

УДК 613.6+632.95:001.5

ОБОСНОВАНИЕ РЕГЛАМЕНТОВ БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФУНГИЦИДА «СИЛЛИТ 400 КС» (Д. В. ДОДИН, 400 Г/Л) НА ЯБЛОНЯХ

Кирсенко В. В., Яструб Т. А., Коваленко В. Ф., Демченко В. Ф., Александрова Л. Г.

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев

Введение. Обоснование допустимой суточной дозы (ДСД), разработка гигиенических нормативов и регламентов является обязательным условием государственной регистрации новых пестицидов в Украине. Наиболее ответственным этапом в этом процессе является обоснование ДСД, в котором используется вся совокупность токсикологических данных по действующему веществу пестицида, включая данные по острой, подострой, субхронической и хронической токсичности, всасыванию, распределению, элиминации и метаболизму пестицида, его отдаленным последствием действия, генотоксичности. Утвержденное значение ДСД, совместно с другими гигиеническими нормативами (предельно-допустимыми концентрациями пестицида в объектах окружающей и производственной среды, максимально-допустимыми уровнями в продуктах питания) и регламентами, создает информационное сопровождение, дающее четкое представление о степени безопасности пестицида при его применении, и, в конечном итоге, возможности его государственной регистрации и использованию в качестве средства защиты растений.

Цель исследования. Обоснование ДСД и гигиенических нормативов додина — действующего вещества фунгицида «Силлит 400 КС», по результатам исследований проведенных в ходе государственных испытаний препарата в Украине.

Методы исследования. Изучение материалов досье по токсикологическим свойствам Додина, результаты исследований по обоснованию гигиенических нормативов и регламентов безопасного применения препарата «Силлит 400 КС», выполненные в ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины» и Национальном медицинском университете имени А. А. Богомольца с использованием методических рекомендаций по гигиенической оценке новых пестицидов.

Результаты. Обоснована величина ДСД додина для человека на уровне 0,1 мг/кг/день на основании максимально недействующей дозы NOEL = 10 мг/кг, установленной по результатам хронического эксперимента на собаках и коэффициенте безопасности 100. Для осуществления санитарного контроля за применением препарата в условиях сельскохозяйственного производства необходимо руководствоваться следующими гигиеническими нормативами и регламентами: ДСД — 0,1 мг/кг/день; ПДК в воде водоемов — 0,003 мг/дм³ (общесан.); ОБУВ в воздухе рабочей зоны — 0,4 мг/м³, ОБУВ в атмосферном воздухе — 0,01 мг/м³; ОДК в почве 1,0 мг/кг и МДУ в яблоках — 0,9 мг/кг; сроки выхода рабочих по уходу за растениями для проведения работ с использованием ручного труда — 7 дней и механизированных работ — 3 дня; сроки ожидания до сбора урожая яблок — 60 дней.

Выводы. Препарат «Силлит 400 КС» (д. в. додин, 400 г/л) — системный фунгицид профилактического и лечебного действия фирмы «Агрифар С. А.» (Бельгия) для защиты яблонь от комплекса грибковых болезней, рекомендован к постоянной регистрации в Украине с нормой расхода 1,70–2,25 л/га, двукратно. Класс опасности препарата — 2 (опасен при попадании на слизистые оболочки глаз).

Ключевые слова: обоснование, ДСД, безопасность, фунгицид, яблони, опрыскивание, МДУ

Введение

Додин — едва ли ни единственное соединение, используемое в качестве фунгицида в ряду алкилпроизводных солей гуанидина с общей структурой $(R^1R^2N)(R^3R^4N)C=N-R^5$ [1]. Примерами гуанидинов являются аминокислота аргинин, токсин микроводорослей динофлагеллатов — сакситоксин и некоторые другие [2].

Додин — додецилгуанидин моноацетат (С. А.) был синтезирован компанией American Cyanamid Co. и производился со середины 1950-х годов компаниями Chemol, Cyanamid, Rhone-Poulenc и др.

В Украине на основе додина были проведены государственные испытания препарата «Силлит 400 КС» фирмы «Агрифар С. А.» (Бельгия).

Настоящая работа посвящена обоснованию гигиенических нормативов и регламентов безопасного применения препарата «Силлит 400 КС» для защиты яблонь от комплекса грибковых заболеваний.

Материалы и методы исследования

В работе использованы материалы досье по токсикологическим свойствам додина, представленные в рамках Международной программы по химической безопасности [4] и Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов [5], а также результаты исследований по обоснованию гигиенических нормативов и регламентов безопасного применения препарата «Силлит 400 КС», выполненные в ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины» [6, 7] и Национальном

медицинском университете имени А. А. Богомольца [8] с использованием методических рекомендаций по гигиенической оценке новых пестицидов [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Препаративная форма фунгицида «Силлит 400 КС» — концентрат суспензии, опалесцирующая жидкость кремового цвета без определенного запаха; плотность 1,015 г/см³; водородный показатель (рН) 6,1–6,5 при 23 °С; температура замерзания — 6 °С; вязкость 1030 мПа·с при 20 °С; поверхностное натяжение 54,2 мН/м ± 2,95; хорошо растворяется в воде. Кроме действующего вещества долина (400 г/л) в состав препарата входит в качестве растворителя вода и функциональные добавки — антифриз, антивспениватель, эмульгатор и стабилизатор [4].

В соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности (ДСанПіН 8.8.1.002-98), препарат «Силлит 400 КС» по параметрам острой токсичности *per os* соответствует пестицидам 4 класса опасности; при нанесении на кожу — 3 класса опасности; по ингаляционной токсичности — 2 класса опасности; препарат обладает умеренным раздражающим действием на кожу и сильным — на слизистые оболочки глаз; сенсibiliзирующим действием не обладает; интегральный класс опасности — 2; лимитирующий критерий — ингаляционная токсичность (опасен при попадании в глаза).

Действующее вещество препарата долин — мелкодисперсный порошок желтоватого цвета без запаха; молекулярная масса 287,4 г/моль; плотность 1,166 г/см³; температура плавления 133,2 °С; давление паров < 1,69 · 10⁶ Па при 20 °С; раствори-

мость в воде 0,93 г/л (при рН 6,9); растворимость в органических растворителях (г/л): н-гептан — 0,018; ксилол < 0,004; ацетон — 0,04; этанол — 57; н-октанол — 16,54; ацетонитрил — 0,044; этилацетат/дихлорметан — 0,015; коэффициент распределения (log Kow) при рН 6,9 = 1,25.

Сводные данные по результатам исследований острой токсичности долина при разных способах введения представлены в таблице.

Долин по параметрам острой токсичности *per os* и при нанесении на кожу соответствует 4 классу опасности; по ингаляционной токсичности — 1 классу опасности; препарат обладает умеренным раздражающим действием на кожу и сильным — на слизистые оболочки глаз; сенсibiliзирующим действием не обладает. Интегральный класс опасности — 1; лимитирующий критерий — ингаляционная токсичность (опасен при попадании в глаза).

Сильное раздражающее действие на слизистые оболочки глаза и высокая ингаляционная токсичность долина (ЛК₅₀ = 0,45 (0,34±0,57) мг/л) могут быть объяснимы денатурирующим действием долина на белки в месте аппликации, которое свойственно гуанидину и его солям — сильным однокислотным органическим основаниям, сравнимым по силе (рК_a = 15,5) с едкой щелочью. Результаты изучения острого токсического действия долина представлены в таблице.

Об этом свидетельствуют и кратковременные воздействия на лабораторных грызунов и собак. Наиболее существенными признаками интоксикации оказались снижение массы тела и прибавки в весе, часто сопровождающиеся снижением потребления корма; патогистологические изменения локализовались в желудочно-кишечном тракте и включали отек, смешанно-клеточную инфильтрацию, гиперплазию сквамозной

Таблица

Результаты изучения острого токсического действия долина

| Исследуемый эффект, вид животных | Испытанные дозы, мг/кг (концентрации, мг/л) | ЛД ₅₀ , мг/кг (ЛК ₅₀ , мг/л) |
|---|--|--|
| Острая токсичность при введении внутрь, крысы <i>CrI:CD®(SD)BR Wistar</i> , ♂♀ | 450; 761; 1285 | 851 (658÷1100) |
| Острая токсичность при введении внутрь, мыши <i>Swiss</i> , ♀ | 970; 1290; 1750; 2300 | 1345 |
| Острая токсичность при нанесении на кожу, крысы <i>CrI:CD®(SD)BR Wistar</i> , ♂♀ | 5000 | > 5000 |
| Острая ингаляционная токсичность, крысы <i>Sprague-Dawley</i> , ♂♀ | (0,25; 0,34; 0,51) | (0,45 (0,34±0,57)) |
| Раздражающее действие на кожу, кролики, <i>New Zealand</i> | 0,5 г | Умеренное раздражающее действие |
| Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, кролики, <i>New Zealand</i> | 0,1 г | Резко выраженное раздражающее действие |
| Сенсibiliзирующее действие (метод <i>agnusson&Kligman</i>), морские свинки <i>Dunkin-Hartley</i> | 20–40 % (сенсibiliзация) 1 % р-р в кукурузном масле | Отсутствие сенсibiliзирующего действия |

слизистой желудка. Величина недействующих доз для крыс (14–20 мг/кг) оказалась существенно более низкой, чем для мышей (95–150 мг/кг), указывая на значительные видовые различия в чувствительности мелких лабораторных животных к додину. При дозах выше 25 мг/кг у крыс в клинической картине интоксикации наблюдались саливация, жидкий стул, признаки, свидетельствующие о нарушениях секреторной функции; изменений в эвакуаторной функции желудка на уровне испытанных доз не наблюдалось.

У собак патогистологические изменения в желудочно-кишечном тракте носили однотипный характер; более выраженным здесь оказались нарушения секреторно-эвакуаторной функции желудка, включавшие рвоту, повышенную саливацию, жидкий стул, дегидратацию, исхудание, слабость, снижение активности, бледность десен; в желудке — большое количество непереваренной пищи.

