомеостазу та збільшення клітинної проліферації ЩЗ. Вплив на ЩЗ спостерігався лише одночасно з впливом на печінку [186].

Речовина у максимальних досліджуваних дозах підвищувала частоту випадків аденом ЩЗ у щурів, у мишей відмічено збільшення кількості випадків пухлин печінки. Детально вивчений механізм канцерогенезу дозволяє зробити висновок, що адепідин™ (підіфлуметофен) є пороговим канцерогеном з епігенетичним механізмом дії. У щурів даний механізм є наслідком тривалої індукції печінкового метаболізму, руйнування гормонів ЩЗ та стимуляції ТТГ, а у мишей – результатом активації CAR з наступною неконтрольованою проліферацією гепатоцитів (обидва механізми не реалізуються в організмі людини).

Адепідин™ (підіфлуметофен) та його метаболіт 2,4,6-трихлорфенол за канцерогенністю віднесені експертами до 2 класу небезпечності, код безпеки H351 (імовірно викликає рак) [126, 186].

Беручи до уваги відсутність у адепідину™ (підіфлуметофену) генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів *in vitro* і *in vivo* (табл. 4.9), детально вивчений епігеномний механізм канцерогенезу, пороговий характер ефектів, вважаємо можливим по даному критерію віднести речовину до 2 класу небезпечності [135].

Результати досліджень гострої нейротоксичності адепідину™ (підіфлуметофену) свідчать про відсутність специфічної токсичності для органів після одноразового впливу. Ознаки гострої нейротоксичності спостерігалися у самок щурів при високих дозах (300 мг/кг м.т.) в дослідженні токсичності для розвитку. Речовина не чинить специфічної нейротоксичної дії.

Адепідин™ (підіфлуметофен) не проявляє вибіркової репродуктивної токсичності. У дослідах на щурах єдиним спостережуваним ефектом була значна затримка статевого дозрівання в поколінні F1. Експертами ЄС адепідин™ (підіфлуметофен) за репродуктивною токсичністю віднесений до 2

класу небезпечності з кодом безпеки H361f «підозра у шкідливому впливі на фертильність» [126, 186].

В дослідженнях ембріотоксичності, проведених на щурах і кролях, у плодів обох видів були виявлені одинокі, недостовірні і незалежні від дози випадки аномалій і варіацій, які знаходилися в більшості випадків в межах паралельного і/або історичного контролю.

Узагальнена класифікація адепідинуTM (підіфлуметофену) за критеріями небезпечності відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [135] наведена у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Класифікація адепідинуTM (підіфлуметофену) за критеріями небезпечності

Критерій небезпечності	Клас небезпечності
Гостра пероральна токсичність	IV
Гостра перкутанна токсичність	IV
Гостра інгаляційна токсичність	III
Подразнююча дія на шкіру	IV
Подразнююча дія на слизові оболонки очей	III
Алергенність	IV
Мутагенність	IV
Канцерогенність	II
Тератогенність і ембріотоксичність	III
Репродуктивна токсичність	III

Лімітуючим в токсикологічній оцінці адепідинуTM (підіфлуметофену) є канцерогенна активність (II клас небезпечності).

Величина ДДД адепідинуTM (підіфлуметофену), прийнята в ЄС, становить 0,09 мг/кг, обґрунтована на основі найменшої величини NOAEL 9,2 мг/кг, встановленої в експерименті на мишах з вивчення хронічної токсичності та канцерогенності, та КЗ – 100.

Проте, враховуючи, що величина NOAEL 9,2 мг/кг встановлена за двома показниками (загальною токсичністю і канцерогенністю), а також практично рівні величини NOAEL, встановлені за загальнотоксичною дією в аналогічному досліді на щурах – 9,9/10,2 мг/кг для самців і самок, відповідно, та величину NOAEL – 10 мг/кг м.т., встановлену за впливом на розвиток плоду у дослідях на щурах та кролях, вважаємо аргументованим при обґрунтуванні величини ДДД введення додаткового коефіцієнту 3.

В такому випадку ДДД адепідину™ (підіфлуметофену) для людини буде становити 0,03 мг/кг м.т., виходячи з NOAEL 9,2 мг/кг та коефіцієнту запасу 300.

При такій величині ДДД коефіцієнт запасу відносно NOEL за ембріо- та фетотоксичністю становитиме для щурів – 1000, кролів – 16666; за репродуктивною токсичністю для щурів самців – 9220, самок – 1226; за впливом на потомство щурів самців – 1970, самок – 1316. Це забезпечить безпеку застосування препаратів на основі адепідину™ (підіфлуметофену).

4.3 Наукове обґрунтування медико-санітарних нормативів адепідину™ (підіфлуметофену) в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині

Захист дозою є одним із головних принципів захисту від токсичного впливу пестицидів. Він передбачає розробку медико-санітарних нормативів вмісту пестициду в об'єктах довкілля, які гарантують відсутність захворювань або відхилень у стані здоров'я людини в найближчі та віддалені строки та нешкідливість для наступних поколінь.

Основним завданням медико-санітарного нормування пестициду в об'єктах виробничого (нормативи для працівників) та навколишнього (нормативи для населення) середовища є його токсикологічна оцінка з визначенням характеру токсичної дії та обґрунтуванням рівнів доз і концентрацій, при яких не спостерігаються пошкоджуючі та/або токсичні ефекти.

В основу методології розробки медико-санітарних д.р. пестицидів покладений принцип комплексного гігієнічного нормування з використанням різних аналітичних, експериментальних та розрахункових методів дослідження закономірностей їх поведінки в організмі та навколишньому середовищі та обґрунтування нормативів із врахуванням внеску кожного із об'єктів навколишнього середовища, включаючи харчові продукти, воду, атмосферне повітря, у фактичне навантаження на організм. Сукупний вплив пестициду на організм людини за різних шляхів надходження (переважно, пероральним та інгаляційним шляхом) не повинен перевищувати ДДД, яка є інтегральним показником безпечності залишкових кількостей д.р. пестициду в харчових продуктах, воді та атмосферному повітрі. При цьому питомий внесок харчових продуктів у формування допустимого добового надходження (ДДН) пестициду визначений на рівні 70 %. Частка речовини, яка може надійти до організму людини з водою становить 10 %, з атмосферним повітрям – 20 % [19].

Гігієнічне нормування та регламентування пестицидів із урахуванням міжнародного, європейського та вітчизняного досвіду залишається актуальним завданням сьогодення, спрямованим на розробку ризик-орієнтованих підходів до оцінювання стану навколишнього природного середовища від застосування пестицидів та гармонізацію національних нормативів з європейськими стандартами [201-204].

Адепідин[™] (підіфлуметофен) є новою д.р., яка в Україні не нормована. Тому важливо провести аналіз та надати оцінку результатам попередніх досліджень з поведінки пестициду в об'єктах довкілля, проведених у країнах ЄС, дослідити його поведінку у модельних та натурних умовах України та на базі цих досліджень обґрунтувати медико-санітарні нормативи.

4.3.1 Поведінка адепідину[™] (підіфлуметофену) у ґрунті, воді, повітрі, рослинах. За даними досліджень, проведених у різних ґрунтово-кліматичних зонах ЄС, адепідин[™] (підіфлуметофен) продемонстрував дуже високу стійкість у ґрунті як у лабораторних, так і в польових дослідженнях. В лабораторних

дослідженнях в аеробних умовах при 22 °С значення T_{50} становили для різних ґрунтів 467-4515 днів, в анаеробних умовах при 25 °С – 312-1967 днів [146]. За іншими даними [121] T_{50} – 469-4170 днів (середнє значення – 1440 днів). За результатами польових досліджень T_{50} у ґрунті склав від 29 до 8540 днів; T_{90} коливався від 1820 до > 10000 днів [126].

АдепідинTM (підіфлуметофен) проявляє незначну міграційну здатність. Коефіцієнт адсорбції Фрейндліха органічним вуглецем (K_{foc}), вирахований для 6 різних ґрунтів, становить від 1165 до 2206 мл/г та не залежить від рН ґрунту [126]. За іншими даними [146] $K_{oc} = 1383-2463$ мл/г. Дані величини свідчать про незначну рухливість речовини за ґрунтовим профілем та малоймовірний сценарій її появи у ґрунтових водах. Поряд з цим адепідинTM (підіфлуметофен) здатний вимиватися з більшості ґрунтів і становить певну загрозу для водних організмів. Польові випробування показали, що після внесення адепідинуTM (підіфлуметофену) на рисових полях його вміст у ґрунті протягом 80 днів залишалися на рівні 0,03 мкг/г, що може становити значний ризик для екосистеми рисових полів, річок та дренажних каналів [205].

Проведеними нещодавно дослідженнями [206] встановлено, що адепідинTM (підіфлуметофен) володіє широким потенціалом вилуговування за скринінговим індексом вимивання LIX: від 0 (мінімальний потенціал вилуговування) до 0,8247 (лабораторні умови) та 0,9102 (польові умови).

Ймовірність міграції речовини з ґрунту в підземні води, визначена за індексом потенційного вимивання (Groundwater Ubiquity Score, GUS), також коливається у широких межах: від дуже низької ($GUS = 0,61$) до високої ($GUS = 3,67$) відповідно до ранжування речовин за потенціалом вилуговування [207, 208].

Ризик забруднення адепідиномTM (підіфлуметофеном) ґрунтових та річкових вод, класифікований за індексом вилуговування $LEACH_{mod}$ виявився високим ($LEACH_{mod} = 11,0$; I клас) та низьким ($LEACH_{mod} = 0,02$; III клас) залежно від ґрунтово-кліматичних умов.

Адепідин™ (підіфлуметофен) стійкий до гідролізу у кислих, нейтральних і лужних умовах рН при 50 °С. Тому очікується, що він буде стабільним і при 25 °С [126, 186]. Його поведінку у воді вивчали з використанням моделі екосистеми – природна вода з осадом у лабораторних аеробних та анаеробних умовах за відсутності світла. В аеробних системах 70-74 % застосованої речовини залишалось в загальній системі через 100 днів, в анаеробних умовах ця кількість на кінець дослідження (100 днів) становила 54-64 %. T_{90} для розпаду у всій системі (аеробне дослідження води та осаду) становить 976–1100 днів [115].

За даними [146] T_{50} в аеробних умовах при 20 °С становить 239-301 день, в анаеробних умовах при 25 °С T_{50} коливався від 148 до 181 дня. Фотоліз у воді при 25 °С становить 95,3 дні.

Таким чином, адепідин™ (підіфлуметофен) стабільний у воді за стандартних аеробних і анаеробних лабораторних умов. Враховуючи коефіцієнт розподілу в системі н-октанол/вода ($\log P_{o/w} = 3,8$ при 25 °С), можна зробити висновок, що адепідин™ (підіфлуметофен) має низький потенціал до біоаккумуляції у водних організмах.

Отримані результати досліджень дають змогу зробити висновок, що відповідно до Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [135], адепідин™ (підіфлуметофен) за критеріями «стабільність у ґрунті» та «стабільність у воді» відноситься до І класу небезпечності (високостійкий).

Адепідин™ (підіфлуметофен) характеризується низькою леткістю, має тиск пари $1,84 \times 10^{-7}$ Па при 20 °С. Значення T_{50} в атмосфері (шляхом окислення гідроксильними радикалами) складає 5,85 годин [186]. Тому малоімовірно, що речовина підлягатиме значному випаровуванню, і будь-які залишки, які потраплять у повітря, будуть швидко розпадатися.

У рослинах адепідин™ (підіфлуметофен) був визнаний основним значущим компонентом залишкових кількостей. Його рівні були самими високими у рослинах, оброблених по вегетації (при наявності листя), та

становили від 91,7% до 96,6% загальних радіоактивних залишків у плодах томатів, від 70,5% до 91,0% – у зерні пшениці та від 30,0% до 62,6% – у ріпаку.

4.3.2 Обґрунтування орієнтовно безпечного рівня впливу адепідинуTM (підфлуметофену) у повітрі робочої зони. Розрахунки ОБРВ адепідинуTM (підфлуметофену) в повітрі робочої зони проводили відповідно до методичних вказівок [19, 139, 140]. Для розрахунку використані максимальні досліджувані дози при вивченні гострої токсичності при пероральному ($x_1 - LD_{50 \text{ per os}}$), дермальному ($x_2 - LD_{50 \text{ derm}}$) шляхах надходження до організму та коефіцієнт кумуляції (x_3): $LD_{50 \text{ per os}} > 5000$ мг/кг (щури самки), $LD_{50 \text{ derm}} > 5000$ (щури самці та самки), коефіцієнт кумуляції ($K_{\text{кум}}$) – 5, як для речовини, що характеризується слабкими кумулятивними властивостями. Використані рівняння та розрахунки величин ОБРВ в повітрі робочої зони наведені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

ОБРВ адепідинуTM (підфлуметофену) у повітрі робочої зони

Розрахунок ОБРВ	ОБРВ _{п.р.з.} , мг/м ³	№ рівняння
$y = \exp(0,58 \cdot \ln LD_{50 \text{ per os}} - 4,51)$ $y = \exp(0,58 \cdot \ln 5000 - 4,51)$	1,5	(2.2)
$y = \exp(0,47 \cdot \ln LD_{50 \text{ per os}} + 0,11 \cdot \ln LD_{50 \text{ derm}} - 4,66)$ $y = \exp(0,47 \cdot \ln 5000 + 0,11 \cdot \ln 5000 - 4,66)$	1,3	(2.3)
$y = \exp(0,52 \cdot \ln LD_{50 \text{ per os}} + 0,1 \cdot K_{\text{кум}} - 4,9)$ $y = \exp(0,52 \cdot \ln 5000 + 0,1 \cdot 5 - 4,9)$	1,0	(2.4)
$y = \exp(0,47 \cdot \ln LD_{50 \text{ per os}} + 0,06 \cdot \ln LD_{50 \text{ derm}} + 0,1 K_{\text{кум}} - 4,87)$ $y = \exp(0,47 \cdot \ln 5000 + 0,06 \cdot \ln 5000 + 0,1 \cdot 5 - 4,87)$	1,0	(2.5)

Примітки: 1. * – y – ОБРВ_{п.р.з.}, мг/м³; 2. ** \exp – експонента

Як слідує з наведених у таблиці 4.11 даних, величина ОБРВ адепідинуTM (підфлуметофену) у повітрі робочої зони, вирахована з використанням різних рівнянь, коливається від 1,0 до 1,5. Середнє арифметичне значення ОБРВ

складає $1,2 \text{ мг/м}^3$, середнє геометричне – $1,18 \text{ мг/м}^3$ і середнє гармонічне – $1,16 \text{ мг/м}^3$.

Враховуючи наявні дані про токсичність (III клас небезпечності за інгаляційною токсичністю, IV клас небезпечності – за пероральною та дермальною токсичністю, ДДД – $0,03 \text{ мг/кг}$) та віддалені ефекти дії речовини (IV клас небезпечності за мутагенною і тератогенною активністю, III клас за репродуктивною токсичністю і ембріотоксичністю, II клас за канцерогенністю), нами рекомендовано в якості ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) у повітрі робочої зони величину $1,0 \text{ мг/м}^3$.

Розроблена методика визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) в повітрі робочої зони «Методичні вказівки з визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом високоефективної рідинної хроматографії» з МКВ $0,5 \text{ мг/м}^3$ дозволяє контролювати запропоновану величину ОБРВ [147].

4.3.3 Обґрунтування орієнтовно безпечного рівня впливу адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі. Розрахунок величини ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) атмосферному повітрі проводили відповідно до методичних вказівок [19, 141, 142] з використанням параметрів гострої токсичності при пероральному та інгаляційному шляхах надходження до організму ($\text{LD}_{50 \text{ per os}} > 5000 \text{ мг/кг}$ (щури самки), $\text{LK}_{50 \text{ inhal}} > 5,11 \text{ мг/л}$ (щури, самці та самки), фізико-хімічних властивостей речовини (молекулярна маса (М.м.) = $426,7$) та ОБРВ в повітрі робочої зони ($\text{ОБРВ}_{\text{п.р.з.}} = 1,0 \text{ мг/м}^3$).

Використані рівняння та розрахунки величин ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі наведені в табл. 4.12.

Як слідує з наведених у таблиці 4.12 даних, величина ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі коливається від $0,001$ до $0,354 \text{ мг/м}^3$. Ці крайні значення були нижче ОБРВ у повітрі робочої зони відповідно у 1000 і 2,8 рази, що виходить за межі міжсередовищного градієнту в 10–100 разів згідно з МВ 2.2.6-111-2004 [142].

Таблиця 4.12

ОБРВ адепидинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі

Розрахунок ОБРВ	ОБРВ _{атм.п.} , мг/м ³	№ рівняння
lg ОБРВ _{а.п.} = 0,93·lg 5000 – 4,36 lg ОБРВ _{а.п.} = -0,9199	0,120	(2.6)
lg ОБРВ _{а.п.} = -6,0 + 1,5·lgЛД _{50 per os} lg ОБРВ _{а.п.} = -6,0 + 1,5·lg5000 lg ОБРВ _{а.п.} = -0,4515	0,354	(2.7)
lg ОБРВ _{а.п.} = -0,7 + 1,7·lg ЛК _{50 inhal} (мг/л) – 0,8lg ЛД _{50 per os} lg ОБРВ _{а.п.} = -0,7 + 1,7·lg 5,11– 0,8·lg 5000 lg ОБРВ _{а.п.} = -2,4556	0,004	(2.8)
lg ОБРВ _{а.п.} = -8,0·lg М.м. +14,75+К (К=3, при М.м. >265) lg ОБРВ _{а.п.} = -8,0·lg 426,7 +14,75+3 lg ОБРВ _{а.п.} = -3,29	0,001	(2.9)
lg ОБРВ _{а.п.} = -1,88 + 0,02·lg ЛК ₅₀ (мг/л) lg ОБРВ _{а.п.} = -1,88 + 0,02·lg 5,11 lg ОБРВ _{а.п.} = -1,866	0,014	(2.10)
lg ОБРВ _{а.п.} = 0,58·lg ЛК ₅₀ (мг/л) – 1,6 lg ОБРВ _{а.п.} = 0,58·lg 5,11 – 1,6 lg ОБРВ _{а.п.} = -1,189 мг/м ³	0,065	(2.11)
lg ОБРВ _{а.п.} = -1,74 + 0,625·lg ЛД ₅₀ (г/кг) lg ОБРВ _{а.п.} = -1,74 + 0,625·lg 5 lg ОБРВ _{а.п.} = -1,3025	0,050	(2.12)
lg ОБРВ _{а.п.} = -1,99 + 0,1·ОБРВ _{п.п.з.} lg ОБРВ _{а.п.} = -1,99 + 0,1·1,0 lg ОБРВ _{а.п.} = -1,89	0,013	(2.13)
lg ОБРВ _{а.п.} = -1,77 + 0,62·lg ОБРВ _{п.п.з.} lg ОБРВ _{а.п.} = -1,77 + 0,62·lg 1 lg ОБРВ _{а.п.} = -1,77	0,017	(2.14)
ОБРВ _{а.п.} = [0,110 + 0,0654√ ОБРВ _{п.п.з.} (мг/м ³)] ² ОБРВ _{а.п.} = [0,110 + 0,0654√1] ²	0,031	(2.15)

Також за межі міжсередовищного градієнту виходить співвідношення між ОБРВ у повітрі робочої зони ($1,0 \text{ мг/м}^3$) і розрахованими за рівняннями (2.6) і (2.8) значеннями ($0,120$ і $0,004 \text{ мг/м}^3$), які склали $8,3$ і $333,3$ рази, відповідно. При виключенні цих значень величини ОБРВ коливаються від $0,013$ до $0,065 \text{ мг/м}^3$.

Середнє арифметичне із цих 6 значень величин ОБРВ складає $0,032 \text{ мг/м}^3$; середнє геометричне – $0,026 \text{ мг/м}^3$, середнє гармонічне – $0,02 \text{ мг/м}^3$.

Беручи до уваги наявні відомості про токсичність (3 клас небезпечності по інгаляційній токсичності, 4 класу небезпечності по пероральній та дермальній токсичності, ДДД – $0,03 \text{ мг/кг}$) і віддалені ефекти дії речовини (4 клас небезпечності по мутагенній і тератогенній активності, 3 клас по репродуктивній токсичності і ембріотоксичності, 2 клас по канцерогенності), комплексний підхід до гігієнічного нормування пестицидів в атмосферному повітрі, воді водоймищ та продуктах харчування, вважаємо доцільним при обґрунтуванні ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі виходити з максимально можливого надходження речовини з атмосферним повітрям на рівні 10% від ДДН та рекомендуємо до затвердження в якості ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі величину $0,01 \text{ мг/м}^3$.

При такому значенні ОБРВ надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) до організму людини з атмосферним повітрям складе $11,1\%$ від ДДН, враховуючи, що людина за добу вдихає 20 м^3 повітря.

Розроблена методика визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі «Методичні вказівки з визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом високоефективної рідинної хроматографії» з МКВ $0,008 \text{ мг/м}^3$ дозволяє контролювати запропоновану величину ОБРВ [147].

4.3.4 Обґрунтування гранично допустимої концентрації адепідину™ (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення

При обґрунтуванні ГДК адепідину™ (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення були використані показники, які дозволяють визначити вплив речовини на органолептичні властивості води, загальний санітарний режим водойм, а також потенційну небезпеку речовини для здоров'я людини з визначенням МНК у воді згідно з принципами комплексного гігієнічного нормування пестицидів.

Санітарно-гігієнічні дослідження з обґрунтування ГДК у воді водойм господарсько-побутового призначення проводили відповідно до [19].

Вплив пестициду на органолептичні властивості води проводили за показниками запаху, забарвленості, прозорості, мутності, піноутворення.

Інтенсивність запаху води оцінювали за п'ятибальною шкалою при температурах 20 і 60 °С.

Результати досліджень наведені в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Підсумкові дані по величині впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на запах води при 20 °С та 60 °С

Інтенсивність запаху, бал	Температура води, °С	Статистичні параметри				
		n	M	m	P, %	M-2m
1	20	63	0,024	0,001	3,928	0,023
2		38	0,114	0,004	3,740	0,105
1	60	56	0,026	0,001	4,832	0,021
2		49	0,102	0,004	4,326	0,094

Примітки:

1. n – кількість спостережень;
2. M – середнє арифметичне значення;
3. m – стандартна похибка середнього арифметичного;
4. P – відсоток похибки.

Аналіз даних, представлених у таблиці 4.13, дозволив встановити порогові величини по впливу речовини на запах води залежно від її температури.

Нижня довірча межа концентрації речовини, яка при температурі 20 °С надавала воді запах інтенсивністю в 1 бал (порог сприйняття), складає 0,023 мг/дм³. При концентрації адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді на рівні 0,105 мг/дм³ зафіксований запах інтенсивністю в 2 бали (практичний поріг).

Підігрів розчинів до 60 °С практично не впливав на запах води. Отримані результати знаходилися на рівні 0,021 мг/дм³ (1 бал) і 0,094 мг/дм³ (2 бали) по нижній довірчій межі.

Таким чином, в якості порогової величини за впливом на запах води рекомендуємо найнижчу концентрацію адепідинуTM (підіфлуметофену) на рівні 0,021 мг/дм³ при 60 °С, яка надавала воді запах інтенсивністю в 1 бал.

Оцінюючи отримані результати, можна зробити висновок, що, в ході проведених досліджень, встановлена достовірна залежність ($p < 0,05$) між вмістом підіфлуметофену (адепідинуTM) у воді та інтенсивністю її запаху та рекомендувати в якості порогової величини по впливу на запах води концентрацію адепідинуTM (підіфлуметофену) на рівні 0,021 мг/дм³ при 60 °С.

Важливою в гігієнічному відношенні характеристикою поведінки пестициду у водному середовищі, являється стабільність, яка буде, в результаті, визначати і інші властивості: швидкість та характер міграції, транслокації, деградації, адсорбції, кумуляції, які відбуваються в природних умовах водного середовища.

Досліди по вивченню стабільності запаху адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді проведені в закритих посудинах.

У проби води додавали підіфлуметофен (адепідинTM) в концентраціях, що визначали запах води інтенсивністю в 1 і 2 бали (відповідно 0,023 і 0,105 мг/дм³). Запах інтенсивністю в 1 бал більшість одораторів до 20-ї доби досліджень не визначали. Запах інтенсивністю в 2 бали визначався протягом 10-15 діб.

Таким чином, результати спостережень дозволяють віднести підфлуметофен (адепідин™) (за параметром стійкості запаху) до помірно стабільних сполук.

Беручи до уваги, що в літературі є відомості про погіршення органолептичних властивостей води після її хлорування, нами була проведена серія дослідів з вивчення впливу цього процесу на органолептичні властивості води, яка містила адепідин™ (підфлуметофен).

Воду, яка містила д.р. в концентраціях 0,023 і 0,105 мг/дм³, обробляли розчином хлорного вапна (1%). При цьому доза розчину, який використовувався, забезпечувала наявність у воді остаточного активного хлору на рівні 0,3-0,5 мг/дм³.

Результати досліджень показали, що хлорування водних розчинів підфлуметофену (адепідину™) не сприяє появі сторонніх запахів, не чинить впливу на інтенсивність та характер запаху води. При підігріві води до 60 °С інтенсивність та характер запаху не змінювалися.

Нами були проведені дослідження водних розчинів, які містили речовину в діапазоні концентрацій від 1,5 до 0,0059 мг/дм³, на наявність плівок на поверхні води, мутності, піноутворення.

Встановлено, що за стандартної забарвленості водопровідної води не більше 20 градусів речовина не впливала на її колір в стовпчику висотою 10-20 см. Усі розчини в указаних концентраціях мали високу прозорість > 30 см.

Отримані результати дають підставу встановити порогову концентрацію адепідину™ (підфлуметофену) у воді за показниками забарвлення та прозорості, піноутворення та мутності води, яка може бути рекомендована на рівні >1,5 мг/дм³.

Зведені результати вивчення впливу адепідину™ (підфлуметофену) на органолептичні властивості води представлені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Підсумкові дані по обґрунтуванню порогової концентрації підіфлуметофену адепідину™ (підіфлуметофену) по впливу на органолептичні властивості води

Органолептична ознака	Характер прояву	Концентрація, мг/дм ³
Запах	поріг	0,021
Забарвлення	поріг	> 1,5
Прозорість	поріг	> 1,5
Мутність	поріг	> 1,5
Піноутворення	поріг	> 1,5
Органолептична ознака шкідливості	Запах при 60 °С	0,021 ≈ 0,02

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що в якості порогової за органолептичним показником шкідливості може бути рекомендована концентрація адепідину™ (підіфлуметофену) у воді на рівні 0,02 мг/дм³, лімітуючий критерій – вплив на запах води при температурі 60 °С.

Самоочищення води від органічних речовин проходить у дві послідовні фази: фазу мінералізації з перетворенням органічних речовин в неорганічні, яка визначається за показником БСК, що є результатом життєдіяльності гетеротрофних бактерій, та фазу нітрифікації, яка відбувається під впливом автотрофних мікроорганізмів шляхом окиснення органічних сполук та вивільнення енергії, необхідної для засвоєння бактеріями вуглецю [19].

Вплив адепідину™ (підіфлуметофену) на загальний санітарний режим модельних водойм вивчали за показниками БСК, чисельності сапрофітної мікрофлори, амоніфікації та нітрифікації азотовмісних речовин, вмісту розчиненого у воді кисню та активної реакції середовища (рН) при концентраціях речовини від 0,0002 до 0,02 мг/дм³. Даний діапазон концентрацій було вибрано на підставі результатів визначення порогової концентрації речовини у воді за органолептичним показником шкідливості.

В результаті проведених досліджень встановлено, що речовина у всіх досліджених концентраціях не чинила впливу на процеси БСК у воді. Відмінності досліджуваних проб від контрольних знаходились в межах (1-15) % (табл. А. 9).

Таким чином, пороговою величиною за впливом на процеси БСК можна визнати концентрацію адепідину[™] (підіфлуметофену) на рівні 0,02 мг/дм³.

Контроль динаміки росту та розвитку сапрофітних бактерій здійснювали по мікробному числу (табл. А. 10). Встановлено, що речовина у всіх досліджених концентраціях (0,0002-0,02 мг/дм³) не чинить достовірного впливу на ріст та відмирання сапрофітних мікроорганізмів ($p > 0,05$).

Таким чином, в якості порогової величини за впливом на ріст та відмирання водної мікрофлори може бути обґрунтована концентрація 0,02 мг/дм³.

Аналіз результатів вивчення впливу адепідину[™] (підіфлуметофену) на динаміку процесу нітрифікації у воді азотовмісних органічних речовин дозволив встановити, що речовина в максимально дослідженій концентрації призводила до достовірного зниження вмісту азоту аміаку на 3-5 та 10-30 добу дослідження (табл. А. 11). Відмінності результатів спостережень від контрольних величин складали (10-23) % ($p < 0,05$ $t = 4,15-9,67$).

Відмінності результатів спостережень від контрольних величин при концентраціях підіфлуметофену (адепідину[™]) 0,002 і 0,0002 мг/дм³ на указану добу дослідження були 1-9 % ($p > 0,05$ $t = 0,40-2,57$), що дозволяє обґрунтувати в якості порогової по впливу на динаміку вмісту азоту аміаку концентрацію підіфлуметофену (адепідину[™]) у воді на рівні 0,002 мг/дм³. При цьому процес амоніфікації завершився до 30-ї доби дослідження.

Отримані результати дають змогу обґрунтувати в якості порогової величини за впливом на динаміку вмісту азоту аміаку концентрацію адепідину[™] (підіфлуметофену) у воді на рівні 0,002 мг/дм³.

При вивченні впливу адепідинуTM (підіфлуметофену) на вміст азоту нітритів у воді дослідних водоймищ (табл. А. 12) установлено, що при концентрації підіфлуметофену (адепідинуTM) на рівні 0,02 мг/дм³ на 3-5 день дослідження вміст азоту нітритів достовірно перевищував контрольні значення на 9-12% ($p < 0,05$; $t = 3,83-6,41$); на 7 добу – достовірно нижче в порівнянні з контрольними зразками на 15% ($p < 0,05$; $t = 6,88$); на 15 добу – достовірно перевищував на 61% ($p < 0,05$; $t = 8,88$), а на 20-30 добу дослідження вміст азоту нітритів достовірно не відрізнявся від контрольних значень (7-9% $p > 0,05$; $t = 1,57-2,83$).

При концентраціях 0,0002-0,002 мг/дм³ достовірних змін у порівнянні з контролем не виявлено.

Таким чином, пороговою концентрацією речовини за показником вмісту азоту нітритів можна визнати концентрацію 0,002 мг/дм³.

Речовина мала незначний вплив на динаміку вмісту азоту нітратів у всіх випробуваних концентраціях (табл. А. 13). Відмінності результатів дослідних проб з контрольними величинами становили (1-10) % ($p > 0,05$). Пороговою концентрацією за показником вмісту азоту нітратів можна прийняти концентрацію 0,02 мг/дм³.

Необхідно відмітити, що процес мінералізації органічних речовин за наявності у воді адепідинуTM (підіфлуметофену) мав закономірну послідовність стадій. Процес мінералізації завершився до 30-ї доби спостережень.

За результатами проведених досліджень в якості порогової величини за впливом на процеси амоніфікації та нітрифікації азотовмісних речовин можна рекомендувати концентрацію 0,002 мг/дм³.

У досліджах, проведених при вивченні впливу адепідинуTM (підіфлуметофену) на динаміку вмісту у воді розчиненого кисню, показано, що речовина у всіх вивчених концентраціях від 0,0002 мг/дм³ до 0,02 мг/дм³ не чинила негативного впливу протягом всього періоду дослідження (табл. А. 14). Відмінності у всіх дослідних пробах в порівнянні з контрольними величинами коливалися в межах 1-2% ($p > 0,05$).

Пороговою концентрацією адепідину™ (підіфлуметофену) по впливу на розчинений кисень у воді можна визнати величину 0,02 мг/дм³.

Як показали результати експериментальних досліджень, активна реакція води (рН) у всіх вивчених концентраціях не відрізнялася від контрольних величин (табл. А. 15). Відмінності досліджених проб від контрольних були не достовірні і коливання склали 0-3 % протягом всього періоду дослідження (р>0,05).

Порогова концентрація за даним показником установлена на рівні 0,02 мг/дм³.

Таким чином, за результатами проведених досліджень в якості порогової за загальносанітарним показником шкідливості може бути визначена концентрація адепідину™ (підіфлуметофену) у воді на рівні 0,002 мг/дм³ (лімітуючий показник – вплив на процеси амоніфікації та нітрифікації).

Визначення порогової концентрації адепідину™ (підіфлуметофену) у воді за санітарно-токсикологічним показником шкідливості визначали за формулою 2.16 [19]:

$$MНК = \frac{ДДД \times A \times M}{100\% \times N} \quad (2.16)$$

де МНК – максимально недіюча концентрація адепідину™ (підіфлуметофену) у воді;

ДДД – допустима добова доза препарату для людини, мг/кг;

А – частка препарату, яка надходить до організму з питною водою, в %;

М – маса тіла людини, кг;

Н – норма споживання води людиною протягом доби, дм³.

Виходячи із принципів комплексного гігієнічного нормування пестицидів, величини ДДД – 0,03 мг/кг, із врахуванням маси тіла людини – 60 кг, середньодобового вживання води на рівні 3,0 літрів та 10% від ДДН речовини з водою, МНК для адепідину™ (підіфлуметофену) буде становити 0,06 мг/м³:

$$MHK = \frac{0,03 \times 10 \times 60}{100 \times 3} = 0,06 \text{ мг / дм}^3$$

Отримані результати гігієнічної оцінки впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на показники складу та властивостей води дозволяють зробити висновок про відповідність досліджених показників вимогам до якості води, встановленим для другої категорії водокористування відповідно до Гігієнічних нормативів якості води водних об'єктів для задоволення питних, господарсько-побутових та інших потреб населення [209].

