

УДК (615.9:631.811.98):613.6.027.001.5

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА РЕГУЛЯТОРІВ РОСТУ РОСЛИН НА ОСНОВІ ГІБЕРЕЛІНІВ

Яструб Т. О.**Державна установа «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», м. Київ**

Вступ. Гібереліни – природні фітогормони, що проявляють властивості регуляторів росту та індукторів природних захисних механізмів рослинної клітини і використовуються в технологіях вирощування сільськогосподарських культур.

Мета дослідження – токсиколого-гігієнічна оцінка препаратів на основі гіберелінів – регуляторів росту рослин «Зав'язь» (натрієві солі гіберелінів А₃, А₄, А₇ – 5,5 г/кг) та «Новагіб» (гібереліни GA_{4/7} – 10 г/л) з позицій безпечності для здоров'я людини та навколишнього природного середовища.

Матеріали та методи дослідження. Експертно-аналітичні дослідження технічних документів на препарати, даних літератури з токсикологічних властивостей гіберелінів, їхньої поведінки в об'єктах довкілля, моделі оцінювання ризику для прогнозування та кількісної оцінки інгаляційної та нашкірної експозиції гіберелінами.

Результати. Згідно з «Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності» (ДСанПіН 8.8.1.002-98), гібереліни GA₃ та GA_{4/7} за параметрами гострої пероральної, дермальної токсичності відносяться до 4 класу небезпечності, гострої інгаляційної токсичності – до 2-3 класу, не подразнюють шкіру, є помірними подразниками слизових оболонок очей з відсутністю алергенного потенціалу. Встановлено, що в режимі субхронічних та хронічних впливів гібереліни проявляють загальнотоксичну дію на організм з переважним впливом на функцію нирок. Гібереліни малостійкі у ґрунті та помірно стійкі у воді, швидко розкладаються на повітрі, безпечні для бджіл та корисної ентомофауни, ґрунтових мікроорганізмів, птахів. Не токсичні для водних організмів, не накопичуються у рослинах та навколишньому середовищі. За результатами токсиколого-гігієнічної оцінки препаратів «Зав'язь» та «Новагіб» та оцінювання ризику зроблено висновок про достатній ступінь безпеки для здоров'я людини та навколишнього середовища при дотриманні рекомендацій із застосування.

Висновки. На основі високої селективності відносно рослин, низької токсичності та в зв'язку з природним походженням і малими нормами витрат гіберелінів (максимально 5 г д.р./га) обґрунтовано недоцільність контролю об'єктів навколишнього середовища в разі застосування препаратів на їхній основі.

Ключові слова: гібереліни, регулятори росту рослин, токсичність, гігієнічна оцінка, прогнозування ризику

Вступ

Сучасні технології вирощування сільськогосподарських культур мають суттєву потребу в застосуванні біогенних поліфункціональних фізіологічно активних речовин нового покоління, що мають властивості регуляторів росту та індукторів природних захисних механізмів рослинної клітини [1].

До регуляторів росту рослин (РРР) біологічного походження належать препарати на основі гіберелінів – фітогормонів, які синтезуються в активних клітинах меристеми рослин (верхівки пагонів, кінчики кореня, молоді листя, насіння) або є продуктами метаболізму грибів та інших мікроорганізмів, і за дуже низьких концентрацій (10^{-5} – 10^{-11} М) запускають фізіологічні програми росту та розвитку рослин. Висока біологічна ефективність препаратів на їхній основі, що доведена результатами багаторічних досліджень, сприяла широкому впровадженню їх у технології вирощування сільськогосподарських культур [2].

Гібереліни здатні виводити рослини зі стану спокою, сприяють проростанню насіння, у ході якого контролюють ріст зародка, розм'якшення ендосперму і мобілізацію запасних поживних речовин для його живлення. Ця властивість набула практичного застосування в пивоварній промисловості для пришвидшення проростання ячменю й отримання солоду.

Як регулятори росту вони стимулюють поділ та видовження рослинних клітин, сприяють розростанню зав'язі після опилення та подальшому збільшенню розмірів плоду. При більш високих нормах витрати гібереліни діють як десиканти, проте цей спектр їхньої дії не отримав практичного застосування.

