

7. Leung F. Brown colored deposits on hair of female rats chronically exposed to 60-Hz electric fields. *Electromagnetics*. 2012;3:257-9.

8. Persson B. Effects of amplitude modulated RF fields on the blood-brain barrier. Biomedical effects relevant to amplitude modulated RF fields. *Kuopio*. 2008;312.

9. Rommerein DN. Developmental effects of chronic electric field exposure in rats. *Proc. soc. Exp. Biol. Med.* 2014;187:171-3.

10. Veyret B. Téléphonie mobile: existe-t-il un danger sanitaire? *Environnement. Risques et Santé*. 2006;5:37-41.

Стаття надійшла до редакції
25.01.2017



УДК 632.95.024:616-058.234.4-037:615.099

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.3.111938>

**П.В. Ставніченко,
А.М. Антоненко,
В.Г. Бардов**

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ У СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ РОБІТНИКІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДИФЕНОКОНАЗОЛУ

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
кафедра гігієни та екології
бул. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна
O.O. Bogomolets National medical university
Department of hygiene
T. Shevchenko boul., 13, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: sv.stavnichenko@gmail.com*

Ключові слова: дифеноконазол, комбіновані препарати, гостре отруєння, ризик, вибірковість дії
Key words: difenoconazole, combined formulations, acute poisoning, risk, action selectivity

Реферат. Прогнозирование развития острых отравлений у сельскохозяйственных рабочих при использовании комбинированных препаратов на основе дифеноконазола. Ставніченко П.В., Антоненко А.М., Бардов В.Г. В общей структуре профзаболеваний большая доля принадлежит острым отравлениям пестицидами (преимущественно групповые случаи). Однако на сегодняшний день отказаться от использования пестицидов в сельском хозяйстве невозможно. Их использование обеспечивает высокую биологическую и экономическую эффективность последнего, снижает потери урожая. Целью работы было прогнозирование возможности возникновения острых токсических эффектов у работников сельского хозяйства при работе с комбинированными препаратами на основе дифеноконазола. Материалы и методы исследований. Для оценки влияния на организм рабочих вышеуказанных веществ и препаратов на их основе были рассчитаны коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО), коэффициент избирательного действия пестицида при ингаляционном воздействии (КИД_{инг.}) и коэффициент избирательного действия пестицида при дермальном воздействии (КИД_{д.}). Рассчитанные величины КИД_{инг.} (103,4-4701,2) и КИД_{д.} (237,4-12345,7) для всех исследуемых действующих веществ составляли более 100, что свидетельствует о достаточно высокой избирательности их действия. По величине КИД_{инг.} препараты Селест Топ, Селест Трио, Динали, Цидели Топ принадлежат к препаратам с относительно низкой избирательностью действия при их вдыхании рабочими в процессе обработок сельскохозяйственных культур, остальные препараты обладают достаточно высокой избирательностью действия при ингаляционном воздействии. Кроме того, следует отметить, что в целом для всех комбинированных препаратов величины КИД значительно ниже, чем для отдельных их действующих веществ, что, кроме приведенного выше предположения, можно еще объяснить

наличием в препарате и других формулянтов, которые могут обладать хотя и не значительным, но токсическим действием на организм работников. Все исследуемые вещества по вероятности возникновения острых отравлений при использовании комбинированных препаратов на их основе отнесены к 4 классу опасности согласно ДСанПиН 8.8.1.002-98. Доказано относительную безопасность при попадании в организм сельскохозяйственных работников перкутанным и ингаляционным путем всех исследуемых веществ и большинства препаратов на их основе.

Abstract. Forecasting of development of acute poisonings in agricultural workers while using combined formulations based on difenoconazole. Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Bardov V.G. In the general structure of occupational diseases, a large proportion belongs to acute poisoning with pesticides (mainly group cases). However, today it is impossible to drop the use of pesticides in agriculture. Their application ensures high biological and economic efficiency of the latter, reduces losses of the yield. The purpose of the work was to predict the possibility of acute toxic effects in agricultural workers when working with combined formulations based on difenoconazole. *Materials and methods.* To assess the influence on the organism of the workers of the above-mentioned substances and formulations on their basis, the coefficient of inhalation poisoning possibility (CIPP), the coefficient of selective action of the pesticide in inhalation effect (CSA_{ing}) and the selective action of the pesticide in the dermal effect (CSA_{derm}) were calculated. *Results.* Calculated values of CSA_{ing} (103.4-4701.2) and CSA_{derm} (237.4-12345.7) for all investigated active substances were more than 100, this indicates to a rather high selectivity of their action. By the CSA_{ing} value formulations Celeste Top, Celeste Trio, Dinali, Cydeli Top belong to pesticides with a relatively low selectivity of action when they are inhaled by workers in the process of crops treating, the remaining formulations have a sufficient selectivity of action in inhalation intake. In addition, it should be noted that in general, for all combined preparations CSA values are significantly lower than for separate active ingredients, in addition to the above assumption, can be explained by the presence of other formulants in the preparation that may have not significant but toxic effect on the body of workers. All investigated substances in the probability of occurrence of acute poisoning with the use of combined preparations on their basis are related to the 4th grade of danger according to State Standards 8.8.1.002-98. There was proved relative safety in case of penetration into the organism of agricultural workers by percutaneous and inhalational way of all studied active ingredients and most of the formulations on their basis.