Узагальнені результати досліджень з визначення порогових концентрацій адепідину™ (підіфлуметофену) у воді за основними показниками шкідливості наведені у таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

Підсумкові дані з обґрунтування порогової концентрації адепідину™ (підіфлуметофену) у воді за основними показниками шкідливості

Ознака	Характер прояву	Концентрація, мг/дм ³
Показник шкідливості: органолептичний		
Запах	поріг	0,021
Забарвлення	поріг	> 1,5
Прозорість	поріг	> 1,5
Мутність	поріг	> 1,5
Піноутворення	поріг	> 1,5
<i>Лімітуючий критерій – вплив на запах води при при 60 °С</i>		
Показник шкідливості: загальносанітарний		
БСК	поріг	0,02
Ріст та відмирання водної мікрофлори	поріг	0,02
Вплив на процеси амоніфікації та нітрифікації:		

Продовження таблиці 4.15

Ознака	Характер прояву	Концентрація, мг/дм ³
- азот аміаку;	поріг	0,002
- азот нітритів;	поріг	0,002
- азот нітратів	поріг	0,02
Вміст у воді розчиненого кисню	поріг	0,02
Активна реакція води (рН)	поріг	0,02
<i>Лімітуючий критерій – вплив на процеси амоніфікації та нітрифікації азотовмісних речовин</i>		
Показник шкідливості: санітарно-токсикологічний		
МНК	недіюча концентрація	0,06

Із наведених у таблиці 4.15 порогових концентрацій, установлених за основними показниками шкідливості, можна зробити висновок, що лімітуючим показником несприятливої дії адепідинуTM (підіфлуметофену) є загальносанітарний за впливом на процеси амоніфікації та нітрифікації, порогова концентрація речовини за даними ознаками становить 0,002 мг/дм³.

Таким чином, в якості ГДК адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення можна рекомендувати величину 0,002 мг/дм³ (лімітуючий показник – загальносанітарний).

При такому значенні ГДК надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) до організму людини з водою буде становити 0,006 мг/добу або 0,33 % від ДДН.

Аналітичний метод визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді «Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідинуTM) у воді методом високоефективної рідинної хроматографії» дозволяє контролювати запропоновану величину 0,002 мг/дм³ (МКВ ВЕРХ – 0,001 мг/дм³) [145].

4.3.5 Обґрунтування максимально допустимих рівнів адепідину™ (підіфлуметофену) та регламентів безпечного застосування фунгіцидів на яблунях, картоплі, зернових культурах. Дослідження проводили відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з урахуванням основних принципів, викладених у вітчизняних документах [19].

Для обґрунтування МДР адепідину™ (підіфлуметофену) в яблуках, картоплі та зернових культурах на першому етапі досліджень був проведений розрахунок безпечного рівня надходження речовини до організму людини з харчовими продуктами, виходячи з величини ДДД.

Науково обґрунтована величина ДДД адепідину™ (підіфлуметофену) для людини становить 0,03 мг/кг. ДДН адепідину™ (підіфлуметофену) становить 1,8 мг для дорослої людини з масою тіла 60 кг та 0,468 мг – для дитини віком від 2 до 6 років [134].

Згідно з принципами комплексного гігієнічного нормування безпечна кількість речовини, яка може надійти до організму людини з харчовими продуктами становить 70% від ДДН, тобто 1,26 мг для дорослої людини та 0,3276 мг для дитини віком від 2 до 6 років.

Дослідження з вивчення динаміки залишкових кількостей адепідину™ (підіфлуметофену) в картоплі були проведені в ході державних випробувань препарату «Міравіс 200 SC, КС» (адепідин™ (підіфлуметофен), 200 г/л), проведених у різних кліматичних зонах України в умовах АПК з нормою витрати 0,35 л/га.

На яблунях препарат застосовувався в умовах АПК з нормою витрати 0,35 л/га, в умовах ППГ – з нормою 3 мл/8–10 л води/100 м², двократно.

Гігієнічна оцінка залишкових кількостей адепідину™ (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу в зернових культурах проведена за результатами досліджень препаратів «Міравіс Ейс 275 SE, SE» (адепідин™ (підіфлуметофен), 150 г/л + пропіконазол, 125 г/л) та «Міравіс Нео 300 SE, SE» (адепідин™ (підіфлуметофен), 75 г/л + азоксистробін, 100 г/л + пропіконазол, 125 г/л) з нормою витрати 1,0 л/га, двократно (табл. 2.4).

Відомо, що на поведінку та долю пестицидів у ґрунтових системах впливають різні фактори, в тому числі фізико-хімічні властивості д.р. пестициду, структура та властивість ґрунту, кліматичні умови у місці застосування пестициду, фотохімічне та хімічне розкладання, мікробна асиміляція, випаровування, вилуговування, поглинання рослинами, рухливість, сорбція [207, 210, 211].

З позицій гігієни небезпечність накопичення пестициду в ґрунті визначається стабільністю та показниками, одним із яких є взаємодія в системі «ґрунт – рослини» [19].

Враховуючи високу стійкість адепідинуTM (підіфлуметофену) в ґрунті, нами досліджувалися проби ґрунту, які відбирали в період збирання врожаю культур з поверхневого шару глибиною 5-20 см на площі 25 см².

Визначення адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу в пробах ґрунті проведено відповідно до методичних вказівок [149, 158, 162].

Відбір і транспортування проб досліджуваних об'єктів проводили відповідно до уніфікованих правил відбору [153]. Контрольні зразки були відібрані з ділянок, на яких вирощували не оброблені культури.

Хіміко-аналітичне визначення вмісту адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу у пробах досліджуваних культур проводили відповідно до методичних вказівок з визначення д.р. у відповідних матрицях [154-156, 159, 163].

Результати досліджень динаміки залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі та яблуках, наведені в таблиці 4.16.

Як видно з наведених у таблиці 4.16 даних, вміст д.р. у картоплі поступово знижувався від 0,39 мг/кг в день останньої обробки до нижче МКВ методом ВЕРХ (0,01 мг/кг) на 21 добу. При зборі врожаю картоплі вміст адепідинуTM (підіфлуметофену) в бульбах не виявлено при МВ методом ВЕРХ – 0,003 мг/кг.

Таблиця 4.16

Вміст ($M \pm m$) адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі та яблуках після обробки препаратом «Міравіс 200 SC, КС»

Термін після обробки, доба	Вміст* (мг/кг)		
	Картопля	Яблука	
		АПК	ППГ
0	0,39±0,06 – бадилля	1,29±0,21 – листя	2,3±0,4 – листя
3	0,33±0,05 – бадилля	1,48±0,25 – листя	1,95±0,31 – листя
7	0,12±0,02 – бадилля	0,66±0,12 – листя	0,52±0,08 – листя
14	0,030±0,005 – бадилля	0,15±0,02 – листя	0,09±0,01 – листя
21	< 0,01** – бульби	–	–
28	н.в. – бульби	0,020±0,004 – плоди	0,035±0,005 – плоди
40	–	< 0,01** – плоди	< 0,01** – плоди
41 (врожай)	н.в. – бульби	–	–
90 (врожай)	–	–	н.в. – плоди; н.в. – сік
109 (врожай)	–	н.в. – плоди; н.в. – сік	–

Примітки:

- * – середні значення із 3-х визначень;
- ** – нижче МКВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі, яблуках, яблучному соку – 0,01 мг/кг;
- н.в. – не виявлено при МВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі, яблуках, яблучному соку – 0,003 мг/кг;
- * «←» дослідження не проводилось;
- В контрольних пробах адепідинTM (підіфлуметофен) не виявлено.

Наступним етапом досліджень було визначення органолептичних властивостей продукції, вирощеної при застосуванні препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE».

Установлено, що органолептичні дослідження відібраних зразків картоплі, яблук, зерна пшениці не виявили змін з боку їхнього зовнішнього вигляду, кольору, запаху у порівнянні з контрольними зразками.

У пробах ґрунту під картоплею в період збору врожаю адепідин[™] (підіфлуметофен) не виявлено при МВ методу ВЕРХ – 0,007 мг/кг.

При застосуванні препарату на яблунях в умовах АПК вміст речовини поступово знижувався з 1,29 мг/кг в день останньої обробки до 0,15 мг/кг на 14 добу після обробки.

Через 28 діб у плодах яблук вміст залишкових кількостей речовини становив 0,02 мг/кг, через 40 діб був нижче МКВ методом ВЕРХ (0,01 мг/кг). При зборі врожаю яблук (109 доба) у плодах та свіже віджатому соку речовини не виявлено при межі виявлення (МВ) методом ВЕРХ – 0,003 мг/кг.

При обробці яблунь в умовах ППГ кількість речовини в яблуках у день останньої обробки становила 2,3 мг/кг і поступово знижувалася до 0,035 мг/кг на 28 добу та нижче МКВ методом ВЕРХ (0,01 мг/кг) – на 40 добу після обробки. У період збору врожаю (90 доба) у плодах та свіже віджатому соку речовини не виявлено при межі виявлення (МВ) методом ВЕРХ – 0,003 мг/кг.

Результати досліджень динаміки залишкових кількостей адепідину[™] (підіфлуметофену) та пропіконазолу та азоксистробіну в озимій пшениці після обробки посівів препаратами «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE» наведені в таблицях 4.17 та 4.18.

Установлено, що вміст адепідину[™] (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну в пшениці поступово знижувався і на 28-30 добу після обробки не перевищував МКВ відповідного методу.

На момент збору врожаю вміст азоксистробіну та пропіконазолу в зерні хлібних злаків не перевищував встановлені МДР (МДР азоксистробіну в зерні хлібних злаків – 0,2 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,1 мг/кг), МДР пропіконазолу в зерні хлібних злаків – 0,1 мг/кг (МКВ методом ГРХ – 0,01 мг/кг).

Таблиця 4.17

Вміст ($M \pm m$) адепідинуTM (підіфлуметофену) та пропіконазолу в озимій пшениці після обробки посівів препаратом Міравіс Ейс 275 SE, SE

Термін після обробки, доба	Вміст* (мг/кг)	
	адепідин TM (підіфлуметофен)	пропіконазол
7	1,1±0,2 – рослини	0,7±0,1 – рослини
20	0,27±0,05 – колос	0,16±0,01 – колос
28	0,09±0,01 – колос 0,024±0,002 – зерно	0,07±0,01 – колос 0,021±0,003 – зерно
65 (врожай)	н.в.	н.в.

Примітки:

- * – середні значення із 3-х визначень;
- н.в. – не виявлено при МВ адепідинуTM (підіфлуметофену) – 0,003 мг/кг і пропіконазолу – 0,003 мг/кг.

Таблиця 4.18

Вміст ($M \pm m$) адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну в пшениці після обробки препаратом Міравіс Нео 300 SE, SE

Термін після обробки, доба	Вміст* (мг/кг)		
	адепідин TM (підіфлуметофен)	пропіконазол	азоксистробін
0	0,96±0,15	0,50±0,09	0,96±0,15
3	0,30±0,05	0,21±0,03	0,41±0,08
7	0,17±0,03	0,06±0,01	< 0,1**
28	0,013±0,002	< 0,05**	< 0,1**
58	н.в.	< 0,05**	< 0,1**

Примітки:

- * – середні значення із 3-х визначень;
- ** – нижче МКВ пропіконазолу – 0,05 мг/кг, азоксистробіну – 0,1 мг/кг;
- н.в. – не виявлено при МВ адепідинуTM (підіфлуметофену) – 0,003 мг/кг.

Вміст адепідинуTM (підіфлуметофену) на 28 добу спостережень становив 0,013-0,024 мг/кг, при зборі врожаю (58 та 65 доба) речовину не виявлено при МВ методом ВЕРХ – 0,003 мг/кг.

У пробах ґрунту під посівами пшениці в період збору врожаю д.р. не виявлено (нижче МВ відповідних методів).

Таким чином, отримані результати динаміки залишкових кількостей д.р. показали, що зменшення їх вмісту в досліджуваних культурах відбувається за експоненціальною кривою (рис. 4.2-4.4).

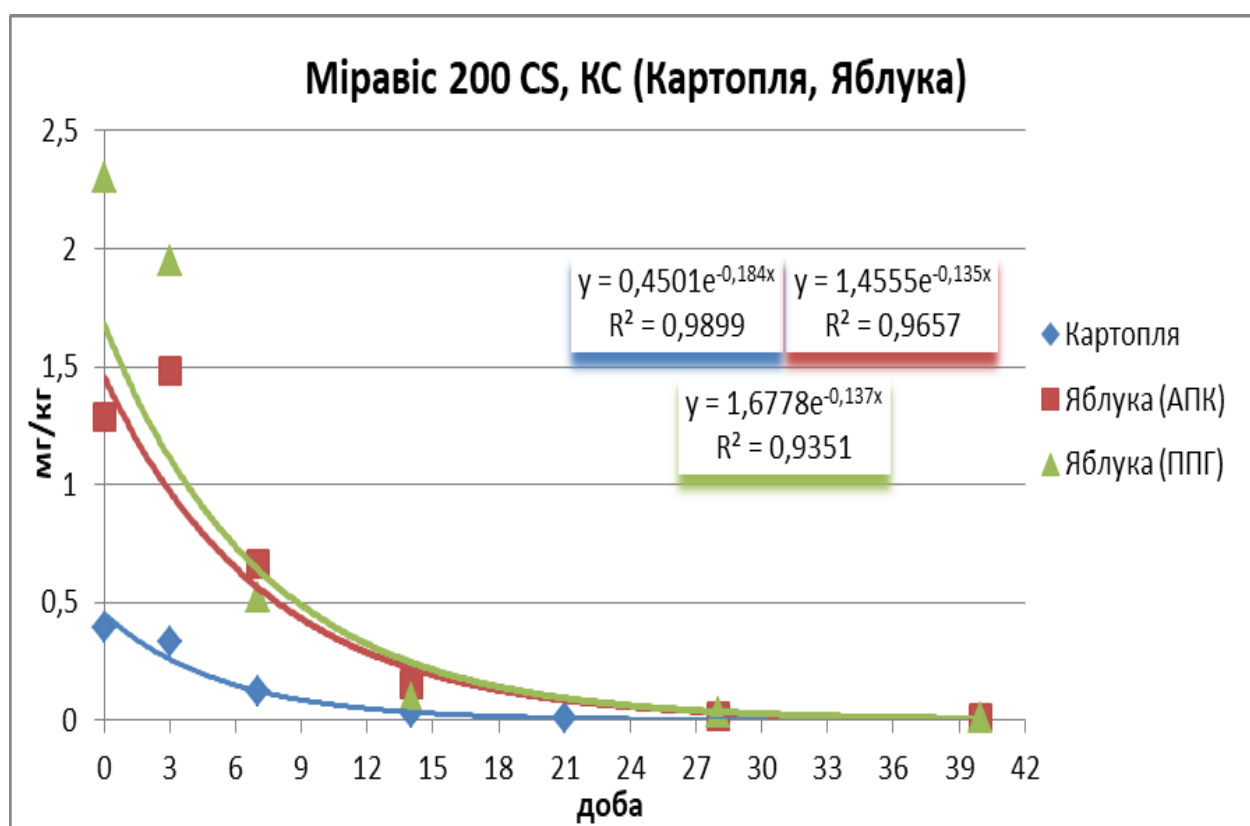


Рис. 4.2 – Динаміка розпаду адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі та яблуках, вирощених в умовах АПК та ППГ при застосуванні фунгіциду «Міравіс 200 SC, КС»

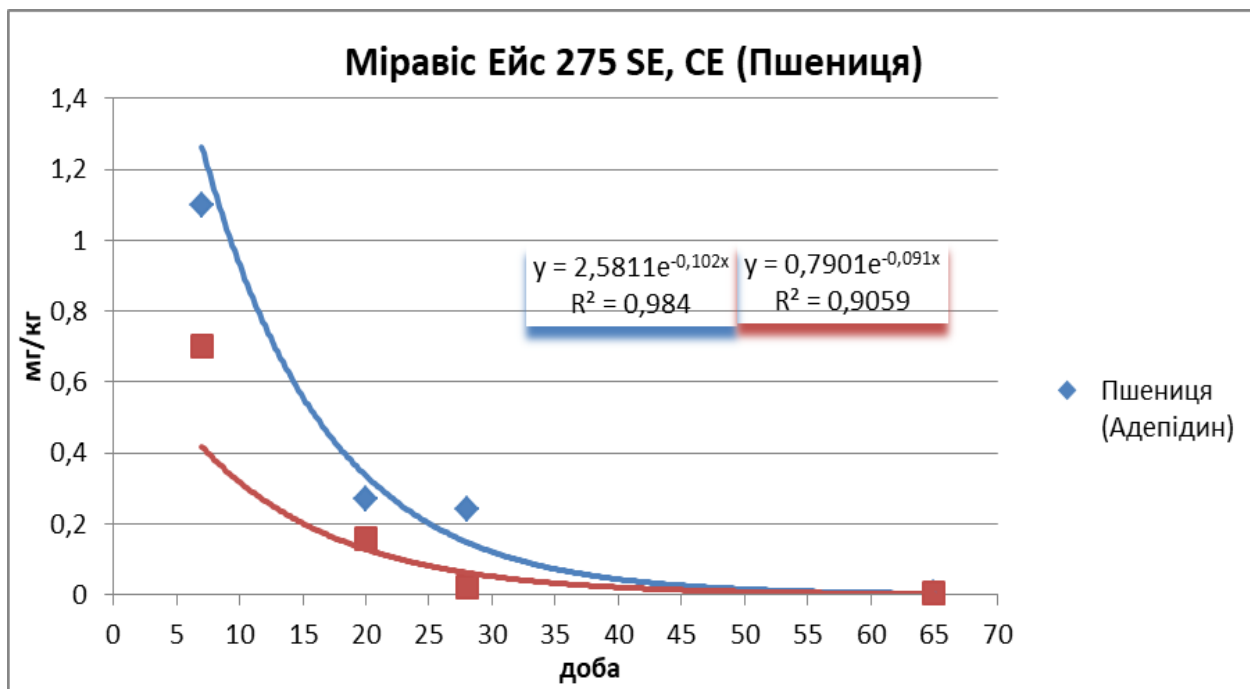


Рис. 4.3 – Динаміка розпаду адепідину™ (підфлуметофену) та пропіконазолу в пшениці при застосуванні фунгіциду «Міравіс Ейс 275 SE, SE»

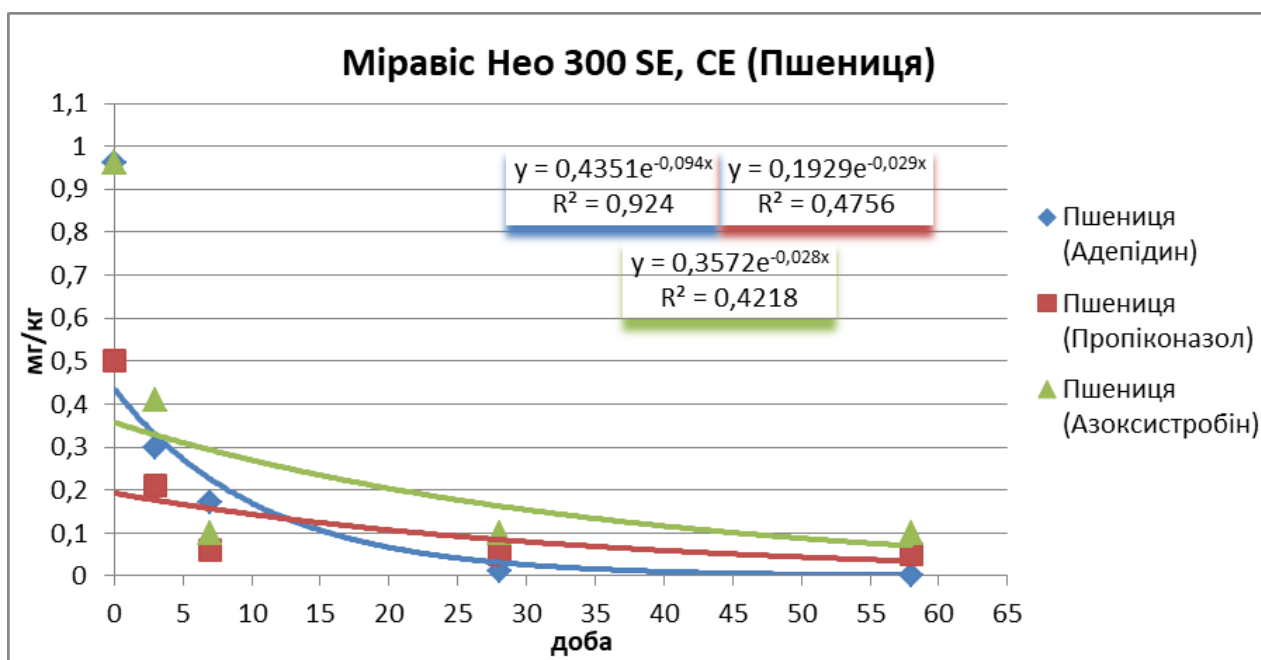


Рис. 4.4 – Динаміка розпаду адепідину™ (підфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну в пшениці при застосуванні «Міравіс Нео 300 SE, SE»

Отримані результати натурних досліджень та рівняння регресії, які описують залежність концентрації д.р. від часу, були використані нами для визначення стійкості речовини у сільськогосподарських культурах, яка залежить від константи швидкості процесу розпаду (k) та характеризується величинами T_{50} фунгіцидів в досліджуваних культурах, а також для прогнозування строків очікування (табл. 4.19).

Як видно із наведених у таблиці 4.19 даних, значення коефіцієнтів множинної детермінації (R^2) є достатньо високими, що свідчить про значну узгодженість між обраними детермінантами і досліджуваним показником та підтверджує достовірність використаної моделі [143, 144].

Встановлено, що процес розпаду адепідинуTM (підіфлуметофену) у рослинах відбувається зі швидкістю 0,091-0,184 частини на добу. Відповідно до Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [135] за критерієм стійкості у вегетуючих сільськогосподарських культурах використане значення T_{50} .

Дані таблиці 4.19 свідчать, що T_{50} адепідинуTM (підіфлуметофену) у всіх досліджених культурах не перевищує 7 діб, що дозволяє віднести речовину за показником «стійкість у вегетуючих сільськогосподарських культурах» до III-IV класу небезпечності в залежності від ґрунтово-кліматичних умов.

Пропіконазол та азоксистробін має значення T_{50} в озимій пшениці від 7,62-23,90 діб, відповідно, що відносить пестицид за стійкістю в даній культурі до II-III класу небезпечності в залежності від ґрунтово-кліматичних умов.

Азоксистробін характеризується більшою стійкістю в пшениці ($T_{50} = 24,75$ діб) та відноситься до II класу небезпечності.

Отримані результати досліджень з вивчення залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу у сільськогосподарських культурах дозволили нам обґрунтувати строки очікування до збору врожаю.

Таблиця 4.19

Показники швидкості розпаду адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну в яблуках, картоплі, пшениці озимій

Д.р. (препарат)	Препарат	Культура	$C_t = C_0 e^{-kt}$	R ²	k, доба ⁻¹	T ₅₀ , доба	Клас небезпеч- ності	Строки очікування до збору врожаю
Адепідин TM (підіфлуметофен)	Міравіс 200 SC, KC	Яблука (АПК)	$y = 1,4555e^{-0,135x}$	0,97	0,135	5,13	III	40
Адепідин TM (підіфлуметофен)		Яблука (ППГ)	$y = 1,6778e^{-0,137x}$	0,94	0,137	5,06	III	
Адепідин TM (підіфлуметофен)	Міравіс 200 SC, KC	Картопля	$y = 0,4501e^{-0,184x}$	0,99	0,184	3,77	IV	20
Адепідин TM (підіфлуметофен)	Міравіс Ейс 275 SE, CE	Пшениця	$y = 1,3474e^{-0,1x}$	0,90	0,100	6,93	III	30
Пропіконазол		Пшениця	$y = 0,7901e^{-0,091x}$	0,91	0,091	7,62	III	
Адепідин TM (підіфлуметофен)	Міравіс Нео SE, CE	Пшениця	$y = 0,4351e^{-0,094x}$	0,92	0,094	7,37	III	30
Азоксистробін		Пшениця	$y = 0,3572e^{-0,028x}$	0,42	0,028	24,75	II	
Пропіконазол		Пшениця	$y = 0,1929e^{-0,029x}$	0,48	0,029	23,90	II	

При застосуванні фунгіциду «Міравіс 200 SC, КС» на яблуках строки очікування до збору врожаю яблук – 40 діб, картоплі – 20 діб. Строки очікування до збору врожаю зернових колосових культур, вирощених при застосуванні фунгіцидів «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео SE, SE» – 30 діб.

У яблучному соку, отриманому з урожайних проб яблук, адепідинTM (підіфлуметофен) не виявлявся.

За результатами отриманих досліджень динаміки залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену) в яблуках, картоплі та зернових культурах, та враховуючи токсиколого-гігієнічну характеристику речовини, нами обґрунтовані величини МДР (табл. 4.20).

Таблиці 4.20

Максимально допустимі рівні (МДР) адепідинуTM (підіфлуметофену)

Культура	МДР, мг/кг	МКВ методу ВЕРХ, мг/кг
Картопля	0,01	0,01
Яблука	0,01	0,01
Яблучний сік	0,01	0,01
Зерно хлібних злаків	0,03	0,01

Встановлені наступні величини МДР адепідинуTM (підіфлуметофену):

МДР адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі – 0,01 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг), яблуках та яблучному соку – 0,01 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг), зерні хлібних злаків – 0,03 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг).

З метою перевірки обґрунтованості рекомендованих нормативів нами проведений розрахунок можливого фактичного надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) до організму дорослої людини та дітей віком 2-6 років, виходячи з величини ДДД (0,03 мг/кг м.т.) та кількості даного продукту в добовому харчовому раціоні [19, 133].

Результати розрахунків наведені у таблиці 4.21.

Таблиця 4.21

Добове надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) з досліджуваними культурами до організму дорослої людини та дітей віком від 2 до 6 років

Найменування продукту	МДР, мг/кг	Середньодобова кількість продукту в харчовому раціоні, кг (л)/добу		Добове надходження з продуктом, мг	
		дорослі	діти	дорослі	діти
Картопля	0,01	0,470	0,200	0,0047	0,00200
Яблука	0,01	0,125	0,082	0,00125	0,00082
Яблучний сік	0,01	(0,200)	(0,120)	0,002	0,00120
Хлібопродукти	0,01	0,280	0,120	0,0084	0,00360

Установлено (рис. 4.5), що сумарне надходження д.р. на рівні рекомендованих МДР до організму дорослої людини становить 0,01635 мг та не перевищує 1,30 % ДДН з харчовими продуктами. До організму дітей від 2 до 6 років з досліджуваними продуктами може надійти 0,00762 мг речовини, що не перевищує 2,33% ДДН.

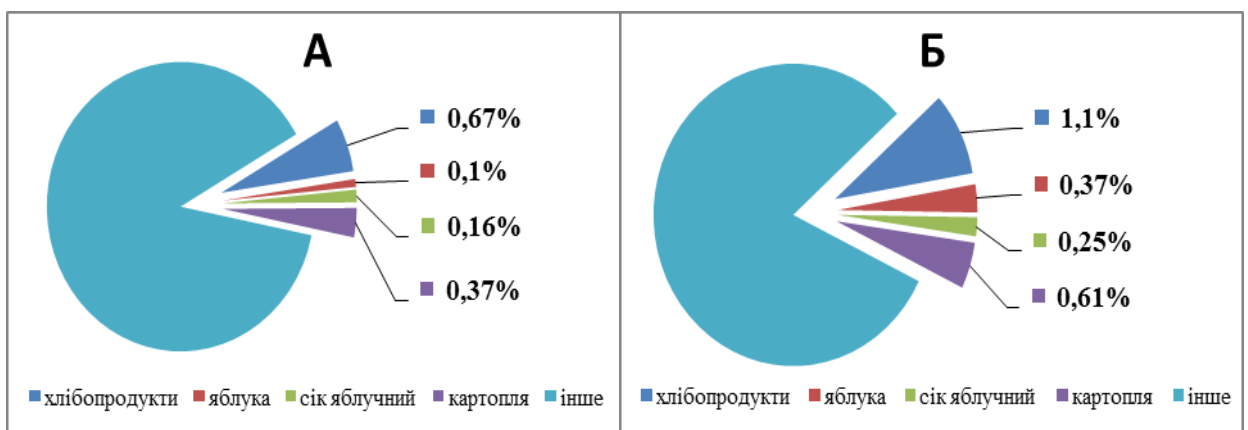


Рис. 4.5 – Допустиме добове надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) з харчовими продуктами для дорослих (А) та дітей віком від 2 до 6 років (Б)

Вплив речовини на одиницю маси тіла дітей є вищим, проте також лежить в межах допустимих величин.

Таким чином, рекомендовані нормативи дають можливість забезпечити безпеку споживання яблук, картоплі, зернових культур, вирощених при застосуванні препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео 300 SE, SE».

4.3.6 Гігієнічна оцінка умов праці та професійного ризику при застосуванні досліджуваних фунгіцидів. Нами проведена гігієнічна оцінка умов праці на етапі державних випробувань препаратів Міравіс 200 SC, КС для захисту яблунь в умовах ППГ, Міравіс Ейс 275 SE, SE та Міравіс Нео 300 SE, SE для захисту посівів озимої пшениці в умовах АПК з процедурою оцінювання ризику потенційного комплексного (інгаляційного та дермального) та комбінованого впливу д.р. на працівників; обґрунтування регламентів безпечного застосування препаратів.

Культури, що підлягали обробці, норми витрат препаратів та місце проведення випробувань наведені в таблиці 2.4.

Спосіб обробки, використана техніка, тривалість виробничих операцій та метеорологічні умови в період проведення робіт наведені в таблиці 4.22.

Результати визначення вмісту д.р. у повітрі та ґрунті при застосуванні фунгіцидів наведені в таблиці 4.23.

Виходячи з наведених у таблиці 4.23 результатів, у повітрі робочої зони заправника і тракториста, повітрі над обробленою ділянкою і в зоні можливого зносу вміст адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу був нижче МКВ методу.

Встановлені гігієнічні нормативи в повітрі робочої зони (ОБРВ азоксистробіну – 1,0 мг/м³, адепідинуTM (підіфлуметофену) – 1,0 мг/м³ та

Таблиця 4.22

Способи проведення обробок сільськогосподарських культур досліджуваними фунгіцидами, використана техніка, тривалість виробничих операцій та метеорологічні умови в період проведення робіт

Назва препарату	Дата обробки	Метеорологічні умови (n=3, M±m)				Використана техніка	Тривалість виробничих операцій, хвилини	
		Температура повітря, °C	Атмосферний тиск, мм рт.ст.	Відносна вологість, %	Швидкість вітру, м/с		Заправка	Обприскування
Міравіс Нео SE, CE	19.05.2020	18,0±1,0	765,0±4,0	70,0±2,0	1,5±0,3	ОПШ-2000, Трактор МТЗ-80	10,0	20,0
Міравіс Ейс 275 SE, CE	23.07.2021	21,0±1,5	740,0±3,0	60,0±1,0	0,5±0,1	ОПШ-2000, Трактор МТЗ-80	10,0	20,0

Примітка: n – кількість вимірювань.

Вміст діючих речовин досліджуваних фунгіцидів у повітрі та ґрунті

Об'єкт дослідження	Вміст д.р. у повітрі (мг/м ³) та ґрунті (мг/кг), (n=3, M±m)					
	Міравіс 200 SC, КС	Міравіс Ейс 275 SE, СЕ		Міравіс Нео SE, СЕ		
	Адепідин TM (підфлуметофен)	Адепідин TM (підфлуметофен)	Пропіконазол	Адепідин TM (підфлуметофен)	Азоксистробін	Пропіконазол
Повітря в зоні дихання заправника (біля горловини баку)	н.в.*	н.в.	< 0,004	н.в.	н.в.	< 0,004
Повітря в зоні дихання оператора /тракториста (кабіна трактора)	< 0,5**/	/ н.в.	/ < 0,004	/ н.в.	/ н.в.	/ < 0,004
Повітря робочої зони над обробленою ділянкою через: – 1 годину	н.в.	н.в.	< 0,004	н.в.	н.в.	< 0,004
– 3 доби	н.в.	н.в.	< 0,004	н.в.	н.в.	< 0,004
– 7 діб	н.в.	н.в.	< 0,004	н.в.	н.в.	< 0,004
Повітря в зоні можливого зносу (50 (РО) – 300 (ШО) м від краю ділянки з підвітряної сторони) при обприскуванні	н.в.	н.в.	< 0,0008	н.в.	н.в.	< 0,0008

Продовження таблиці 4.23

Грунт ділянки після обробки через: 1 годину	< 0,007	0,13±0,02	0,09±0,01	< 0,007	0,030±0,005	0,05±0,01
3 доби	< 0,007	0,55±0,09	0,21±0,02	< 0,007	0,21±0,01	0,12±0,01
7 діб	< 0,007	0,33±0,05	0,18±0,01	0,05±0,01	0,19±0,01	н.в.

Примітки:

1. n – кількість вимірювань;
2. * н.в. – не виявлено при МВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в повітрі робочої зони – 0,2 мг/м³, атмосферному повітрі – 0,003 мг/м³, ґрунті – 0,007 мг/кг, азоксистробіну в повітрі – 0,0003 мг/м³, ґрунті – 0,003 мг/кг;
3. ** – нижче МКВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в повітрі робочої зони – 0,5 мг/м³, атмосферному повітрі – 0,008 мг/м³, ґрунті – 0,02 мг/кг; пропіконазолу в повітрі робочої зони – 0,004 мг/м³; атмосферному повітрі – 0,0008 мг/м³, ґрунті – 0,01 мг/кг.
4. В контрольних пробах ґрунту д.р. не виявлено.

пропіконазолу – $0,5 \text{ мг/м}^3$), атмосферному повітрі (ОБРВ азоксистробіну – $0,01 \text{ мг/м}^3$, адепідинуTM (підіфлуметофену) – $0,01 \text{ мг/м}^3$ та пропіконазолу – $0,001 \text{ мг/м}^3$) не перевищувалися.

У ґрунті обробленої ділянки через 3 і 7 діб після обробки посівів пшениці фунгіцидом «Міравіс Ейс 275 SE, SE», вміст адепідинуTM (підіфлуметофену) перевищував величину ГДК. Враховуючи низьку леткість д.р. (тиск насиченої пари речовини $1,84 \cdot 10^{-4} \text{ мПа}$ або $1,38 \cdot 10^{-9} \text{ мм рт. ст.}$), а також відсутність д.р. у повітрі через 3 доби після обприскування, можна зробити висновок, що надходження у повітря значних концентрацій д.р. з ґрунту не прогнозується.

Нами оцінена потенційна небезпека надходження в повітря робочої зони адепідинуTM (підіфлуметофену) з пилом ґрунту.