Гібереліни було відкрито групою японських вчених Е. Kurosawa, Т. Yabuta, Y. Sumiki та ін., які з'ясували, що причиною хвороби рису «бакане» був гриб *Gibberella fujikuroi*, екстракт якого містив активну речовину гіберелін. Під час дослідження культурального середовища, на якому зростав гриб *Gibberella fujikuroi*, виявлено суміш активних сполук, з яких

англійський біохімік Б. Кросс виділив найактивнішу – гіберелову кислоту (GA_3). Із рослин гіберелін уперше (1956 р.) виділений з насіння квасолі. Сьогодні відомо понад 100 різних гіберелінів, однак далеко не всі з них мають фізіологічну активність [3].

Мета дослідження – токсиколого-гігієнічна оцінка препаратів на основі гіберелінів: РРР «Зав'язь» (д.р. натрієві солі гіберелінів A_3 , A_4 , A_7 – 5,5 г/кг) та «Новагіб» (д.р. гібереліни ($GA_{4/7}$) – 10 г/л) з позицій безпечності для здоров'я людини та навколишнього природного середовища.

Матеріали та методи дослідження

РРР «Зав'язь» представляє собою кристалічний порошок та є механічною сумішшю стимулятора «Гиббор-М» та стабілізатора – комплексного добрива для теплиць та відкритого ґрунту «Растворин марки А» у співвідношенні 1,5:98,5. Препарат виготовляється за технічними умовами ТУ 2387-008-32997408-03 «ЗАВ'ЯЗЬ®», виробник – ТОВ «ОРТОН» (РФ). Діючим чинником препарату є гіберелова кислота (гіберелін A_3 , GA_3) та суміш ізомерів $GA_4 + GA_7$ у вигляді натрієвих солей із співвідношенням $GA_3:GA_4:GA_7 = 20:1:1,5$. Препарат призначений для застосування в сільському та особистих підсобних господарствах при вирощуванні томатів і огірків відкритого та захищеного ґрунту.

РРР «Новагіб» (препаративна форма – розчинний концентрат) виробництва «Файн Агрокемікалс ЛТД» (Великобританія) дозволений до використання в країні-виробнику та країнах ЄС (Бельгія, Угорщина, Польща, Словенія, Франція, Греція,

Італія, Іспанія). Діючим чинником препарату є суміш гіберелінів $GA_4 (> 90 \%) + GA_7 (< 10 \%)$ у загальній кількості 10 г/л. До складу препарату входить монопропіленгліколь (CAS No. 57-55-6). Препарат призначений для застосування в садівництві на яблунях з метою стимулювання плодоутворення, прискорення росту та дозрівання плодів, запобігання зміни кольору до червонувато-коричневого, удосконалення плодів.

Токсикологічну оцінку гіберелової кислоти (гіберелін A_3 , GA_3), суміші ізомерів гіберелової кислоти ($GA_4 + GA_7$), натрієвих солей гіберелінів GA_3 , GA_4 , GA_7 проводили на підставі експертно-аналітичного дослідження матеріалів, наданих фірмами-виробниками, та даних літератури [4–6] відповідно до гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.2.002-98) [7].

Прогнозування та кількісну оцінку рівнів інгаляційної та дермальної експозиції гіберелінами здійснювали на прикладі препарату «Новагіб», що має в своєму складі більшу кількість діючої речовини при практично однакових нормах витрати. Рівні експозицій на етапах змішування/заправки (приготування робочих розчинів) та обприскування рослин вираховували з використання прогностичної експозиційної моделі UK POEM (UK Predictive Operator Exposure Model) [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Фізико-хімічну характеристику препаратів «Зав'язь», «Новагіб» та їхніх діючих речовин наведено в таблицях 1, 2 [5, 6, 9].