За даними Фонду соціального страхування, економічні втрати України від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань щорічно становлять майже 1 млрд грн. [3, 6]. У загальній структурі профзахворювань велику частку становлять гострі отруєння пестицидами (переважно групові випадки) [1, 5]. В останні десятиріччя в структурі професійних захворювань робітників сільського господарства отруєння хімічними речовинами становили 14,7-43,5% [1, 8]. Такі отруєння є досить поширеними, виникають в осіб працездатного віку і є причиною тривалої втрати працездатності, що призводить до значних соціально-економічних збитків [1, 8].

Однак на сьогоднішній день відмовитись від використання пестицидів у сільському господарстві неможливо. Їх використання забезпечує високу біологічну та економічну ефективність останнього, знижує втрати врожаю [4, 9].

Саме тому метою роботи було прогнозування можливості виникнення гострих токсичних ефектів у працівників сільського господарства при роботі з комбінованими препаратами на основі дифенокназолу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Оцінку ризику виникнення гострих отруень у працівників, які використовують для обробки

сільськогосподарських культур комбіновані препарати на основі триазолу дифенокназолу, проводили з урахуванням фізико-хімічних властивостей та норм витрат діючих речовин (д.р.), які входять до їх складу з класів триазолів (тебуконазол, пропіконазол, паклобутразол), амідів (цифлуфенамід), фенілпіролів (флудіоксоніл), неонікотиноїдів (тіаметоксам), стробілуринів (азоксистробін). Для оцінки впливу на організм робітників вищезазначених речовин та препаратів на їх основі (Скор, АмістарГолд, Магнелло, Ріас, Селест Тріо, Селест Топ, Діналі, Циделі Топ, Сетар) було розраховано коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО), коефіцієнт вибіркової дії пестициду при інгаляційному впливі (КВДінг.) та коефіцієнт вибіркової дії пестициду при дермальному впливі (КВДд.) (табл. 1).

Розрахунок показника КМІО здійснювали за формулою [7]:

$$КМІО = C_{20} / ЛК_{50}$$

де C_{20} – концентрація пестициду, якої максимально вдається досягти в повітрі (леткість) при температурі 20 °С, мг/м³;
ЛК₅₀ – середня смертельна концентрація пестициду в повітрі, мг/м³.

При величині КМІО > 10 – пестициди надзвичайно небезпечні (1 клас), 10 – 2,1 – небезпечні

(2 клас), 2 – 0,5 – помірно небезпечні (3 клас), <0,5 – мало небезпечні (4 клас) [2].

Визначення КВД за можливістю виникнення гострого ефекту при інгаляційному впливі д.р. та препарату (КВД_{інг.}) та за можливістю виникнення гострого ефекту при нанесенні препарату на шкіру (КВД_{д.}) проводили за рівнянням [7]:

$$\text{КВД}_{\text{інг.}} = (\text{ЛК}_{50} \times 0,16) / (\text{Н} \times 16,2)$$

де ЛК₅₀ – середня смертельна концентрація препарату/д.р. у повітрі для лабораторних щурів, мг/м³;

0,16 – коефіцієнт перерахунку концентрації в дозу;

Н – норма витрат препарату/д.р., кг/га;

16,2 – коефіцієнт, що враховує вагу та площу тіла лабораторних щурів, величину дози і норми витрат препарату.

$$\text{КВД}_{\text{д.}} = (\text{ЛД}_{50\text{д.}}) / (\text{Н} \times 16,2)$$

де ЛД_{50д.} – середня смертельна доза при нанесенні препарату/д.р. на шкіру лабораторних щурів, мг/кг;

Н – норма витрат препарату /д.р., кг/га;

16,2 – коефіцієнт, що враховує вагу та площу тіла лабораторних щурів, величину дози і норми витрат препарату.