Виходячи з вмісту адепідинуTM (підіфлуметофену) в ґрунті через 3 доби після обприскування на рівні $0,55 \text{ мг/кг}$, величини ГДК пилу в повітрі робочої зони (6 мг/м^3) і припускаючи її перевищення в 10 разів, концентрація д.р. в повітрі через 3 доби становитиме $0,000033 \text{ мг/м}^3$ і не перевищуватиме величину ОБРВ адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі ($0,01 \text{ мг/м}^3$).

Результати вивчення вмісту азоксистробіну, адепідинуTM (підіфлуметофену) та пропіконазолу в змивах з відкритих поверхонь шкіри і в нашивках зі спецодягу працівників наведено в таблиці 4.24.

Як видно з даних таблиці 4.24, в ході проведених досліджень не виявлено забруднення відкритих шкірних покривів, поверхонь гумових рукавичок та спецодягу працівників, які здійснювали обробку культур.

У робітників, які працювали з досліджуваними препаратами, не було виявлено погіршення самопочуття після закінчення робіт, а також не спостерігали подразнення слизових оболонок очей та шкіри.

Відповідно до методичних рекомендацій МР 8.8.1.4-162-2009 [164] та отриманих результатів дослідження нами були розраховані експозиційні дози та ризик несприятливого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу на працівників при їх інгаляційному та перкутанному шляху надходження до організму.

Таблиця 4.24

Вміст адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу в змивах з поверхні шкірних покривів і в нашивках на спецодязі працівників після виконання виробничих операцій

Д.р. (препарат)	Вміст (мг/дм ²) в об'єктах дослідження				
	Змиви			Нашивки	
	обличчя, шия	рукавички	кисті рук	передпліччя, груди	спина, стегна
Адепідин TM (підіфлуметофен) (Міравіс 200 SC, КС)	< 0,002*	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002
Адепідин TM (підіфлуметофен) (Міравіс Ейс 275 SE, CE)	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002
Пропіконазол (Міравіс Ейс 275 SE, CE)	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002
Адепідин TM (підіфлуметофен) (Міравіс Нео SE, CE)	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002
Азоксистробін (Міравіс Нео SE, CE)	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002
Пропіконазол (Міравіс Нео SE, CE)	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002	< 0,002

Примітка: * – нижче МКВ в пробі (змиви, нашивки) адепідинуTM (підіфлуметофену) – 0,002 мг, азоксистробіну – 0,002 мг і пропіконазолу – 0,002 мг.

При розрахунках експозиційних доз враховували наступні положення: при вмісту д.р. в досліджуваному об'єкті нижче МКВ, у розрахунок брали $\frac{1}{2}$ МКВ; при невиявлені д.р. брали величину МВ.

Результати розрахунків наведені в таблиці 4.25.

Таблиця 4.25

Величини експозиційних ($D_{інг}$, $D_{перк}$) та допустимих ($ДД_{інг}$, $ДД_{перк}$) доз, ризик комплексного та комбінованого впливу д.р. на працівників, задіяних при застосуванні досліджуваних фунгіцидів

Д.р.	n*	$D_{інг}$	$D_{перк}$	$ДД_{інг}$	$ДД_{перк}$	Е ($E_{інг}+E_{перк}$)	$E_{комб}$
Міравіс 200 SC, КС							
Адепідин™ (підіфлуметофен)	4	0,005	0,0010	0,1	0,1	0,06 (0,05+0,01)	-
Міравіс Ейс 275 SE, СЕ							
Адепідин™ (підіфлуметофен)	4	0,003	0,001	0,1	0,1	0,04 (0,03+0,01)	0,063 (0,12)**
Пропіконазол		0,00003	0,001	0,01	0,13	0,023 (0,003+0,02)	
Міравіс Нео 300 SE, СЕ							
Адепідин™ (підіфлуметофен)	6	0,005	0,0014	0,1	0,1	0,064 (0,050+0,014)	0,095 (0,66)**
Азоксистробін		0,000007	0,0014	0,1	0,1	0,014 (0,00007+0,014)	
Пропіконазол		0,00005	0,0015	0,01	0,13	0,015 (0,005+0,012)	

Примітки:

- * n – нормована кількість циклів (повторюваних сукупностей операцій) за робочу зміну (за період робіт протягом доби);
- ** у розрахунку комбінованого ризику враховані значення КП, встановлені у розділі 4.1.

Як видно із наведених у таблиці 4.25 даних, експозиційні дози д.р. не перевищували їх орієнтовні допустимі дози.

Для розрахунків та кількісної оцінки експозиційних доз д.р. нами була використана прогностична експозиційна модель (UK-POEM) [165]. Дана модель охоплює широкий масив даних, зібраних за тривалий період часу із різних способів та техніки застосування пестицидів [212, 213].

Розрахунок експозиції і поглинених доз, а також потенційного ризику комплексного і комбінованого впливу д.р. досліджуваних пестицидів наведено в таблиці 4.26.

Проведені дослідження показали, що при застосуванні фунгіциду «Міравіс 200 SC, КС» на яблунях з максимальною нормою витрати 0,3 л/га методом ранцевого обприскування прогнозований ризик комплексного (інгаляційного і дермального) впливу адепідинуTM (підіфлуметофену), розрахований з використанням моделі UK-POEM, буде становити 0,15, що не перевищує його допустимий рівень (AOEL).

Також допустимим ($E < 1$) є ризик комплексного та комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну при застосуванні фунгіциду Міравіс Ейс 275 SE, SE на посівах пшениці з максимальною нормою витрати 1,0 л/га.

Разом з тим, слід зазначити, що урахування в кількісній оцінці ризику комбінованого впливу д.р. значень КП, які свідчать про підсилення токсичності (потенціювання) д.р. за рахунок їх взаємодії, підвищує ризик комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену) та пропіконазолу в 1,9 разів при застосуванні фунгіциду «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та у 6,9 разів підвищує ризик комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну, пропіконазолу при застосуванні препарату «Міравіс Нео 300 SE, SE» [185].

Таблиця 4.26

Потенційний ризик комплексного (інгаляційного та дермального) та комбінованого впливу д.р. на працівників, задіяних при застосуванні досліджуваних фунгіцидів, з використанням моделі UK-РОЕМ

Показник	Значення					
	Міравіс 200 SC, КС	Міравіс Ейс 275 SE, SE		Міравіс Нео 300 SE, SE		
	Адепідин™	Адепідин™	Пропікона зол	Адепідин ™	Азоксисто бін	Пропікона зол
<i>Виробничий цикл: змішування/заправки (приготування робочих розчинів) - Дермальна експозиція</i>						
Рівень забруднення шкіри рук, мл/операцію	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Норма витрати препарату, л/га	0,3	1,0		1,0		
Кількість робочих операцій за зміну	20	10	10	10	10	10
Концентрація д.р. в препараті, мг/мл	200	150	125	75	100	125
Дермальна експозиція д.р., мг/день	4,0	1,5	1,25	0,75	1,0	1,25
Дермальна абсорбція д.р. із концентрованих розчинів, %	0,2	0,2	9,0	0,2	0,3	9,0
Абсорбована через шкіру доза д.р., мг/день	0,008	0,003	0,113	0,002	0,003	0,113
<i>Виробничий цикл: обприскування - Дермальна експозиція</i>						
Норма витрати робочої рідини, л/га	300	200		300		

Продовження таблиці 4.26

Рівень забруднення робочим розчином, мг/год	50	10	10	10	10	10
Концентрація д.р. в робочому розчині, мг/мл	0,20	0,50	0,42	0,25	0,33	0,42
Дермальна експозиція д.р., мг/день	9,900	3,225	2,688	1,613	2,150	2,688
Дермальна абсорбція д.р. із розведених розчинів розчинів, %	9,0	9,0	9,0	9,0	0,5	9,0
Абсорбована через шкіру доза д.р., мг/день	0,891	0,290	0,242	0,145	0,011	0,242
<i>Виробничий цикл: обприскування - Інгаляційна експозиція</i>						
Інгаляційна експозиція д.р., мг/день	0,024	0,03	0,025	0,015	0,02	0,025
Інгаляційна абсорбція, %	100					
Абсорбована інгаляційна доза, мг/день	0,024	0,03	0,025	0,015	0,020	0,025
<i>Потенційна загальна (дермальна та інгаляційна) експозиція</i>						
Загальна абсорбована доза, мг/день	0,923	0,323	0,380	0,162	0,034	0,380
Маса тіла оператора, кг	60					
Загальна абсорбована доза, мг/кг/день	0,015	0,005	0,006	0,003	0,001	0,006
<i>Оцінка ризику</i>						
AOEL, мг/кг	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
$E_{\text{комп.}} = \text{Загальна абсорбована доза} : \text{AOEL}$	0,15	0,05	0,06	0,03	0,005	0,06
$E_{\text{комб.}} = \sum E_{\text{комп.}} \times \text{КП}$	-	0,21		0,66		

Таким чином, можна зробити висновок, що ризик потенційного комплексного інгаляційного та дермального впливу, а також комбінованого впливу д.р. на працівників є прийнятним ($E < 1$).

Результати оцінки вмісту адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу в повітрі робочої зони і ґрунті оброблених ділянок дозволяють рекомендувати строки виходу після застосування препаратів для захисту картоплі та яблук для проведення механізованих робіт 3 доби та ручних робіт – 7 діб; для захисту зернових культур для проведення механізованих робіт 3 доби та ручних робіт – не потребує (технологія вирощування зернових колосових культур не передбачають їх проведення).

Висновки до розділу 4

1. Проведена порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка дозволила встановити, що більш токсичними в режимі однократного перорального впливу є комбіновані фунгіциди «Міравіс Нео 300 SE, SE» та «Міравіс Ейс 275 SE, SE» у порівнянні з однокомпонентним фунгіцидом «Міравіс 200 SC, KC». Підсилення токсичності (потенціювання) можна розцінювати як наслідок одночасного впливу кількох д.р.. Пропіконазол становить основну небезпеку несприятливого впливу на організм на рівні смертельних доз.

2. Установлені закономірності поведінки в об'єктах навколишнього середовища та токсикологічна оцінка нової д.р. адепідинуTM (підіфлуметофену) дозволили обґрунтувати ДДД та медико-санітарні нормативи в об'єктах виробничого (повітря робочої зони, ґрунт) та навколишнього (атмосферне повітря, вода водойм) середовища, а також максимально допустимі рівні в картоплі, яблуках, яблучному соку та зерні хлібних злаків.

3. Вивчені умови праці та визначені рівні інгаляційної та дермальної експозиції, якій можуть підпадати працівники на різних етапах виробничого процесу при застосуванні фунгіцидів. Установлено, що умови праці в достатній мірі є безпечними для працівників при дотриманні загальноприйнятих вимог охорони праці при роботах з пестицидами.

4. Ризик комплексного (інгаляційного та дермального) та комбінованого впливу адепідину™ (підфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на здоров'я працівників знаходиться в межах допустимих величин і є прийнятним ($E < 1$). Врахування КП підвищує ризик комбінованого впливу.

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ

1. Yastrub A. M. Comparative toxicological and hygienic assessment and combined action of modern fungicides based on azoxystrobin, pydiflumetofen, propiconazole “Вісник Вінницького національного медичного університету”, 2022, Т. 26, №4. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-17 с. 618-623.

2. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Гігієнічне регламентування безпечного застосування комбінованих пестицидів у системі захисту яблуневих насаджень від шкідників, хвороб і бур'янів. *Журнал Довкілля та здоров'я*. 2022. № 1. С.53-60. <https://doi.org/10.32402/dovkil2022.01.053>.

3. Andrii M. Yastrub, Sergii T. Omelchuk et al. Hygienic regulation of safe application of combined pesticides in the chemical protection system of cereals. *Wiad Lek.* 2023;76(2):332-338. doi: 10.36740/WLek202302113.

4. T.O. Yastrub, S.T. Omelchuk, A.M. Yastrub Dermal diquat absorption and potential occupational risk. *Wiad Lek.* 2020;73(7):1459–1464. doi: 10.36740/WLek202007127.

5. Яструб А.М. Впровадження в Україні гармонізованої на міжнародному рівні системи класифікації і маркування хімічних речовин – виклик сьогодення. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 12 березня 2019 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2020. С.183-184.

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ ПРИ ЇХ НАДХОДЖЕННІ ДО ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ З ХАРЧОВИМ РАЦІОНОМ

Аналіз літературних даних та наведені вище результати власних досліджень дозволили нам розробити спосіб кількісної оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків д.р. пестицидів на здоров'я населення при споживанні сільськогосподарської продукції [127, 128]. Основні його складові частини, які охоплюють усі чотири етапи методології оцінки ризику (ідентифікація небезпеки, визначення залежності «доза-ефект», оцінка експозиції, характеристика ризику), наведені на рисунку 5.1.

На першому етапі важливим є вибір сценарію експозиції, який передбачає використання або МДР для визначеного переліку д.р. та набору харчових продуктів, або даних фактичної експозиції за результатами моніторингових досліджень залишків д.р. у харчових продуктах.

Відповідно до поставлених завдань нам потрібно визначити потенційну небезпеку комбінованого впливу залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на рівні їх МДР в картоплі, яблуках, яблучному соку та зернових культурах.

З цією метою визначались середньодобові норми споживання досліджуваних харчових продуктів, які були скориговані для різних вікових груп населення (дорослі та діти віком 2-6 років) з урахуванням маси тіла (табл. 3.2) [133, 134].

Як зазначалось, в основу методології оцінювання комбінованого впливу пестицидів покладений принцип їх групування у САГ за спільними токсикологічними ефектами [99, 101, 102, 172]. Проведена токсикологічна оцінка досліджуваних фунгіцидів дозволила нам зробити висновок, що спільним в характері їх токсичної дії є загальнотоксичний ефект з переважним

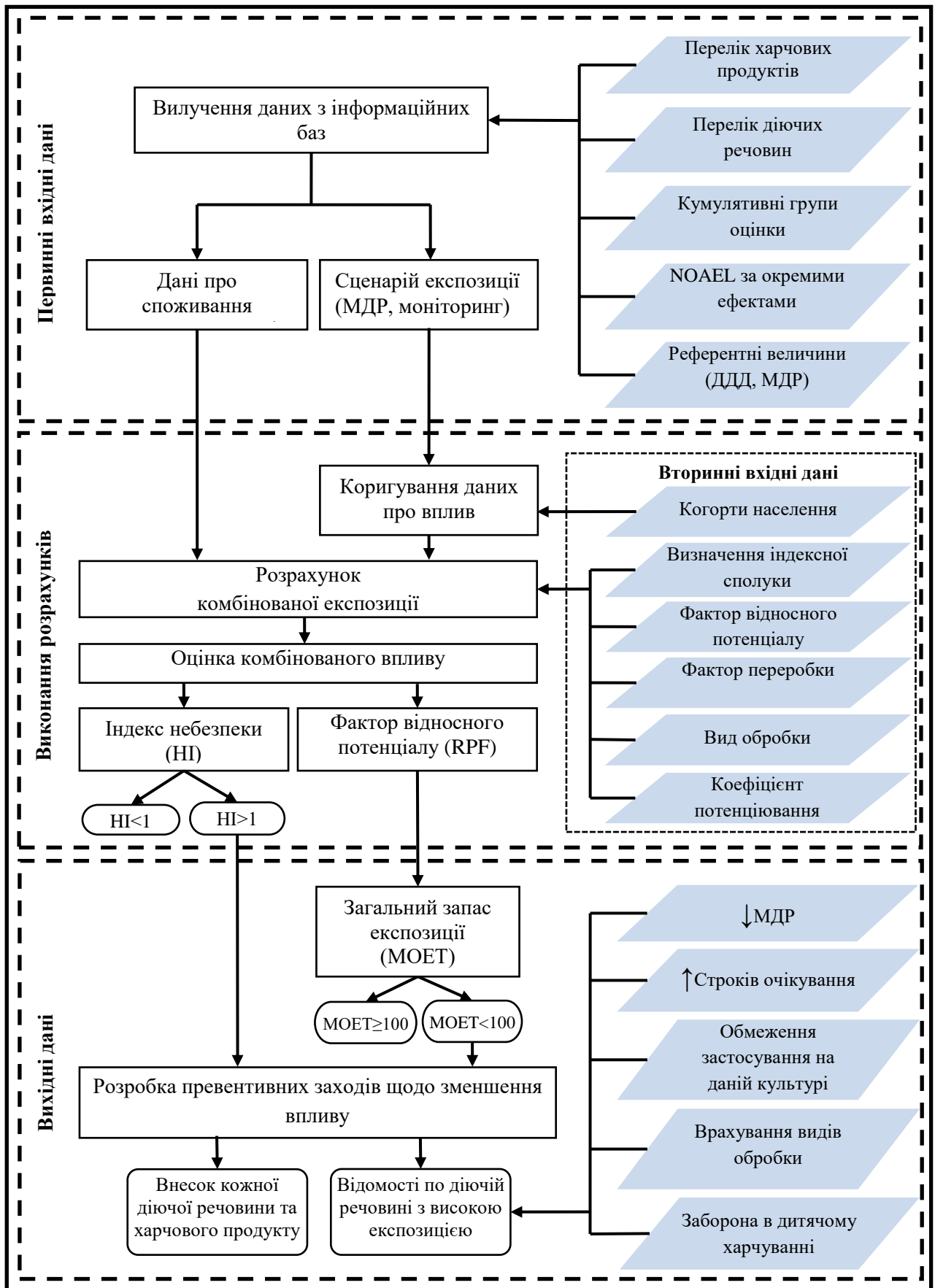


Рис. 5.1– Модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції

впливом на печінку, та за даним критерієм визначити NOAEL, які були використані в обґрунтуванні ДДД (табл. 4.8).

Також було встановлено, що при одночасному впливі адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на рівні ЛД₅₀ відбувається підсилення їх гострої пероральної токсичності [185]. Визначений КП на рівні 6,9 буде використаний у розрахунках комбінованої експозиції цих речовин.

Експозиційну дозу розраховували з використанням RPF підходу, коли здатність кожної д.р. в САГ спричиняти вплив на печінку виражається відносно здатності вибраної ІС, що призводить до RPF для кожної д.р. (формула 2.29). За ІС був вибраний азоксистробін, для якого NOAEL за впливом на печінку є найнижчим і становить 3 мг/кг.

Важливу роль у зменшенні невизначеності при проведенні розрахунків експозиції відіграють дані про вплив технологічної переробки, а саме ФП, який є специфічним для певних операцій обробки та враховує як хімічні властивості самої д.р., так і зміну її залишкових кількостей у кінцевому харчовому продукті [214]. ФП кількісно визначають як відношення очікуваної концентрації залишків у обробленому продукті до концентрації залишків у сировині. ФП для досліджуваних д.р. та харчових продуктів були взяті із європейської бази даних ФП, яка є останньою та найповнішою, що знаходиться у відкритому доступі [184].

Результати по ФП для адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну у продуктах, отриманих із яблук та зерна хлібних злаків, наведені у таблиці 5.1.

Як видно з наведених у таблиці 5.1 даних, накопичення адепідину™ (підіфлуметофену) у яблучному соку не відбувається, оскільки ФП становить 0,06. Концентрування речовини можливе у макусі яблук, для якої ФП визначений на рівні 3,8. Зниження залишкових кількостей азоксистробіну та пропіконазолу спостерігається у борошні, отриманому із зерна пшениці м'яких сортів та ячменю, ФП становить 0,8 та 0,26, відповідно.

Таблиця 5.1

Фактор переробки для адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну у продуктах, отриманих із яблук, зерна пшениці та бульб картоплі

Культура	Продукт переробки	Фактор переробки для д.р.		
		адепідин TM (підіфлуметофен)	азоксистробін	пропіконазол
Яблука	Консерви	0,03	—	—
	Яблука сушені	0,41	—	—
	Сік пастеризований	0,06	—	—
	Макуха сира	3,80	—	—
	Пюре	0,06	—	—
Зерно пшениці м'яких сортів/ячменю	Висівки	—	2,0/	—
	Борошно	—	0,8/	/0,26

Примітка: «—» - інформація про ФП відсутня

У висівках, навпаки, відбувається концентрування ЗК азоксистробіну (ФП = 2,0). ФП для досліджуваних д.р. у продуктах, отриманих з картоплі, в авторизованій базі ЄС відсутні [184].

Важливою величиною для характеристики ризику впливу хімічних речовин на здоров'я людини є загальний запас експозиції МОЕТ [113, 215-217]. МОЕТ визначається як відношення NOAEL IC, отриманого в токсикологічному експерименті на тваринах, до теоретичної, прогнозованої або оціненої експозиції д.р. з усіма дослідженими харчовими продуктами з КП (формула 2.31).

Запас експозиції вважається допустимим при $МОЕТ \geq 100$.

Зібрані первинні і вторинні вхідні дані використані нами для розрахунків комбінованої експозиції д.р. з харчовими продуктами.

Узагальнені дані з оцінювання ризику наведені в таблиці. 5.2.

Таблиця 5.2

Узагальнені дані з оцінювання комбінованого ризику адепідину™ (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну

Показник	Діюча речовина		
	адепідин™ (підіфлуметофен)	азоксистробін (ІС)	пропіконазол
<i>Первинні вхідні дані</i>			
NOAEL _{за впливом на печінку} , мг/кг	9,2	3,0	3,6
ДДД, мг/кг	0,03	0,03	0,04
МДР, мг/кг:			
- яблука	0,01	—	—
- яблучний сік	0,01	—	—
- картопля	0,01	—	—
- зерно хлібних злаків	0,03	0,2	0,1
<i>Середньодобова норма (J, г/кг) споживання (харчових продуктів (дорослі/діти))</i>			
J _{яблука}	125 / 82		
J _{яблучний сік}	200 / 125		
J _{картопля}	260 / 200		
J _{хлібопродукти}	280 / 120		
<i>Вторинні вхідні дані</i>			
ФП (кінцевий харчовий продукт)	0,06 (яблучний сік)	0,8 (борошно)	0,26 (борошно)
КП	6,9		
<i>Розрахунок комбінованої експозиції з харчовими продуктами (дорослі/діти)</i>			
Денна експозиція (E _i), мг/кг:			
- E _i (з яблуками)	2,0×10 ⁻⁵ / 5,3×10 ⁻⁵	—	—
- E _i (з яблучним соком)	2,0×10 ⁻⁶ / 4,6×10 ⁻⁶	—	—
- E _i (з картоплею)	4,3×10 ⁻⁵ / 1,3×10 ⁻⁴	—	—
- E _i (з хлібопродуктами)	1,4×10 ⁻⁴ / 2,0×10 ⁻⁴	7,5×10 ⁻⁴ / 1,2×10 ⁻³	1,2×10 ⁻⁴ / 2,0×10 ⁻⁴
RPF	0,33	1,0	0,83
E _i × RPF _i , мг/кг	7,0×10 ⁻⁵ / 8,3×10 ⁻⁵	7,5×10 ⁻⁴ / 1,2×10 ⁻³	1,0×10 ⁻⁴ / 1,7×10 ⁻⁴
E _{total} = ∑ E _i × RPF _i , мг/кг	9,20×10 ⁻⁴ / 1,45×10 ⁻³		
E _{total} (КП) = E _{total} × КП, мг/кг	6,35×10 ⁻³ / 1,00×10 ⁻²		
% ДДД _{ІС} (0,03 мг/кг)	21,17 / 33,33		

Продовження таблиці 5.2

Показник	Діюча речовина		
	адепідин™ (підіфлуметофен)	азоксистробін (ІС)	пропіконазол
<i>Оцінка комбінованого ризику (дорослі / діти)</i>			
HQ = E _i : ДДД _i :			
- HQ з яблуками	6,7×10 ⁻⁴ / 1,8×10 ⁻³	—	—
- HQ з яблучним соком	6,7×10 ⁻⁵ / 1,5×10 ⁻⁴	—	—
- HQ з картоплею	1,4×10 ⁻³ / 4,3×10 ⁻³	—	—
- HQ з хлібопродуктами	4,7×10 ⁻³ / 6,7×10 ⁻³	2,4×10 ⁻² / 4,1×10 ⁻²	3,0×10 ⁻³ / 5,0×10 ⁻³
HI = Σ HQ	0,034 / 0,059 (HI < 1 – ризик допустимий)		
<i>Вихідні дані (дорослі / діти)</i>			
Загальний запас експозиції: MOET = NOAEL _{IC} : E _{total} (КП)	472 / 300 (MOET > 100 – запас допустимий)		

Із наведених у таблиці 5.2 слідує, що загальна комбінована денна експозиція д.р. при їх надходженні до організму із яблуками, яблучним соком, картоплею та хлібопродуктами становить $9,20 \times 10^{-4}$ мг/кг для дорослих та $1,45 \times 10^{-3}$ мг/кг – для дітей вікової групи від 2 до 6 років. Із врахуванням КП величина експозиції збільшується у 6,9 разів. Разом з тим, частка цієї експозиції складає відповідно 21,17 % та 33,33 % від ДДД ІС – 0,03 мг/кг та є безпечною. Цей висновок підтверджується значеннями HI, які становлять 0,034 та 0,059 для дорослих та дітей, відповідно, та характеризують ризик комбінованого впливу як допустимий.

Важливою величиною, яка дозволяє встановити зв'язок між дозою та ефектом, є MOET. За результатами проведених досліджень MOET визначено на рівні 472 для дорослих та 300 – для дітей віком від 2 до 6 років, що вказує на достатній запас експозиції в межах безпечних величин для обох вікових груп населення. Тим не менш, для дітей цей запас експозиції у 1,6 разів менший, ніж для дорослих.

Висновки до розділу 5

1. Обґрунтовані методичні підходи до оцінювання ризику комбінованого впливу д.р. пестицидів при їх надходженні до організму людини з харчовими продуктами рослинного походження.

2. Встановлено, що сумарна комбінована експозиція адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну при їх залишкових кількостях в яблуках, яблучному соку, картоплі та зернових культурах на рівні МДР є безпечною, а величини НІ та МОЕТ характеризують ризик як допустимий. Відмічено, що комбінований вплив на одиницю маси тіла дітей є вищим, про що свідчить зменшений запас експозиції.

3. Зазначено, що використання в оцінці ризику факторів переробки та коефіцієнту потенціювання зменшує вплив невизначеності, яка властива усім моделям оцінки ризику, та дозволяє більш точно оцінити ризик комбінованого впливу.

4. Розроблені методичні підходи до оцінки комбінованого ризику враховують критичні органи та системи, які в першу чергу зазнають негативного впливу, та сприяють диференційованому підходу до обґрунтування превентивних заходів несприятливої дії від одночасного надходження до організму кількох пестицидів.

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ

1. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Гігієнічне регламентування безпечного застосування комбінованих пестицидів у системі захисту яблуневих насаджень від шкідників, хвороб і бур'янів. *Журнал Довкілля та здоров'я*. 2022. № 1. С.53-60. <https://doi.org/10.32402/dovkil2022.01.053>.

2. Andrii M. Yastrub, Sergii T. Omelchuk et al. Hygienic regulation of safe application of combined pesticides in the chemical protection system of cereals. *Wiad Lek*. 2023;76(2):332-338. doi: 10.36740/WLek202302113.

3. Яструб А.М., Алексійчук В.Д., Омельчук С.Т. Створення груп діючих речовин пестицидів за спільним способом/механізмом дії як основа методології

оцінки ризику їх комбінованого впливу. Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України. Науково-практична конференція присвячена чотирнадцятим марзєєвським читанням «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (21-22 жовтня 2021 р.). Зб. тез. доп., Вип. 21 // оргкомітет: А.М. Сердюк (голова) [та ін.]. К.: «Рекламне агентство Некст-Груп», 2021. С.185-189.

РОЗДІЛ 6

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ МОНІТОРИНГУ МНОЖИННИХ ЗАЛИШКІВ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ЗАСОБІВ ЗАХИСТУ РОСЛИН У КАРТОПЛІ ТА ЯБЛУКАХ

Одним із основних принципів захисту здоров'я від шкідливого впливу ЗЗР є моніторинг об'єктів довкілля та прийняття управлінських рішень у разі недотримання державних санітарних норм та медико-санітарних нормативів.

Нами проведені моніторингові дослідження вмісту залишкових кількостей д.р. у двох харчових продуктах широкого вжитку – картоплі та яблуках, використовуючи спосіб одночасного визначення множинних залишків в одній пробі.

Етапи аналітичної процедури наведені на рисунку 6.1.

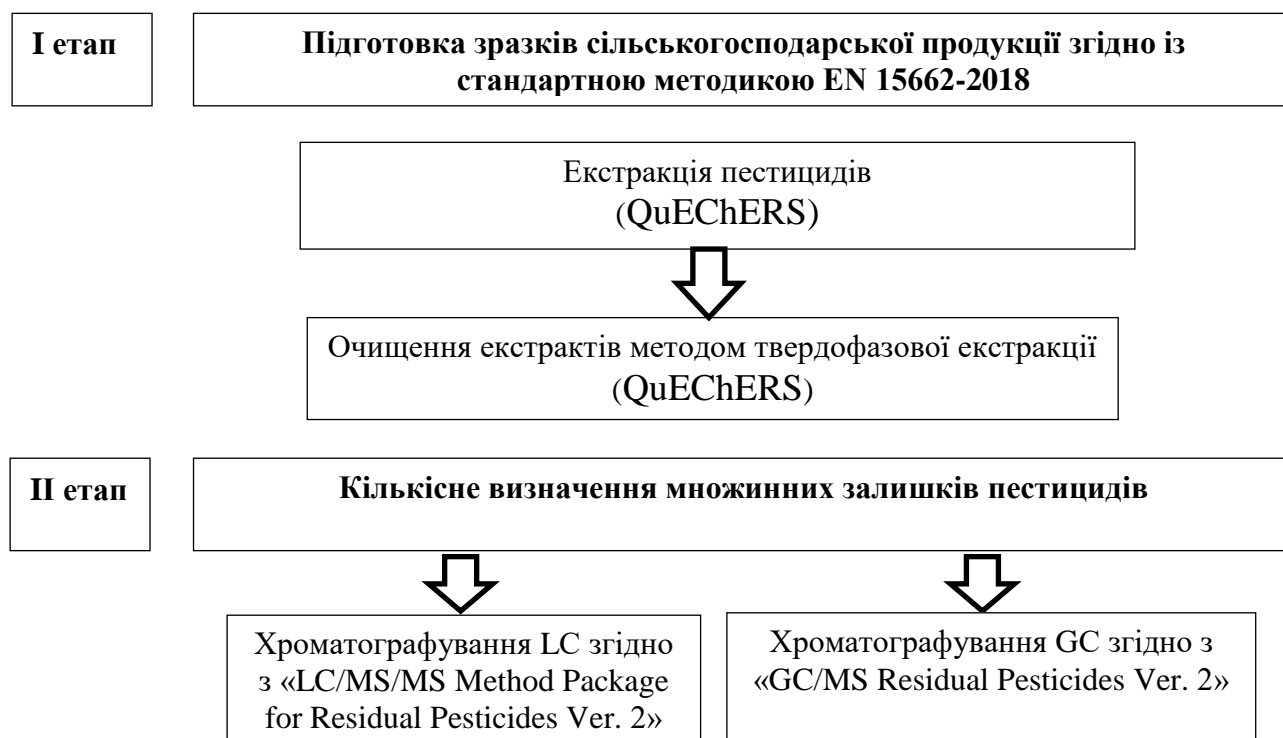


Рис. 6.1 – Етапи аналітичної процедури визначення множинних залишків діючих речовин у одній пробі

Перший етап передбачав підготовку зразків сільськогосподарської продукції для визначення множинних залишків д.р. згідно із стандартною методикою EN 15662-2018 [168].

Другий етап полягав у кількісному визначенні множинних залишків із застосуванням тандемного газового хромато-мас-спектрометра Shimadzu GCMS-TQ8050 згідно з «GC/MS Residual Pesticides Ver. 2» та рідинного хроматографа з триквадрупольним мас-спектрометричним детектором Shimadzu LCMS-8050 згідно з «LC/MS/MS Method Package for Residual Pesticides Ver. 2».

Вищенаведений алгоритм використаний нами для дослідження зразків картоплі та яблук на вміст у них множинних залишків.

Узагальнена інформація про використання хімічних засобів захисту картоплі (сорт Рів'єра) та яблунь (сорт Симиренко) у різних підприємствах Київської області наведені в таблицях А.16-А.19.

Дані таблиць А.16, А.17 свідчать, що протягом вегетаційного періоду на картоплі були застосовані пестициди різного виробничого призначення, включаючи гербіциди (д.р. метрибузин, хізалофоп-п-бутил), інсектициди (д.р. тіаметоксам, хлорантраніліпрол, імідаклоприд, лямбда-цигалотрин, пленазолін (ізоциклосолам), абамектин) та фунгіциди (аметоктрадин, боскалід, піраклостробін, флуоксапіпролін, флуопікалід, оксатіопіпролін, фамоксадон та інші) з різними нормами та кратністю обробок.

На яблунях (табл. А.18, А.19) у різні фази розвитку культури використовувалися інсектициди на основі клотіанідину, дельтаметрину, тіаклоприду, тіаметоксаму, хлорантраніліпролу та фунгіциди, що містили дитіанон, мефентрифлуконазол, ципродиніл, дифеноконазол, тіофанат-метил.

Урожайні зразки картоплі та яблук були отримані від трьох підприємств у Київській області: СФГ «Злагода» (с. Іванівка Білоцерківського району), ФГ «Агролаб» (с. Любарці Броварського району) та Інститут садівництва НААН України (с. Новосілки Фастівського району).

Результати досліджень вмісту залишкових кількостей д.р. пестицидів у зразках картоплі та яблук наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Вміст залишкових кількостей діючих речовин засобів захисту рослин у зразках картоплі (n=8) та яблук (n=9)

Діюча речовина	Картопля			Яблука		
	Позитивні зразки, %	Вміст, мг/кг	МДР, мг/кг	Позитивні зразки, %	Вміст, мг/кг	МДР, мг/кг
Дельтаметрин	н.в.	н.в.	–	100,0	0,002	0,01
Імідаклоприд	100,0	0,002-0,01	0,05	н.в.	н.в.	–
Метрибузин	13,0	0,002	0,1	н.в.	н.в.	–
Тіаметоксам	50,0	0,002-0,01	0,08	н.в.	н.в.	–
Тіофанат-метил	н.в.	н.в.	–	44,0	0,01	0,1
Флуопіколід	38,0	0,01	0,04	н.в.	н.в.	–
Хлорантраніліпрол	н.в.	н.в.	–	11,0	0,01	0,1

Примітка: «н.в.» – не виявлено (до 0,002 мг/кг) методом рідинної (LC-MS/MS) та газової (GC-MS/MS) хроматографії з мас-спектрометрією.