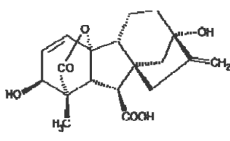
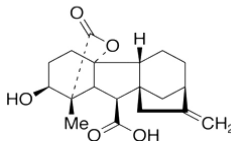
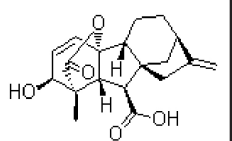
Таблиця 1

Фізико-хімічна характеристика препаратів

Показник	Препарат «Зав'язь»	Препарат «Новагіб»
Зовнішній вигляд	Полідисперсний кристалічний порошок світло-сірого кольору з жовтуватим відтінком без запаху	Чиста рідина без кольору з спиртовим запахом
Водневий показник (рН)	3,5–5,0 (0,2 % водний розчин)	4,3 (1,0 % розчин)
Питома вага, г/см ³	0,772	1,040
Дисперсність	Розміром частинок від 0,1 до 0,5 мм – 80 %; до 1 мм – 20 %	-
Тиск пари, Па	-	10,7 (при 20 °С)
Злежуваність, МПа	≤ 0,001 (при 20 °С та вологості повітря 60 %)	-
Розчинність у воді	Розчинний	Розчинний
Коефіцієнт розподілу в системі н-октанол/вода	-	$\log P_{ow} = -0,92$
Кінематична в'язкість, мм ² /с	-	57,8
Температура займання, °С	-	86 (у закритому тиглі)

Таблиця 2

Фізико-хімічна характеристика діючих речовин

Показник	Гібереліни		
	GA ₃	GA ₄	GA ₇
Хімічний клас сполук	дитерпени		
CAS №	77-06-5	468-44-0	510-75-8
Емпірична формула	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	C ₁₉ H ₂₄ O ₅	C ₁₉ H ₂₂ O ₅
Структурна формула			
Відносна молекулярна маса	346,4	332,4	330,4
Мінімальна чистота технічного продукту, г/кг	850	924	
Температура плавлення, °С	233–235 (з розкладом)	205	
Температура розкладу, °С	> 215	> 215	
Тиск пари, Па	1 · 10 ⁻⁵ (при 25 °С)	7,68 · 10 ⁻⁶ (при 25 °С)	
Константа Генрі, Па·м ³ /моль	7,5 · 10 ⁻⁷ (при 25 °С)	2 · 10 ⁻⁵ Па (при 25 °С)	
Розчинність у воді	При 20 °С (чистота технічного продукту 99 %): у чистій воді 4,28 г/л; буферний розчин: рН 4–11,7 г/л; рН 7 > 250 г/л	При 20 °С (чистота технічного продукту 99 %): у чистій воді (127,0 ± 1,6) мг/л; буферний розчин: рН 4 – (141,0 ± 4,2) мг/л; рН 7 – (40,0 ± 1,7) г/л; рН 9 – >250 г/л	
Розчинність в органічних розчинниках	При 20 °С (чистота технічного продукту 98 %), г/л: н-гексан, толуол – < 0,01; ксилол – 0,078; дихлорметан – 0,032; метанол – 273; ацетон – 30,8; етилацетат – 3,1	При 20 °С (чистота технічного продукту 92,5 %), мг/л: н-гексан – < 0,5; ксилол – 78,9; 1,2-дихлоретан – (3380 ± 220); метанол, ацетон – > 250 г/л; етилацетат – 0,056	
Коефіцієнт розподілу в системі н-октанол/вода	log P _{ow} = 0,72 (рН 2,2 буфер при 22 °С)	log P _{ow} = 0,146 (рН 7 при 20 °С)	
Константа дисоціації	pKa = 4,1 при 23 °С (чистота технічного продукту 98 %)	pKa = 4,3 при 23 °С (чистота технічного продукту 99 %)	
Стійкість (ДТ ₅₀) у:			
- ґрунті (дні)	1,46–2,96 (аеробні умови)	3,7	3,3
- воді (дні)	2,3–4,4	15,0	
- повітрі (год)	0,98	1,67	0,99

Токсикологічна оцінка. Аналіз даних літератури та матеріалів досьє фірм-виробників препаратів дозволив узагальнити параметри первинної токсикологічної оцінки гіберелінів та препаратів на їхній основі (табл. 3).