При оцінці показників вважали, що при величині КВД < 1 пестицид володіє надзвичайно низькою вибірковістю дії, при КВД від 1 до 99 – низькою вибірковістю дії, при КВД > 100 – достатньою вибірковістю дії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За величиною тиску насиченої пари всі досліджувані д.р. є нелеткими (тиск насиченої пари < 1 × 10⁻⁵ мм рт. ст.). Винятком є лише тебуконазол, пропіконазол та цифлуфенамід, які належать до помірно летких (табл. 1).

Величини КМІО досліджуваних фунгіцидів дифенконазолу, тебуконазолу, цифлуфенаміду, пропіконазолу, флудіоксонілу, паклобутразолу, тіаметоксаму та азоксистробіну становлять 1,7 × 10⁻⁹, 3,1 × 10⁻⁸, 1,2 × 10⁻⁶, 1,32,92 × 10⁻⁶, 1,5 × 10⁻⁸, 7,0 × 10⁻⁹, 2,1 × 10⁻¹⁰, 2,6 × 10⁻⁹ відповідно, що вказує на низьку ймовірність гострого інгаляційного отруєння при використанні препаратів на їх основі, в тому числі комбінованих. Згідно з «Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності» [2], всі досліджувані д.р., а також комбіновані препарати на їх основі належать до 4 класу небезпечності за цим критерієм (КМІО < 0,5).

Розраховані величини КВД_{інг.} (103,4-4701,2) та КВД_{д.} (237,4-12345,7) для всіх досліджуваних діючих речовин становили більше 100, що свідчить про достатньо високу вибірковість їх дії (табл. 1). Винятком були лише тіаметоксам (д.р. препарату Селест Топ) та азоксистробін (д.р. препарату Амістар Голд), КВД_{інг.} для яких становили відповідно 70,7 та 52,4, що свідчить про відносно низьку вибірковість їх дії. Отримані результати свідчать про достатньо високу ймо-

вірність виникнення гострих токсичних ефектів при потраплянні тіаметоксаму та азоксистробіну інгаляційним шляхом в організм працівників. При потраплянні ж двох названих речовин через шкіру, а також решти досліджуваних речовин як через шкіру, так і дихальні шляхи ймовірність виникнення гострих токсичних ефектів у працівників сільського господарства низька.

Також були розраховані коефіцієнти вибіркової дії для монопрепарату та комбінованих препаратів на основі дифенконазолу, в які входить 2-3 д.р. (табл. 2). Варто відмітити, що найвищі показники та, відповідно, найбільша вибірковість дії при інгаляційному та черезшкірному надходженні були отримані для монопрепарату Скор з найменшою нормою витрати препарату, але однією з найбільших норм витрат за д.р. (табл. 2).

За величиною КВД_{інг.} препарати Селест Топ, Селест Тріо, Діналі, Циделі Топ належать до препаратів з відносно низькою вибірковістю дії при їх вдиханні робітниками в процесі обробок сільськогосподарських культур, решта препаратів володіють достатньою вибірковістю дії при інгаляційному надходженні. За величиною КВД_{д.} лише препарат Селест Тріо володіє достатньо низькою вибірковістю перкутанної дії, решта – високою вибірковістю при черезшкірному потраплянні. Отже, найбільша ймовірність виникнення гострих отруєнь визначена для комбінованого препарату Селест Тріо, до складу якого входять три д.р. – дифенконазол, флудіоксоніл, тебуконазол. Хоча варто відмітити, що кожна з його д.р. окремо володіє дуже високою вибірковістю як інгаляційної, так і перкутанної дії. Враховуючи досить високі норми витрат (2,0 л/т) та високу інгаляційну токсичність (ЛК₅₀ більше 2600 мг/м³) препарату порівняно з низькими нормами витрат (0,05 л/т) та невисокою інгаляційною токсичністю його д.р. (тобто вміст д.р. у препараті незначний), таку незначну вибірковість дії препарату можна пояснити, найімовірніше, комплексним впливом дії його д.р. На користь цього припущення свідчить також те, що в іншого препарату Селест Топ, який також містить три д.р., дві з яких аналогічні препарату Селест Тріо, обидва коефіцієнти вибіркової дії досить низькі (табл. 2). Крім того, варто відмітити, що загалом для всіх комбінованих препаратів величини КВД значно нижчі, ніж для окремих їх д.р., що, крім наведеного вище припущення, можна ще пояснити наявністю в препараті й інших формулянтів, які можуть володіти хоч і не значною, але токсичною дією на організм працівників.