При хронических воздействиях додин проявлял эффекты, указывающие на возможное нейротоксическое действие и включающие случаи отсутствия у животных установочных рефлексов, тракционного и хватательного рефлексов.

Аналізу этих случаев было посвящено специальное исследование, проведенное в 2000 году фирмой Aventis CropScience BP. При этом было четко показано, что нейромышечные эффекты были связаны с общим снижением двигательной активности, которое наблюдалось у животных в состоянии болезни и не являлось признаком воздействия додина на нервную систему. Эти случаи не были подтверждены и другими неврологическими или поведенческими реакциями, структурными или нейропатологическими изменениями, которые могли бы указывать на их связь с нейротоксическим действием. Поэтому, наблюдаемые явления были отнесены к общим признакам системной токсичности, которые имеют место в подобных исследованиях со старыми животными, подвергающимися воздействию заведомо токсичных доз.

Дальнейшим доказательством того, что додин не обладает нейротоксическим действием, является отсутствие каких-либо признаков патологического влияния на нервную систему (нейропатий, аксонопатий, миелопатий, дегенеративных изменений в нервной ткани); не было и патоморфологических изменений в ЦНС и периферической нервной системе.

В исследованиях канцерогенной активности додина положительный тренд возникновения гепатоцеллюлярных аденом наблюдался у самок крыс со статисти-

чески недостоверным повышением числа случаев при воздействии высшей дозы. Как полагают, высшая доза в этом эксперименте может считаться уровнем, индуцирующим развитие опухолей, однако надлежащей оценки это не получило вследствие отсутствия исторического контроля. Эксперты JMPR считают, что наблюдавшееся учащение случаев гепатоцеллюлярных аденом не оказывает существенного влияния на канцерогенный риск для людей, так как это касалось только доброкачественных опухолей и отмечалось при дозе, превышающей максимально переносимую дозу (МПД), и наблюдалось только у самок.

В этих опытах также имело место увеличение случаев комбинированных С-клеточных аденом щитовидной железы и карцином при высшей дозе только у самцов на верхнем пределе исторического контроля. И в этом случае высшая доза может рассматриваться как доза, индуцирующая канцерогенный потенциал. Таким же является и заключение экспертов JMPR по поводу канцерогенного риска для людей из-за неясности характера дозовой зависимости в соотношении доброкачественных (аденомы) и злокачественных (карциномы) опухолей. Исследования мутагенной активности, которые были проведены с использованием тестов *in vitro* и *in vivo*, позволили сделать заключение, что додин не обладает генотоксическими свойствами.

В исследованиях по репродуктивной токсичности в тесте двух поколений крыс при скармливании вещества с диетой в концентрациях 0, 200, 400 и 800 ppm токсическое действие додина на репродуктивную функцию проявлялось при высшей концентрации в виде снижения массы тела детенышей и родительских животных.

В исследованиях по тератогенной активности, проведенных на крысах *Sprague-Dawley* (испытанные дозы — 0, 10, 45 и 90 мг/кг на 6–17 дни беременности) и на крольчихах *New Zealand White* (0, 10, 40, 80 мг/кг) эффекты токсического воздействия додина проявлялись исключительно в виде снижения прибавки в весе у родительских животных при высшей дозе; признаков тератогенной активности при всех испытанных дозах не наблюдалось.

Проведенные исследования по репродуктивной токсичности и токсическому влиянию достаточны для заключения о степени потенциальной опасности на развитие плодов, новорожденных и детенышей. Нет доказательств тому, что помет более чувствителен к воздействию додина в пре- и постнатальном периоде по сравнению со взрослыми особями.

Сводные данные по недействующим уровням додина при разных режимах воздействия с учетом отдаленных эффектов действия представлены на рисунке.

Экспертами JMPR предложено значение ADI на величине 0,1 мг/кг, основанное на максимально недействующей дозе NOEL = 10 мг/кг, установленной по результатам хронического эксперимента на собаках и коэффициенте безопасности 100.

Эксперты Украины, рассмотрев представленные материалы на Комиссии по комплексному гигиеническому нормированию и регламентированию пестицидов и агрохимикатов при Комитете по вопросам гигиенического регламентирования ГСЭС Украины, приняли решение утвердить величину допустимой суточной дозы додина на уровне 0,1 мг/кг/день (постановление Главного государственного санитарного врача Украины от 14.11.2012 г. № 30). Эта величина легла в основу всех последующих нормативов, разработанных в Украине.

Предельно-допустимая концентрация додина в воде водоемов была обоснована специалистами Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца на уровне 0,003 мг/дм³ (лимитирующий показатель вредности – общесанитарный) [5].