З наведених у таблиці 3 даних встановлено, що згідно з ДСанПіН 8.8.1.2.002-98 [7] препарат «Зав'язь» за середньосмертельною концентрацією в разі інгаляційного надходження до організму відноситься до 2 класу небезпечності, за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності – до

4 класу небезпечності, чинить помірну подразнюючу дію на шкіру та слизові оболонки очей (2 клас), не проявляє сенсibilізуючих властивостей (4 клас).

Препарат «Новагіб» за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності відноситься до 4 класу небезпечності, інгаляційної токсичності – до 3 класу небезпечності, не подразнює шкіру (4 клас), проявляє слабку подразнюючу дію на слизові оболонки очей (3 клас), сенсibilізуюча дія відсутня (4 клас).

Гібереліни GA₃ та GA_{4/7} за параметрами гострої пероральної, дермальної токсичності відносяться

Таблиця 3

Первинна токсикологічна оцінка препаратів та діючих речовин

Назва препарату (діючої речовини)	Показники токсикометрії			Подразнююча дія на		Сенсибілізуюча дія	Примітка
	LD ₅₀ <i>per os</i> , мг/кг	LD ₅₀ на шкірно, мг/кг	ЛК ₅₀ , мг/м ³	шкіру	слизові оболонки очей		
Зав'язь	4246 (щури); 4555 (миші)	> 2500 (щури)	> 1602 (щури, макс. досяжна концентр.)	Помірна	Помірна	Відсутня	Дані фірми
Новагіб	> 5000 (щури)	> 4000 (щури)	> 5100 (щури, 4 год, «тільки ніс»)	Відсутня	Слабка	Відсутня	Дані фірми
(GA ₃)	> 5000 (7,5% ТС)	> 2000 (кролі)	> 5900 (щури, 4 год, «тільки ніс»)	Слабка	Помірна	Відсутня	[4]
(GA _{4/7})	> 5000 (щури)	> 2000 (щури)	> 2890 (щури, макс. досяжна концентр.)	Відсутня	Помірна	Відсутня	Дані фірми, [5, 6]
(Нагрієві солі GA ₃ , GA ₄ , GA ₇)	8000 (щури); 6000 (миші)	> 5000 (щури)	–	–	–	–	Дані фірми

до 4 класу небезпечності, гострої інгаляційної токсичності – до 2–3 класу, шкіру не подразнюють (4 клас), є помірними подразниками слизових оболонок очей (2 клас), з відсутністю алергенного потенціалу (4 клас).

Складові компоненти препарату «Зав'язь»: стимулятор «Гиббор-М» відноситься до малонебезпечних речовин (4 клас небезпечності), стабілізатор «Растворин марки А» – до помірно небезпечних речовин (3 клас небезпечності).

Монопропіленгліколь (CAS No. 57-55-6), що входить до складу препарату «Новагіб» як розчинник, при вдиханні та випадковому надходженні всередину вважається нетоксичною речовиною. Проте високі концентрації в разі тривалого вдихання спричинюють зниження рівня гемоглобіну в крові. За параметрами токсикометрії при інгаляційному шляху надходження до організму пропіленгліколь відноситься до помірно небезпечних речовин (3 клас небезпечності). Гранично допустима концентрація (ГДК) монопропіленгліколю в повітрі робочої зони – 7 мг/м³ (п+а) [10].

Токсикологічну оцінку гіберелінів в режимі коротко- та довгострокових експериментів на лабораторних тваринах (миші, щури, собаки), у тому числі віддалених наслідків дії, наведено в таблиці 4.

У режимі субхронічних та хронічних впливів на організм лабораторних тварин гібереліни проявляють загальнотоксичну дію з переважним впливом на функцію нирок.

При вивченні мутагенної активності в цитогенетичному тесті *in vitro* на культурі лімфоцитів периферичної крові людини виявлена кластогенна актив-

ність GA_{4/7}. Проте в інших тестах *in vivo* та *in vitro* гібереліни не проявляли мутагенної/кластогенної активності. Враховуючи незначну гостру токсичність на різних видах тварин, високі значення недіючих рівнів NOEL у режимі субхронічного впливу, відсутність мутагенної активності в дослідженнях, викладених у обзорі ЕРА [4], незначний токсичний вплив на розвиток, можна зробити висновок про відсутність у GA_{4/7} кластогенного потенціалу.