Встановлено, що усі зразки картоплі були позитивними на імідаклоприд, вміст якого у трьох зразках знаходився в діапазоні МВ (0,002 мг/кг), у п'яти зразках – на рівні МКВ (0,01 мг/кг). Три зразки містили тіаметоксам на рівні 0,01 мг/кг, в одному зразку його вміст був в діапазоні МВ (0,002 мг/кг). Одна проба містила флуопіколід на рівні 0,01 мг/кг, в іншій пробі виявлений метрибузин на рівні МВ (0,002 мг/кг).

У яблуках 100 % зразків містили дельтаметрин на рівні МВ (0,002 мг/кг). Тіофанат-метил знайдений у 4-х зразках на рівні 0,01 мг/кг. Одна проба містила клотіанідин на рівні МВ (0,002 мг/кг). Хлорантраніліпрол знайдений у двох пробах в діапазоні МВ (0,002 мг/кг) та МКВ (0,01 мг/кг).

Розподіл зразків картоплі та яблук за частотою множинних залишків наведений на рис. 6.2.

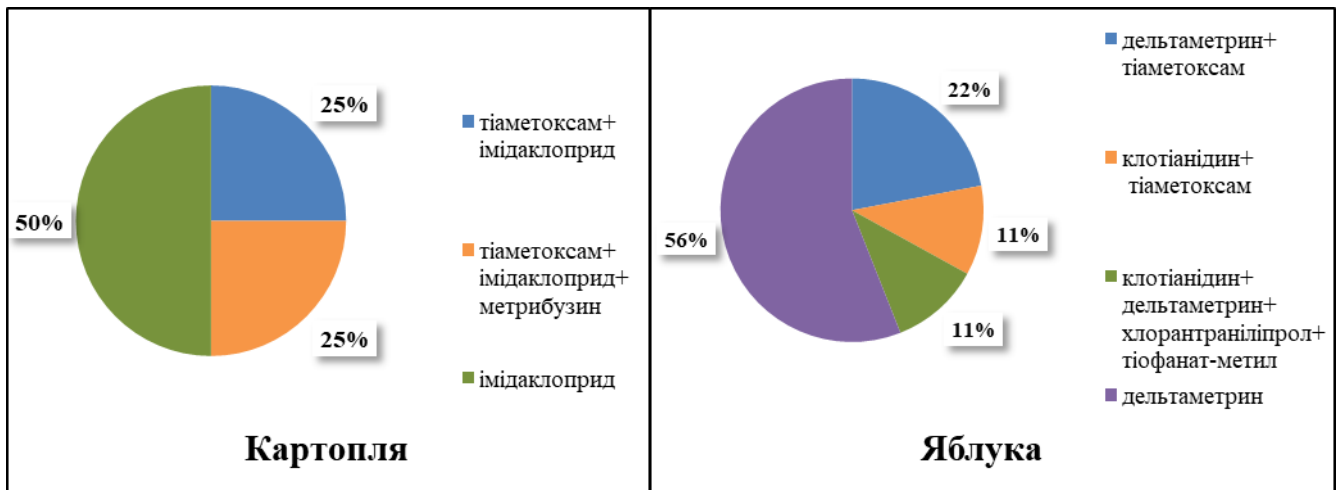


Рис. 6.2 – Розподіл зразків картоплі та яблук за частотою множинних залишків

Встановлено, що із проаналізованих зразків картоплі 25 % ($n = 2$) містили дві д.р., така ж частка зразків містила три д.р. У яблуках 33% зразків ($n = 3$) містили дві д.р. і чотири д.р. визначені в одному зразку (11 %).

Множинні залишки д.р. в одній пробі, які можуть бути результатом застосування ЗЗР різного виробничого призначення протягом вегетаційного періоду культури, створюють потенційну небезпеку комбінованого впливу при сумісному надходженні д.р., які характеризуються ЗМТ.

Нами проведена оцінка д.р. за їх здатністю проявляти специфічні ефекти впливу на НС, ЦЗ, печінку. Встановлено, що дельтаметрин, імідаклоприд та тіаметоксам проявляють гострий вплив на НС (табл. А. 5).

Дельтаметрин відноситься до СП, які характеризуються інсектицидною активністю. Основним в механізмі токсичної дії є затримка закриття натрієвих каналів в НС, що призводить до поширення нервового збудження та функціональних змін моторного, сенсорного та вегетативного відділів НС. Це проявляється такими ознаками інтоксикації як атаксія, тремор, зниження амплітуди здригання на звук, мідріаз [101, 218].

Імідаклоприд та тіаметоксам – інсектициди із класу неонікотиноїдів, які за механізмом дії є частковими або повними агоністами nAChR.

Нейротоксичність проявляється тремором, зниженням рухової активності, зміною поведінки та іншими ознаками [101, 175, 180].

Метрибузин, тіаметоксам, тіофанат-метил, флуопіколід та хлорантраніліпрол здатні викликати специфічні ефекти впливу на фолікулярні клітини ЩЗ та/або систему тиреоїдних гормонів (табл. А. 7) [101, 117]. Основними органами-мішенями цих речовин є печінка та ЩЗ. Збільшення ваги ЩЗ, гіпертрофія фолікулів, гіперплазія, що може прогресувати в аденому і карциному, пов'язують зі зниженням рівнів тиреоїдних гормонів Т3/Т4 ЩЗ у сироватці крові, збільшенням ТТГ та індукцією ферментів печінки.

У таблиці 6.2 наведені величини NOAEL д.р. за їх гострим впливом на НС та хронічним впливом на ЩЗ і печінку [175, 180, 218-222].

Таблиця 6.2

Розподіл діючих речовин засобів захисту рослин за результатами оцінки їх впливу на нервову систему, щитоподібну залозу та печінку

Діюча речовина	NOAEL (мг/кг) за впливом на		
	НС	ЩЗ	Печінку
Дельтаметрин	1,0	–	1,0
Імідаклоприд	23,5	–	5,7
Метрибузин	–	1,3	1,3
Тіаметоксам	100,0	198,6	2,6
Тіофанат-метил	–	8,0	8,0
Флуопіколід	–	32,0	2,0
Хлорантраніліпрол	–	156,0	156,0

Примітка: «–» – не входить у групу кумулятивної оцінки.

Як видно із наведених у таблиці 6.2 даних, недіючі рівні доз, встановлені для імідаклоприду за його впливом на НС, тіаметоксаму – за впливом на НС та ЩЗ, флуопіколіду – за впливом на ЩЗ, значно перевищують їх NOAEL, які встановлені по гепатотоксичності. За цим ефектом значення NOAEL виявилися

найнижчими. Виняток складає дельтаметрин, для якого рівень NOAEL за впливом на НС та печінку є однаковим і становить 1 мг/кг. Даний рівень NOAEL є найнижчим у досліджуваній групі д.р., у зв'язку з чим у розрахунку комбінованого ризику дельтаметрин був обраний нами за ІС, відносно якої порівнювався токсичний вплив на печінку інших речовин.

Використовуючи результати моніторингових досліджень та алгоритм оцінювання множинних залишків (рис. 5.1), нами проведена їх гігієнічна оцінка та характеристика ризику комбінованого впливу д.р., вміст яких був знайдений у зразках картоплі та яблук.

Вхідні дані, необхідні для проведення розрахунків експозиції та оцінки ризику, наведені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Допустимі добові дози, відносні потенційні фактори та фактори переробки діючих речовин засобів захисту рослин

Діюча речовина	ДДД, мг/кг	RPF	ФП (вид обробки)	
			картопля	яблука
Дельтаметрин ^{ІС}	0,003	1,00	–	< 0,01 (сік); 5,7 (макуха)
Імідаклоприд	0,06	0,18	0,53 (очищення)	–
Метрибузин	0,004	0,77	відсутній	–
Тіаметоксам	0,02	0,38	відсутній	–
Тіофанат-метил	0,08	0,13	–	0,25 (сік); 0,43 (макуха)
Флуопіколід	0,02	0,50	відсутній	–
Хлорантраніліпрол	0,02	0,01	–	0,53 (сік)

Примітка: «–» – не брали у розрахунок експозиції у зв'язку з відсутністю ЗК у зразках.

Як видно з наведених у таблиці 6.3 даних, значення RPF метрибузину становить 0,77 та наближається до RPF дельтаметрину, що вказує на потенційну здатність цих речовин підвищувати індукцію ферментів печінки при їх сукупному впливі.

Встановлено, що очищення картоплі від шкірки зменшує вміст імідаклоприду в кінцевому продукті на 50%. Залишки дельтаметрину практично не переходять у яблучний сік (ФП < 0,01), проте відбувається значне концентрування речовини у яблучній макусі (ФП = 5,7). Дану інформацію важливо враховувати при виготовленні продуктів дитячого харчування із яблук, вирощених із застосуванням дельтаметрину, оскільки навіть при достатньо низькому вмісті у яблуках (залишки виявлені на рівні МВ – 0,002 мг/кг), у яблучній макусі концентрація речовини підвищується до величини МДР (0,01 мг/кг).

Для тіофанат-метилу ФП яблук вказує на зниження залишків у продуктах переробки: у 4 рази для соку та 2,3 рази – для макухи. Накопичення хлорантраніліпролу у яблучному соку не відбувається, оскільки ФП становить 0,53.

Експозиційні дози та ризик комбінованого впливу на дорослих та дітей віком від 2 до 6 років наведені в таблицях 6.4 та 6.5.

Таблиця 6.4

Експозиційні дози та ризик комбінованого впливу діючих речовин засобів захисту рослин для дорослих

Діюча речовина	$E_i = J_i \times C \times \text{ФП} : (M \times 1000)$, мг/кг		$HQ = E_i : \text{ДДД}_i$	$E_i \times RPF$, мг/кг
	картопля	яблука		
Дельтаметрин ^{1С}	–	4×10^{-6}	0,0013	4×10^{-6}
Імідаклоприд	2×10^{-5}	–	0,0003	4×10^{-6}
Метрибузин	9×10^{-6}	–	0,0020	7×10^{-6}
Тіаметоксам	4×10^{-5}	–	0,0020	2×10^{-5}
Тіофанат-метил	–	2×10^{-5}	0,0003	3×10^{-6}
Флуопіколід	4×10^{-5}	–	0,0020	2×10^{-5}
Хлорантраніліпрол	–	2×10^{-5}	0,0010	2×10^{-7}
$E_{total} = \sum E_i \times RPF_i$, мг/кг				6×10^{-5}

Таблиця 6.5

Експозиційні дози та ризик комбінованого впливу діючих речовин засобів захисту рослин для дітей віком від 2 до 6 років

Діюча речовина	$E_i = J_i \times C \times \Phi П : (M \times 1000)$, мг/кг		$HQ = E_i : ДДД_i$	$E_i \times RPF_i$, мг/кг
	картопля	яблука		
Дельтаметрин ^{IC}	–	1×10^{-5}	0,0030	1×10^{-5}
Імідаклоприд	4×10^{-5}	–	0,0007	7×10^{-6}
Метрибузин	2×10^{-5}	–	0,0050	$1,5 \times 10^{-5}$
Тіаметоксам	8×10^{-5}	–	0,0040	3×10^{-5}
Тіофанат-метил	–	5×10^{-5}	0,0006	7×10^{-6}
Флуопіколід	8×10^{-5}	–	0,0040	4×10^{-5}
Хлорантраніліпрол	–	5×10^{-5}	0,0025	5×10^{-7}
$E_{total} = \sum E_i \times RPF_i$, мг/кг				1×10^{-4}

Встановлено, що експозиція д.р. при їх надходженні до організму з картоплею у 2,5 разів вища за експозицію д.р. з яблуками і становить для дорослих 0,00011 мг/кг та 0,000044 мг/кг, для дітей 0,00022 мг/кг та 0,00011 мг/кг, відповідно. Сумарне добове надходження залишкових кількостей д.р. до організму дітей у два рази більше у порівнянні з дорослими.

Загальна комбінована експозиція д.р. при їх одночасному надходженні до організму з картоплею та яблуками становить для дорослих 0,00006 мг/кг, для дітей віком від 2 до 6 років – 0,0001 мг/кг. Найбільший внесок у загальну експозицію привносять метрибузин, тіаметоксам та флуопіколід.

Оцінку та аналіз ризику комбінованого впливу проводили за сумарним НІ та величиною МОЕТ. Результати досліджень наведені у таблиці 6.6.

Як видно з наведених у таблиці 6.6 даних, сумарний НІ для дорослих становить 0,009, для дітей – 0,02 та не перевищує допустимих величин.

Сумарний індекс небезпеки та загальний запас експозиції множинних залишків діючих речовин засобів захисту рослин у картоплі та яблуках

Групи населення	Сумарний індекс небезпеки: $HI = \sum HQ_i$	Загальний запас експозиції: $MOET = \frac{NOAEL_{IC}}{E_{total}}$	Характеристика ризику
Дорослі	0,009	16700	HI < 1 – ризик допустимий;
Діти віком від 2 до 6 років	0,02	10000	MOET > 100 – достатній запас експозиції в межах безпечних величин

Зважаючи на достатній запас експозиції (МОЕТ для дорослих та дітей є вищим за 100), не очікується, що вплив суміші досліджених речовин призведе до несприятливих наслідків для здоров'я дітей та дорослих, зокрема, впливу на печінку.

Висновки до розділу 6

1. За результатами моніторингових досліджень проведена гігієнічна оцінка та аналіз ризику комбінованого впливу діючих речовин засобів захисту рослин, залишкові кількості яких були визначені у зразках картоплі та яблук із застосуванням методології пробопідготовки QuEChERS та одночасного визначення мікрокількостей в одній пробі.

2. Отримані результати показали, що кілька зразків картоплі та яблук містили множинні залишки двох, трьох та чотирьох діючих речовин, проте їх вміст не перевищував максимально-допустимих рівнів.

3. Сукупний вплив може бути результатом споживання різних продуктів, які містять одну або більше діючих речовин, та/або вживання лише одного

продукту, що містить кілька діючих речовин. При цьому технологічна переробка рослинної сировини суттєво зменшує залишкові кількості.

4. Встановлено, що загальний запас експозиції діючими речовинами, який розрахований відносно індексної сполуки дельтаметрину за впливом на печінку, гарантує цілковиту безпеку для здоров'я населення різних вікових груп харчових продуктів (картоплі та яблук), вирощених із застосуванням засобів захисту рослин.

5. Разом з тим, присутність у харчових продуктах кількох діючих речовин з однаковим механізмом біологічної дії за рахунок адитивного чи синергетичного ефекту може посилювати їх негативний вплив на здоров'я при надходженні до організму з більш повним харчовим раціоном.

6. Вищезазначене вказує на важливість та актуальність контролю та оцінки множинних залишків у харчових продуктах, дотримання санітарних регламентів застосування засобів захисту рослин (норм витрат, кратності обробок, строків очікування до збору врожаю) з метою забезпечення державних медико-санітарних нормативів.

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ

1. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Гігієнічне регламентування безпечного застосування комбінованих пестицидів у системі захисту яблуневих насаджень від шкідників, хвороб і бур'янів. *Журнал Довкілля та здоров'я*. 2022. № 1. С.53-60. URL: <https://doi.org/10.32402/dovkil2022.01.053>.

2. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Мультизалишки пестицидів в харчових продуктах як соціально-гігієнічна проблема. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 17 березня 2021 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2021. С.192-193. (*аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез*)

3. Яструб А.М., Алексійчук В.Д., Омельчук С.Т. Створення груп діючих речовин пестицидів за спільним способом/механізмом дії як основа методології

оцінки ризику їх комбінованого впливу. Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України. Науково-практична конференція присвячена чотирнадцятим марзєєвським читанням «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (21-22 жовтня 2021 р.). Зб. тез. доп., Вип. 21 // оргкомітет: А.М. Сердюк (голова) [та ін.]. К.: «Рекламне агентство Некст-Груп», 2021. С.185-189.

РОЗДІЛ 7

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вирішення питання комбінованого впливу хімічних речовин (коктейльний ефект) шляхом більш повного урахування ризику, який створює для здоров'я людини та довкілля щоденна експозиція широким спектром хімічних чинників, є однією з ключових ініціатив Стратегії ЄС щодо хімічних речовин, ухваленої 14 жовтня 2020 року Європейською Комісією для досягнення нетоксичного середовища у рамках Європейського зеленого курсу [97, 183].

Невід'ємною частиною цієї Стратегії є пестициди або засоби захисту рослин, які на сьогодні залишаються провідним фактором нарощування сільськогосподарської продукції та широко використовуються для захисту культур від шкідників, хвороб та бур'янів, або для регулювання росту рослин. Пестициди містять одну або кілька д.р., які визначають їх ефективність [225].

Результатами дослідження [130] показано швидкі темпи зростання кількості комбінованих пестицидів, дозволених до використання в Україні. Так, якщо у 2002 році їх налічувалось лише 2, у 2006 році – 36, то вже на період 2021 та 2022 років кількість сумішевих препаратів вже становила 91 та 87, відповідно [47-50]. Із зареєстрованих у 2022 році комбінованих препаратів, 82% – це двокомпонентні препарати, 14% – трикомпонентні та 4% містять у своєму складі чотири д.р. [50].

Утім тенденція до зростання кількості складних сумішевих пестицидних формуляцій різного функціонального призначення несе загрозу можливих проявів комбінованого впливу на здоров'я людини через адитивність (додавання) дози або потенційні синергетичні ефекти токсичної дії.

В останні роки проблема комбінованого впливу широко висвітлюється в наукових роботах вітчизняних [28-38, 127, 190] та зарубіжних [24, 25, 43, 46, 85] дослідників, а узагальнюючі консультативні звіти та керівництва

міжнародних організацій стали переконливим доказом наявності комбінованих ефектів хімічних сумішей та принципу адитивності доз речовин, які характеризуються ЗМТ [65-68, 86, 87]. Тому традиційний підхід до оцінки ризику їх впливу на здоров'я може бути занадто спрощеним.

Особливо актуальною є проблема множинних залишків д.р. пестицидів у харчових продуктах, які викликають занепокоєння у сприйнятті широкою громадськістю [23, 81-90, 223-225]. За даними моніторингових досліджень, проведених у ЄС, множинні залишки д.р. були виявлені у 38,8 % зразків 12 харчових продуктів рослинного та тваринного походження [29].

У зв'язку з цим, розробка методології оцінювання кумулятивного ризику, на фоні стрімкого збільшення асортименту сумішевих препаратів є пріоритетною дослідницькою програмою у світовій науковій спільноті.

Безпечність споживання сільськогосподарської продукції забезпечується суворим дотриманням регламентів застосування пестицидів (норм витрат, кратності обробок, строків очікування до збору врожаю), що унеможливорює накопичення залишкових кількостей їх д.р. у харчових продуктах вище затверджених медико-санітарних нормативів, в тому числі, МДР, який є основним нормативом, що мінімізує шкідливий вплив пестицидів на організм людини через споживання харчових продуктів [7, 132].

Утім, МДР має відношення тільки до однієї д.р. і виключає оцінку комбінованого впливу на організм людини при їх сумісному виявленні навіть у невеликих концентраціях і в межах встановлених МДР. У зв'язку з цим, у Регламенті ЄС № 396/2005 Європейського парламенту та Ради щодо максимальних рівнів залишків пестицидів, а також Регламенті (ЄС) № 1107/2009 щодо розміщення пестицидів на ринку відмічається необхідність при встановленні МДР враховувати сукупні ефекти пестицидів, коли стануть доступними методи для їх оцінки [20, 21].

Проведений аналіз літературних джерел показав, що в міжнародній та європейській нормативно-правовій базі щодо пестицидів відбувається зміщення від оцінки окремих д.р. до оцінки складних сумішей і множинних залишків д.р.

у харчових продуктах [20, 98, 99]. Наголошується на необхідності подальшого розвитку узгоджених на міжнародному рівні підходів до оцінки комбінованого ризику [100].

Було запропоновано використання поетапного багаторівневого підходу до оцінки кумулятивних ефектів д.р. пестицидів на основі їх групування у САГ за спільним способом/механізмом дії з подальшим визначенням ІС у групі споріднених речовин та аналізом ризику комбінованого впливу з використанням НІ та RPF [21, 111]. Групування д.р. пестицидів відбувається за їх специфічним впливом на 16 органів і тканин: наднирники, кістковий мозок, кістки/скелет, серцево-судинна система, очі, жовчний міхур, гематологічна система, нирки, печінка, м'язи, нервова система, паразитоподібна залоза, токсичність для репродуктивної системи та розвитку, селезінка, щитоподібна залоза, сечовий міхур [111]. Незважаючи на досягнутий прогрес, наразі створено САГ для д.р. пестицидів за їх впливом на НС та ЩЗ, проаналізовані д.р. за впливом на печінку, репродуктивну систему та розвиток, проведено збір токсикологічних даних за впливом на наднирники та очі [115-117].

Із усіх можливих впливів на НС виявлено п'ять критеріїв для розгляду в САГ: інгібування АСhЕ мозку та/або еритроцитів, функціональні зміни відділів НС (руховий, чутливий (включаючи сенсомоторну реактивність) і вегетативний), гістологічні патологічні зміни в нервових тканинах, нейротоксичність розвитку та когнітивні ефекти. Встановлено, що із 400 проаналізованих д.р. 286 речовин мають один або кілька специфічних ефектів на НС [116].

За впливом на ЩЗ [117] були виділені два основні критерії для створення САГ: гіпотиреоз, за яким створена група із 128 д.р., та гіпертрофія С-клітин, гіперплазія, неоплазія (17 д.р.).

За впливом на печінку визначено 22 специфічні ефекти; 106 д.р. мали один або кілька ефектів впливу на печінку. Велика кількість д.р. показала специфічний вплив на гіпертрофію печінки (99), холестаза (58), жирові зміни

(40), гепатоцелюлярні новоутворення (35) та дегенерацію гепатоцитів (33) [115].

Науковими дослідженнями показано, що поточні методології з оцінювання множинних залишків д.р. пестицидів стосуються лише ретроспективних оцінок (результати моніторингу), і необхідний подальший прогрес у розробці перспективних методів для прийняття регуляторних рішень щодо схвалення д.р. та встановлення МДР [21, 95, 111].

Таким чином, на даний час все ще відсутні науково обґрунтовані підходи до регламентування одночасної присутності кількох д.р. пестицидів у одному і тому ж харчовому продукті та чітко визначені методи оцінки ризику, які б враховували взаємодії багатокomпонентних сумішей.

Також зазначено, що у зв'язку із впливом на людину комбінацій д.р. пестицидів і можливості їх синергетичного ефекту, встановлювати МДР для кожної д.р. потрібно на найнижчому можливому рівні, якого можна досягти при належній сільськогосподарській практиці застосування пестициду для отримання бажаного захисного ефекту за допомогою валідованих методів контролю.

У зв'язку з викладеним вище, метою наших досліджень було наукове обґрунтування методичних підходів до оцінювання ризику комбінованого впливу залишків пестицидів при надходженні до організму людини з харчовими продуктами та розробка шляхів усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення.

Для досягнення цієї мети нами проведено аналітичне дослідження та гігієнічну оцінку асортименту д.р. сумішевих препаратів, які застосовуються в Україні для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі [49, 127-130]. Встановлено, що у СХЗ зернових колосових культур, яблуневих насаджень та картоплі застосовується 205 комбінованих препаратів різного функціонального призначення. На зернових культурах налічується 83 фунгіциди, 33 інсектициди та 5 гербіцидів; на яблунях – 22 фунгіциди, 22

інсектициди та 3 гербіциди; картоплі – 20 фунгіцидів, 19 інсектицидів та 2 гербіциди.

Усього було проаналізовано 85 д.р., які були розподілені на 18 хімічних класів органічних сполук. Найбільшою за чисельністю є група гетероциклічних сполук, частка яких становить 33 %, серед них Т становлять 14 %, КА – 7% та інші. Речовини цих класів проявляють, в основному, фунгіцидні властивості.

Другою за чисельністю групою є СП, які становлять 8 % та мають інсектицидні властивості. Фунгіциди класу Стр становлять 7 %, інсектициди класу Н – 6 %. Рівними за чисельністю є групи К, ФОС та похідних сечовини – по 5 %. Цим речовинам властиві фунгіцидні, інсектицидні та гербіцидні властивості. Фунгіцидна група морфолінів складає 4 %.

Вперше було встановлено, що певні комбінації речовин різних класів проявляють подібний спосіб дії, наприклад, СП та Н – вплив на НС, Т та КА – вплив на ЩЗ, Т, Стр, КА – вплив на печінку, ЩЗ.

Нами проведена ідентифікація 85 д.р. за чітко встановленими критеріями небезпеки (токсикологічними кінцевими точками), що відображають їх специфічний ефект за впливом на НС, ЩЗ та печінку та їх розподіл у відповідні САГ. Встановлено, що 20 речовин мають здатність викликати гострі та хронічні ефекти у НС. Це, насамперед, речовини класів СП, Н, ФОС, дитіокарбаматів. 27 речовин діють ЩЗ, в основному, опосередковано через індукцію печінкових ферментів. У дану групи увійшли представники хімічних класів АП, КА, ФА, Т, Н, К. Визначено 48 д.р., здатних проявляти гепатотоксичність та викликати специфічні ефекти: від гіпертрофії гепатоцитів та збільшення маси органу до індукції конститутивних андростанових рецепторів, які є ключовими регуляторами метаболізму ксенобіотиків. Деякі з речовин мають канцерогенний потенціал та можуть викликати гепатоцелюлярні пухлини. Представниками даної групи є, в основному, пестициди хімічних класів Т, Стр, Н, СП, АП, КА, ФА.

Відмічено, що рівні NOAEL за специфічними ефектами на НС та ЩЗ перекриваються NOAEL за загальнотоксичною (гепатотоксичною) дією. У

зв'язку з цим для подальших досліджень нами були відібрані д.р. із групи впливу на печінку, які застосовуються як для захисту зернових культур, так і яблунь та картоплі. Це інсектициди ацетаміпрід, імідаклопрід, лямбда-цигалотрин, тіаметоксам, циперметрин та фунгіциди піраклостробін, тебуконазол, трифлуксистробін, флуопірам. Із групи впливу на ЩЗ у дослідження взятий міклобутаніл, як діюча речовина триазольних фунгіцидів, що застосовуються на трьох досліджуваних культурах.

Варто зазначити, що підвищення адитивної дії можливе при вживанні різних харчових продуктів, що містять залишки однієї д.р., а також від комбінованої експозиції кількома д.р., що характеризуються спільними специфічними ефектами. Тому подальші наші дослідження були спрямовані на оцінку комбінованої експозиції д.р. при їх сумісному надходженні до організму дітей віком від 2 до 6 років та дорослих з хлібопродуктами, яблуками та картоплею.

Проведені дослідження показали, що величини НІ за оцінкою вмісту залишкових кількостей окремо взятої д.р. у харчовому продукті характеризують вплив як допустимий для різних вікових груп населення та вказує на низький рівень ризику на здоров'я споживачів.

Утім, розрахований з використанням МДР сумарний індекс небезпеки ($\Sigma HI_{a,b,c}$) впливу залишкових кількостей всієї групи д.р., що містяться в хлібопродуктах, яблуках та картоплі, для дітей віком від 2 до 6 років становить 1,434 та перевищує допустимий рівень ($E > 1$). Перевищення допустимих величин спостерігається також і при використанні в оцінці ризику підходу RPF. Встановлено, що E_{total} при споживанні дітьми хлібопродуктів, яблук та картоплі становить 0,005 мг/кг м.т. та перевищує ДДД ІС на 66,7% (ДДД лямбда-цигалотрину 0,003 мг/кг). Для дорослих ця величина становить 0,002 мг/кг та не перевищує референтну величину ІС (67,7% ДДД).

Отримані результати досліджень дозволили зробити висновок, що комбінований вплив пестицидів на дітей перевищує допустимі величини як з використанням НІ, так і RPF.

На наступному етапі нами було проведено ранжування внеску д.р. у E_{total} . Встановлено, що найбільший внесок в загальну експозицію з хлібопродуктами надає циперметрин (36,15-36,32) %, що обумовлено його високим МДР (0,1 мг/кг) у порівнянні з достатньо низькою ДДД (0,003 мг/кг). Найбільшим внеском у E_{total} з яблуками характеризується флуопірам (68,80-70,06) % при референтних величинах: ДДД – 0,01 мг/кг, МДР – 0,5 мг/кг. На картоплі найбільшим внеском у загальну експозицію характеризується циперметрин, рівень експозиції якого склав (20,16-20,43) %. Експозиція тіаметоксамом становить (15,50-15,89) %, флуопірамом – (11,40-12,40) %, міклобутанілом – (11,40-11,63) %, піраклостробіном – (13,60-14,72) %, внесок решти д.р. не перевищує 10,00 %.

Отримані результати можуть бути використані при обґрунтуванні управлінських рішень щодо перегляду МДР для тих д.р., вплив експозиції яких є найбільшим. При цьому технологічна переробка рослинної сировини суттєво зменшує залишкові кількості. Наприклад, очищення яблук та картоплі від шкурки, кулінарна обробка (варіння) картоплі можуть суттєво знизити залишкові кількості пестицидів у кінцевому продукті.

Не менш важливим для попередження несприятливого впливу пестицидів на здоров'я людини та навколишнього природного середовища є їх токсиколого-гігієнічна оцінка на етапі передреєстраційних випробувань з обґрунтуванням медико-санітарних нормативів та регламентів безпечного застосування [7, 18]. При цьому актуальним завданням залишається розробка ризик-орієнтованих підходів та гармонізація національних нормативів з європейськими стандартами [201-204].

При дослідженні нових д.р. велике значення приділяється вивченню механізмів, спрямованих на їх пестицидну активність проти цільових організмів. Сполуки, які виробляють подібний пестицидний ефект, у комбінації одна з одною можуть підсилювати токсичний ефект і, отже, проявляти адитивність дози [110, 119].

У всіх проведених дослідженнях щодо створення САГ рекомендовано періодичне їх оновлення при появі інформації про нові токсикологічні ефекти або нові д.р. [111, 115-117].

До нових д.р. відноситься адепідин™ (підіфлуметофен) виробництва фірми Сингента Кроп Протекшн АГ (Швейцарія), що входить до складу препарату «Міравіс 200 SC, КС» (д.р. адепідин™ (підіфлуметофен), 200 г/л), а також комбінованих препаратів «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» (д.р. адепідин™ (підіфлуметофен), 150 г/л + пропіконазол, 125 г/л) та «Міравіс Нео 300 SE, СЕ» (адепідин™ (підіфлуметофен), 75 г/л + азоксистробін, 100 г/л + пропіконазол, 125 г/л) [136-138].

Тому на наступному етапі досліджень нами були проведені експериментальні та натурні дослідження з метою обґрунтування медико-санітарних нормативів адепідину™ (підіфлуметофену) та регламентів безпечного застосування фунгіцидів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» та «Міравіс Нео 300 SE, СЕ» на яблунях, картоплі та зернових колосових культурах.

Проведена токсиколого-гігієнічна оцінка нових фунгіцидних препаратів «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» «Міравіс Нео 300 SE, СЕ» та вперше визначений тип комбінованої дії адепідину™ (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу з коефіцієнт потенціювання на рівні 1,9 для препарату «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» та 6,9 – для «Міравіс Нео 300 SE, СЕ», який вказує на підсилення токсичності (потенціювання), що можна розцінювати як наслідок одночасного впливу цих речовин. З'ясовано, що найбільшу частку в потенціювання токсичності привносить пропіконазол: 0,87 для «Міравіс Нео 300 SE, СЕ» та 0,88 – для «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ».

Зазначено, що несприятливі ефекти від одночасного впливу кількох пестицидів можуть змінюватися при переході від гострого досліду до хронічного. Тому важливо продовжити дослідження д.р. пестицидів з визначенням лімітуючих критеріїв шкідливості з урахуванням віддалених ефектів впливу.

За результатами аналізу даних літературних джерел [121, 125, 126] нами вивчений механізм токсичної дії нової д.р. адепідинуTM (підіфлуметофену) на організм лабораторних тварин. Встановлено, що відповідно до гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [135] адепідинTM (підіфлуметофен) за параметрами токсикометрії відноситься до помірно небезпечних речовин (III клас небезпечності), показник, що лімітує, – інгаляційна токсичність.

Встановлені класи небезпечності за віддаленими ефектами дії. Відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98 [135] адепідинTM (підіфлуметофен) за мутагенною активністю відноситься до IV класу небезпечності, канцерогенною активністю – до II класу небезпечності, репродуктивною токсичністю, тератогенністю та ембріотоксичністю – до III класу небезпечності.

Науково обґрунтована величина ДДД адепідинуTM (підіфлуметофену) для людини на рівні 0,03 мг/кг м.т., виходячи з NOAEL 9,2 мг/кг, встановленого в експерименті на мишах з вивчення хронічної токсичності та канцерогенності, та коефіцієнту запасу (КЗ) – 300.

За даними досліджень, проведених у різних ґрунтово-кліматичних зонах ЄС [126, 146, 186, 206-208], нами вивчені закономірності поведінки адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді та ґрунті рослинах та встановлені класи небезпечності за стійкістю в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині.

Адсорбція та біологічна активність ґрунту є основними факторами, які впливають на утримання, міграцію та перетворення пестицидів у ґрунті [221].

Встановлено, що адепідинTM (підіфлуметофен) стійкий до гідролізу у кислих, нейтральних і лужних умовах рН при 50 °С [126, 186]. За даними [146] T₅₀ у воді в аеробних умовах при 20 °С становить 239-301 день, в анаеробних умовах при 25 °С T₅₀ коливався від 148 до 181 дня.

В лабораторних дослідженнях в аеробних умовах при 22 °С значення T₅₀ становили для різних ґрунтів 467-4515 днів, в анаеробних умовах при 25 °С – 312-1967 днів [146]. Коефіцієнт адсорбції Фрейндліха органічним вуглецем (Kf_{oc}), вирахований для 6 різних ґрунтів, становить від 1165 до 2206 мл/г та не

залежить від рН ґрунту [126]. Дані величини свідчать про незначну рухливість речовини за ґрунтовим профілем та малоімовірний сценарій її появи у ґрунтових водах. Проведеними нещодавно дослідженнями [206] встановлено, що адепідин[™] (підіфлуметофен) володіє широким потенціалом вилуговування за скринінговим індексом вимивання LIX: від 0 (мінімальний потенціал вилуговування) до 0,8247 (лабораторні умови) та 0,9102 (польові умови). Ймовірність міграції речовини з ґрунту в підземні води, визначена за індексом потенційного вимивання (Groundwater Ubiquity Score, GUS), також коливається у широких межах: від дуже низької (GUS = 0,61) до високої (GUS = 3,67) відповідно до ранжування речовин за потенціалом вилуговування [207, 208].