Ориентировочно безопасный уровень воздействия додина в воздухе рабочей зоны (ОБУВ_{р.з.}) для условий сельскохозяйственного применения был рассчитан с использованием корреляционных уравнений по данным острой токсичности при введении внутрь, нанесении на кожу и степени кумуляции [9]:

$$ОБУВ_{р.з.} = \exp(0,58 \ln X_1 + 4,51) = 0,55 \text{ мг/м}^3$$

$$ОБУВ_{р.з.} = \exp(0,47 \ln X_1 + 0,11 \ln X_2 + 4,66) = 0,58 \text{ мг/м}^3$$

$$ОБУВ_{р.з.} = \exp(0,52 \ln X_1 + 0,1 \ln X_3 - 4,9) = 0,28 \text{ мг/м}^3$$

$$ОБУВ_{р.з.} = \exp(0,46 \ln X_1 + 0,06 \ln X_2 + 0,1 \ln X_3 - 4,87) = 0,33 \text{ мг/м}^3$$

Значение ОБУВ_{р.з.} = 0,4 мг/м³ рекомендовано в качестве временного норматива, регламентирующего ориентировочное допустимое содержание додина в воздухе рабочей зоны при работах с пестицидом в условиях сельского хозяйства.

Для расчета величины ОБУВ додина в атмосферном воздухе населенных мест использованы параметры: ЛД₅₀ per os, ЛК₅₀, ПДК (ОБУВ в воздухе рабочей зоны), молекулярная масса (М.м.).

$$lg \text{ ОБУВ} = 0,58 \lg \text{ ЛК}_{50} (\text{мг/л}) - 1,6 = -1,8011;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,016 \text{ мг/м}^3$$

$$lg \text{ ОБУВ} = -6,0 + 1,5 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ per os} (\text{мг/кг}) = -1,60515;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,025 \text{ мг/м}^3$$

$$lg \text{ ОБУВ} = -0,7 + 1,7 \lg \text{ ЛК}_{50} (\text{мг/л}) - 0,8 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ per os} (\text{мг/кг}) = -3,63348;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,00023 \text{ мг/м}^3$$

$$lg \text{ ОБУВ} = -1,77 + 0,62 \lg \text{ ПДК}_{р.з.} = -2,017;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,01 \text{ мг/м}^3$$

$$lg \text{ ОБУВ} = -1,99 + 0,1 \lg \text{ ПДК}_{р.з.} = -1,95;$$

$$\text{ОБУВ} = 0,01 \text{ мг/м}^3$$

$$lg \text{ ОБУВ} = -8 \lg \text{ М.м.} + 14,75 + K = -1,918;$$

$$(K = 3, \text{ М.м. от } 265 \text{ и выше})$$

$$\text{ОБУВ} = 0,012 \text{ мг/м}^3$$

$$lg \text{ ОБУВ} = (0,0502 + 0,047 \sqrt{\text{ПДК}_{р.з.}})^2 = 0,53261$$

$$\text{ОБУВ} = 0,027 \text{ мг/м}^3$$

Среднее геометрическое значение ОБУВ = 0,01 мг/м³ рекомендовано в качестве гигиенического норматива.

Обоснование МДУ содержания додина в яблоках осуществлялось по принятому в Украине алгоритму – определению в динамике наблюдений остаточных количеств действующего вещества в плодах после

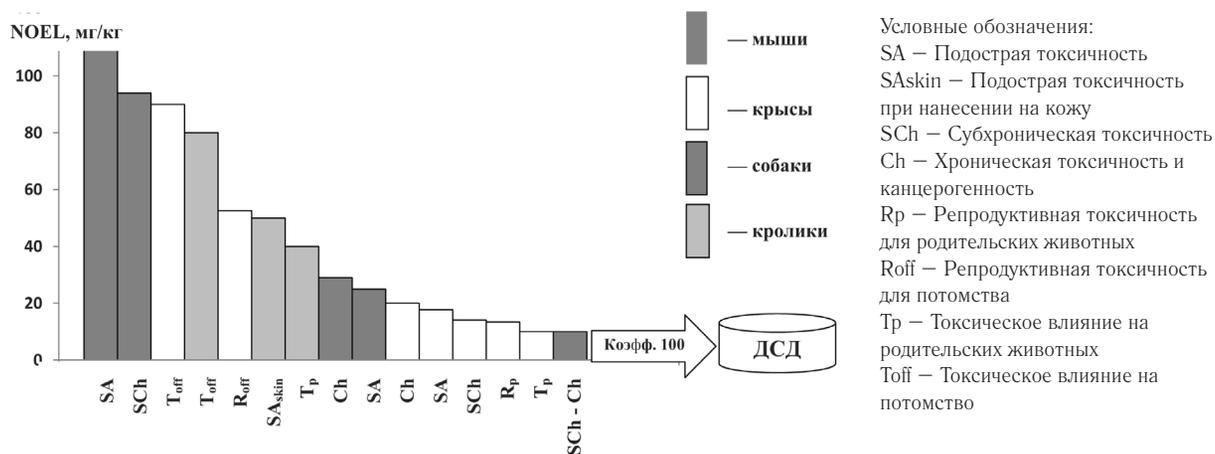


Рисунок. Недействующие уровни додина, установленные в токсикологических экспериментах на лабораторных животных с учетом отдаленных эффектов действия

применения препарата, достижение безопасного с токсикологических позиций уровня содержания и принятие решения о возможности использования этого уровня в качестве гигиенического норматива; одновременно решался вопрос относительно сроков ожидания до сбора урожая.