Гібереліни є природними фітогормонами, вони присутні в усіх рослинах та раціоні рослиноїдних макро- та мікроорганізмів, їхній метаболізм проходить природним шляхом. Токсико-кінетичні дослідження, проведені на щурах з використанням радіоактивної речовини, показали, що близько 98 % радіоактивності виводилося протягом 48 год з сечею (40 % у самок, 18 % у самців), калом та жовчю. Гібереліни GA_{4/7} є основним компонентом, який виявлявся в продуктах виведення. Метаболізм у тварин проходить шляхом гідроксилювання та кон'югації основної речовини з глюкуроною кислотою та гідроксилами.

Поведінка в навколишньому середовищі та токсичність для нецільових об'єктів. Фізико-хімічні властивості, зокрема, коефіцієнт сорбції (розподілу), нормований на вміст органічного вуглецю у ґрунті (K_{oc} = 0,5747 см³/г), вказує на високу рухливість гіберелінів GA_{4/7} у ґрунті. Випаровування з поверхні ґрунту незначне (тиск пари 7,68 · 10⁻⁶ Па при 25 °С; константа Генрі 2 · 10⁻⁵ Па · м³/моль).

Гібереліни малостійкі у ґрунті: в аеробних умовах DT₅₀ гібереліну GA₄ в 4 типах ґрунтів становить 2,2–8,0 дня (середнє геометричне 3,7 дня); DT₅₀

Таблиця 4

Результати токсикологічних досліджень гіберелінів

Вид дослідження	Речовина; вид тварин; дози	Ефекти дії	Результат
Субхронічна токсичність	GA ₃ (88,5 %); щури; 0; 1000; 10000; 50000 ppm	↑ рівня азоту сечовини в крові, ↑ відносної маси печінки	NOEL* – 10000 ppm (680 мг/кг)
	GA ₄ + GA ₇ ; щури; 0; 1000; 10000; 25000 ppm (67, 704, 2238 мг/кг – ♂; 85, 814, 2403 мг/кг – ♀)	♂ – ↓ Hb, гематокриту, білірубину, холестерину, ЛФ, ↑ відносної маси мозку, нирок та тестикул; ♀ – ↓ загального білка, альбуміну та кальцію, ↑ відносної маси мозку. Гістологічні зміни у нирках (тубулоінтерстиціальний нефрит, локальні дистрофічні зміни епітелію каналців)	NOEL – 10000 ppm (704/814 мг/кг - ♂/♀, відповідно)
Мутагенна активність	GA ₃ ; GA ₄ + GA ₇ ; тест Еймса на <i>Salmonella typhimurium</i> ; до 10000 мкг/чашку	Відсутність дії	Негативний
	GA ₄ + GA ₇ ; позаплановий синтез ДНК у гепатоцитах щурів; до 1260 мкг/мл	Відсутність дії	Негативний
	GA ₄ + GA ₇ ; цитогенетичний тест у культурі лімфоцитів периферійної крові людини (хромосомні аберації)	Концентрації 4500 мкг/мл з метаболічною активацією та 2500 мкг/мл без метаболічної активації скорочували мітотичний індекс тест-культур на 69 та 50 % відповідно порівняно з контролем	Слабка мутагенна активність
	GA ₄ + GA ₇ ; мікроядерний тест на еритроцитах мишей	Відсутність дії	Негативний
Хронічна токсичність та онкогенність	Розчини натрієвих солей гіберелінів; миші ліній CC57B/M та DD/H; щоденно з питною водою в дозах 500 мг/кг та 20 мг/кг	При дозі 20 мг/кг у мишей лінії CC57B/M – ↓ частоти виникнення пухлин печінки у самок та пухлин різних локалізацій у самців. У мишей лінії DD/He відмінностей з контролем не спостерігалось	Не виявлено
Ембріо-токсична та тератогенна дія	GA ₃ ; щури; 0, 100 та 1000 мг/кг	Відсутність дії	NOEL для плода та материнського організму – 1000 мг/кг
	GA ₄ + GA ₇ ; кролі; 0, 100, 300 та 1000 мг/кг	При вищій дозі – ↑ смертності, абортів, клінічних симптомів та патоморфологічних змін	NOEL для плода та материнського організму – 300 мг/кг
Репродуктивна токсичність	GA ₄ + GA ₇ ; щури; 300, 600, 1000 мг/кг	При вищій дозі – ↓ маси тіла, приросту маси, вживання корму, токсичний вплив на нирки (нефропатії, фіброплазія, інтерстиціальна базофілія). У потомства – ↓ маси тіла та селезінки	NOEL за системною дією – 300 мг/кг (♀). NOEL за репродуктивною токсичністю – 1000 мг/кг. NOEL для потомства – 600 мг/кг