**Оцінка небезпеки виникнення гострих токсичних ефектів
при застосуванні досліджуваних діючих речовин**

Клас фунгіцидів	Діюча речовина	Препарат	Тиск пари, (при 25°C), мм рт.ст.	М.м., г/моль	Леткість, мг/м ³	КМІО	Норма витрати д.р., кг/га	КВД _{інг.}	КВД _{д.}
триазоли	дифеноконазол	Скор	$2,5 \times 10^{-10}$	406,3	$5,5 \times 10^{-6}$	$1,7 \times 10^{-9}$	0,13	250,7	954,4
		АмістарГолд					0,13	250,7	954,4
		Магнелло					0,25	130,4	496,3
		Ріас					0,12	271,6	1033,9
		Селест Тріо (Максим Тріо)					0,05*	651,9	2481,5
		Селест Топ					0,03*	1086,4	4135,8
		Діналі					0,04	814,8	3101,9
		Циделі Топ					0,09	362,1	1378,6
		Сетар					0,13	103,4	393,7
		тебуконазол	Селест Тріо (Максим Тріо)	$9,8 \times 10^{-9}$	307,8	$1,6 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-8}$	0,02*	2513,6
	Магнелло					0,1	502,7	1234,6	
пропіконазол	Ріас	$4,2 \times 10^{-7}$	342,2	$7,7 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-6}$	0,12	477,4	2057,6	
паклбутразол	Сетар	$1,4 \times 10^{-8}$	293,8	$2,2 \times 10^{-5}$	$7,0 \times 10^{-9}$	0,06	515,2	4115,2	
амід	цифлуфенамід	Діналі	$2,7 \times 10^{-7}$	412,4	$5,9 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-6}$	0,02	2350,6	6172,8
		Циделі Топ					0,01	4701,2	12345,7
фенілпірол	флудіоксоніл	Селест Тріо (Максим Тріо)	$2,9 \times 10^{-9}$	248,2	$3,9 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-8}$	0,05*	513,6	2469,1
		Селест Топ					0,05*	513,6	2469,1
неонікотиноїд	тіаметоксам	Селест Топ	$5,0 \times 10^{-11}$	291,7	$7,7 \times 10^{-7}$	$2,1 \times 10^{-10}$	0,52*	70,7	237,4
стробілури	азоксистробін	АмістарГолд	$8,3 \times 10^{-13}$	403,4	$1,8 \times 10^{-5}$	$2,6 \times 10^{-9}$	0,13	52,4	949,7

Примітки: 1. КМІО – коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння; 2. КВД_{інг.} – коефіцієнт вибіркової дії пестициду при інгаляційному впливі; 3. КВД_{д.} – коефіцієнт вибіркової дії пестициду при дермальному впливі; 4. * - для д.р. препаратів для протруєння насіння норма витрати розрахована в кг/т.

Оцінка небезпеки виникнення гострих токсичних ефектів при застосуванні комбінованих препаратів на основі дифенконазолу

Назва препарату	Діюча речовина	Норма витрати препарату	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЛК ₅₀ , мг/м ³	КВД _{інг.}	КВД _{д.}
Діналі (КД)	цифлуфенамід, дифенконазол	0,7 л/га	2000	3300	46,6	176,4
Циделі Топ (КД)	цифлуфенамід, дифенконазол	0,7 л/га	2000	6290	88,7	176,4
Селест Топ (ТН)	флудіоксоніл, тіаметоксам, дифенконазол	2,0 л/т	4000	2600	12,8	123,5
Селест Тріо (ТН)	тебуконазол, флудіоксоніл, дифенконазол	2,0 л/т	2000	2600	12,8	61,7
Ріас(КЕ)	дифенконазол, пропіконазол	0,8 л/га	2000	3300	254,6	154,3
Магнело(КЕ)	тебуконазол, дифенконазол	1,0 л/га	2000	3300	203,7	123,5
АмістарГолд(КС),	азоксистробін, дифенконазол	1,0 л/га	2000	1010	123,5	123,5
Сетар	паклобутразол, дифенконазол	0,5 л/га	2000	5050	623,5	246,9
Скор	дифенконазол	0,5 л/га	5400	2000	246,9	666,7

Примітки: 1. ЛД₅₀ – середньо смертельна доза при черезшкірному надходженні; 2. ЛК₅₀ – середньо смертельна концентрація при інгаляційному надходженні; 3. КВД_{інг.} – коефіцієнт вибіркової дії пестициду при інгаляційному впливі; 4. КВД_{д.} – коефіцієнт вибіркової дії пестициду при дермальному впливі.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що для всіх діючих речовин величини коефіцієнту можливості інгаляційного отруєння (КМІО)<0,5, що свідчить про низьку ймовірність виникнення гострих отруєнь при використанні комбінованих препаратів на їх основі. За цим критерієм всі досліджувані сполуки, а відповідно, і комбіновані препарати на їх основі, віднесені до 4 класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98.