Проведенные исследования показали, что после двукратной обработки яблоневого сада фунгицидом «Силлит 400 КС» с нормой расхода 2,25 л/га, содержание долина в яблоках в день обработки составило 2,52 мг/кг, через 10 дней – 0,15 мг/кг, через 20 дней содержание действующего вещества было ниже предела количественного определения метода (ВЭЖХ – 0,04 мг/кг).

Полученные значения хорошо коррелируют с фактическим количеством остатков, полученных с аналогичными нормами расхода и кратностью обработки в странах Северной (0,066; 0,115; 0,118; 0,163; 0,187; 0,192; 0,208 и 0,217 мг/кг) и Южной Европы (0,031; 0,125; 0,135; 0,296; 0,355; 0,427) в соответствии с требованиями надлежащей сельскохозяйственной практики (GAP) [10].

Полученные результаты могут быть использованы для обоснования максимально-допустимого уровня содержания долина в яблоках и сроков ожидания. При этом необходимо учитывать и международный опыт применения препаратов, содержащих долин, на яблонях. МДУ содержания долина в яблоках, рекомендованный *Codex Alimentarius* для семечковых культур, составляет 5 мг/кг (2005 г.) [11]. В 2003–2013 годах эта величина неоднократно пересматривалась в EFSA в связи с превышением величины ADI (0,1 мг/кг/день). Кроме того, по рекомендациям Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA) значения максимально-допустимых уровней пестицидов в сельскохозяйственной продукции и продуктах питания требуют всестороннего пересмотра с учетом, главным образом, риска для здоровья наиболее уязвимой части потребителей – детей и новорожденных [10].

В этой связи, в результате анализа новых данных по изучению остатков долина на широком ассортименте культур в строгом соответствии с GAP эксперты EFSA пришли к выводу о том, что максимально допустимый уровень (MRL) содержания долина в семечковых культурах должен составлять 0,9 мг/кг.

Оценка риска для потребителей была проведена с использованием расчетной модели потребления остаточных количеств пестицидов с пищевыми продуктами (PRIMO), разработанной EFSA [10].

Результаты этой оценки показали, что риск длительного (хронического) употребления продуктов, содержащих остаточные количества долина на уровне MRL не выходил за рамки допустимого ни для одной из европейских диет для детей и взрослых и составлял (в % ADI) – 2,110 % для яблок (детская диета DE), 0,120 % для груш (диета для взрослых IF), 0,018 % для абрикос (детская диета DE) и ниже – для айвы, мушмулы германской и мушмулы японской. Индивидуальный вклад в ARfD яблок составил 46,0 %, груш – 42,8 %, айвы – 6,9 %, мушмулы – 5,7 % и абрикос – 2,2 %.

На основании проведенной оценки эксперты EFSA делают вывод о том, что новое значение допустимого уровня долина для потребителей носит менее критический характер по сравнению с существующим MRL и не приведет к превышению безопасных уровней воздействия для разных возрастных групп потребителей.

Сравнивая полученные нами данные по содержанию остатков долина в яблоках с аналогичными результатами наблюдений в странах Северной и Южной Европы, можно утверждать, что они не противоречат друг другу. Это дает основание использовать в обосновании МДУ долина в яблоках тот же подход, что и принятый в Европейском Союзе [8] для обоснования MRL.

Таким образом, принятие решения о величине МДУ долина в яблоках в Украине может быть основано на отечественных и европейских подходах. С учетом одинаковых значений ДСД = ADI = 0,1 мг/кг/человека, равных уровней остатков долина в яблоках, степени риска хронических и острых воздействий «яблочной» диеты для разных возрастных групп потребителей, рассчитанного с использованием модели PRIMO, и, наконец, с учетом перспектив торгово-экономических отношений со странами Европейского Союза, максимально-допустимый уровень долина в яблоках волевым решением может быть рекомендован на уровне MRL, принятом в Европейском Союзе, – 0,9 мг/кг.

Императивный характер такого решения происходит в связи с разными подходами в обосновании МДУ (MRL): максимальное количество пестицида, обнаруженное в продукте к сроку ожидания в соответствии с методическими указаниями [9] и допустимое количество пестицида в пищевом продукте, обусловленное оценкой риска для здоровья всех групп потребителей с использованием различных алгоритмов (моделей) [12].