Примітка. *NOEL – no-observed-effect level – максимальний неефективний рівень, який не викликає ніякого ефекту на дію.

гібереліну GA₇ = 1,3–7,0 дня (середнє геометричне 3,3 дня). Помірно стійкі у воді: DT₅₀ гіберелінів GA_{4/7} – 15,0 дня. У стерильній воді обидва компоненти стійкі до гідролізу та фотолізу за будь-яких температур та рН. Легко підпадають біологічному розкладанню (з використанням осаду стічних вод 76 % мінералізації відбувалося за 28 днів).

Гібереліни GA_{4/7} швидко розкладаються на повітрі: DT₅₀ для GA₄ – 1,67 год; DT₅₀ для GA₇ – 0,99 год.

Гібереліни безпечні для малих комахоїдних птахів, що мешкають у фруктових садах: добова доза при одноразовому введенні з кормом становить 0,56 мг д.р./кг м.т.; добова доза при хронічному надходженні з кормом становить 0,12 мг д.р./кг м.т.

Ці речовини практично не токсичні для водних організмів (риб та безхребетних), водоростей та бджіл: ЛД₅₀ *per os* для райдужної форелі > 100 мг д.р./л (експозиція 96 год); ЛК₅₀ для дафнії > 100 мг д.р./л (експозиція 48 год); EbC₅₀ для мікрородостей > 100 мг д.р./л; EbC₅₀ для ряски > 0,96 мг д.р./л; ЛД₅₀ (контактно) для медоносних бджіл > 100 мкг/бджолу. Коефіцієнт розподілу в системі п-октанол/вода ($\log P_{ow} = 0,146$ (рН 7, 20 °С) вказує на малу імовірність гіберелінів до біокумуляції.

За даними EFSA [5, 6], для гіберелової кислоти GA₃ величина ADI (acceptable daily intake) = 0,68 мг/кг, обґрунтована з значення NOEL для щурів – 680 мг/кг у дослідженнях субхронічної токсичності та коефіцієнта запасу 1000; для гіберелінів GA_{4/7} величина ADI = 0,3 мг/кг, обґрунтована з значення NOEL для щурів – 300 мг/кг у дослідженнях з репродуктивної токсичності та коефіцієнта запасу 1000.

Проте, як вважають експерти ЕРА [4], в обґрунтуванні допустимої добової дози (ДДД) гіберелінів немає необхідності, оскільки при існуючих регламентах застосування препаратів на основі гіберелінів ризику перевищення залишкових кількостей гіберелінів у харчових продуктах вище рівня 1 ppm не очікується.

У розрахунку та обґрунтуванні максимально допустимих рівнів (МДР) гіберелінів GA_{4/7} у яблуках та грушах немає необхідності, оскільки теоретичне значення максимального добового надходження буде становити 0,2 % від допустимої дози при межі кількісного визначення 0,05 мг/кг.

Для розрахунку допустимого рівня впливу на оператора (AOEL) використані результати дослідження репродуктивної токсичності на щурах та тератогенної активності на кролях (NOEL = 300 мг/кг), фактор пероральної абсорбції 0,18 та коефіцієнта запасу 300. Величина AOEL = 0,18 мг/кг.