Ризик забруднення адепідином[™] (підіфлуметофеном) ґрунтових та річкових вод, класифікований за індексом вилуговування LEACH_{mod} виявився високим (LEACH_{mod} = 11,0; I клас) та низьким (LEACH_{mod} = 0,02; III клас) залежно від ґрунтово-кліматичних умов.

Таким чином, встановлено, що відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98) [135], адепідин[™] (підіфлуметофен) за критеріями «стабільність у воді» та «стабільність у ґрунті» відноситься до I класу небезпечності (високостійкий).

За результатами проведених нами лабораторних досліджень визначені порогові концентрації адепідину[™] (підіфлуметофену) у воді за основними показниками шкідливості, які дозволяють визначити вплив речовини на органолептичні властивості води, загальний санітарний режим водойм, а також потенційну небезпеку речовини для здоров'я людини з визначенням її максимально недіючої концентрації (МНК) у воді згідно з принципами комплексного гігієнічного нормування пестицидів. Установлено статистично достовірні зміни ($p < 0,05$) вмісту азоту аміаку та нітритів у воді під впливом речовини в максимально дослідженій концентрації (0,02 мг/дм³).

Отримані результати дозволили обґрунтувати ГДК адепідину[™] (підіфлуметофену) у воді водойм господарсько-побутового призначення на рівні 0,002 мг/дм³ за загальносанітарним показником шкідливості, впливом на процеси амоніфікації та нітрифікації.

Визначено, що при такій величині ГДК надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) до організму людини з водою буде становити 0,006 мг/добу або 0,33 % від ДДН.

Розроблений нами аналітичний метод визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) у воді дозволяє контролювати запропоновану величину 0,002 мг/дм³ (МКВ ВЕРХ – 0,001 мг/дм³) [145].

Використовуючи рівняння регресії, які враховують ЛД₅₀ при введенні у шлунок та нанесенні на шкіру, ЛК₅₀ при інгаляційному шляху надходження, ступінь кумуляції, фізико-хімічні властивості, вперше встановлені орієнтовно безпечні рівні впливу (ОБРВ) адепідинуTM (підіфлуметофену) у повітрі робочої зони на рівні 1,0 мг/м³ та атмосферному повітрі – 0,01 мг/м³.

При такому значенні ОБРВ надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) до організму людини з атмосферним повітрям складе 11,1% від ДДН, враховуючи, що людина за добу вдихає 20 м³ повітря.

Розроблений нами метод визначення адепідинуTM (підіфлуметофену) в атмосферному повітрі методом ВЕРХ з МКВ 0,008 мг/м³ дозволяє контролювати запропоновану величину ОБРВ [147].

Наступним етапом наших досліджень було проведення натурних гігієнічних експериментів з вивчення динаміки залишкових кількостей в культурах та обґрунтування МДР адепідинуTM (підіфлуметофену) в яблуках, яблучному соку, картоплі та зернових культурах. Для цього був попередньо проведений розрахунок безпечного рівня надходження речовини до організму людини з харчовими продуктами, виходячи з величини ДДН на рівні 0,03 мг/кг. Встановлено, що ДДН адепідинуTM (підіфлуметофену) для дорослої людини з масою тіла 60 кг становить 1,8 мг, для дитини віком від 2 до 6 років – 0,468 мг [134].

Згідно з принципами комплексного гігієнічного нормування безпечна кількість речовини, яка може надійти до організму людини з харчовими продуктами становить 70% від ДДН, тобто 1,26 мг для дорослої людини та 0,3276 мг для дитини віком від 2 до 6 років [19].

Отримані результати натурних досліджень та рівняння регресії, які описують залежність концентрації д.р. від часу, були використані нами для визначення стійкості речовини у сільськогосподарських культурах, яка залежить від константи швидкості процесу розпаду (k) та характеризується величинами T_{50} фунгіцидів в досліджуваних культурах, а також для прогнозування строків очікування [143, 144].

Встановлено, що процес розпаду адепідинуTM (підіфлуметофену) у рослинах відбувається зі швидкістю 0,091-0,184 частини на добу, а T_{50} у всіх досліджених культурах не перевищує 7 діб. Це дозволило нам віднести речовину за показником «стійкість у вегетуючих сільськогосподарських культурах» до III-IV класу небезпечності в залежності від ґрунтово-кліматичних умов.

З позицій гігієни небезпечність накопичення пестициду в ґрунті визначається стабільністю та показниками, одним із яких є взаємодія в системі «ґрунт – рослини» [19].

Враховуючи високу стійкість адепідинуTM (підіфлуметофену) в ґрунті, нами досліджувалися проби ґрунту під посівами досліджуваних культур в період збору врожаю з використанням розробленого нами методу [149].

Отримані результати досліджень з вивчення залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу у сільськогосподарських культурах дозволили обґрунтувати строки очікування до збору врожаю: при застосуванні фунгіциду «Міравіс 200 SC, KC» на яблуках – 40 діб, картоплі – 20 діб, фунгіцидів «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та «Міравіс Нео SE, SE» на зернових культурах – 30 діб.

За результатами отриманих досліджень динаміки залишкових кількостей адепідинуTM (підіфлуметофену) в яблуках, картоплі та зернових культурах, та враховуючи токсиколого-гігієнічну характеристику речовини, нами обґрунтовані величини МДР адепідинуTM (підіфлуметофену) в картоплі – 0,01 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг), яблуках та яблучному соку – 0,01

мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг), зерні хлібних злаків – 0,03 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг).

Розроблені нами аналітичні методи визначення адепідину[™] (підіфлуметофену) у яблуках, яблучному соку, картоплі та зерні хлібних злаків дозволяють контролювати запропоновані величини МДР (МКВ ВЕРХ – 0,01 мг/дм³) [154-156].

З метою перевірки обґрунтованості рекомендованих нормативів нами проведений розрахунок можливого фактичного надходження адепідину[™] (підіфлуметофену) до організму дорослої людини та дітей віком 2-6 років, виходячи з величини ДДД (0,03 мг/кг м.т.) та кількості даного продукту в добовому харчовому раціоні

Установлено, що сумарне надходження адепідину[™] (підіфлуметофену) на рівні рекомендованих МДР до організму дорослої людини становить 0,01635 мг, що не перевищує 1,30 % від допустимого добового надходження (ДДН) з харчовими продуктами. До організму дітей від 2 до 6 років з досліджуваними продуктами може надійти 0,00762 мг речовини, що не перевищує 2,33% від ДДН.

Наступний етап досліджень був присвячений гігієнічній оцінці умов праці та професійному ризику при застосуванні досліджуваних фунгіцидів. Польові дослідження виконані з урахуванням основних принципів, викладених у вітчизняних та міжнародних документах [19, 150-152]. Установлено, що умови праці в достатній мірі є безпечними для працівників при дотриманні загальноприйнятих вимог охорони праці при роботах з пестицидами.

З використанням методичних рекомендацій МР 8.8.1.4-162-2009 [174] та прогностичної експозиційної моделі (УК-РОЕМ) [175, 176] нами були розраховані експозиційні дози та ризик несприятливого впливу адепідину[™] (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу на працівників при їх інгаляційному та перкутанному шляху надходження до організму.

Установлено, що ризик комплексного (інгаляційного і перкутанного) та комбінованого впливу адепідину[™] (підіфлуметофену), пропіконазолу та

азоксистробіну на здоров'я працівників знаходиться в межах допустимих величин і є прийнятним ($E < 1$).

Зазначено, що врахування в оцінці ризику значень КП підвищує ризик комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену) та пропіконазолу в 1,9 разів при застосуванні фунгіциду «Міравіс Ейс 275 SE, SE» та у 6,9 разів підвищує ризик комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу при застосуванні препарату «Міравіс Нео 300 SE, SE».

Отримані результати оцінки вмісту адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу в повітрі робочої зони і ґрунті оброблених ділянок дозволили рекомендувати строки виходу після застосування препаратів для захисту картоплі та яблук для проведення механізованих робіт 3 доби та ручних робіт – 7 діб; для захисту зернових культур для проведення механізованих робіт 3 доби та ручних робіт – не потребує (технологія вирощування зернових колосових культур не передбачають їх проведення).

Аналіз літературних даних та отримані результати власних досліджень [127, 128] дозволили нам обґрунтувати методичні підходи до оцінювання ризику комбінованого впливу д.р. пестицидів при їх надходженні до організму людини з харчовими продуктами рослинного походження.

В основі алгоритму лежить групування д.р. за ЗМТ у групи САГ з використанням концепції НІ та RPF та подальшим визначення загального запасу експозиції МОЕТ з метою розробки превентивних заходів щодо усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення.

Розроблений спосіб був апробований нами на прикладі адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на рівні їх МДР в картоплі, яблуках, яблучному соку та зернових культурах з урахуванням середньодобових норм споживання досліджуваних харчових продуктів різними віковими групами населення (дорослі та діти віком 2-6 років).

Важливою величиною для характеристики ризику впливу хімічних речовин на здоров'я людини є загальний запас експозиції МОЕТ [113, 215-217].

Встановлено, що сумарна комбінована експозиція адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну при їх залишкових кількостях в яблуках, яблучному соку, картоплі та зернових культурах на рівні МДР є безпечною, а величини НІ та МОЕТ характеризують ризик як допустимий при суворому дотриманні регламентів застосування пестицидів (норм витрат, кратності обробок, строків очікування до збору врожаю), як запобіжних заходів накопичення залишкових кількостей діючих речовин пестицидів у харчових продуктах.

Важливим фактором зниження експозиції є застосування технологічних процесів переробки сировини. Вперше в оцінці ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції нами були використані дані про фактор переробки (ФП) та КП, які дозволили суттєво зменшити вплив невизначеності, властивої усім моделям оцінки ризику, та більш точно оцінити ризик комбінованого впливу.

На заключному етапі досліджень нами проведені моніторингові дослідження вмісту залишкових кількостей д.р. пестицидів у зразках картоплі та яблук з оцінкою ризику комбінованого впливу за розробленим нами алгоритмом оцінювання множинних залишків при споживанні сільськогосподарської продукції.

Залишкові кількості д.р. у зразках продукції визначали із застосуванням сучасної методології пробопідготовки QuEChERS за допомогою хромато-мас-спектрометричного аналізу згідно із стандартною методикою EN 15662-2018 [168].

Установлено, що із проаналізованих зразків картоплі 25 % ($n = 2$) містили дві д.р., така ж частка зразків містила три д.р. У яблуках 33% зразків ($n = 3$) містили дві д.р. і чотири д.р. визначені в одному зразку (11 %).

Загальна комбінована експозиція д.р. при їх одночасному надходженні до організму з картоплею та яблуками становила для дорослих 0,00006 мг/кг, для дітей віком від 2 до 6 років – 0,0001 мг/кг. Найбільший внесок у загальну експозицію привносять метрибузин, тіаметоксам та флуопіколід.

Множинні залишки д.р. в одній пробі, які можуть бути результатом застосування пестицидів різного виробничого призначення протягом вегетаційного періоду культури, створюють потенційну небезпеку комбінованого впливу при сумісному надходженні д.р., які характеризуються ЗМТ.

У зв'язку з цим, на наступному етапі нами була проведена оцінка д.р. за їх здатністю проявляти специфічні ефекти впливу на НС, ЩЗ, печінку. Встановлено, що дельтаметрин, імідаклоприд та тіаметоксам проявляють гострий вплив на НС [101, 175, 180, 218]. Метрибузин, тіаметоксам, тіофанат-метил, флуопіколід та хлорантраніліпрол здатні викликати специфічні ефекти впливу на фолікулярні клітини ЩЗ та/або систему тиреоїдних гормонів [101, 117]. Основними органами-мішенями цих речовин є печінка та ЩЗ.

За даними літератури [175, 180, 218-222] були визначені величини NOAEL д.р. за їх гострим впливом на НС та хронічним впливом на ЩЗ і печінку. Значення NOAEL за гепатотоксичністю виявилися найнижчими для усіх д.р.. Виняток склав дельтаметрин, для якого рівень NOAEL за впливом на НС та печінку є однаковим і становить 1 мг/кг, у зв'язку з чим у розрахунку комбінованого ризику дельтаметрин був обраний нами за ІС, відносно якої порівнювався токсичний вплив на печінку інших речовин. Розрахований для метрибузину RPF становить 0,77 та наближається до RPF дельтаметрину, що вказує на потенційну здатність цих речовин підвищувати індукцію ферментів печінки при їх сукупному впливі.

Важливу роль у зменшенні невизначеності при проведенні розрахунків експозиції відіграють дані про вплив технологічної переробки [184, 214].

Встановлено, що очищення картоплі від шкірки зменшує вміст імідаклоприду в кінцевому продукті на 50%. Залишки дельтаметрину практично не переходять у яблучний сік (ФП < 0,01), проте відбувається значне концентрування речовини у яблучній макусі (ФП = 5,7). Дану інформацію важливо враховувати при виготовленні продуктів дитячого харчування із яблук, вирощених із застосуванням дельтаметрину, оскільки навіть при достатньо низькому вмісті у яблуках (залишки виявлені на рівні МВ –

0,002 мг/кг), у яблучній макусі концентрація речовини підвищується до величини МДР (0,01 мг/кг).

Таким чином, зроблено висновок, що ФП є специфічним для певних операцій обробки та враховує як хімічні властивості самої д.р., так і зміну її залишкових кількостей у кінцевому харчовому продукті.

Проведені нами дослідження показали, що сумарне добове надходження залишкових кількостей д.р. до організму дітей у два рази більше у порівнянні з дорослими. Найбільший внесок у загальну експозицію привносять метрибузин, тіаметоксам та флуопіколід.

Розрахований сумарний НІ для дорослих на рівні 0,009, для дітей – 0,02 є допустимим ($HI < 1$). МОЕТ для дорослих та дітей є вищим за 100, що свідчить про достатній запас експозиції.

Разом з тим, зроблено висновок, що присутність у харчових продуктах кількох д.р. з однаковим механізмом біологічної дії за рахунок адитивного чи синергетичного ефекту може посилювати їх негативний вплив на здоров'я при надходженні до організму з більш повним харчовим раціоном.

Вищезазначене вказує на важливість контролю та оцінки множинних залишків у харчових продуктах, дотримання санітарних регламентів застосування засобів захисту рослин (норм витрат, кратності обробок, строків очікування до збору врожаю) з метою забезпечення державних медико-санітарних нормативів.

Отримані нами результати досліджень узгоджуються з опублікованими у звітах EFSA даними програм європейського та національного моніторингу харчових продуктів та свідчать про необхідність подальших наукових розробок у напрямку оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків д.р. пестицидів.

У дослідженнях [45, 54] зазначається, що оцінити характер та тип комбінованої дії речовин на рівні порогових та недіючих доз щодо прогнозу їх хронічних та віддалених ефектів досить складно, оскільки такі взаємодії обумовлені як токсикокінетичними, так і токсикодинамічними механізмами, і їх

важко передбачити. Тому оцінку експозиції комбінованими пестицидами потрібно проводити в кожному окремому випадку з метою визначення різних фізіологічних та біохімічних показників, які відображають дію д.р. та можливості їх комбінованих ефектів.

Результати досліджень та науково обґрунтовані методичні підходи до комбінованого ризику сприятимуть подальшому розвитку та впровадженню в Україні міжнародно узгоджених підходів щодо розробки інтегрованої стратегії дослідження комбінованого ризику, яка повинна базуватися на аналогічних принципах для всіх типів пестицидів та хімічних речовин.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення однієї з актуальних наукових задач профілактичної медицини – обґрунтування методичних підходів до оцінювання ризику комбінованого впливу діючих речовин пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження на основі групування за загальним механізмом токсичності для створення груп кумулятивної оцінки, використання концепції індексу небезпеки та фактору відносного потенціалу з метою визначення загального запасу експозиції та розробки превентивних заходів щодо усунення або зменшення ризику, спрямованих на захист здоров'я населення. За результатами аналізу даних інформаційних джерел, результатів натурних і лабораторних експериментів проведено токсиколого-гігієнічну оцінку та медико-санітарне регламентування нової діючої речовини адепідинуTM (підіфлуметофену) і фунгіцидних препаратів на її основі «Міравіс 200 SC, КС», «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» «Міравіс Нео 300 SE, СЕ».

1. Проведена гігієнічна оцінка асортименту діючих речовин сумішевих препаратів, які застосовуються в Україні для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі. Визначено 205 комбінованих препаратів різного функціонального призначення, з яких на зернових культурах використовується 83 фунгіциди, 33 інсектициди та 5 гербіцидів, на яблунях – 22 фунгіциди, 22 інсектициди та 3 гербіциди, на картоплі – 20 фунгіцидів, 19 інсектицидів та 2 гербіциди. До складу комбінованих препаратів входить 85 діючих речовин, розподілених на 18 хімічних класів органічних сполук. Достатньо висока частота використання комбінацій цих речовин протягом вегетаційного періоду культур підвищує вірогідність проявів їх комбінованого впливу на здоров'я людини.

2. Вперше проведена ідентифікація 85 діючих речовин за чітко встановленими критеріями небезпеки, що відображають специфічний ефект їх

впливу на нервову систему, щитоподібну залозу та печінку (групи кумулятивної оцінки). Установлено, що ризик небезпеки впливу залишкових кількостей діючих речовин пестицидів при їх сумісному надходженні до організму дітей перевищує допустимий як за індексом небезпеки, так і при застосуванні концепції відносного потенційного фактору. Для досліджуваних груп населення внесок циперметрину у загальну експозицію з хлібопродуктами та картоплею є найвищим та становить (36,15-36,32) % і (20,16-20,43) %, відповідно, з яблуками найбільшим впливом характеризується флуопірам (68,80-70,06) %.

3. Проведено порівняльну токсиколого-гігієнічну оцінку нових фунгіцидних препаратів «Міравіс 200 SC, KC», «Міравіс Ейс 275 SE, SE» «Міравіс Нео 300 SE, SE» і визначено тип комбінованої дії адепідинуTM (підіфлуметофену), азоксистробіну та пропіконазолу з коефіцієнтом потенціювання на рівні 1,9 для препарату «Міравіс Ейс 275 SE, SE» і 6,9 – для «Міравіс Нео 300 SE, SE», який вказує на підсилення токсичності (потенціювання), що можна розцінювати як наслідок одночасного впливу цих речовин. З'ясовано, що найбільшу частку в потенціювання токсичності привносить пропіконазол: 0,87 для «Міравіс Нео 300 SE, SE» та 0,88 – для «Міравіс Ейс 275 SE, SE».

4. На основі результатів експериментальних та натурних досліджень науково обґрунтовані медико-санітарні нормативи для нової діючої речовини: допустима добова доза для людини на рівні 0,03 мг/кг, орієнтовно безпечний рівень впливу в повітрі робочої зони – 1,0 мг/м³, атмосферному повітрі – 0,01 мг/м³, гранично допустима концентрація у воді водойм господарсько-побутового призначення – 0,002 мг/дм³ (лімітуючий показник шкідливості – загальносанітарний, вплив на процеси амоніфікації та нітрифікації).

5. Вивчені умови праці та визначені рівні інгаляційної і дермальної експозиції, якій можуть підпадати працівники на різних етапах виробничого процесу при застосуванні досліджуваних фунгіцидів. Установлено, що умови праці в достатній мірі є безпечними для працівників при дотриманні

загальноприйнятих вимог охорони праці при роботах з пестицидами. Ризик комплексного (інгальційного та дермального) і комбінованого впливу адепідинуTM (підіфлуметофену), пропіконазолу та азоксистробіну на здоров'я працівників знаходиться в межах допустимих величин і є прийнятним ($E < 1$).

6. За результатами натурних гігієнічних експериментів з вивчення динаміки залишкових кількостей у сільськогосподарських культурах обґрунтовані максимально допустимі рівні адепідинуTM (підіфлуметофену) в яблуках, яблучному соку, картоплі та зернових культурах на рівні 0,01 мг/кг. Установлено, що сумарне надходження адепідинуTM (підіфлуметофену) на рівні рекомендованих нормативів до організму дорослої людини становить 0,01635 мг, що не перевищує 1,30 % від допустимого добового надходження з харчовими продуктами. До організму дітей від 2 до 6 років з досліджуваними продуктами може надійти 0,00762 мг речовини, що не перевищує 2,33% від допустимого добового надходження. Обґрунтовані строки очікування до збору врожаю при застосуванні фунгіциду «Міравіс 200 SC, КС» на яблуках – 40 діб, картоплі – 20 діб, фунгіцидів «Міравіс Ейс 275 SE, СЕ» та «Міравіс Нео SE, СЕ» на зернових культурах – 30 діб.

7. Науково обґрунтовані методичні підходи до оцінювання ризику комбінованого впливу діючих речовин пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження, які гармонізовані з основними європейськими керівними документами з оцінки сумішей хімічних речовин, дозволяють враховувати критичні органи та системи, які в першу чергу зазнають впливу, прогнозувати потенційну небезпеку виникнення адитивних або синергетичних ефектів та сприяють диференційованому підходу до обґрунтування превентивних заходів несприятливої дії від одночасного надходження до організму кількох пестицидів.

8. За результатами моніторингових досліджень проведена гігієнічна оцінка та аналіз ризику комбінованого впливу залишкових кількостей діючих речовин у зразках яблук та картоплі із застосуванням сучасної методології

пробопідготовки QuEChERS за допомогою хромато-мас-спектрометричного аналізу, який дозволив виявити у кількох зразках продукції дві, три та чотири сполуки, проте їх вміст не перевищував максимально допустимі рівні. Встановлено, що найбільший внесок у загальну експозицію привносять метрибузин, тіаметоксам та флуопіколід. Розрахований сумарний індекс небезпеки для дорослих на рівні 0,009, для дітей – 0,02 є допустимим ($HI < 1$). Загальний запас експозиції для дорослих та дітей є вищим за 100, що свідчить про достатній запас експозиції. Відзначено важливість контролю та оцінки множинних залишків у харчових продуктах, дотримання санітарних регламентів застосування засобів захисту рослин (норм витрат, кратності обробок, строків очікування до збору врожаю) з метою забезпечення державних медико-санітарних нормативів.

9. Установлено, що важливим фактором зниження експозиції є застосування технологічних процесів переробки сировини. Фактор переробки є специфічним для певних операцій обробки та враховує як хімічні властивості самої речовини, так і зміну її залишкових кількостей у кінцевому харчовому продукті. Вперше в оцінці ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції були використані дані про фактор переробки та коефіцієнт потенціювання, які дозволили суттєво зменшити вплив невизначеності, властивої усім моделям оцінки ризику, та дозволили більш точно оцінити ризик комбінованого впливу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. Pesticide residues in food. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pesticide-residues-in-food>.
2. Страновой обзор особо опасных пестицидов в Украине. Агентство по химической безопасности Украина (2020 год). [Internet]. Available from: https://ipen.org/sites/default/files/documents/final_ukraine_hhps_country_situation_report_7_may_2020.pdf.
3. Про схвалення Стратегії сприяння залученню приватних інвестицій у сільське господарство на період до 2023 року: Розпорядження Кабінету Міністрів України від 5 липня 2019 року № 595. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/595-2019-%D1%80#Text>.
4. Агрохолдинги України. [Internet]. Available from: <https://tripoli.land/ua/agrokholdingi-ukrainy>.
5. Запровадження європейського контролю за пестицидами в Україні. [Internet]. Available from: <https://propozitsiya.com/ua/zaprovadzhennya-evropeyskogo-kontrolyu-za-pestycydamy-v-ukrayini>.
6. Pretty J, Bharucha Z. Integrated Pest Management for Sustainable Intensification of Agriculture in Asia and Africa. *Insects*. 2015;6:152-182. doi:10.3390/insects6010152.
7. Про пестициди та агрохімікати: Закон України від 02.03.1995 р. № 86/95-ВР. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/86/95-%D0%B2%D1%80#Text>.
8. ДСанПіН 8.8.1.2.001-98: Транспортування, зберігання та застосування пестицидів у народному господарстві: затв. Постановою №1 Головного державного санітарного лікаря України від 03.08.1998.
9. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. Киев: Здоров'я, 1981. 173 с.
10. Кундиев Ю.И., Краснюк Е.П., Бойко В.Г. Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства. Киев: «Здоров'я», 1989. 271 с.

11. Кундієв Ю.І., Кірсенко В.В., Яструб Т.О., Карпенко В.М., Коваленко В.Ф. Гігієнічна оцінка умов праці при застосуванні пестицидів в Україні на сучасному етапі. Збірник "Гигиена труда". № 34, т.1, Київ, 2003. С. 84-97.
12. Омельчук С.Т. Гігієна застосування пестицидів і агрохімікатів на територіях, що зазнали радіоактивного забруднення, та у зонах надзвичайних екологічних ситуацій. Автореферат дисертації. 14.02.01 гігієна, медичні науки. Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. К., 2001. 35 с.
13. Коршун М.М. Гігієнічне обґрунтування заходів профілактики поєднаної дії іонізуючого випромінювання та хімічних забруднювачів ґрунту. Автореферат дисертації. 14.02.01 гігієна. Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. К., 2005. 40 с.
14. Проданчук Н.Г., Балан Г.М., Кривенчук В.Є., Бубало Н.Н. О необходимости создания производства реактиваторов холинэстеразы в Украине для лечения острых отравлений фосфорорганическими соединениями. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014; (3-4): 14-22.
15. Проданчук М.Г., Сергеев С.Г., Лепьошкін І.В., Кравчук О.П., Медведєв В.І., Гринько А.П., Іванова Л.П., Багацька О.М., Колонтаєва Н.В., Лишавський В.Г., Баран В.М. Аналіз реєстраційних вимог до охорони професійного та громадського здоров'я при застосуванні засобів захисту рослин в ЄС і Україні. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015; (3): 5-13.
16. Пельо І.М., Бардов В.Г., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Антоненко А.М. Токсиколого-гігієнічна оцінка бакових сумішей пестицидів та встановлення їх лімітуючих компонентів для оптимізації санітарного нагляду. Медична наука України, профілактична медицина. 2015; 11(3-4): 99-107.
17. Вавріневич Е.П., Антоненко А.Н., Омельчук С.Т. Результаты мониторинговых исследований по оценке профессионального риска при применении пестицидных формуляций в агропромышленном секторе Украины. Український журнал з проблем медицини праці. 2018; 1(54): 24-31. DOI: <https://doi.org/10.33573/ujoh2018.01.024>.

18. Постанова від 4 березня 1996 р. № 295, Київ. — «Про затвердження Порядку проведення державних випробувань, державної реєстрації та перереєстрації, видання переліків пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні».
19. Metodicheskie ukazaniya po gigenicheskoi otsenke novikh pestitsidov: [utv. № 4263-87 ot 13.03.1987]. – Kiev: Minzdrav SSSR, 1988. – 210 s.
20. Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC (Text with EEA relevance). [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.legislation.gov.uk/eur/2005/396/contents>
21. Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. OJ L 309, 24.11.2009, p. 1–50.
22. Проданчук Н.Г., Чмиль В.Д. К обоснованности использования концепции ПДК вредных химических веществ при осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора за качеством окружающей среды и пищевых продуктов. Современные проблемы токсикологии. 2006; (4): 4-12.
23. Sieke C. Probabilistic cumulative dietary risk assessment of pesticide residues in foods for the German population based on food monitoring data from 2009 to 2014. Food Chem Toxicol. 2018 Nov;121:396-403. doi: 10.1016/j.fct.2018.09.010.
24. Blaznik U, Yngve A, Eržen I, Hlastan Ribič S. Consumption of fruits and vegetables and probabilistic assessment of the cumulative acute exposure to organophosphorus and carbamate pesticides of schoolchildren in Slovenia. Public Health Nutrition. 2015;19(3):557-563.
25. Nunes A, Jardim O, Brito AP, van Donkersgoed G, Boon PE, Caldas ED. Dietary cumulative acute risk assessment of organophosphorus, carbamates and pyrethroids insecticides for the Brazilian population. Food Chem Toxicol. 2018;112:108-117.

26. Баранов ЮС, Демченко ВФ, Земцова ОВ. Методи визначення мультизалишкових кількостей пестицидів в Україні. Журнал Хроматографічного товариства. 2018;XVIII:5-16.
27. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. The 2015 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal. 2017;15(4):4791, 134 p. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4791.
28. Пельо ІМ, Омельчук СТ, Бардов ВГ, et al. Кумулятивні властивості та характер токсикодинаміки сумішей пестицидів, що застосовуються в овочівництві. Современные проблемы токсикологии. 2010;(4):19-28.
29. Москаленко ВФ, Пельо ІМ, Омельчук СТ, Бардов ВГ, Сасінович ЛМ. Наукове обґрунтування методичних підходів до здійснення санітарного нагляду за застосуванням сумішей пестицидів в овочівництві. Український журнал з проблем медицини праці. 2013;(1):33-37.
30. Пельо ІМ. Застосування хімічних засобів захисту у сучасних інтегрованих системах захисту овочевих культур як медико-екологічна проблема. Український журнал з проблем медицини праці. 2015;(1):67-76. doi: 10.33573/ujoh2015.01.067.
31. Вавріневич ОП. Гігієнічна оцінка потенційного комбінованого впливу сумішевих фунгіцидів для працюючих. Український журнал з проблем медицини праці. 2015;(1):58-66. doi: 10.33573/ujoh2015.01.058.
32. Вавріневич ОП. Гігієнічне обґрунтування наукових основ проведення державного соціально-гігієнічного моніторингу при застосуванні фунгіцидів в агропромисловому комплексі України. Автореферат дисертації. 14.02.01 гігієна та професійна патологія. Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. К., 2017. 42 с.
33. Сирота АІ, Вавріневич ОП, Білоус СВ. Гігієнічна оцінка професійного ризику при застосуванні фунгіциду на основі бентіавалікарб-ізопропілу та фолпету. Український журнал з проблем медицини праці. 2018;(1):50-56. doi: 10.33573/ujoh2018.01.050.
34. Ставніченко ПВ, Антоненко АМ, Коршун ММ, Омельчук СТ, Бардов ВГ. Порівняльна оцінка небезпеки для дітей та підлітків різного віку вживання

- сільськогосподарських продуктів, контамінованих фунгіцидами класу амідів та триазолів. Єдине здоров'я та проблеми харчування України. 2018;(2):62-66.
35. Ставніченко ПВ. Гігієнічна оцінка і регламентація комбінованих фунгіцидів на основі дифенокназолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду. Автореферат дисертації. 14.02.01 гігієна та професійна патологія. Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. К., 2019. 23 с.
36. Сирота АІ. Наукове обґрунтування методичних підходів до токсиколого-гігієнічної оцінки комбінованої дії бентіавалікарб-ізопропілу та фолпету, діючих речовин препарату Вінкеа, ВГ. Автореферат дисертації. 14.02.01 гігієна та професійна патологія. Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. К., 2019. 23 с.
37. Яструб ТО, Донцова ДО. Прогнозування ризику комбінованого впливу інсектицидів класу авермектинів і неонікотиноїдів на працюючих. Український журнал з проблем медицини праці. 2021;17(3):151-159. doi: 10.33573/ujoh2021.03.151.
38. Ткаченко ІВ, Антоненко АМ, Борисенко АА, Коршун ОМ, Ліпавська АО. Гігієнічна оцінка професійного ризику при застосуванні пестицидних формуляцій на основі спіромезифену та абамектину для працівників сільського господарства. Український журнал з проблем медицини праці. 2021;17(4):253-260. doi: 10.33573/ujoh2021.04.253.
39. Державний реєстр пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. 2021. [Online] Available from: URL: <https://mepr.gov.ua/content/derzhavniy-reestr-pesticidiv-i-agrohikativ-dozvolenih-do-vikoristannya-v-ukraini-dopovnennya-z-01012017-zgidno-vimog-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-vid-21112007--1328.html> (Accessed: 08.11.2021).
40. Омельчук СТ (ред.). Пестициди : довідник. Київ: Інтерсервіс; 2019. 904 с.
41. Руда ТВ, Коршун ММ. Гігієнічна оцінка професійного комбінованого ризику при застосуванні сучасних багатокomпонентних пестицидів на посівах кукурудзи та соняшника. Медичні перспективи. 2018;23(3):98-103.
42. Chen C, Wang Y, Qian Y, Zhao X, Wang Q. The synergistic toxicity of the multiple chemical mixtures: Implications for risk assessment in the terrestrial

- environment. *Environment International*. 2015;77:95-105. doi: 10.1016/j.envint.2015.01.014.
43. Wang D, Zhang Q, Zheng Y, Lin D, Yu Y. Estimating the combined toxicity of flufenacet and imazaquin to sorghum with pore water herbicide concentration. *Journal of Environmental Sciences*. 2016;41:154-161. doi: 10.1016/j.jes.2015.04.031.
44. Kim K, Jeon H-J, Choi S-D, Tsang DCW, Oleszczuk P, et al. Combined toxicity of endosulfan and phenanthrene mixtures and induced molecular changes in adult Zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*. 2018;194:30-41. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.11.128.
45. Liguoro M, Riga A, Fariselli P. Synergistic toxicity of some sulfonamide mixtures on *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018;164:84-91. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.08.011.
46. Sigurnjak M, Ukić Š, Cvetnić M, Markić M, Novak Stankov M, et al. Combined toxicities of binary mixtures of alachlor, chlorfenvinphos, diuron and isoproturon. *Chemosphere*. 2020;124973. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124973.
47. Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001 "Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті", затв. постановою головного державного санітарного лікаря України від 20.09.01 №137. Київ: Видавництво МОЗ України; 2001. 242 с.
48. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Київ: Міністерство екології та природних ресурсів України; 2006. 311 с.
49. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Київ: Міністерство екології та природних ресурсів України; 2021. 863 с.
50. Наказ МОЗ України від 29 березня 2022 року № 543 "Про затвердження Змін до Гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування

пестицидів і агрохімікатів", зареєстрований у Міністерстві юстиції України 07 квітня 2022 року за № 393/37729.

51. Assessing the Carcinogenic Potential of Low-Dose Exposures to Chemical Mixtures in the Environment: The Challenge Ahead. *Carcinogenesis*. 2015;36(Supplement 1):S254-S296. doi: 10.1093/carcin/bgv039.

52. Wong Hie Ling, Garthwaite David G, Ramwell Carmel T, et al. Assessment of occupational exposure to pesticide mixtures with endocrine disrupting activity. *Environmental Science and Pollution Research*. [cited 2022 Sep 8];25(2):1642-1653. doi: 10.1007/s11356-018-3676-5.