Такими же волевыми, по сути, являются рекомендации сроков ожидания при применении фунгицида «Силлит 400 КС». Утвержденные национальные значения сроков ожидания до сбора урожая яблок, выращенных с использованием фунгицидных препаратов на основе додина в странах Европы, колеблются в широких пределах: от 7–10 дней (Ирландия, Польша, Италия), 10–14 дней (Греция, Венгрия) до 21–28 дней (Чехия, Бельгия, Франция, Нидерланды). Рекомендуемое EFSA значение сроков ожидания (PHI) [13] составляет 60 дней. В их обосновании учитываются фенологическая стадия развития растения и идентификационные коды семечковых растений (BBCH – *Biologische Bundesanstalt, Bundessortenamt und Chemische Industrie* от названия компаний *Bayer, BASF, Ciba-Geigy u Hoechst*), вид вредителя, период применения пестицида, период оплодотворения у растений, гарантированные сроки применения и др.). С учетом этих факторов трудно противопоставить такому подходу сроки ожидания (20 дней), основанные на времени достижения безопасного уровня остатков пестицида в продукте. Поэтому сроки ожидания до сбора яблок рекомендуется установить на значении 60 дней.

Обоснование ориентировочной допустимой концентрации (ОДК) додина в почве осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями [14]. ОДК определяли по рекомендованному гигиеническому нормативу – МДУ додина в яблоках (0,9 мг/кг) по уравнению: $ОДК = 1,15 + 0,76 \lg МДУ$ в яблоках = 1 мг/кг.

Таким образом, на основании материалов токсикологического досье на додин и результатов токсиколого-гигиенических исследований, проведенных в Украине с фунгицидом «Силлит 400 КС», разработаны гигиенические нормативы и регламенты, которые могут быть предложены в качестве стандартов в санитарном законодательстве страны при осуществлении государственного санитарного надзора за применением препарата.

Литература

1. Мельник Н. Н. Химия пестицидов. – М.: Химия, 1968. – С. 261–262.
2. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение. – С. 760–773.
3. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі воді, водоймищ, ґрунті. ДСанПіН 8.8.12.3.4.-000-2001, Постанова від 14.11.2012 р. № 30.

Выводы

1. Препарат «Силлит 400 КС» (д. в. додин, 400 г/кг) – системный фунгицид профилактического и лечебного действия фирмы «Агрифар С. А.» (Бельгия) для защиты яблонь от комплекса грибковых болезней рекомендован к постоянной регистрации в Украине с нормой расхода 1,7–2,25 л/га и максимальной кратностью обработок – двукратно.
2. Для осуществления санитарного контроля за применением «Силлит 400 КС» в условиях сельскохозяйственного производства необходимо руководствоваться следующими гигиеническими нормативами и регламентами: ДСД – 0,1 мг/кг/день; ОБУВ в воздухе рабочей зоны – 0,4 мг/м³; ОБУВ в атмосферном воздухе – 0,01 мг/м³; ПДК в воде водоемов – 0,003 мг/дм³ (общесан.); ОДК в почве – 1,0 мг/кг; МДУ в яблоках – 0,9 мг/кг (предел количественного определения методом ВЭЖХ – 0,4 мг/кг); в яблочном соке – не допускается (предел количественного определения методом ВЭЖХ – 0,025 мг/кг). Сроки ожидания до сбора урожая яблок – 60 дней. Сроки выхода рабочих для проведения механизированных работ – 3 дня, ручных работ – 7 дней.
3. Препарат «Силлит 400 КС» по параметрам острой токсичности *per os* соответствует 4 классу опасности; при нанесении на кожу – 3 классу опасности, по ингаляционной токсичности – 2 классу опасности; препарат обладает умеренным раздражающим действием на кожу (2 класс опасности) и сильным – на слизистые оболочки глаз (1 класс опасности); сенсибилизирующим действием не обладает (4 класс). Интегральный класс опасности – 2 (лимитирующий критерий – ингаляционная токсичность), опасен при попадании на слизистые оболочки глаз.

4. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues/ EVALUATION 2000 / Part II –Toxicology. World Health Organization. Geneva, 2001. – P. 111–132.

5. EFSA – Conclusion on Peer Review: Conclusion on peer review on pesticides risk assessment on the active substance DODINE. EFSA Journal. – 2010. –V. 8 (6). – P. 1631–1685

6. Матеріали по обоснованию гигиенических нормативов и регламентов безопасного применения фунгицида «Силлит 400 КС» (д. в. додин, 400 г/л) производства фирмы «Агрифар С. А.», Бельгия (заявитель – фирма «Агрифар С. А.», Бельгия) в агропромышленном секторе на яблонях. Обоснование допустимой суточной дозы

додина. Отчет о НИР ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины». – Киев, 2013. – С. 1–48.

7. Материалы по обоснованию гигиенических нормативов и регламентов безопасного применения фунгицида «Силлит 400 КС» (д. в. додин, 400 г/л) производства фирмы «Агрифар С. А.», Бельгия (заявитель – фирма «Агрифар С. А.», Бельгия) в агропромышленном секторе на яблонях. Отчет о НИР ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины». – Киев, 2013. – С. 1–60.

8. Санитарно-гигиенические исследования по обоснованию предельно-допустимой концентрации ДОДИНА (д. в. препарата «Силлит 400 КС», производства фирмы «Агрифар С. А.», Бельгия) в воде водоёмов хозяйственно-бытового назначения (Отчет о НИР Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца). – Киев, 2013. – С. 1–24.