2. Доведено відносну безпечність при потрапленні до організму сільськогосподарських працівників перкутанним та інгаляційним шляхом всіх досліджуваних д.р. та більшості препаратів на їх основі, для яких КВД_{інг.} та КВД_{д.} становлять >100. Виключенням є тіаметоксам та азоксистробін, величини КВД_{інг.} яких знаходяться

в діапазоні 1 – 99, а КВД_{д.}> 100, що свідчить про відносно високу ймовірність гострих токсичних ефектів при потрапленні через органи дихання та низьку їх ймовірність при потрапленні на шкіру. Для препарату Селест Топ незначний ризик гострих отруєнь існує при обох шляхах надходження.

3. Показано важливість дотримання встановлених регламентів використання препаратів (норм та кратності обробок) та обов'язкове використання рекомендованих засобів індивідуального захисту органів дихання та шкіри працівниками сільського господарства при проведенні обробок досліджуваними пестицидними препаратами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балан Г.М. Причини, структура та клінічні синдроми гострих отруєнь пестицидами у працівників сільського господарства в умовах його реформування / Г.М. Балан, О.А. Харченко, Н.М. Бубало // Сучасні

проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2013. – № 4. – С. 22–29.

2. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. – [Затв. 28.08.98]. – Київ: М-во охорони здоров'я України, 1998. – 20 с.

3. Горностай О.Б. Розвиток професійних захворювань в Україні / О.Б. Горностай // Наук. вісник НЛТУ України. – 2013. – Вип. 23.16. – С. 396–401.

4. Екологія і пестициди / Сторчоус І. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiya-i-pestytsydy.html>.

5. Острые отравления пестицидами в структуре профессиональной заболеваемости у работников сельского хозяйства / О.А. Харченко, Г.М. Балан, В.А. Бабич [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – № 5. – С. 150–151.

6. Офіційний сайт Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.social.org.ua>.

7. Сергеев С.Г. Оценка возможности возникновения острых токсических эффектов при работе с пестицидами с учетом их избирательности действия / С.Г. Сергеев, Ю.Г. Чайка // Сучасні проблеми токсикології. – 2008. – № 4. – С. 29-31.

8. Соколова М.П. Проблеми виявлення і реєстрації професійних захворювань в Україні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.02.01 / М.П. Соколова. – Київ, 2009. – 20 с.

9. Токсиколого-гігієнічна регламентація та оцінка небезпечності нового фунгіциду – цифлufenаміду / П.В. Ставніченко, А.М. Антоненко, М.М. Коршун [та ін.] // Медичні перспективи. – 2016. – Т. XXI, № 2. – С. 106-111.

REFERENCES

1. Balan GM, Kharchenko OA, Bubalo NM. [Reasons, structure and clinical symptoms of acute poisoning with pesticides in agricultural workers in terms of agriculture reform]. *Suchasni problemi toksikologii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeki*. 2013;4:22–29. Ukrainian.

2. [Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger]: DSanPiN 8.8.1.002-98. [Approv. 28.08.98]. Kyiv: Ministry of health of Ukraine, 1998;20. Ukrainian.

3. Gornostay OB. [The development of occupational diseases in Ukraine]. *Naukoviy visnik NLTU Ukraini*. 2013;23(16):396-401. Ukrainian.

4. Storchous I. [Ecology and pesticides]. Available from: <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiya-i-pestytsydy.html>. Ukrainian.

5. Kharchenko OA, Balan GM, Babich VA, et al. [Acute pesticide poisoning in the structure of occupa-

tional morbidity in agricultural workers]. *Suchasni problemi toksikologii*. 2011;5:150-151. Russian.

6. [Official Site of Social Insurance Fund from industrial accidents and occupational diseases Ukraine]. Available from: <http://www.social.org.ua>. Ukrainian.

7. Sergeev SG, Chayka YuG. [Assessment of the possibility of acute toxic effects when working with pesticides, taking into account their selectivity of action]. *Suchasni problemy toksykolohiyi*. 2008;4:29-31. Russian.

8. Sokolova MP. [Problems of identification and registration of occupational diseases in Ukraine], [dissertation]. Kyiv, 2009;20. Ukrainian.

9. Stavnichenko PV, Antonenko AM, Korshun MM, et al. [Toxicological and hygienic regulation and hazard evaluation of a new fungicide – cyflufenamide]. *Medicni perspektivi*. 2016;XXI(2):106-11. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції
05.06.2017