53. Koppe JG, Bartonova A, Bolte G, Bistrup ML, Busby C, et al. Exposure to multiple environmental agents and their effect. *Acta Paediatr*. 2006;95(Suppl 453):106-113. doi: 10.1080/08035320600886646.

54. Combined toxic effects of multiple chemical exposures. Vitenskapskomiteen for mattrygghet / Norwegian Scientific Committee for Food Safety; 2008. 105 p.

55. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environ Health Perspect*. 2002 Sep;110(9):917-921. doi: 10.1289/ehp.02110917.

56. Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Alyea RA. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses. *Steroids*. 2007 Feb;72(2):124-134. doi: 10.1016/j.steroids.2006.11.002.

57. Brian JV, Harris CA, Scholze M, Kortenkamp A, Booy P, Lamoree M, Pojana G, Jonkers N, Marcomini A, Sumpter JP. Evidence of estrogenic mixture effects on the reproductive performance of fish. *Environ Sci Technol*. 2007 Jan 1;41(1):337-344. doi: 10.1021/es0617439.

58. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 11th revision, 30-31 March 2021, SCCS/1628/21. [Internet]. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/sccs_o_250.pdf

59. Mnif W, Ibn Hadj Hassine A, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(6):2265-2303. doi:10.3390/ijerph8062265.
60. Бубало НМ. Ураження гепатобіліарної системи, метаболічні порушення та обезогенні ефекти у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами. Автореферат дисертації. 14.03.06 – токсикологія, 222 – медицина. ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України». К., 2019. 23 с.
61. Kim HJ, Park YI, Dong MS. Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicol Sci*. 2005 Nov;88(1):52-59. doi:10.1093/toxsci/kfi287.
62. Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: Structural diversity of ligands. *Toxicol Sci*. 2000 Mar;54(1):138-153. doi:10.1093/toxsci/54.1.138.
63. Larsen JC, Binderup ML, Dalgaard M, Dragsted LO, Hossaini A, et al. Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures: The Toxicological Effects of Exposure to Mixtures of Industrial and Environmental Chemicals. *FødevareRapport*. 2003;12:158. Available from: <https://www.foedevarestyrelsen.dk/Publikationer/Alle%20publikationer/2003012.pdf>
64. Birkhoj M, Nellemann C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, et al. The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Nov 15;201(1):10-20. doi: 10.1016/j.taap.2004.04.016.
65. Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures. U.S. Environmental Protection Agency. Published on September 24, 1986, Federal Register. 1986;51(185):34014-34025.
66. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Risk Assessment of Mixtures of Pesticides and Similar Substances. Crown copyright 2002. Published by the Food Standards Agency, September 2002. 302 p. Available from: <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/reportindexed.pdf>

67. The EFSA's 7th Scientific Colloquium Report - Cumulative Risk Assessment of pesticides to human health: The Way forward. EFSA Supporting Publications. 2007;4(5):1-160. doi: 10.2903/sp.efsa.2007.EN-117.
68. Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. International Programme on Chemical Safety & Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. World Health Organization. 2009. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44113>.
69. Charistou A, Coja T, Craig P, Hamey P, Martin S, et al. Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment of plant protection products. EFSA Journal. 2022;20(1):7032:1-134 p. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7032.
70. Методичні рекомендації "Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів": МР 8.8.1.4-162-2009 затв. МОЗ України 13.05.2009 №324. Київ: МОЗ України; 2009. 33 р.
71. Проданчук НГ, Спыну ЕИ. Принципы и пути оценки опасности комплексного и комбинированного действия пестицидов на организм человека. Современные проблемы токсикологии. 2001;(2):62-66. Available from: http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_2_1.htm
72. Лепешкин ИВ. Влияние компонентов препаративных форм на токсичность и токсикокинетику синтетического пиретроида дельта-метрина и фосфорорганического инсектицида бензофосфата [диссертация]. Киев: Украинский институт здоровья им. Л.И. Медведя; 1996. 140 с.
73. Altenburger R, Greco WR. Extrapolation concepts for dealing with multiple contamination in environmental risk assessment. Integr Environ Assess Manag. 2009 Jan;5(1):62-8. doi: 10.1897/ieam_2008-038.1.

74. Reffstrup TK, Larsen JC, Meyer O. Risk assessment of mixtures of pesticides. Current approaches and future strategies. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 Mar;56(2):174-192. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.09.013.
75. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів: Закон України від 23.12.1997 р. № 771/97-ВР. [Електронний ресурс]. Доступно за адресою: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80>.
76. EFSA (European Food Safety Authority), Medina-Pastor P, Triacchini G. The 2018 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*. 2020;18(4):6057, 103 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2020.6057.
77. Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of Maximum Residue Levels in food and feed. *Pesticide Residues*. 3rd Edition. FAO Plant Production and Protection Paper 225. 2016:286. Available from: <https://www.fao.org/3/i5452e/i5452e.pdf>.
78. EFSA (European Food Safety Authority), Dujardin B. Statement on the comparison of cumulative dietary exposure to pesticide residues for the reference periods 2014–2016 and 2016–2018. *EFSA Journal*. 2021;19(2):6394, 28 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2021.6394.
79. van Klaveren JD, Kruisselbrink JW, de Boer WJ, van Donkersgoed G, te Biesebeek JD, Sam M, van der Voet H. Cumulative dietary exposure assessment of pesticides that have chronic effects on the thyroid using MCRA software. *EFSA supporting publication 2019; EN-1707*, 89 pp. doi: 10.2903/sp.efsa.2019.en-1707.
80. van Klaveren JD, Kruisselbrink JW, de Boer WJ, van Donkersgoed G, te Biesebeek JD, Sam M, van der Voet H. Cumulative dietary exposure assessment of pesticides that have acute effects on the nervous system using MCRA software. *EFSA supporting publication 2019; EN-1708*, 98 pp. doi: 10.2903/sp.efsa.2019.en-1708.
81. Blaznik U, Yngve A, Eržen I, Hlastan Ribič C. Consumption of fruits and vegetables and probabilistic assessment of the cumulative acute exposure to

organophosphorus and carbamate pesticides of schoolchildren in Slovenia. *Public Health Nutr.* 2015;19(3):557-563. doi: 10.1017/S1368980015001494.

82. Nunes A, Jardim O, Brito AP, van Donkersgoed G, Boon PE, Caldas ED. Dietary cumulative acute risk assessment of organophosphorus, carbamates and pyrethroids insecticides for the Brazilian population. *Food Chem Toxicol.* 2018 Feb;112:108-117. doi: 10.1016/j.fct.2017.12.010.

83. Cao P, Yang D, Zhu J, Liu Z, Jiang D, Xu H. Estimated assessment of cumulative dietary exposure to organophosphorus residues from tea infusion in China. *Environ Health Prev Med.* 2018 Feb 14;23(1):7. doi: 10.1186/s12199-018-0696-1.

84. Boon PE, Van der Voet H, Van Raaij MTM, van Klaveren JD. Cumulative risk assessment of the exposure to organophosphorus and carbamate insecticides in the Dutch diet. *Food Chem Toxicol.* 2008 Sep;46(9):3090-3098. doi: 10.1016/j.fct.2008.06.083.

85. Sieke C. Probabilistic cumulative dietary risk assessment of pesticide residues in foods for the German population based on food monitoring data from 2009 to 2014. *Food Chem Toxicol.* 2018 Nov;121:396-403. doi: 10.1016/j.fct.2018.09.010.

86. US EPA. Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals that Have a Common Mechanism of Toxicity. Office of Pesticide Programs, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. Washington, DC. January 14, 2002. Available from: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/guidance_on_common_mechanism.pdf.

87. Concepts, methods and data sources for cumulative health risk assessment of multiple chemicals, exposures and effects: a resource document (EPA/600/R-06/014F). National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio; 2007:412. Available from: https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=NCEA&dirEntryId=190187.

88. Meek ME, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Apr 2. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.03.010.
89. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of the Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel) on a request from the EFSA evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. *The EFSA Journal*. 2008;704:1-88. doi: 10.2903/j.efsa.2008.705.
90. Bosgra S, van der Voet H, Boon PE, Slob W. An integrated probabilistic framework for cumulative risk assessment of common mechanism chemicals in food: an example with organophosphorus pesticides. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009 Jul;54(2):124-33. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.03.004.
91. Cumulative Risk from Chloroacetanilide Pesticides. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Washington, D.C., 2006:74. Available from: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2006-0618-0002>.
92. Organophosphorus Cumulative Risk Assessment – 2006 Update. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Washington, D.C., 2006:522. Available from: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2006-0618-0002>.
93. Triazine Cumulative Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Washington, D.C., 2006:68. Available from: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/triazine_cumulative_risk.pdf
94. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci*. 2006 Oct;93(2):223-41. doi: 10.1093/toxsci/kfl055.

95. Rotter S, Beronius A, Boobis AR, et al. Overview on legislation and scientific approaches for risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: the potential EuroMix contribution. *Crit Rev Toxicol*. 2018 Oct;48(9):796-814. doi: 10.1080/10408444.2018.1541964.
96. EFSA's 21st Scientific Colloquium on Harmonisation of human and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*. 2015;EN-784:1–39. doi:10.2903/sp.efsa.2015.EN-784.
97. Evaluation of the EU legislation on plant protection products and pesticides residues. [Internet]. Available from: https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/refit_en
98. EFSA-SANTE Action Plan on Cumulative Risk Assessment for pesticides residues, 2021:1-8 p. [Internet]. Available from: https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-03/pesticides_mrl_cum-risk-ass_action-plan.pdf
99. More SJ, Bampidis V, Benford D, et al. Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*. 2019;17(3):5634:1–77 p. doi:10.2903/j.efsa.2019.5634.
100. European Test and Risk Assessment Strategies for Mixtures. 2017. EuroMix Workshop – International harmonisation. [Internet]. [accessed 2018 July 19]. Available from: <http://www.euromixproject.eu/2017/05/23/euromix-workshop-international-harmonisation>.
101. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile (2014 update). *EFSA Journal*. 2013;11(7):3293:1–131 p. doi:10.2903/j.efsa.2013.3293.
102. More SJ, Bampidis V, Benford D, et al. Guidance Document on Scientific criteria for grouping chemicals into assessment groups for human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*. 2021;19(12):7033:1–37 p. doi:10.2903/j.efsa.2021.7033.

103. Hardy A, Benford D, Halldorsson T, et al. Guidance on the assessment of the biological relevance of data in scientific assessments. *EFSA Journal*. 2017;15(8):4970:1–73 p. doi:10.2903/j.efsa.2017.4970.
104. Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals, Series on Testing and Assessment No. 296, Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate. OECD, 2018:1–119 p. [Internet]. Available from: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/riskassessment/considerations-for-assessing-the-risks-of-combined-exposure-to-multiple-chemicals.pdf>.
105. Knutsen HK, Alexander J, Barregard L, et al. Scientific Opinion on the risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *EFSA Journal*. 2018;16(11):5333:1–331 p. doi:10.2903/j.efsa.2018.5333.
106. Lichtenstein D, Luckert C, Alarcan J, et al. An adverse outcome pathway-based approach to assess steatotic mixture effects of hepatotoxic pesticides in vitro. *Food Chem Toxicol*. 2020 May;139:111283. doi: 10.1016/j.fct.2020.111283.
107. Gadaleta D, Manganelli S, Roncaglioni A, et al. QSAR modeling of toxcast assays relevant to the molecular initiating events of AOPs leading to hepatic steatosis. *J Chem Inf Model*. 2018 Aug 27;58(8):1501-1517. doi: 10.1021/acs.jcim.8b00297.
108. Allen TEH, Goodman JM, Gutsell S, et al. Quantitative predictions for molecular initiating events using three-dimensional quantitative structure-activity relationships. *Chem Res Toxicol*. 2020 Feb 17;33(2):324-332. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00136.
109. Benfenati E, Chaudhry Q, Gini G, et al. Integrating in silico models and read-across methods for predicting toxicity of chemicals: a step-wise strategy. *Environ Int*. 2019 Oct;131:105060. doi: 10.1016/j.envint.2019.105060.
110. Scientific Opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure throughout food from these pesticides on human health on request of EFSA. *EFSA Journal*. 2009;7(9):1167:1–187 p. doi:10.2903/j.efsa.2009.1167.

111. Nielsen E, Nørhede P, Boberg J, et al. Identification of Cumulative Assessment Groups of Pesticides. European Food Safety Authority. 2012:1–303 p. doi:10.2903/sp.efsa.2012.EN-269.
112. Craig P, Dujardin B, Hart A, et al. Cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have acute effects on the nervous system. EFSA Journal. 2020;18(4):6087:1–84 p. doi:10.2903/j.efsa.2020.6087.
113. Craig P, Dujardin B, Hart A, et al. Cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid. EFSA Journal. 2020;18(4):6088:1–77 p. doi:10.2903/j.efsa.2020.6088.
114. Anastassiadou M, Choi J, Coja T, et al. Scientific report on the cumulative dietary risk assessment of chronic acetylcholinesterase inhibition by residues of pesticides. EFSA Journal. 2021;19(2):6392:1–151 p. doi:10.2903/j.efsa.2021.6392.
115. Toxicological data collection and analysis to support grouping of pesticide active substances for cumulative risk assessment of effects on the nervous system, liver, adrenal, eye, reproduction and development and thyroid system. RIVM, ICPS, ANSES. EFSA supporting publication. 2016:EN-999:1–184 p. doi:10.2903/sp.efsa.2016.EN-999.
116. Crivellente F, Hart A, Hernandez-Jerez AF, et al. Scientific report on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the nervous system. EFSA Journal. 2019;17(9):5800:1–115 p. doi:10.2903/j.efsa.2019.5800.
117. Crivellente F, Hart A, Hernandez-Jerez AF, et al. Scientific report on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the thyroid. EFSA Journal. 2019;17(9):5801:1–50 p. doi:10.2903/j.efsa.2019.5801.
118. Mordere YU, Merezhinskii YG. Herbicidi. Mekhanizmy dii ta praktyka zastosuvannia: u t.1. Kyiv: Logos; 2009. 379 p. (in Ukrainian).
119. Antonenko AM, Vavrinevich OP, Korshun MM, Omelchuk ST. Osoblyvosti mekhanizmiv dii suchasnykh pestycydiv na funktsionuvannia shchytopydibnoi zalozhy (ohliad literatury). Dovkillya ta zdorov'ia. 2019;(2):60-64. doi:10.32402/dovkil2019.02.060. (in Ukrainian).

120. FRAC Code List©2022: Fungal control agents sorted by cross-resistance pattern and mode of action (including coding for FRAC Groups on product labels). 2022 [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://www.frac.info>.
121. Pesticide Properties Data Base (PPDB) Pydiflumetofen (Ref: SYN 545794) [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/3086.htm>.
122. Pesticide Properties Data Base (PPDB) Azoxystrobin (Ref: ICI 5504) [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/54.htm>.
123. Pesticide Properties Data Base (PPDB) Propiconazole (Ref: CGA 64250) [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/551.htm>.
124. Zarn JA, Brüsweiler BJ, Schlatter JR. Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 α -demethylase and aromatase. *Environ Health Perspect*. 2003 Mar;111(3):255-61. doi:10.1289/ehp.5785.
125. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of N-methoxy-N-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)-ethyl]-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide; pydiflumetofen. CLH-O-0000001412-86-271/F. Adopted 15 March 2019. Available from: <http://www.echa.europa.eu>.
126. EFSA (European Food Safety Authority). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pydiflumetofen. *EFSA Journal*. 2019;17(10):5821:1–92 p. doi:10.2903/j.efsa.2019.5821.
127. Yastrub AM, Omelchuk ST. Hihienichne rehlamuvannia bezpechnoho zastosuvannia kombinovanykh pestycidiv u systemi zakhystu yablunevykh nasazhen z vid shkidnykiv, khvorob i burianiv. *Zhurnal Dovkillya ta zdorov'ia*. 2022;(1):53-60. doi:10.32402/dovkil2022.01.053. (in Ukrainian)
128. Andrii M Yastrub, Sergii T Omelchuk et al. Hygienic regulation of safe application of combined pesticides in the chemical protection system of cereals. *Wiad Lek*. 2023;76(2):332-338. doi:10.36740/WLek202302113.

129. Yastrub AM, Omelchuk ST, Anisimov YE. Hihienichni aspekty zastosuvannya pestycidiv dlia zakhystu yablunevoho sadu v suchasnomu silskohospodarskomu vyrobnytstvi Ukrainy. Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu "Ekolohichni ta hihienichni problemy sfery zhyttiediialnosti liudyny" (Kyiv, 11 bereznia 2020 r.) / za zahalnoiu redaktsiieiu profesora ST Omelchuka. Kyiv; 2020. p.191-193. (in Ukrainian)
130. Yastrub AM, Omelchuk ST, Vavrinevich OP, Alekseichuk VD. Hihienichna otsinka asortymentu diiuchykh rehovyn kombinovanykh pestycidiv, yaki vykorystovuiutsia v Ukraini dlia zakhystu zernovykh kolosovykh kultur, yablunevykh sadiv ta kartopli. Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu "Ekolohichni ta hihienichni problemy sfery zhyttiediialnosti liudyny" (Kyiv, 15 bereznia 2023 r.) / za zahalnoiu redaktsiieiu chlen-kor. NAMN Ukrainy, profesora ST Omelchuka. Kyiv: MVC "Medinform"; 2023. 224 p. Available from: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/7014>. (in Ukrainian)
131. PPDB: Pesticide Properties Database. Available from: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/610.html> (Accessed: November 8, 2021).
132. Pro zatverdzhennia Zmin do Hihienichnykh normatyviv i rehuliatyv bezpechnoho zastosuvannya pestycydiv i ahrokhimikativ: nakaz MOZ Ukrainy vid 18.05.2021 r. № 961, zareiestr. v Ministerstvi yustytsii Ukrainy vid 03.06.2021 r. za № 745/36367. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0745-21> (Accessed: September 15, 2021). (in Ukrainian)
133. Pro zatverdzhennia naboriv produktsii kharchuvannia, naboriv neprodovolchykh tovariv ta naboriv posluh dlia osnovnykh sotsialnykh i demografichnykh hrup naseleattia: postanova Kab. Ministriv Ukrainy vid 11.10.2016 r. № 780. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/npas/249464422> (Accessed: September 15, 2021). (in Ukrainian)
134. ECHA. Recommendation no. 14 of the BPC Ad hoc Working Group on Human Exposure Default human factor values for use in exposure assessments for biocidal products (revision of HEEG opinion 17 agreed at the Human Health

Working Group III on 12 June 2017). Available from: https://echa.europa.eu/documents/10162/21664016/recom_14+_default+human_factor_values_biocidal+products_en.pdf/88354d31-8a3a-475a-9c7d-d8ef8088d004

(Accessed: October 15, 2020).

135. Пестициди. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. – [затв. МОЗ України 28.08.98 №2] // Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних та протиепідемічних питань [Collection of important official materials on sanitary and epidemiological issues].

Київ, 2000; Т.9, Ч.1:249-266. (in Ukrainian)

136. Паспорт безпеки речовини МІРАВІС (MIRAVIS), 2018; с. 7. Available from: <https://www.syngenta.ua/product/crop-protection/miravisr-200-sc-k-s>.

137. Safety Data Sheet MIRAVIS ACE, 2019; с. 8. Available from: https://assets.syngenta-us.com/pdf/msds/03_3334802252019.pdf

138. Паспорт безпеки речовини АДЕПІДИН 3-ВЕЙ (ADEPIDYN 3-WAY), 2018; с. 8. Available from: <https://www.syngenta.ua/product/crop-protection/miravisr-neo-300-se-se>. (in Ukrainian)

139. Metodicheskiye ukazaniya po primeneniyu raschetnogo metoda obosnovaniya oriyentirovochnykh bezopasnykh urovney vozdeystviya (OBUV) vrednykh veshchestv v vozdukhе rabochey zony. – № 1599-77. utv. MZ SSSR 02.02.1977 g.

140. Metodicheskiye rekomendatsii po obosnovaniyu oriyentirovochnykh bezopasnykh urovney vozdeystviya (OBUV) pestitsidov v vozdukhе rabochey zony pri ikh primenenii v selskom khozyaystve. – 2302-81. utv. MZ SSSR 17.03.1981 g.

141. Metodicheskiye rekomendatsii po ustanovleniyu raschetnykh normativov pestitsidov v vode khozyaystvenno-pitevogo naznacheniya. vozdukhе rabochey zony i atmosfernom vozdukhе naseleennykh mest s ispolzovaniyem EVM. – К.. 1987.

142. Методичні вказівки «Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць»: МВ 2.2.6-111-2004, затв. МОЗ України від 07.10.04 №485 [Methodical Guidelines "Justification of approximate safe levels of impact (ASLI) of chemical substances in ambient air of inhabited places"]. Київ, 2004; 33 с. (in Ukrainian)

143. Guidance Document on Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration: report of the FOCUS Work Group on Degradation Kinetics, EC Document Reference Sanco/10058/2005 version 2.0. 2005. 434 p.
144. Борзих ОІ, Бублик ЛІ, Гаврилюк ЛЛ, та ін. Екотоксикологічні параметри безпечного застосування та адаптації хімічних систем захисту яблуні від шкідливих організмів до ґрунтово-кліматичних умов Передкарпатської провінції Карпатської гірської зони України. Захист і карантин рослин. 2021;(67):42-72. doi: 10.36495/1606-9773.2021.67.42-72. (in Ukrainian)
145. Коршун ОМ, Ліпавська АО, Мартіянова ЮВ, Яструб АМ, Аврамчук АО. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у воді методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1686-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. (in Ukrainian)
146. Department of Agriculture. Pydiflumetofen. New Active Ingredient Review. CAS 1228284-64-7; EPA PC CODE 090110. 2018;1-2. Available from: <https://www.mda.state.mn.us/chemicals/pesticides/regs/newreviews>.
147. Коршун ОМ, Ліпавська АО, Мартіянова ЮВ, Яструб АМ, Аврамчук АО. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1685-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.
148. Коршун ОМ, Ліпавська АО, Мартіянова ЮВ, Яструб АМ, Аврамчук АО. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в капусті методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1709-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.
149. Коршун ОМ, Ліпавська АО, Мартіянова ЮВ, Яструб АМ, Аврамчук АО. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у ґрунті методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1687-2020. Наказ № 212

від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

150. OECD. Guidance Document for the Conduct of Studies of Occupational Exposure to Pesticides During Agricultural Application, Series on Testing and Assessment No. 9. 1997.

151. OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals. Crop Field Trial. No. 509. Organisation for Economic Co-operation and Development, 2009. 44 p.

152. Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed. Second edition. FAO, Rome. 2009. [Online] Available from: <http://www.fao.org/agriculture/crops/core-themes/theme/pests/jmpr/jmpr-docs/en/>.

153. Unifitsirovannye pravila otbora prob selskokhozyaystvennoy produktsii. produktov pitaniya i obektov okruzhayushchey sredy dlya opredeleniya mikrokolichestv pestitsidov: [utv. №2051-79 ot 21.08.1979]. Minzdrav SSSR. 1980. 40 s.

154. Коршун ОМ, Ліпавська АО, Яструб АМ, Аврамчук АО. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в яблуках та яблучному соку методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1710-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

155. Коршун ОМ, Ліпавська АО, Яструб АМ, Аврамчук АО. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в картоплі методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1689-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

156. Коршун ОМ, Ліпавська АО, Яструб АМ, Аврамчук АО. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в зерні хлібних злаків методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1688-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України.

157. Временные методические указания по измерению концентрации азоксистробину в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. № 222-2000. В: Методичні вказівки з визначення мікрокілокостей пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 36]. Київ: Міністерство охорони навколишнього природного середовища України, 2004. С. 9-13.

158. Временные методические указания по определению азоксистробину в почве, плодах томатов и огурцов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. № 220-2000. В: Методичні вказівки з визначення мікрокілокостей пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 36]. Київ: Міністерство охорони навколишнього природного середовища України, 2004. С. 3-8.

159. Методичні вказівки з визначення азоксистробину в зерні пшениці методом високоефективної рідинної хроматографії. № 608-2006. В: Методичні вказівки з визначення мікрокілокостей пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 56]. Київ: Міністерство охорони навколишнього природного середовища України, 2008. С. 5-19.

160. Metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu propikonazolu v vozdukhe rabochey zony metodami gazozhidkostnoy i tonkosloynoy khromatografii. № 6246-91. В: Metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu mikrokolichestv pestitsidov v produktakh pitaniya. kormakh i vneshney srede: [sb. 23]. Київ: Ukgoskhimkomissiya. 1998. S. 42-46.

161. Metodicheskiye ukazaniya po izmereniyu kontsentratsii propikonazolu v atmosfernom vozdukhe khromatograficheskimi metodami. № 89-98. В: Metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu mikrokolichestv pestitsidov v produktakh pitaniya. kormakh i vneshney srede: [sb. 27]. Київ: Ukgoskhimkomissiya. 2000. S. 100-104.

162. Metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu tilta v rasteniyakh. pochve. vode metodom gazozhidkostnoy khromatografii. № 3190-85. В: Metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu mikrokolichestv pestitsidov v produktakh pitaniya.

kormakh i vneshney srede: [chast 17]. Goskhimkomissiya pri MSKh SSSR. 1988. S. 179-183

163. Vremennye metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu mikrokolichestv tilta v pochve i zerne». № 4660-88. V: Metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu mikrokolichestv pestitsidov v produktakh pitaniya. kormakh i vneshney srede: [sb. 19. ch. 1]. Kiïv: Ukrghoskhimkomissiya. 1995. S. 96-101.

164. Методичні рекомендації «Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу пестицидів під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів»: МР 8.8.1.4-162-2009. – [Затв. МОЗ України 13.05.2009 №324]. Київ, 2009. 33 с.

165. Claudia Großkopf, Hans Mielke, Dieter Westphal et al. A new model for the prediction of agricultural operator exposure during professional application of plant protection products in outdoor crops. J. Verbr. Lebensm. 2013;8:143–153. DOI: 10.1007/s00003-013-0836-x.

166. Ellis M. C. B., de Zande J. C. V., van den Berg F. et al. The BROWSE model for predicting exposures of residents and bystanders to agricultural use of plant protection products: An overview. Biosystems Engineering 2017;154:92–104. doi.org/10.1016/j.biosystemseng.2016.08.017.

167. Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. EFSA Journal 2014;12(10):3874:1–55. doi:10.2903/j.efsa.2014.3874.

168. EN 15662-2008 Foods of plant origin–Determination of pesticide residues using GC-MS and/or LC-MS/MS following acetonitrile extraction/partitioning and cleanup by dispersive SPE – QuEChERS-method.

169. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. – Киев: МИЦ "Мединформ", 2018. – 579 с.

170. Яновський Ю.П. Довідник із захисту плодovих культур. Киев: Фенікс, 2019. 472 с.

171. Yastrub A., Omelchuk S. The problems of development of methodological approaches on assessment of combined influence risk of multiplied pesticides through their admission to the human body with food products. Public Helth Forum 2019: Polskie Towarzystwo ZDROWA publicznego. Aluna Publishing. Vol. V (XIII), NR 1 (48), 2019. P. 99.
172. Яструб А.М., Алексійчук В.Д., Омельчук С.Т. Створення груп діючих речовин пестицидів за спільним способом/механізмом дії як основа методології оцінки ризику їх комбінованого впливу. Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України. Науково-практична конференція присвячена чотирнадцятим марзєєвським читанням «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (21-22 жовтня 2021 р.). Зб. тез. доп., Вип. 21. Київ: Рекламне агентство Некст-Груп, 2021. С. 185-189.
173. Rudolf Pfeil, Alan Boobis. Fluopyram. Pesticide residues in food – 2010. Toxicological evaluations. JMPR, 2010. 383-468. <https://inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2010pr01.pdf>
174. EFSA (European Food Safety Authority), 2016. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetamiprid. EFSA Journal 2016;14(11):4610, 26 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4610.
175. EFSA (European Food Safety Authority), 2016. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for the active substance imidacloprid in light of confirmatory data submitted. EFSA Journal 2016;14(11):4607, 39 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4607.
176. EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance lambda-cyhalothrin. EFSA Journal 2014;12(5):3677, 170 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3677.
177. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance myclobutanil. EFSA Journal 2010;8(10):1682, 83 pp. doi:10.2903/jefsa.2010.1682. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm.

178. EUROPEAN COMMISSION HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL. Review report for the active substance pyraclostrobin. SANCO/1420/2001-Final. 8 September 2004, p. 24.
179. EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. EFSA Journal 2014;12(1):3485, 98 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3485.
180. D.B. McGregor, Roland Solecki. Thiamethoxam. Pesticide residues in food – 2010. Toxicological evaluations. JMPR, 2010. 565–676. <https://inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2010pr01.pdf>
181. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance trifloxystrobin. EFSA Journal 2017;15(10):4989, 29 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4989>
182. EFSA (European Food Safety Authority), 2018. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cypermethrin. EFSA Journal 2018;16(8):5402, 28 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5402>.
183. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Сучасний стан розробки та реалізації цільової методології оцінювання кумулятивного ризику залишків пестицидів у харчових продуктах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 16 березня 2022 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. – К., 2022. С. 229-231.
184. Zincke F, Fischer A, Kittelmann A, Kraus C, Scholz R, Michalski B, 2022. First update of the EU database of processing factors for pesticide residues. EFSA supporting publication 2022:EN-7453. 22 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2022.EN-7453.
185. Yastrub A. M. Comparative toxicological and hygienic assessment and combined action of modern fungicides based on azoxystrobin, pydiflumetofen, propiconazole “Вісник Вінницького національного медичного університету”, 2022, Т. 26, №4. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-17 с. 618-623.
186. European Commission. Pydiflumetofen. Volume 1 (2019), 280. <https://echa.europa.eu/documents/10162/da5eb3c8-0089-60e5-44e5-68936d4f26e6>

187. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Specifications and evaluations for agricultural pesticides. Azoxystrobin. 2022. [Online]. Available: <https://www.fao.org/3/ca2760en/ca2760en.pdf>.
188. ECHA (European Chemicals Agency), 2016. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion proposing harmonized classification and labelling at EU level of propiconazole. CLH-O-0000001412-86-139/F. Adopted 9 December 2016.
189. Яструб А.М. Впровадження в Україні гармонізованої на міжнародному рівні системи класифікації і маркування хімічних речовин – виклик сьогодення. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 12 березня 2019 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2020. С.183-184.
190. Васецька О. П. Комбінована дія регуляторів росту рослин на основі похідних N-оксид піридину та деяких пестицидів різних хімічних груп. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2017. № 3. С. 26 – 33.
191. European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance azoxystrobin. EFSA Journal 2010; 8(4):1542-1542. [110 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1542. Available online: www.efsa.europa.eu.
192. P.V. Shah, David Ray. AZOXYSTROBIN. Pesticide residues in food – 2008: toxicological evaluations / Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group, Rome, Italy, Switzerland, 9–18 September 2008. P. 3-34.
193. Dewhurst, V. Dellarco Pesticides Safety Directorate, Department for Environment, Food and Rural Affairs, United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division USA. Propiconazole. JMPR. - 2004, pp. 281–323.
194. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propiconazole. EFSA Journal 2017;15(7):4887, 28 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4887>

195. Ward, W.O., Delker, D.A., Hester, S.D., Thai, S.-F., Wolf, D.C., Allen, J.W. and Nesnow, S., 2006. Transcriptional profiles in liver from mice treated with hepatotumorigenic and nonhepatotumorigenic triazole conazole fungicides: propiconazole, triadimefon, and myclobutanil. *Toxicologic Pathology*, 34:7, 863–878.
196. Chen, P.-J., Padgett, W.T., Moore, T., Winnik, W., Lambert, G.R., Thai, S.-F., Hester, S.D. and Nesnow, S., 2009. Three conazoles increase hepatic microsomal retinoic acid metabolism and decrease mouse hepatic retinoic acid levels in vivo. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 234(2), 143-155.
197. ECHA (European Chemicals Agency), 2017. Guidance on the Application of the CLP Criteria; Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0, July 2017. Reference: ECHA-17-G-21-EN; ISBN: 978-92-9020-050-5. Available online: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>
198. Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins / P.C. Mowery, D.J. Steenkamp, B.A.C. Ackrell [et al] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – Vol. 178. – Copyright Elsevier B.V., 2015. – pp. 495–506.
199. А.М. Антоненко, М.М. Коршун, Д.С. Мілохов Особливості механізму дії фунгіцидів інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015. №4(72). С. 23–29.
200. Benit P, Bortoli S, Huc L, Schiff M, Gimenez-Roqueplo AP, Rak M, Gressens P, Favier J, and Rustin P, 2018. A new threat identified in the use of SDHIs pesticides targeting the mitochondrial succinate dehydrogenase enzyme. *bioRxiv* 289058. <https://doi.org/10.1101/289058>.
201. Чмиль В.Д. К проблеме соответствия отечественных нормативов, регулирующих проведение государственных испытаний средств защиты растений, их регистрацию и использование в сельском хозяйстве, требованиям Европейского Союза. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014. – №1,2. – pp. 10-26.

202. Проданчук М.Г., І.В. Лепьошкін, О.П. Кравчук, А.П. Гринько, М.В. Величко, М.В. Бабяк, М.І. Лепьошкіна. Регламентация польових токсиколого-біологічних випробувань пестицидів на прикладі країн Європейського Союзу. Виклики для України (Огляд нормативно-правових та науково-методичних документів). Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2018. №1/2(64/65). С. 10-26.
203. В.Д. Чмиль. К проблеме оценки результатов полевых испытаний средств защиты растений (пестицидов) в Украине в аспекте их безопасности для здоровья человека, животных и окружающей среды в соответствии с нормативами Европейского Союза (ЕС), и Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). Український журнал сучасних проблем токсикології. 2019. №1. С. 5-25.
204. Yastrub T.A. Toxicological-Higienic Investigations of new pesticides from the position of occupational risk assessment. Ukrainian Journal of Occupational Health. 2019. 15(1), 13-18. <https://doi.org/10.33573/ujoh2019.01.0136>.
205. Chuanfei Bian, Long Wang, Zongyin Cui, Zemin Dong, Xianluo Shi, Yuqi Li, Baotong Li. Adsorption-desorption and transport behavior of pydiflumetofen in eight different types of soil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022; 234:113378. p. 13. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113378.
206. Мартіянова Ю., Коршун М. Прогнозування ступеню небезпечності забруднення ґрунту, підземних та поверхневих вододжерел пестицидами з класів тріазолонів, трикетонів та карбоксамідів залежно від ґрунтово-кліматичних умов. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021;124(2):77-88. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(124\).2021.77-88](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(124).2021.77-88).
207. Чмиль В.Д. К проблеме изучения судьбы действующих веществ средств защиты растений в почве. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2016;2:32-44. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/spt_2016_2_6.
208. Kerle E.A., Jenkins J.J., Vogue P.A. Understanding pesticide persistence and mobility for groundwater and surface water protection. EM 8561 - 1996. Oregon State University. 8 p.