References

1. Melnik, N. N. 1968, Chemistry of pesticides. Moscow: Chemistry, pp. 261–262 (in Russian).
2. Ovchinnikov, Yu. 1987, Bioorganic Chemistry. Moscow: Education, pp. 760–773 (in Russian).
3. Acceptable doses, concentrations, quantity and levels of pesticides in agricultural raw material, food, air of the working zone, atmospheric air, water of reservoir, soil. Sanitary standards N8.8.12.3.4.-000-2001, Resolution No30 of 14.11.2012. (in Ukrainian).
4. Pesticide residues in food.2001, Joint FAO / WHO Meeting on Pesticides Residues, EVALUATION 2000, Part II-Toxicology. World Health Organization.Geneva, pp.111–132.
5. EFSA – Conclusion on Peer Review: Conclusion on peer review on pesticides risk assessment on the active substance DODINE. 2010 EFSA Journal, V. 8, no. 6, pp. 1631–1685.
6. Materials on substantiation of hygienic standards and regulations on safe use of the fungicide «Sillit 400 SC» (a.i. dodin, 400 g/ l), produced by the company «Agrifar S.A.» (Belgium), for agricultural sector on apple trees. Substantiation of the acceptable daily intake for Dodin. Research report of the SI «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine», Kiev, 2013, pp. 1–48 (in Russian).
7. Materials for substantiation of hygienic standards and regulations on the safe use of the fungicide «Sillit 400

9. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. – Киев, 1988. – С. 36–39.

10. WHO Codex Alimentarius. – WHO, 2013.

11. Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and the Council of the 23 February 2005 on maximum residues levels of pesticides in or food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC. OJ L 70, 16.3. – 2005. – P. 1–16.

12. EFSA: MRL team www.efsa.europa.eu/en/mris/mriteam.htm

13. Reasoned opinion on modification of the existing MRLs for dodine various fruit crops. EFSA Journal. – 2013. – V. 11 (1). – P. 3077.

14. Временные методические указания по применению расчетного метода обоснования ориентировочных допустимых концентраций (ОДК) пестицидов в почве (№ 2283-81 от 14.01.81 г.).

SC» (a.i. dodin, 400 g/l) produced by the company «Agrifar C.A.» (Belgium) in agrobusiness on apple trees. Research report of the SI «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine», 2013, Kiev, pp. 1–60 (in Russian).

8. Sanitary and hygienic studies on substantiation of the maximum allowable concentration for Dodin (a.i. «Sillit 400 SC», manufactured by the company «Agrifar S. A.», Belgium) for water reservoirs of the household use. Research report of the National Medical University named after A.A. Bogomoletz), 2013, Kiev, p.1–24 (in Russian).

9. Methodological guidelines on hygienic evaluation of new pesticides. 1988, Kiev, pp. 36–39 (in Russian).

10. WHO Codex Alimentarius, 2013.

11. Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and the Council of the 23 February 2005 on maximum residues levels of pesticides in food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC. OJ L 70 , 16.3.2005, pp. 1–16.

12. EFSA: MRL team www.efsa.europa.eu/en/mris/mriteam.htm

13. Reasoned opinion on modification of the existing MRLs for dodine various fruit crops. EFSA, Journal, 2013, V. 11, no. 1, pp. 3077.

14. Temporary methodological guidance on the use of the calculated method for substantiation of approximate safe levels of pesticides in soil (№ 2283–81 of 14.01.81).

Кирсенко В. В., Яструб Т. А., Коваленко В. Ф., Демченко В. Ф., Александрова Л. Г.

ОБҐРУНТУВАННЯ РЕГЛАМЕНТІВ БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФУНґИЦИДУ «СІЛЛІТ 400 КС» (Д. Р. ДОДИН, 400 Г/Л) НА ЯБЛУНЯХ

ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

Вступ. Обґрунтування допустимої добової дози (ДДД), розробка гігієнічних нормативів і регламентів є обов'язковою умовою державної реєстрації нових пестицидів в Україні. Найвідповідальнішим етапом у цьому процесі є обґрунтування ДДД, у якому використовується вся сукупність токсикологічних даних по діючій речовині пестициду, включаючи дані з гострої, підгострої, субхронічної і хронічної токсичності, всмоктування, розподілу, елімінації і метаболізму пестициду, його віддаленим наслідкам дії, генотоксичності. Затверджене значення ДДД, разом з іншими гігієнічними нормативами (гранично допустимими концентраціями пестициду в об'єктах

навколишнього та виробничого середовища, максимально допустимими рівнями у продуктах харчування) і регламентами, створює інформаційний супровід, що дає чітке уявлення про ступінь безпеки пестициду при його застосуванні, і, зрештою, можливості його державної реєстрації та використання як засобу захисту рослин.

Мета дослідження. Обґрунтування ДДД і гігієнічних нормативів додину – діючої речовини фунгіциду «Сілліт 400 КС» за результатами досліджень, проведених в ході державних випробувань препарату в Україні.