Гігієнічна оцінка застосування препаратів «Зав'язь», «Новагіб». Враховуючи максимальну норму витрати препарату «Зав'язь» – 0,6 кг/га та кратність обробки (триразово), кількість діючої речовини, витраченої за вегетаційний сезон, буде становити 3,3 г/га/рік, що значно нижче максимально можливої (за рекомендаціями ЕРА) – 625 г д.р./га/рік, яка не виявляє ніяких відомих ризиків для здоров'я людини та навколишнього природного середовища.

З токсикологічної точки зору препарат «Зав'язь» не представляє небезпеки, що дозволяє зробити висновок про достатній ступінь безпеки для

здоров'я працюючих робочих операції по застосуванню препарату за призначенням. У повітрі робочої зони контроль за безпечним застосуванням препарату «Зав'язь» необхідно здійснювати з дотриманням ГДК пилу рослинного та тваринного походження з домішкою діоксиду кремнію менше ніж 2 % – 6 мг/м³. Метод визначення: «Методические указания. Гравиметрическое измерение пылевых аэрозолей преимущественно фиброгенного действия» (МВ № 4436-87).

Аналогічний висновок можна зробити й для препарату «Новагіб»: на основі високої селективності відносно рослин, низької токсичності для тварин та в зв'язку з його природним походженням і малими нормами витрат (максимально 5 г д.р./га) є обґрунтованим недоцільність контролю об'єктів довкілля (атмосферне повітря, вода, ґрунт). У повітрі робочої зони контроль за безпечним застосуванням препарату здійснювати з дотриманням ГДК монопропіленгліколю – 7 мг/м³ (п+а); метод контролю «Методические указания по газохроматографическому измерению концентраций окиси пропилена и пропиленгликоля в воздухе рабочей зоны» (№ 5847-91).

Для прогнозування та кількісної оцінки рівнів інгаляційної та дермальної експозиції, яких може зазнати оператор при роботах з РРР «Новагіб» на етапах змішування/заправки (приготування робочих розчинів) та обприскування рослин, була використана прогностична експозиційна модель РОЕМ [8].

В алгоритмі розрахунків експозиції при застосуванні РРР «Новагіб» були враховані наступні положення: етап виробничого процесу: змішування/заправка та обприскування; метод обробки та вид обприскувача (вентиляторний (ВО); тип формуляції (рідка препаративна форма – розчинний концентрат); ємність контейнера та ширина виливного отвору; норма витрати препарату та робочої рідини; концентрація діючої речовини (д.р.) у препараті; наявність засобів індивідуального захисту (ЗІЗ); відсоток абсорбції д.р. через шкіру.

За алгоритмом РОЕМ поглинена доза пестициду при надходженні до організму інгаляційним шляхом приймається як 100 % від максимальної експозиційної дози.

Експериментальні дані з дослідження проникнення гіберелінів крізь шкіру відсутні. Проте, враховуючи фізико-хімічні властивості речовини, а саме велику молекулярну масу (GA₄ – 332,4; GA₇ – 330,40) та низьке значення коефіцієнта розподілу в системі

Таблиця 5

Кількісна оцінка експозиції регулятора росту рослин «Новагіб»