209. Гігієнічні нормативи якості води водних об'єктів для задоволення питних, господарсько-побутових та інших потреб населення, які затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.05.2022 р. № 721 та зареєстровано в Міністерстві юстиції України 16 травня 2022 року за № 524/37860.
210. Chuanfei Bian, Long Wang, Zongyin Cui, Zemin Dong, Xianluo Shi, Yuqi Li, Baotong Li. Adsorption-desorption and transport behavior of pydiflumetofen in eight different types of soil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022;234:113378. p. 13. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113378.
211. Ren X., et al. Sorption, transport and biodegradation – an insight into bioavailability of persistent organic pollutants in soil. *Sci. Total Environ*. 2018;610-611:1154-1163.
212. Яструб Т.О. Порівняльна характеристика методичних підходів до оцінювання інгаляційної та наскірної експозиції пестицидами за різних технологій їх застосування. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2011;(3):48-55.
213. Yastrub T.O., Omelchuk S.T., Yastrub A.M. Dermal diquat absorption and potential occupational risk. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1459-1464. doi: 10.36740/WLek202007127.
214. Проданчук М.Г., Кравчук О.П., Іванова Л.П., Гринько А.П., Багацька О.М. Розробка методичних підходів до нормування пестицидів у рослинних оліях. *Єдине здоров'я та проблеми харчування України / One Health and Nutrition Problems of Ukraine*. 2022;1(56):7-18. DOI: 10.33273/2663-9726-2022-56-1-7-18.
215. EFSA. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *The EFSA Journal*. 2005;282:1-31 (pp. 33).
216. European Commission. Summary Report of the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed Held in Brussels on 11 June 2015-12 June 2015 (Section Phytopharmaceuticals - Pesticides Residues). Available online:

https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/sc_phytopharmaceuticals_sum_2_015061112_ppr_en.pdf.

217. Thiry E, Bertrand S, Buntinx M, et al. Use of the 'margin of exposure' (MOE) approach for deriving risk-based action limits for carcinogens unintentionally present in food. Scientific Committee established at the Belgian Federal Agency for the Safety of the Food Chain. 2018. p. 44. Available from: https://www.favv-afscab.be/scientificcommittee/opinions/2019/_documents/Opinion15-2019_SciCom2018-12_MOEactionlimits.pdf

218. United States Environmental Protection Agency. Pesticide tolerances: deltamethrin. Federal Register Number: 2017-07816. Available from: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2016-0087-0003>

219. EFSA (European Food Safety Authority). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance thiophanate-methyl. EFSA Journal. 2018;16(1):5133, 31 pp. Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5133>

220. Conclusion on pesticide peer review regarding the risk assessment of the active substance fluopicolide. EFSA Scientific Report. 2009;299:1-158. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.299r>

221. EFSA (European Food Safety Authority). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorantraniliprole. EFSA Journal. 2013;11(6):3143. [107 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2013.3143.

222. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metribuzin. EFSA Scientific Report. 2006;88:1-74. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2006.88r>.

223. Jensen BH, Petersen A, Petersen PB, Christensen T, Fagt S, et al. Cumulative dietary risk assessment of pesticides in food for the Danish population for the period 2012–2017. Food Chem Toxicol. 2022 Oct;168:113359. doi: 10.1016/j.fct.2022.113359.

224. Kruisselbrink JW, van der Voet H, van Lenthe MS, de Boer WJ, Bakker R. Demonstration of a tool to assess cumulative risks from combined exposure to

multiple pesticide residues in fruits and vegetables. Wageningen University & Research Biometris report 48.01.23. 2023:1-43 p. doi: 10.18174/584369.

225. Boon PE, van Donkersgoed G, van de Velde-Koerts T, Rietveld AG. Cumulative dietary exposure to pesticides in the Netherlands. RIVM letter report 2020-0147:1-44 p. doi: 10.21945/RIVM-2020-0147.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ АСОРЕТИМЕНТУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН
СУМІШЕВИХ ПЕСТИЦИДІВ, ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИКО-
САНИТАРНИХ НОРМАТИВІВ АДЕПІДИНУ АДЕПІДИНУ™
(ПІДФЛУМЕТОФЕНУ) ТА РЕГЛАМЕНТІВ БЕЗПЕЧНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДІВ «МІРАВІС 200 SC, КС», «МІРАВІС ЕЙС
275 SE, SE» ТА «МІРАВІС НЕО 300 SE, SE»

Таблиця А.1

Діючі речовини комбінованих пестицидів, які застосовуються для захисту зернових колосових культур, яблунь та картоплі

№ з/п	Тривіальна назва діючої речовини	Культури	Виробниче призначення	Хімічний клас сполук
1	2,4-Д	Зернові, яблуні	Гербіцид	Феноксикарбонові кислоти
2	S-метолахлор	Картопля	Гербіцид	Хлорацетаміди
3	Абамектин	Яблуні	Інсектицид	Аверсектини
4	Азоксистробін	Зернові	Фунгіцид	Стробілурины
5	Альфа-циперметрин	Зернові, картопля	Інсектицид	Синтетичні піретроїди
6	Аметоктрадин	Картопля	Фунгіцид	Триазолпіримідини
7	Ацетаміприд	Зернові, яблуні, картопля	Інсектицид	Неонікотиноїди
8	Бета-циперметрин	Зернові	Інсектицид	Синтетичні піретроїди
9	Бета-цифлутрин	Зернові	Інсектицид	Синтетичні піретроїди
10	Біксафен	Зернові	Фунгіцид	Фенілпіразоли

Продовження таблиця А. 1

№ з/п	Тривіальна назва діючої речовини	Культури	Виробниче призначення	Хімічний клас сполук
11	Біфентрин	Яблуні	Інсектицид	Синтетичні піретроїди
12	Боскалід	Яблуні, картопля	Фунгіцид	Карбоксаміди
13	Бромоксиніл октаноат	Зернові	Гербицид	Нітрили
14	Гліфосат	Яблуні	Гербицид	ФОС
15	Дельтаметрин	Зернові, картопля	Інсектицид	Синтетичні піретроїди
16	Диметоат	Зернові	Інсектицид	ФОС
17	Дитіанон	Яблуні	Фунгіцид	Хінони
18	Диметоморф	Картопля	Фунгіцид	Морфоліни
19	Дифеноконазол	Зернові, яблуні	Фунгіцид	Триазоли
20	Епоксиконазол	Зернові	Фунгіцид	Триазоли
21	Ізопіразам	Яблуні	Фунгіцид	Піразолкарбоксаміди
22	Імідаклоприд	Зернові, яблуні, картопля	Інсектицид	Неонікотиноїди
23	Іпровалікарб	Картопля	Фунгіцид	Похідні ізовалеріанової кислоти
24	Каптан	Яблуні	Фунгіцид	Фталіміди
25	Карбендазим	Зернові	Фунгіцид	Бензімідазоли

Продовження таблиця А. 1

№ з/п	Тривіальна назва діючої речовини	Культури	Виробниче призначення	Хімічний клас сполук
26	Квіноксифен	Яблуні	Фунгіцид	Феноксихіноліни
27	Клотіанідин	Зернові, картопля	Інсектицид	Неонікотиноїди
28	Крезоксим-метил	Зернові, яблуні	Фунгіцид	Стробілурини
29	Люфенурон	Яблуні	Інсектицид	Бензоїлсечовини
30	Лямбда-цигалотрин	Зернові, яблуні, картопля	Інсектицид	Синтетичні піретроїди
31	Манкоцеб	Яблуні, картопля	Фунгіцид	Алкіленбісдитіо-карбамати
32	Мезотріон	Яблуні	Гербіцид	Трикетони
33	Металаксил	Картопля	Фунгіцид	Ацилаланіни
34	Металаксил-М	Картопля	Фунгіцид	Ацилаланіни
35	Метконазол	Зернові	Фунгіцид	Триазоли
36	Метрафенон	Зернові	Фунгіцид	Бензофенонова сполука
37	Метрибузин	Картопля	Гербіцид	1,2,4-триазин
38	Міклобутаніл	Зернові, яблуні, картопля	Фунгіцид	Триазоли
39	Новалурон	Яблуні, картопля	Інсектицид	Бензоїлфенілсечовини
40	Оксатіапіпролін	Картопля	Фунгіцид	Оксазол; піразол
41	Оксифлуорфен	Яблуні	Гербіцид	Похідні дифенілового ефіру

Продовження таблиця А. 1

№ з/п	Тривіальна назва діючої речовини	Культури	Виробниче призначення	Хімічний клас сполук
42	Пентіопірад	Зернові	Фунгіцид	Карбоксаміди
43	Піраклостробін	Зернові, яблуні, картопля	Фунгіцид	Стробілурины
44	Піридабен	Яблуні	Інсектицид	Піридазинони
45	Піриметаніл	Яблуні	Фунгіцид	Анілінпіримідини
46	Піриміфос-метил	Яблуні	Інсектицид	ФОС
47	Проквіназид	Зернові	Фунгіцид	Хіназолінова сполука
48	Пропамокарб гідрохлорид	Картопля	Фунгіцид	Карбамати
49	Пропінеб	Картопля	Фунгіцид	Дитіокарбамати
50	Пропіконазол	Зернові	Фунгіцид	Триазоли
51	Протіоконазол	Зернові, картопля	Фунгіцид	Триазоли
52	Прохлораз	Зернові	Фунгіцид	Імідазоли
53	Спіроксамін	Зернові	Фунгіцид	Морфоліни
54	Тебуконазол	Зернові, яблуні, картопля	Фунгіцид	Триазоли
55	Тербутилазин	Яблуні, картопля	Гербіцид	Триазини
56	Тифенсульфурон- метил	Зернові	Гербіцид	Похідні сульфонілсечовини
57	Тіаклоприд	Зернові, яблуні	Інсектицид	Неонікотиноїди

Продовження таблиця А. 1

№ з/п	Тривіальна назва діючої речовини	Культури	Виробниче призначення	Хімічний клас сполук
58	Тіаметоксам	Зернові, яблуні, картопля	Інсектицид	Неонікотиноїди
59	Тіофанат-метил	Зернові	Фунгіцид	Бензимидазоли
60	Триадименол	Зернові	Фунгіцид	Триазоли
61	Триадимефон	Яблуні	Фунгіцид	Триазоли
62	Трибенурон-метил	Зернові	Гербицид	Похідні сульфонілсечовини
63	Трифлуксистеробін	Зернові, яблуні, картопля	Фунгіцид	Стробілурини
64	Фамоксадон	Картопля	Фунгіцид	Стробілурини
65	Феноксикарб	Яблуні	Інсектицид	Карбамати
66	Фенпропідин	Зернові	Фунгіцид	Піперидини
67	Фенпропіморф	Зернові	Фунгіцид	Морфоліни
68	Флорасулам	Зернові	Гербицид	Триазолпіримідини
69	Флубендіамід	Яблуні	Інсектицид	Карбоксаміди
70	Флуксапіроксад	Зернові	Фунгіцид	Піразоли
71	Флуоксастробін	Зернові	Фунгіцид	Стробілурини
72	Флуопіколід	Картопля	Фунгіцид	Бензаміди
73	Флуопірам	Зернові, яблуні, картопля	Фунгіцид	Піперидин бензаміди
75	Флутріяфол	Зернові, яблуні	Фунгіцид	Триазоли
76	Флуфенацет	Картопля	Гербицид	Оксиацетамід

Продовження таблиця А. 1

№ з/п	Тривіальна назва діючої речовини	Культури	Виробниче призначення	Хімічний клас сполук
77	Фолпет	Яблуні	Фунгіцид	Похідні фталевої кислоти
78	Хлорантраніліпрол	Яблуні, картопля	Інсектицид	Антранілдіаміди
79	Хлорпірифос	Зернові, яблуні, картопля	Інсектицид	ФОС
80	Циантраніліпрол	Яблуні	Інсектицид	Діаміди
81	Цимоксаніл	Яблуні, картопля	Фунгіцид	Ціаноацетеносид
82	Циперметрин	Зернові, яблуні, картопля	Інсектицид	Синтетичні піретроїди
83	Ципродиніл	Яблуні	Фунгіцид	Анілінпіримідини
84	Ципроконазол	Зернові	Фунгіцид	Триазоли
85	Цифлуфенамід	Зернові	Фунгіцид	Фенілацетаміди

Комбінації діючих речовин пестицидів різного виробничого призначення для захисту зернових колосових культур

Комбінація	Хімічні класи ¹	Кількість комбінацій
<i>Інсектициди</i>		
Альфа-циперметрин + імідаклоприд + клотіанідин	П + Н + Н	2
Альфа-циперметрин + імідаклоприд + ацетаміприд	П + Н + Н	1
Альфа-циперметрин + імідаклоприд	П + Н	1
Бета-цифлутрин + імідаклоприд	П + Н	1
Дельтаметрин + тіаклоприд	П + Н	2
Диметоат + бета-циперметрин	ФОС + П	1
Лямбда-цигалотрин + імідаклоприд	П + Н	9
Лямбда-цигалотрин + ацетаміприд	П + Н	1
Лямбда-цигалотрин + тіаметоксам	П + Н	3
Лямбда-цигалотрин + клотіанідин	П + Н	2
Хлорпірифос + циперметрин	ФОС + П	10
<i>Фунгіциди</i>		
Азоксистробін + ципроконазол	Стр + Т	8
Азоксистробін + тебуконазол	Стр + Т	5
Азоксистробін + пропіконазол	Стр + Т	1
Азоксистробін + флутріяфол	Стр + Т	1
Азоксистробін + епоксиконазол	Стр + Т	2
Азоксистробін + протіоконазол	Стр + Т	1
Біксафен + протіоконазол + флуопірам	КА + Т + БА	4
Біксафен + протіоконазол + тебуконазол	КА + Т + Т	1
Біксафен + протіоконазол	КА + Т	1

Продовження таблиці А.2

Комбінація	Хімічні класи ¹	Кількість комбінацій
Біксафен + флуопірам	КА + БА	1
Епоксиконазол + піраклостробін	Т + Стр	2
Епоксиконазол + прохлораз	Т + І	2
Епоксиконазол + дифенконазол+крезоксим-метил	Т+Т+Стр	1
Епоксиконазол + флуксапіроксад + піраклостробін	Т+КА+Стр	1
Епоксиконазол + тіофанат-метил	Т + Б	3
Епоксиконазол + метконазол	Т + Т	1
Епоксиконазол + ципроконазол	Т + Т	1
Епоксиконазол + пропіконазол + тебуконазол	Т + Т + Т	1
Епоксиконазол + фенпропіморф	Т + М	1
Пентіопірад + ципроконазол	КА + Т	1
Пропіконазол + піраклостробін	Т + Стр	11
Пропіконазол + ципроконазол	Т + Т	11
Пропіконазол + тебуконазол	Т + Т	3
Пропіконазол + триадимефон	Т + Т	1
Пропіконазол + флуксапіроксад	Т + КА	1
Пропіконазол + тіофанат-метил	Т + Б	1
Пропіконазол + тіофанат-метил + триадимефон	Т + Б + Т	1
Пропіконазол + триадимефон	Т + Т	1
Пропіконазол + флуксапіроксад	Т + КА	1
Тебуконазол + метконазол	Т + Т	1
Тебуконазол + фенпропідин + міклобутаніл	Т + Пі + Т	1
Тебуконазол + фенпропідин + флутріафол	Т + Пі + Т	1
Тебуконазол + піраклостробін	Т + Стр	1
Тебуконазол + тіофанат-метил + цифлуфенамід	Т + Б + ФА	2

Продовження таблиці А.2

Комбінація	Хімічні класи ¹	Кількість комбінацій
Тебуконазол + крезоксим-метил	Т + Стр	1
Тебуконазол + прохлораз + проквіназид	Т + Ім + ХС	1
Тебуконазол + триадименол + спіроксамін	Т + Т + М	1
Тебуконазол + прохлораз + ципроконазол	Т + Ім + Т	1
Тебуконазол + протіоконазол + спіроксамін	Т + Т + М	1
Тебуконазол + прохлораз	Т + М	1
Тебуконазол + флутріафол	Т + Т	1
Триадимефон + флутріафол	Т + Т	1
Флуксапіроксад + піраклостробін	КА + Стр	1
Флутріафол + карбендазим	Т + Б	1
Флутріафол + тіофанат-метил	Т + Б	1
<i>Гербіциди</i>		
2,4-Д + флорасулам	ФКК + ПП	2
2,4-Д + бромоксиніл октаноат	ФКК + Ні	2
Трибенурон-метил + тифенсульфурон-метил	С + С	1
Трибенурон-метил + флорасулам	С + ПП	1

Примітка: Ім – імідазоли, ФОС – фосфорорганічні сполуки; М – морфоліни, П – піретроїди, Н – неонікотиніоїди, Ні – нітрили, Стр – стробілурини, Т – триазоли, ФА – фенілацетаміди, ХС – хіназолінова сполука, ФКК – феноксикарбонові кислот

Комбінації діючих речовин пестицидів різного виробничого призначення для захисту яблуневих насаджень

Комбінація	Хімічні класи ¹	Кількість комбінацій
<i>Інсектициди</i>		
Абамектин + циантраніліпрол	Ав + Д	1
Ацетаміприд + піриміфос-метил + піридабен	Н + ФОС + Пір	1
Ацетаміприд + тіаметоксам	Н + Н	1
Біфентрин + новалурон	П + С	1
Біфентрин + хлорпірифос	П + ФОС	1
Імідаклоприд + лямбда-цигалотрин	Н + П	6
Люфенурон + феноксикарб	С + К	1
Лямбда-цигалотрин + тіаметоксам	П + Н	1
Лямбда-цигалотрин + хлорантраніліпрол	П + АА	1
Тіаклоприд + флубендіамід	Н + КА	1
Хлорантраніліпрол + тіаметоксам	АА + Н	1
Хлорпірифос + циперметрин	ФОС + П	6
<i>Фунгіциди</i>		
Боскалід + піраклостробін	КА + Стр	1
Дитіанон + піриметаніл	Х + ПП	1
Дитіанон + піраклостробін	Х + Стр	1
Дифеноконазол + крезоксим-метил	Т + Стр	3
Дифеноконазол + флуксапіроксад	Т + КА	1
Дифеноконазол + ізопіразам	Т + КА	1
Дифеноконазол + цифлуфенамід	Т + ФА	1

Продовження таблиці А.3

Комбінація	Хімічні класи ¹	Кількість комбінацій
Манкоцеб + цимоксаніл	К + ЦАО	1
Міклобутаніл + квіноксифен	Т + ФХ	1
Тебуконазол + флуопірам	Т + БА	1
Тебуконазол + трифлуксистробін	Т + Стр	1
Тебуконазол + каптан	Т + Ф	1
Тебуконазол + ципродиніл	Т + ПП	1
Трифлуксистробін + піриметаніл	Стр + АП	1
Трифлуксистробін + флуопірам	Стр + БА	1
Триадимефон + флутріяфол	Т + Т	1
Триадименол + фолпет	Т + ФК	1
<i>Гербіциди</i>		
2,4-Д + гліфосат	ФКК + ФОС	1
Гліфосат + оксифлуорфен	ФОС + ДЕ	2
S-металахлор + тербутилазин + мезотріон	ХА + Тр + ТК	1

Примітка: ФОС – фосфорорганічні сполуки; П – піретроїди, Н – неонікотиноїди, АА – антранілдіаміди, Д – діаміди, ДЕ – похідні дифенілового ефіру, Ав – авермектини, К – карбамати, Пір – піридазинони, КА – група піразолкарбоксамідів, карбоксамідів, піразолів, С – сечовини, Стр – стробілурини, Т – триазоли, Тк – трикетони, Тр – триазини, АП – анілінпірамідини, ПЕБ – піридиніл-етилбензаміди, Ф – фталіміди, ФК – похідні фталевої кислоти, ЦАО – ціаноацетамід оксиди, Х – хінони, ХА – хлорацетаміди, ФХ – феноксихіноліни

Комбінації діючих речовин пестицидів для захисту картоплі

Комбінація	Хімічні класи ¹	Кількість комбінацій
<i>Інсектициди</i>		
Альфа-циперметрин + імідаклоприд + клотіанідин	П + Н + Н	2
Альфа-циперметрин + клотіанідин	П + Н	1
Альфа-циперметрин + імідаклоприд	П + Н	1
Альфа-циперметрин + імідаклоприд + ацетаміприд	П + Н + Н	1
Ацетаміприд + новалурон	Н + С	1
Дельтаметрин + тіаклоприд	П + Н	1
Імідаклоприд + хлорпірифос	Н + ФОС	2
Лямбда-цигалотрин + тіаметоксам	П + Н	3
Лямбда-цигалотрин + клотіанідин	П + Н	3
Лямбда-цигалотрин + хлорантраніліпрол	П + АА	1
Тіаклоприд + клотіанідин	Н + Н	1
Хлорпірифос + циперметрин	ФОС + П	2
<i>Фунгіциди</i>		
Боскалід + піраклостробін	КА + Стр	1
Диметоморф + манкоцеб + металаксил	М + К + АцА	1
Диметоморф + манкоцеб	М + К	1
Диметоморф + аметоктрадин	М + ТП	1
Дифеноконазол + диметоморф + металаксил-М	Т + М + К	1
Манкоцеб + цимоксаніл	К + ЦАО	4
Манкоцеб + металаксил	К + АцА	2
Манкоцеб + металаксил-М	К + АцА	1
Металаксил-М + цимоксаніл	АцА + ЦАО	1

Продовження таблиці А.4

Комбінація	Хімічні класи ¹	Кількість комбінацій
Міклобутаніл + цимоксаніл	Т + ЦАО	1
Оксатіапіпролін + фамоксадон	О, П + Стр	1
Пропінеб + іпровалікарб	К + Із	1
Протіоконазол + флуопірам	Т + Б	1
Тебуконазол + трифлуксистробін	Т + Стр	1
Флуопіколід + пропамокарб гідрохлорид	БА + К	1
<i>Гербіциди</i>		
S-металахлор + тербутилазин	ХА + Тр	1
Флуфенацет + метрибузин	ОА + Тр	1

Примітка: АА – антранілдіаміди, Б – бензаміди, ФОС – фосфорорганічні сполуки; П – піретроїди, Н – неонікотиноїди, АцА – ацилаланіни, Д – діаміди, Ав – авермектини, К – карбамати, Із – похідні ізовалеріанової кислоти, ІСХ – інгібітори синтезу хітину, Пір – піридазинони, КА – карбоксаміди, О, П – оксазоли, піразоли; С – сечовини, Стр – стробілурини, Т – триазоли, АП – анілінпірамідини, ПЕБ – піридиніл-етилбензаміди, Ф – фталіміди, ПК – піразолкарбоксаміди, ТП – триазолпіримідини, ДТК – дитіокарбамати, ЦАО – ціаноацетамід оксиди, Х – хінони, ЦАО – ціаноацетамід оксид, ФА – фенілацетаміди

Перелік діючих речовин групи СAG2 за показниками специфічних ефектів гострого впливу на нервову систему [101]

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
<i>Критерій оцінки – функціональний вплив на моторний відділ</i>				
2,4-Д	Атаксія	75	250	Пошкодження мембран клітин і мітохондрій, роз'єднання окисного фосфорилування, втручання у клітинний метаболізм
Абамектин	Атаксія	1,5	6	Зв'язування з ГАМК – рецепторами та ГАМК – захищеними іонними каналами НС
Альфа-циперметрин	Атаксія	2,3	6,8	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Ацетаміприд	Знижена рухова активність	10	30	Агоніст нікотинного ацетилхолінового рецептора (nAChR)
Бета-цифлутрин	Знижена рухова активність	0,5	2	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС

Продовження таблиці А.5

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Дельтаметрин	Атаксія, тремор, розгинання стопи	1	10	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Диметоат	Атаксія, знижена рухова активність, сила зчеплення, тремор, судоми	20	200	Інгібітор ацетилхолінестерази (AChE)
Імідаклоприд	Тремор	23,5	45,4	Агоніст nAChR
Клотіанідин	Атаксія, судоми	60	177	Агоніст nAChR
Лямбда-цигалотрин	Знижена рухова активність	0,5	1,3	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Піриміфос-метил	Судоми	150	1500	Інгібітор AChE
Тіаклоприд	Знижена рухова активність	3,1	11	Агоніст nAChR
Тіаметоксам	Знижена рухова активність	100	500	Агоніст nAChR
Тріадимефон	Підвищена рухова активність	2	35	Збільшення обміну дофаміну в нігростріатальному та мезолімбічному мозку дофамінових шляхах

Продовження таблиці А.5

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Флуфенацет	Атаксія, тремор	7,5	75	Метаболічні порушення через обмеження взаємозалежних шляхів глутатіону та антиоксидантний стрес
Хлорпірифос	Знижена рухова активність, знижена сила зчеплення	10	50	Інгібітор АСhЕ
Циперметрин	атаксія	7,5	50	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
<i>Критерій оцінки – функціональний вплив на сенсорний відділ</i>				
Абамектин	Зниження реакції зіниць	0,5	1,5	Зв'язування з ГАМК – рецепторами та ГАМК – захищеними іонними каналами НС

Продовження таблиці А.5

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Бета-цифлутрин	Знижена реакція на дотик, реакція на пощипування хвоста та порушення випрямлення	2	10	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Дельтаметрин	Зниження амплітуди здригання на звук	< 1	1	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Диметоат	Відсутність реакції зіниці	2	20	Інгібітор АСhЕ
Імідаклоприд	Підвищена реактивність	42	151	Агоніст nAChR
Клотіанідин	Знижена збудженість НС	< 100	100	Агоніст nAChR
Циперметрин	Підвищена чутливість до шуму	7,5	50	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
<i>Критерій оцінки – функціональний вплив на вегетативний відділ</i>				
Альфа-циперметрин	Слиноотеча	4	10	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС

Продовження таблиці А.5

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Ацетаміприд	Сечовипускання	10	30	Агоніст nAChR
Бета-цифлутрин	Слиноотеча	2	10	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Дельтаметрин	Мідріаз	1	2,5	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Диметоат	Сльозотеча	20	200	Інгібітор AChE
Тіаклоприд	Мідріаз	53	109	Агоніст nAChR
Флуфенацет	Сечовипускання	< 75	75	Метаболічні порушення внаслідок обмежень у взаємозалежних шляхах глутатіону та антиоксидантного стресу

Продовження таблиці А.5

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Циперметрин	Сечовипускання	20	60	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
<i>Критерій оцінки – специфічні нейротоксичні ефекти</i>				
Диметоат	Зниження активності АСhЕ еритроцитів	1	2	Інгібітор АСhЕ
Піриміфос-метил	Зниження активності АСhЕ еритроцитів	15	150	Інгібітор АСhЕ

Примітки:

1. NOAEL – no observed adverse effect level / рівень доз, при яких не спостерігаються пошкоджуючі ефекти
2. LOAEL – lowest observable adverse effect level / мінімальний рівень доз, при яких спостерігаються токсичні ефекти
3. АСhЕ – ацетилхолінестераза
4. nАСhR – нікотинний ацетилхоліновий рецептор

Таблиця А.6

Перелік діючих речовин групи CAG2 за показниками специфічних ефектів хронічного впливу на нервову систему [101]

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
<i>Критерій оцінки – функціональний вплив на моторний відділ</i>				
Абамектин	Атаксія, тремор	0,25	0,5	Зв'язування з ГАМК – рецепторами та ГАМК – захищеними іонними каналами НС
Альфа-циперметрин	Атаксія	2,3	6,8	Тип II (α-ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Бета-цифлутрин	Атаксія	2	8,9	Тип II (α-ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Дельтаметрин	Синдром падаючої (розпластаної) стопи	1	10	Тип II (α-ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Клотіанідин	Знижена рухова активність	35,8	52,3	Агоніст nAChR
Лямбда-цигалотрин	Атаксія	0,5	3,5	Тип II (α-ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Люфенурон	Судоми	1,9	20	Невідомий

Продовження таблиці А.6

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Манкоцеб	Параліч	49	328	Нейротоксичний ефект як наслідок утворення сірковуглецю (CS ₂) – загального метаболіту дитіокарбаматів
Циперметрин	Атаксія, тремор	25	50	Тип II (α-ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
<i>Критерій оцінки – функціональний вплив на сенсорний відділ</i>				
Абамектин	Зниження реакції зіниць	0,5	1,5	Зв'язування з ГАМК – рецепторами та ГАМК – захищеними іонними каналами НС
Бета-цифлутрин	Підвищена реактивність, слухова реакція	2	8,9	Тип II (α-ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Дельтаметрин	Підвищена чутливість до шуму	4	14	Тип II (α-ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Флуфенацет	Знижена реакція на рухи та звуки, гіпореактивність	27	59	Метаболічні порушення внаслідок обмежень у шляхах глутатіону та антиоксидантного стресу
Цимоксаніл	Гіпер-реактивність	30	90	Невідомий

Продовження таблиці А.6

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Циперметрин	Підвищена чутливість до шуму	5	15	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
<i>Критерій оцінки – функціональний вплив на вегетативний відділ</i>				
Абамектин	Мідріаз	0,25	0,5	Зв'язування з ГАМК – рецепторами та ГАМК – захищеними іонними каналами НС
Дельтаметрин	Мідріаз	1	2,5	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Клотіанідин	Слиноотеча	19,3	40,9	Агоніст nAChR
Лямбда-цигалотрин	Пілоерекція	1,8	9,2	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
Циперметрин	Слиноотеча	6	20	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС
<i>Критерій оцінки – специфічні нейротоксичні ефекти</i>				
Диметоат	Зниження активності АСhЕ еритроцитів	0,04	0,2	Інгібітор АСhЕ
Піриміфос-метил	Зниження активності АСhЕ еритроцитів	0,25	>0,25	Інгібітор АСhЕ

Продовження таблиці А.6

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Хлорпірифос	Зниження активності АСhЕ еритроцитів	0,03	0,1	Інгібітор АСhЕ
<i>Критерій оцінки – нейропатологічні зміни</i>				
Манкоцеб	Дегенерація мієліну та проліферація клітин Шванна	8,2	49	Нейротоксичний ефект може бути наслідком утворення сірковуглецю (CS ₂) – загального метаболіту дитіокарбаматів
Флуфенацет	Дегенерація аксонів	1,14	27	Метаболічні порушення внаслідок обмежень у взаємозалежних шляхах глутатіону та антиоксидантного стресу
Цимоксаніл	Дегенерація мієліну	3	38	Невідомий
Циперметрин	Дегенерація аксонів (дегенерація трійчастого нерва та підвищення активності галактозидази)	25	50	Тип II (α -ціано) піретроїд. Затримка закриття натрієвих каналів в НС

Примітки:

1. NOAEL – no observed adverse effect level / рівень доз, при яких не спостерігаються пошкоджуючі ефекти
2. LOAEL – lowest observable adverse effect level / мінімальний рівень доз, при яких спостерігаються токсичні ефекти
3. АСhЕ – ацетилхолінестераза
4. nАСhR – нікотинівий ацетилхоліновий рецептор

Таблиця А.7

Перелік діючих речовин групи кумулятивної оцінки СAG 2В, здатних викликати специфічні ефекти впливу на фолікулярні клітини щитоподібної залози та/або систему тиреоїдних гормонів [101, 117]

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
2,4 – Д	Підвищення відносної маси (в.м.) ЩЗ	5	15	Втручання у функцію транспортного білка транстиретину
Біксафен	Підвищення в.м. ЩЗ	2,8	17,4	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Боскалід	Підвищення в.м. ЩЗ	22	57	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Дитіанон	Підвищення в.м. ЩЗ	7,9	37,1	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Етилентіосечовина (ЕТС)	Гіперплазія ФК	0,37	9,25	Інгібітор тіропероксидази
Люфенурон	Гіпертофія/гіперплазія ФК	0,4	4	Невідомий
Манкоцеб	ФК аденома і карцинома	4,8	37,5	Інгібітор тіропероксидази за метаболітом ЕТС, зменшення поглинання йоду
Метрибузин	Гіперплазія Ф	1,3	13,8	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)

Продовження таблиці А.7

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Міклобутаніл	Підвищення в.м. ЩЗ	15	51,5	Невідомий
Оксифлурфен	Підвищення в.м. ЩЗ, ФК аденома	1,94	57	Невідомий
Піриметаніл	Гіпертофія/гіперплазія ФК	17	221	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Пропінеб	Підвищення в.м. ЩЗ	0,74	4,5	Інгібітор тіропероксидази за метаболітом пропілентіосечовиною (ПТС)
ПТС	Підвищення в.м. ЩЗ	0,5	5	Інгібітор тіропероксидази
Тербутилазин	Гіперплазія ФК	6,97	41,5	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Тіаклоприд	Гіпертофія ФК	1,2	2,5	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Тіаметоксам	Гіпертофія ФК	198,6	710,6	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Тіофанат-метил	Підвищення в.м. ЩЗ, гіпертрофія, гіперплазія ФК	8	40	Індукція ферментів печінки (гіпотетично), інгібітор тіропероксидази (гіпотетично)

Продовження таблиці А.7

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Триадимефон	ФК аденома	16,4	114	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Флуксапіроксад	Підвищення в.м. ЩЗ	2,7	14	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Флуопіколід	Гіпертофія/гіперплазія ФК	32	109	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Флуопірам	ФК аденома	20,9	105	Індукція ферментів печінки (гіпотетично) [178]
Флуфенацет	Підвищення в.м. ЩЗ	1,2	19	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Фолпет	Гіперплазія ФК	68,4	228	Невідомий
Хлорантраніліпрол	Гіперплазія ФК	156	805	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Ціантраніліпрол	Гіпертрофія фолікулярних клітин (ФК)	7	27	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)

Продовження таблиці А.7

Діюча речовина	Показник специфічного ефекту	NOAEL, мг/кг	LOAEL, мг/кг	Спосіб/механізм дії
Ципродиніл	Гіпертрофія ФК	3,14	19	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Ципроконазол	Гіпертрофія ФК	24,7	52,8	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)
Цифлуфенамід	Підвищення в.м. ЩЗ, гіпертрофія ФК, ФК аденома, карцинома	20	220	Індукція ферментів печінки (гіпотетично)

Таблиця А.8

Перелік діючих речовин груп кумулятивних оцінок СAG2а- СAG4аб, здатних викликати специфічні ефекти хронічного впливу на печінку [110, 111, 168]

Діюча речовина	Групи кумулятивних оцінок (СAG)*												
	2а	2b	2c	2d	2e	2f	3а	3b	3c	4а1	4а3	4а5	4аб
2,4 – Д			✓	✓			✓						✓
S-метолахлор	✓				✓		✓			✓	✓		
Абамектин		✓		✓	✓								
Азоксистробін			✓	✓									
Альфа-циперметрин		✓	✓	✓			✓						
Ацетаміприд		✓		✓									
Бета-цифлутрин							✓						
Боскалід	✓				✓		✓						
Гліфосат	✓			✓									
Дельтаметрин		✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓
Дифеноконазол	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓		
Епоксиконазол	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					
Імідаклоприд			✓	✓			✓						
Іпровалікарб		✓	✓	✓									
Каптан		✓											
Карбендазим	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓				
Клотіанідин		✓			✓		✓			✓	✓		
Крезоксим-метил	✓		✓		✓	✓	✓		✓		✓		
Люфенурон	✓	✓	✓										
Лямбда-цигалотрин			✓	✓			✓	✓				✓	
Манкоцеб	✓		✓		✓	✓	✓						
Мезотріон	✓	✓		✓			✓			✓	✓	✓	
Металаксил-М	✓	✓					✓						
Метконазол	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓		
Метрафенон	✓	✓	✓			✓	✓						

Продовження таблиці А.8

Діюча речовина	Групи кумулятивних оцінок (CAG)*												
	2a		2a		2a		2a		2a		2a		2a
Метрибузин	✓			✓			✓						
Піраклостробін			✓										
Приметаніл	✓				✓		✓			✓	✓		
Пропіконазол	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Пропінеб						✓							
Протіконазол	✓	✓			✓		✓			✓	✓		
Спіроксамін	✓		✓				✓			✓			
Тебуконазол	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓				
Тіаклоприд	✓	✓	✓		✓		✓			✓	✓		
Тіаметоксам	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓		
Тіофанат-метил	✓					✓	✓			✓	✓	✓	
Тріадименол	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓		
Трифлостробін	✓	✓											
Фамоксадон		✓	✓				✓		✓				
Фенпропіморф		✓											
Флорасулам		✓	✓	✓									
Флуопіколід			✓										
Флуопірам	✓		✓		✓	✓			✓	✓	✓		
Флуфенацет		✓	✓										
Цимоксаніл		✓	✓	✓									
Циперметрин	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓	✓	
Ципродиніл			✓										
Цифлуфенамід	✓	✓	✓	✓		✓			✓				

Примітка:

1. * – групи кумулятивних оцінок (CAG): 2a – гепатоцелюлярна гіпертрофія, 2 b – жирові зміни клітин печінки, 2c – гепатоцелюлярна дегенерація/загибель клітин печінки, 2d – запальні процеси в печінці, 2e – вогнища клітинної альтерації в печінці, 2f – новоутворення, 3a – підвищений рівень ферментів I типу в печінці, 3b – оксидативний стрес, 3c – вогнища клітинних змін та/або новоутворень в печінці, які були викликані цитотоксичністю, 4a1 – підвищення рівня ферментів CYP1A, 4a3 – підвищення рівня ферментів CYP2B (фенобарбіталоподібні індуктори P450, 4a5 – підвищення рівня ферментів CYP3A, 4a6 – підвищення рівня ферментів CYP1A (агоністи рецептора альфа, активованого проліфератором пероксисом (PPARα)).