Методи дослідження. Матеріали досьє з токсикологічних властивостей додину, результати досліджень з обґрунтування гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування препарату «Сілліт 400 КС» виконані в ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» і Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця з використанням методичних рекомендацій з гігієнічної оцінки нових пестицидів.

Результати. Обґрунтована величина ДДД додину для людини на рівні 0,1 мг/кг/день на підставі максимально недіючої дози NOEL = 10 мг/кг, встановленої за результатами хронічного експерименту на собаках та коефіцієнта безпеки 100. Для здійснення санітарного контролю за застосуванням препарату в умовах сільськогосподарського виробництва необхідно керуватися наступними гігієнічними нормативами і регламентами: ДДД – 0,1 мг/кг; ГДК у воді водойм – 0,003 мг/дм³ (заг.-сан.); ОБРВ в повітрі робочої зони – 0,4 мг/м³, ОБРВ в атмосферному повітрі – 0,01 мг/м³; ОДК у ґрунті – 1,0 мг/кг; МДР в яблуках – 0,9 мг/кг; строки виходу робітників по догляду за рослинами для проведення ручних робіт – 7 днів, механізованих робіт – 3 дні; строки очікування до збору врожаю яблук – 60 днів.

Висновки. Препарат «Сілліт 400 КС» (д. р. додин, 400 г /л) – системний фунгіцид профілактичної та лікувальної дії фірми «Агріфар С. А.» (Бельгія) для захисту яблунь від комплексу грибкових хвороб, рекомендований до постійної реєстрації в Україні з нормою витрати 1,7–2,25 л/га, двократно. Клас небезпеки препарату – 2 (небезпечний при попаданні на слизові оболонки очей).

Ключові слова: обґрунтування, ДДД, безпека, фунгіцид, яблуні, обприскування, ГДК

Kirsenko V. V., Yastrub T. A., Kovalenko V. F., Demchenko V. F., Aleksandrova L. G.

SUBSTANTIATION OF REGULATIONS ON SAFE USE OF FUNGICIDE "SILLIT 400 SC" (A.I. DODIN, 400 G/L) ON APPLE TREES

SI «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine», Kyiv

Background. A substantiation of an acceptable daily intake (ADI), development of hygienic norms and regulations is an obligatory condition for the state registration of new pesticides in Ukraine. The most significant stage in this procedure is substantiation of ADI, where a combination of toxicological data by an acting ingredient of a pesticide is used, covering the data on acute, subacute, sibchronic and chronic toxicity, absorption, distribution, elimination and metabolism of a pesticide, its delayed effects and genotoxicity. The established significance of ADI, in combination with other hygienic standards (threshold limit values for a pesticide in compartments of the environment and work conditions, maximum acceptable levels in food products) and regulations, create an information support, showing a distinct representation on the degree of safe use of a pesticide, and, in the final, the possibility of its state registration and application as means of plant protection.

Purpose. To ground the ADI and hygienic standards for Dodin- (an active ingredient of the fungicide «Sillit 400 SC») by the results of studies, conducted in state trials in Ukraine.

Methods. Analysis of materials on Dodin toxicological dossiers submitted by the International Programme on Chemical Safety and the European food safety agency, the results of research carried out at the State Institution «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine» and National Medical University by A.A. Bogomolets on substantiation of hygienic standards and regulations on safe use of the formulation «Sillit 400 SC» with guidelines for hygienic evaluation of new pesticides.

Results. The acceptable daily intake of Dodin – 0,1 mg/kg/day has been grounded, based on no observed effect levels (NOEL) = 10 mg/kg, established by the results of chronic experiments on dogs and a safety coefficient = 100. For the implementation of the sanitary control on application of «Sillit 400 SC» in conditions of agricultural production it is necessary to keep to the following hygienic standards and regulations: ADI – 0,1 mg/kg/day; OEL for the air of the working zone – 0,4 mg/m³; OEL for the atmospheric air – 0,01 mg/m³; MAC for water reservoirs – 0,003 mg/dm³ (general sanitary regulations); AAC for the soil – 1,0 mg/kg; MRL for apples – 0,9 mg/kg (limit for quantification by HPLC – 0,4 mg/kg); for apple juice it is not permitted (the limit of quantification by HPLC – 0,025 mg/kg). The re-entry time for gathering apples – 60 days, for workers for mechanized operations in the apple orchards - 3 days, for manual work – 7 days.

Conclusions: "Sillit 400 SC" (a.i. dodin, 400 g/l) – a systemic fungicide of preventive and therapeutic action by "Agrifar S.A." (Belgium), used to protect apple trees from a combination of fungal diseases. It is recommended for permanent registration in Ukraine at the rate of 1,7–2,25 l/ha and the maximum number of treatments – 2. The Class of hazard – 2 (limiting criterion – inhalation toxicity); it is dangerous for contacts with eye mucous membranes.

Key words: substantiation, ADI, safety, fungicide, apple trees, spraying, MRL

Поступила: 24.02.2014 г.

Контактное лицо: Кирсенко В. В., ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», ул. Саксаганского, д. 75, г. Киев, 01033. Тел.: +38 044 284 34 27.