2. Позначка «✓» – наявність ефекту.

Результати вивчення впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на процес біохімічного споживання кисню (БСК) у воді модельних водоймищ [М±m]

Строки досліджень, доба	БСК при концентраціях речовини, мг O ₂ /дм ³										
	Контроль		0,0002 мг O ₂ /дм ³			0,002 мг O ₂ /дм ³			0,02мг O ₂ /дм ³		
	М	m	М	m	%*	М	m	%*	М	m	%*
1	1,113	0,081	0,942	0,122	84,6	1,154	0,076	103,7	0,955	0,120	85,8
3	1,925	0,098	1,807	0,075	93,9	1,881	0,083	97,7	1,636	0,176	85,0
5	2,426	0,084	2,259	0,129	93,1	2,357	0,098	97,1	2,176	0,155	89,7
7	2,816	0,082	2,678	0,074	95,1	2,763	0,074	98,1	2,626	0,082	93,2
10	3,339	0,088	3,306	0,093	99,0	3,390	0,114	101,5	3,091	0,118	92,6
15	3,890	0,072	3,831	0,134	98,5	4,081	0,073	104,9	3,796	0,074	97,6
20	5,727	0,039	5,701	0,142	99,6	5,851	0,046	102,2	5,561	0,094	97,1

Примітки:

1. М – середнє арифметичне значення;
2. m – стандартна похибка середнього арифметичного
3. * – % відмінності в порівнянні з контролем

Таблиця А.10

Результати дослідження впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на динаміку сапрофітної мікрофлори води водоймищ [M±m]

Строки досліджень, доба	Кількість бактерій (мікробне число) при концентраціях речовини, мг /дм ³										
	Контроль		0,0002 мг/дм ³			0,002 мг/дм ³			0,02 мг/дм ³		
	М	m	М	m	t	М	m	t	М	m	t
1	1,18×10 ⁵	0,73×10 ⁵	2,00×10 ⁵	1,5×10 ⁵	0,49	1,78×10 ⁵	0,97×10 ⁵	0,49	2,73×10 ⁵	1,70×10 ⁵	0,83
3	2,84×10 ⁴	0,37×10 ⁴	4,02×10 ⁴	0,99×10 ⁴	1,12	3,08×10 ⁴	0,82×10 ⁴	0,27	3,16×10 ⁴	1,14×10 ⁴	0,27
5	1,02×10 ⁴	0,13×10 ⁴	1,09×10 ⁴	0,09×10 ⁴	0,42	1,10×10 ⁴	0,40×10 ⁴	0,18	0,99×10 ⁴	0,52×10 ⁴	0,08
7	0,58×10 ⁴	0,13×10 ⁴	1,15×10 ⁴	0,16×10 ⁴	2,86	0,66×10 ⁴	0,25×10 ⁴	0,29	0,57×10 ⁴	0,07×10 ⁴	0,07
10	2,11×10 ⁴	0,49×10 ⁴	2,38×10 ⁴	0,83×10 ⁴	0,27	2,29×10 ⁴	0,22×10 ⁴	0,32	1,54×10 ⁴	0,27×10 ⁴	1,05
15	3,24×10 ⁴	0,46×10 ⁴	1,63×10 ⁴	1,07×10 ⁴	1,38	2,44×10 ⁴	0,77×10 ⁴	0,90	1,60×10 ⁴	0,50×10 ⁴	2,41
20	0,12×10 ⁴	0,02×10 ⁴	0,14×10 ⁴	0,03×10 ⁴	0,45	0,09×10 ⁴	0,03×10 ⁴	0,95	0,33×10 ⁴	0,18×10 ⁴	1,20

Примітки:

1. М – середнє арифметичне значення;
2. m – стандартна похибка середнього арифметичного

Результати вивчення впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на динаміку вмісту азоту аміаку у воді [M±m]

Строки досліджень, доба	Азот аміаку при концентраціях речовини, мг /дм ³						
	Контроль	0,0002 мг/дм ³		0,002 мг /дм ³		0,02 мг/дм ³	
	M±m	M±m	%*	M±m	%*	M±m	%*
1	0,45±0,004	0,45±0,003	100,6	0,45±0,005	99,4	0,43±0,011	96,1
3	0,37±0,006	0,38±0,004	103,4	0,39±0,009	105,4	0,33±0,005**	90,8
5	0,23±0,004	0,21±0,009	90,4	0,21±0,010	90,9	0,18±0,009**	77,0
7	0,34±0,006	0,33±0,011	98,9	0,32±0,007	95,1	0,33±0,004	97,8
10	0,41±0,004	0,39±0,010	95,7	0,39±0,015	93,9	0,39±0,009**	93,9
15	0,43±0,006	0,40±0,012	92,5	0,41±0,009	93,6	0,37±0,006**	85,0
20	0,34±0,004	0,33±0,005	96,3	0,34±0,005	99,3	0,32±0,007**	93,8
30	0,33±0,004	0,32±0,007	97,3	0,31±0,006	94,7	0,26±0,006**	77,9

Примітки:

1. M – середнє арифметичне значення;
2. m – стандартна похибка середнього арифметичного
3. * – % відмінності в порівнянні з контролем
4. ** – результат достовірний за t-критерієм Стьюдента ($p < 0,05$)

Результати вивчення впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на динаміку вмісту азоту нітритів у воді [M±m]

Строки досліджень, доба	Азот нітритів (мг/дм ³) при концентраціях речовини, мг/дм ³						
	Контроль	0,0002 мг/дм ³		0,002 мг/дм ³		0,02 мг/дм ³	
	M± m	M±m	% *	M±m	% *	M±m	% *
1	0,040±0,001	0,038±0,001	95,0	0,041±0,001	102,5	0,040±0,001	99,4
3	0,046±0,000	0,048±0,001	104,9	0,046±0,001	101,1	0,050±0,001**	109,3
5	0,076±0,001	0,084±0,003	110,2	0,081±0,002	106,9	0,086±0,001**	112,9
7	0,110±0,002	0,112±0,008	102,5	0,106±0,001	96,3	0,093±0,001**	84,9
10	0,235±0,010	0,208±0,015	88,3	0,218±0,010	92,6	0,198±0,010	84,4
15	0,140±0,000	0,126±0,008	90,0	0,129±0,005	91,8	0,225±0,010**	160,7
20	0,022±0,001	0,019±0,001	89,5	0,021±0,001	95,3	0,024±0,001	109,3
30	0,022±0,001	0,021±0,001	93,2	0,022±0,001	97,7	0,024±0,001	106,8

Примітки:

1. M – середнє арифметичне значення;
2. m – стандартна похибка середнього арифметичного
3. * – % відмінності в порівнянні з контролем
4. ** – результат достовірний за t-критерієм Стьюдента ($p < 0,05$)

Результати вивчення впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на динаміку вмісту азоту нітратів у воді [M±m]

Строки досліджень, доба	Азот нітратів (мг/дм ³) при концентраціях речовини, мг/дм ³										
	Контроль		0,0002			0,002			0,02		
	М	m	М	m	%*	М	m	%*	М	m	%*
1	2,56	0,098	2,59	0,075	101,2	2,68	0,069	104,7	2,59	0,075	101,2
3	2,50	0,035	2,53	0,030	101,2	2,65	0,090	106,0	2,59	0,075	103,6
5	1,32	0,041	1,32	0,080	99,8	1,34	0,035	100,9	1,21	0,038	91,7
7	1,26	0,070	1,27	0,070	101,0	1,27	0,070	101,0	1,27	0,070	101,0
10	2,44	0,069	2,35	0,030	96,3	2,41	0,030	98,8	2,18	0,081	89,3
15	2,59	0,075	2,56	0,085	98,8	2,56	0,085	98,8	2,38	0,035	91,9
20	2,74	0,060	2,68	0,069	97,8	2,68	0,069	97,8	2,68	0,069	97,8
30	2,40	0,123	2,59	0,075	107,9	2,49	0,160	103,8	2,28	0,085	95,0

Примітки:

1. М – середнє арифметичне значення;
2. m – стандартна похибка середнього арифметичного
3. * – % відмінності в порівнянні з контролем

Результати вивчення впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на вміст розчиненого у воді кисню [M±m]

Строки досліджень, доба	Вміст розчиненого кисню (мг О ₂ /дм ³) при концентраціях речовини, мг/дм ³										
	Контроль		0,0002			0,002 мг			0,02		
	М	m	М	m	%*	М	m	%*	М	m	%*
Негайно	9,06	0,048	9,02	0,085	99,5	9,16	0,044	101,1	9,08	0,061	100,2
1	9,02	0,073	9,08	0,080	100,6	9,10	0,071	100,9	9,02	0,057	100,0
3	8,96	0,041	8,82	0,071	98,4	8,86	0,072	98,9	8,92	0,046	99,4
5	8,90	0,060	8,75	0,088	98,3	8,73	0,048	98,0	8,87	0,058	99,7
7	8,95	0,063	8,97	0,064	100,2	9,06	0,044	101,3	9,00	0,044	100,5
10	8,97	0,060	8,99	0,055	100,3	8,95	0,076	99,8	8,97	0,048	100,0
15	8,95	0,046	8,91	0,049	99,5	8,97	0,048	100,2	8,93	0,044	99,8
20	8,93	0,039	8,95	0,036	100,2	8,78	0,061	98,4	8,80	0,056	98,5

Примітки:

1. М – середнє арифметичне значення;
2. m – стандартна похибка середнього арифметичного
3. * – % відмінності в порівнянні з контролем

Результати вивчення впливу адепідину™ (підіфлуметофену) на активну реакцію води (рН) [M±m]

Строки досліджень, доба	рН води при концентраціях речовини, мг/дм ³										
	Контроль		0,0002			0,002			0,02		
	М	m	М	m	%*	М	m	%*	М	m	%*
1	8,04	0,005	8,11	0,012	100,8	8,09	0,004	100,6	8,08	0,004	100,5
3	8,37	0,003	8,41	0,008	100,5	8,42	0,002	100,6	8,43	0,004	100,7
5	8,70	0,005	8,72	0,005	100,2	8,75	0,004	100,5	8,78	0,006	100,8
7	8,15	0,026	8,16	0,010	100,1	8,15	0,005	100,0	8,18	0,009	100,4
10	8,03	0,005	8,05	0,006	100,2	8,13	0,005	101,2	8,13	0,013	101,2
15	8,08	0,006	8,07	0,012	99,9	8,07	0,020	99,9	8,08	0,008	100,1
20	8,53	0,010	8,42	0,005	98,8	8,25	0,014	96,7	8,42	0,011	98,7
30	8,50	0,020	8,43	0,009	99,1	8,25	0,014	97,0	8,42	0,013	99,0

Примітки:

1. М – середнє арифметичне значення;
2. m – стандартна похибка середнього арифметичного
3. * – % відмінності в порівнянні з контролем

Таблиця А.16

Узагальнена інформація про використання хімічних засобів захисту картоплі (сорт Рів'єра) в СФГ «Злагода»

№ зразку	Назва препарату (діюча речовина)	Виробниче призначення	Норма витрати, л/га	Кратність обробки	Фаза внесення препарату	Спосіб внесення препарату
1	Круізер 350 FS, т.к.с. (тіаметаксам, 350 г/л)	Інсектицидний протруйник	0,3 л/т	однократно	бульби	Протруєння
	Зенкор Ліквід 600 SC, КС (метрибузин, 600 г/л)	Гербіцид	1,0	однократно	до сходів картоплі	обприскування
	Кораген 20, КС (хлорантраніліпрол, 200 г/л)	Інсектицид	0,06	однократно	вегетація	обприскування
	Антиколорад Макс, КС (імідаклоприд, 300 г/л + лямбда-цигалотрин, 100 г/л)	Інсектицид	0,15	однократно	вегетація	обприскування
	Фюзілад Форте 150 ЕС, к. е. (флуазифоп-П-бутил, 150 г/л)	Гербіцид	2,0	однократно	вегетація	обприскування
2	Енервін Про, КС (аметоктрадин, 75 г/л+фосфанат калію, 453 г/л + що дорівнює 300 г/л фосфатної кислоти)	Фунгіцид	3,2	трикратно	вегетація	обприскування
3	Сігнум, ВГ (боскалід, 267 г/кг + піраклостробін, 67 г/кг)	Фунгіцид	0,25	трикратно	вегетація	обприскування

Продовження таблиці А.16

№ зразку	Назва препарату (діюча речовина)	Виробниче призначення	Норма витрати, л/га	Кратність обробки	Фаза внесення препарату	Спосіб внесення препарату
4	Камбаліо Смарт (флуоксапіпролін, 30 г/л + флуопіколід, 200г/л)	Фунгіцид	0,6	2	Веgetація	Обприскування
	Вердавіс (пленазолін (ізоциклосоерам), 100г/. + лямбда цигалотрин,150 г/л)	Інсектицид	0,2	1	веgetація	обприскування
	Вертімек 018 ЕС, КЕ (абамектин, 18 г/л)	Інсектицид	1,0	1	веgetація	обприскування
5	Камбаліо прайм (флуоксапіпролін, 20 г/л)	Фунгіцид	1,0	2	веgetація	обприскування
	Вердавіс (пленазолін (ізоциклосоерам), 100 г/л + лямбда цигалотрин150 г/л)	Інсектицид	0,2	1	веgetація	обприскування
	Вертімек 018 ЕС, КЕ (абамектин, 18 г/л)	Інсектицид	1,0	1	веgetація	обприскування
6	Зорвек Інкантія, СЕ (оксатіопіпролін, 30 г/л + фамоксадон, 300 г/л)	Фунгіцид	0,5	2	веgetація	обприскування
	Вердавіс (пленазолін (ізоциклосоерам), 100 г/л + лямбда цигалотрин,150 г/л)	Інсектицид	0,2	1	веgetація	обприскування
	Вертімек 018 ЕС, КЕ (абамектин, 18 г/л)	Інсектицид	1,0	1	веgetація	обприскування

Узагальнена інформація про використання хімічних засобів захисту картоплі (сорт Рів'єра) в ФГ «АГРОЛАБ»

№ зразку	Назва препарату (діюча речовина)	Виробниче призначення	Норма витрати, л/га	Кратність обробки	Фаза внесення препарату	Спосіб внесення препарату
7	Блу Бордо (Бордоська суміш, 200 г/кг)	Фунгіцид	5,0	2	вегетація	обприскування
	Вердавіс (пленазолін (ізоциклосоерам), 100 г/л + лямбда цигалотрин, 150 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування,
	Вертімек 018 ЕС, КЕ (абамектин, 18 г/л)	Інсектицид	1,0	1	вегетація	обприскування
8	Фольпан (Фольпет, 800 г/кг)	Фунгіцид	2,0	2		обприскування
	Вердавіс (пленазолін (ізоциклосоерам), 100 г/л + лямбда цигалотрин, 150 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування
	Вертімек 018 ЕС, КЕ (абамектин, 18 г/л)	Інсектицид	1,0	1	вегетація	обприскування

Таблиця А.18

Узагальнена інформація про використання хімічних засобів захисту яблунь (сорт Симиренко) в Інституті садівництва НААН України

№ зразку	Назва препарату (діюча речовина)	Виробниче призначення	Норма витрати, л/га	Кратність обробки	Фаза внесення препарату	Спосіб внесення препарату
1	Делан Про, КС (дитіанон, 125 г/л + калію фосфіти, 561 г/л, в кислотному еквіваленті, 375 г/л)	Фунгіцид	2,5	1	вегетація	Обприскування
	Дантоп, ВГ (клотіанідин, 500 г/кг)	Інсектицид	0,05	1	вегетація	обприскування
	Децис 100 ЕС, КЕ (дельтаметрин, 100 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування
2	Делан Про, КС (дитіанон, 125 г/л + калію фосфіти, 561 г/л, в кислотному еквіваленті, 375 г/л)	Фунгіцид	2,5	2	вегетація	обприскування
	Дантоп, ВГ (клотіанідин, 500 г/кг)	Інсектицид	0,05	1	вегетація	обприскування
	Децис 100 ЕС, КЕ (дельтаметрин, 100 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування
3, 4	Делан Про, КС (дитіанон, 125 г/л + калію фосфіти, 561 г/л, в кислотному еквіваленті, 375 г/л)	Фунгіцид	2,5	3	вегетація	обприскування

Продовження таблиці А.18

№ зразку	Назва препарату (діюча речовина)	Виробниче призначення	Норма витрати, л/га	Кратність обробки	Фаза внесення препарату	Спосіб внесення препарату
3, 4	Дантоп, ВГ (клотіанідин, 500 г/кг)	Інсектицид	0,05	1	вегетація	обприскування
	Децис 100 ЕС, КЕ (дельтаметрин, 100 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	Обприскування
5	Ревіона, КС (мефентрифлуконазол, 75 г/л)	Фунгіцид	1,8	1	вегетація	обприскування
	Дантоп, ВГ (клотіанідин, 500 г/кг)	Інсектицид	0,05	1	вегетація	обприскування
	Децис 100 ЕС, КЕ	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування
6	Ревіона, КС (мефентрифлуконазол, 75 г/л)	Фунгіцид	1,8	2	вегетація	обприскування
	Дантоп, ВГ (клотіанідин, 500 г/кг)	Інсектицид	0,05	1	вегетація	обприскування
	Децис 100 ЕС, КЕ (дельтаметрин, 100 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування
7, 8	Ревіона, КС (мефентрифлуконазол, 75 г/л)	Фунгіцид	1,8	3	вегетація	обприскування
	Дантоп, ВГ (клотіанідин, 500 г/кг)	Інсектицид	0,05	1	вегетація	обприскування
	Децис 100 ЕС, КЕ (дельтаметрин, 100 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування

Таблиця А.19

Узагальнена інформація про використання хімічних засобів захисту яблунь (сорт Симиренко) в ФГ «АГРОЛАБ»

№ зразку	Назва препарату (діюча речовина)	Виробниче призначення	Норма витрати, л/га	Кратність обробки	Фаза внесення препарату	Спосіб внесення препарату
9	Хорус 75 WG, ВГ (ципродиніл, 750 г/кг)	Фунгіцид	0,2	1	вегетація	обприскування
	Каліпсо 480 SC, КС (тіаклоприд, 480 г/л)	Інсектицид	0,2	1	вегетація	обприскування
	Скор 250 EC, KE (дифеноконазол, 250 г/л)	Фунгіцид	0,15	1	вегетація	Обприскування
	Актара 25 WG, ВГ (тіаметоксам, 250 г/кг)	Інсектицид	0,14	1	вегетація	Обприскування
	Кораген 20, КС (хлорантраніліпрол, 200 г/л)	Інсектицид	0,15	1	вегетація	Обприскування
	Тіома, КС (тіофанат-метил, 500 г/л)	Фунгіцид	1,0	1	вегетація	Обприскування

ДОДАТОК Б**ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА
ОСОБИСТИЙ ВКЛАД ЗДОБУВАЧА У ПУБЛІКАЦІЯХ ІЗ
СПІВАВТОРАМИ*****Статті у фахових виданнях, затверджених МОН України:***

1. Яструб А.М., Омельчук С.Т. Гігієнічне регламентування безпечного застосування комбінованих пестицидів у системі захисту яблуневих насаджень від шкідників, хвороб і бур'янів. *Журнал Довкілля та здоров'я*. 2022. № 1. С.53-60. *(Здобувачем заплановано, підготовлено та проведено дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*

2. Yastrub A. M. Comparative toxicological and hygienic assessment and combined action of modern fungicides based on azoxystrobin, pydiflumetofen, propriconazole “Вісник Вінницького національного медичного університету”, 2022, Т. 26, №4. с. 618-623.

Статті у фахових виданнях за кордоном:

3. Andrii M. Yastrub, Sergii T. Omelchuk. Hygienic regulations for the safe application of combined pesticides in the cereal crops' chemical protection system. *Журнал Wiadomości Lekarskie*, Volume LXXVI, ISSUE 2, February 2023, p. 332-338. *(Здобувачем проведені збір та аналіз даних літератури, статистична обробка результатів дослідження, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку) (проіндексовано Scopus)*

4. T.O. Yastrub, S.T. Omelchuk, A.M. Yastrub DERMAL DIQUAT ABSORPTION AND POTENTIAL OCCUPATIONAL RISK. *Журнал Wiadomości Lekarskie*, Volume LXXIII, ISSUE, July, 2020, p. 1459-1464. *(Здобувачем проведені збір та аналіз даних літератури, статистична обробка отриманих результатів, участь у написанні статті) (проіндексовано Scopus)*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Yastrub A.**, Omelchuk S. The problems of development of methodological approaches on assessment of combined influence risk of multiplied pesticides through their admission to the human body with food products. Public Helth Forum 2019: Polskie Towarzystwo ZDROWA publicznego. Aluna Publishing. Vol. V (XIII), NR 1 (48), 2019. P. 99. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез).*

6. **Яструб А.М.**, Омельчук С.Т., Анісімов Є.М. Гігієнічні аспекти застосування пестицидів для захисту яблуневого саду в сучасному сільськогосподарському виробництві України. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 11 березня 2020 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2020. С.191-193. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, участь у конференції, написання тез)*

7. **Яструб А.М.**, Омельчук С.Т. Мультизалишки пестицидів в харчових продуктах як соціально-гігієнічна проблема. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 17 березня 2021 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2021. С.192-193. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез)*

8. **Яструб А.М.**, Алексійчук В.Д., Омельчук С.Т. Створення груп діючих речовин пестицидів за спільним способом/механізмом дії як основа методології оцінки ризику їх комбінованого впливу. Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України. Науково-практична конференція присвячена чотирнадцятим марзеєвським читанням «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (21-22 жовтня 2021 р.). Зб. тез. доп., Вип. 21 // оргкомітет: А.М. Сердюк (голова) [та ін.]. К.: «Рекламне агентство Некст-Груп», 2021. С.185-189. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, участь у конференції, написання тез)*

9. **Яструб А.М.**, Омельчук С.Т. Сучасний стан розробки та реалізації цільової методології оцінювання кумулятивного ризику залишків пестицидів у харчових продуктах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 16 березня 2022 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. – К., 2022. С. 229-231. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, аналіз отриманих результатів, написання тез, участь у конференції).*

10. **Яструб А.М.**, Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., Алексійчук В.Д. Гігієнічна оцінка асортименту діючих речовин комбінованих пестицидів, які використовуються в Україні для захисту зернових колосових культур, яблуневих садів та картоплі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 15 березня 2023 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. – К.: МВЦ «Медінформ», 2023. – 224 с. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення, написання тез, участь у конференції).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

11. **Яструб А.М.** Впровадження в Україні гармонізованої на міжнародному рівні системи класифікації і маркування хімічних речовин – виклик сьогодення. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 12 березня 2019 р.) / за загальною редакцією професора С.Т. Омельчука. – К., 2020. С.183-184. *(Здобувачем проведено вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення, написання тез, участь у конференції).*

12. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у воді методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1686-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля

та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

13. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1685-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

14. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в капусті методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1709-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

15. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Мартіянова Ю.В., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) у ґрунті методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1687-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

16. Коршун О.М., Ліпавська А.О., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підіфлуметофену (адепідину®) в яблуках та яблучному соку методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1710-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

17. Коршун О.М., Ліпавська А.О., Яструб А.М., Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підфлуметофену (адепідину®) в картоплі методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1689-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

18. Коршун О.М., Ліпавська А.О., **Яструб А.М.**, Аврамчук А.О. Методичні вказівки з визначення підфлуметофену (адепідину®) в зерні хлібних злаків методом високоефективної рідинної хроматографії, № 1688-2020. Наказ № 212 від 27 жовтня 2020 р. Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України. *(Здобувачем проведені збір та аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку)*

19. Інформаційний лист «Модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції» Протокол № 6 від 25 січня 2023 р. *(Здобувачем проведені вивчення проблеми, статистична обробка отриманих результатів та їх узагальнення, підготовка роботи до друку).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладені та обговорені на міжнародному, державному та регіональному рівнях:

1. Public Health Forum, Polskie Towarzystwo ZDROWIA Publicznego (Польща, 2019).
2. Науково-практичній конференції «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (17 Марзєєвські читання) (Київ, 2021).
3. Науково-практичні конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 2020)
4. Науково-практичні конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 2021)
5. Науково-практичні конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 2022)
6. Науково-практичні конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 2023)

ДОДАТОК Г

ПЕРЕЛІК ВПРОВАДЖЕНЬ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені у науково-дослідну діяльність:

1. ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України»
- 2, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».
3. ДУ «Вінницький обласний Центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України».
4. У навчальний матеріал програми кафедри гігієни та екології №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

ДОДАТОК Д
ОКРЕМІ АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Випуск з проблеми «Гігієнічні проблеми
застосування пестицидів»
Підстава: Рішення Вченої ради
Національного медичного університету імені
О.О. Богомольця
Протокол № 6 від 25 січня 2023 р.

Напрямок впровадження:
ГПІЄНА

**МОДЕЛЬ ОЦІНКИ РИЗИКУ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ МНОЖИННИХ
ЗАЛИШКІВ ПЕСТИЦИДІВ ПРИ СПОЖИВАННІ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОЇ
ПРОДУКЦІЇ**

УСТАНОВА-РОЗРОБНИК:
Кафедра гігієни та екології № 4
Інститут гігієни та екології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

АВТОРИ:
ЯСТРУБ А.М.
проф., д.мед.н., чл-кор. НАМН України
ОМЕЛЬЧУК С.Т.,
проф., д.мед.н. ВАВРІНЕВИЧ О.П.,
к.б.н. КОРШУН О.М.,
к.мед.н. ЯСТРУБ Т.О.

м. Київ

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор ДП «Науковий центр
превентивної токсикології, харчової та

хімічної безпеки імені академіка

Л.І. Медведя Міністерства охорони

здоров'я України»,

член-кор. НАМН України,

засл. п. професор М.Г. Проданчук

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Яструба А.М. «Оцінка ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження» у науково-дослідні роботи ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України»

- Назва роботи:* Оцінка ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження.
- Автор:* Яструб А.М. аспірант кафедри гігієни та екології № 4, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
- Пропозиція для впровадження:* розроблено модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції.
- Актуальність дослідження:* В Україні стрімко зростає кількість складних сумішей пестицидних формуляцій із вмістом двох та більше діючих речовин. Сумісна присутність у харчових продуктах діючих речовин пестицидів, які характеризуються загальними механізмами токсичності, обумовлює необхідність врахування потенційної небезпеки виникнення адитивних або синергетичних ефектів та розробки сучасних хіміко-аналітичних методів контролю їх множинних залишків при гігієнічному моніторингу харчових продуктів.
- Установа розробника:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.
- Джерела інформації:* Яструб А.М., Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., Яструб Т.О. Модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції. Київ: Рішення вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Протокол № 6 від 25.01.2023 р.
- База установи, що проводить впровадження:* відділ «Інститут екогієни і токсикології пестицидів та агрохімікатів» ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».
- Терміни впровадження:* лютий 2023 р.
- Форма впровадження:* результати досліджень впроваджено у науково-дослідну діяльність ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».
- Соціально-економічний ефект:* запропонована модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції, яка дозволить прогнозувати небезпеку впливу хімічних засобів захисту рослин на здоров'я населення при споживанні харчових продуктів.

Підпис особи,
що проводила впровадження,

Провідний науковий співробітник відділу
«Інститут екогієни і токсикології
пестицидів та агрохімікатів»,
к.мед.н., С.Г. Сергєєв

Підпис Сергєєва С.Г. / Підпис Яструба А.М.
Мачарова В.С. / Підпис Крайчанко І.С.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

заступник генерального директора
ДУ «Вінницький обласний Центр
контролю та профілактики хвороб МОЗ
України»



Борисенко А.В.
2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Яструба А.М. «Оцінка ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження» у санітарно гігієнічні дослідження ДУ «Вінницький обласний Центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України».

1. *Назва роботи:* Оцінка ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження.
2. *Автор:* Яструб А.М. аспірант кафедри гігієни та екології № 4, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. *Пропозиція для впровадження:* розроблено модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції.
4. *Актуальність дослідження:* В Україні стрімко зростає кількість складних сумішей пестицидних формуляцій із вмістом двох та більше діючих речовин. Сумісна присутність у харчових продуктах діючих речовин пестицидів, які характеризуються загальними механізмами токсичності, обумовлює необхідність врахування потенційної небезпеки виникнення адитивних або синергетичних ефектів та розробки сучасних хіміко-аналітичних методів контролю їх множинних залишків при гігієнічному моніторингу харчових продуктів.
5. *Установа розробника:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.
6. *Джерела інформації:* Яструб А.М., Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., Яструб Т.О. Модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції. Київ: Рішення вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Протокол № 6 від 25.01.2023 р.
7. *База установи, що проводить впровадження:* ДУ «Вінницький обласний Центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України».
8. *Терміни впровадження:* лютий 2023 р.
9. *Форма впровадження:* результати досліджень впроваджено у науково-дослідну діяльність ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».
10. *Соціально-економічний ефект:* запропонована модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції, яка дозволить прогнозувати небезпеку впливу хімічних засобів захисту рослин на здоров'я населення при споживанні харчових продуктів.

Підпис особи,
що проводила впровадження

Завідуюча відділом епідеміологічного
нагляду (спостереження) та
профілактики неінфекційних
захворювань

О.В. Скоробогач

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Т.в.о. директора ДУ «Інститут громадського здоров'я імені О.М. Марзєєва НАМНУ», член-кор. НАМН України, д.мед.н. професор **В.С. Полька**
 “_____” _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Яструба А.М. «Оцінка ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження» у науково-дослідні роботи ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ»

1. *Назва роботи:* Оцінка ризику комбінованого впливу пестицидів на здоров'я людини при їх надходженні до організму з харчовими продуктами рослинного походження.
2. *Автор:* Яструб А.М. аспірант кафедри гігієни та екології № 4, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. *Пропозиція для впровадження:* розроблено модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції.
4. *Актуальність дослідження:* В Україні стрімко зростає кількість складних сумішей пестицидних формуляцій із вмістом двох та більше діючих речовин. Сумісна присутність у харчових продуктах діючих речовин пестицидів, які характеризуються загальними механізмами токсичності, обумовлює необхідність врахування потенційної небезпеки виникнення адитивних або синергетичних ефектів та розробки сучасних хіміко-аналітичних методів контролю їх множинних залишків при гігієнічному моніторингу харчових продуктів.
5. *Установа розробника:* Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.
6. *Джерела інформації:* Яструб А.М., Омельчук С.Т., Вавріневич О.П., Яструб Т.О. Модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції. Київ: Рішення вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Протокол № 6 від 25.01.2023 р.
7. *База установи, що проводить впровадження:* ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ».
8. *Терміни впровадження:* лютий 2023 р.
9. *Форма впровадження:* результати досліджень впроваджено у науково-дослідну діяльність ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».
10. *Соціально-економічний ефект:* запропонована модель оцінки ризику комбінованого впливу множинних залишків пестицидів при споживанні сільськогосподарської продукції, яка дозволить прогнозувати небезпеку впливу хімічних засобів захисту рослин на здоров'я населення при споживанні харчових продуктів.

Підпис особи,
що проводила впровадження



Заступник директора
з науково-практичної роботи,
ДУ «Інститут громадського
здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ»
д.мед.н., професор О.І. Турас