Показник	Значення		
На етапі змішування/заправки <i>Дермальна експозиція</i>			
Розмір контейнера, л	5		
Рівні забруднення шкіри рук, мл/операцію	0,2		
Уміст діючої речовини у препараті, мг/мл	0,01		
Норма витрати препарату, л/га	0,5		
Норма площі обробки, га	15		
Кількість операцій у 1 день	2		
Рівні забруднення шкіри рук, мл/день	$0,2 \times 2 = 0,4$		
Використання засобів індивідуального захисту	Рукавички		
Абсорбція, %	10		
Дермальна експозиція препарату (д. р.), мл (мг)/день	0,04 (0,0004)		
Абсорбція, %	25		
Абсорбована через шкіру доза	0,0001		
<i>Інгаляційна експозиція</i>			
Інгаляційна експозиція	Не вираховується		
Використання засобів індивідуального захисту			
Абсорбція			
Абсорбована інгаляційна доза			
На етапі обприскування <i>Дермальна експозиція</i>			
Норма витрати робочої рідини, л/га	500		
Рівні забруднення, мл/год	400		
Розподіл забруднення за локалізацією, %	$D_{руки}$	$D_{тулуб}$	$D_{ноги}$
	65	10	25
Використання засобів індивідуального захисту	рукавички	спецодяг	спецвзуття
Відсоток проникнення, %	10	5	15
Дермальна експозиція, мл/год	10	5,2	5
Загальна дермальна експозиція робочим розчином, мл/день	$(10 + 5,2 + 5) \cdot 6 = 121,2$		
Концентрація препарату у робочому розчині, мг/мл	0,00001		
Дермальна експозиція діючої речовини, мг/день	0,001212		
Абсорбція, %	75		
Абсорбована через шкіру доза, мг/день	0,000909		
<i>Інгаляційна експозиція</i>			
Інгаляційна експозиція робочим розчином, мл/год	0,05		
Інгаляційна експозиція діючої речовини, мг д. р./день	$0,05 \cdot 0,00001 \cdot 6 = 0,000003$		
Абсорбція, %	100		
Абсорбована інгаляційна доза, мг д. р./день	0,000003		
<i>Потенційна загальна (дермальна та інгаляційна) експозиція</i>			
Загальна абсорбована доза, мг/день	$0,0001 + 0,000909 + 0,000003 = 0,001012$		
Маса тіла оператора, кг	60		
Загальна абсорбована доза, мг/кг м.т./день	0,0000168		

п-октанол/вода ($\text{Log } P_{ow} = 0,146$), можна зробити висновок про низьку проникність $\text{GA}_{4/7}$ крізь шкіру.

Це підтверджується й розрахунками коефіцієнта проникнення ($K_p = 2,28 \cdot 10^{-6}$ см/год), вирахованому за моделлю лінійного зв'язку між швидкістю проникнення та фізико-хімічними константами речовини – молекулярною масою та коефіцієнтом розподілу в системі октанол-вода: $\text{Log } K_p = -0,0103 MW + 0,77 \text{lg } K_{o/w} - 2,33$ ($n = 107$, $r^2 = 0,86$, $s = 0,36$; $F = 317$)[11].

Максимально прогнозована кількість гіберелінів $\text{GA}_{4/7}$, яка може надійти в навколишнє середовище впродовж одного вегетаційного періоду, становить 20 г/га: (4 обробки \times 0,5 л/га \times 10 г/л препарату). Якщо зробити припущення, що на рослинах після обприскування залишається до 50 % від цієї кількості діючого чинника, то на 1 кг ґрунту глибиною 5 см припадає 0,13 мг гіберелінів $\text{GA}_{4/7}$ (густина ґрунту – 1,5 г/см³). Виходячи з ГДК пилу в повітрі робочої зони (6 мг/м³), максимально можлива концентрація гіберелінів $\text{GA}_{4/7}$, привнесених у повітря з пилом, буде становити $7 \cdot 10^{-8}$ мг/м³.

Нижче наведений алгоритм оцінювання інгаляційної та дермальної експозиції за *РОЕМ*, який був використаний у кількісній оцінці експозиції РРР «Новагіб» (табл. 5).

Як показали проведені розрахунки, загальна (інгаляційна та дермальна) експозиція гіберелінамі працюючих складає 0,0000168 мг/кг м.т./день.

З наведеної вище інформації з токсико-кінетичних досліджень можна зробити висновок про незначне поглинання $\text{GA}_{4/7}$ з шлунково-кишкового тракту (< 18 %).

Для розрахунку АОЕЛ використані результати дослідження репродуктивної токсичності на щурах та тератогенної активності на кролях ($\text{NOEL} =$

300 мг/кг), фактор пероральної абсорбції 0,18 та коефіцієнт запаса 300:

$$\text{AOEL} = 300 : 300 \times 0,18 = 0,18 \text{ мг/кг.}$$

Оцінювання умов праці проводили за показником ступеня впливу (Е), який розраховується як відношення загального експозиційного рівня до допустимого рівня впливу на працюючих:

$$E = \text{Загальна експозиція} : \text{AOEL} = 0,0000168 : 0,18 = 0,0000933$$

Як показали проведені розрахунки, ризик сумарного (інгаляційного та дермального) впливу гіберелінів не перевищує допустимого рівня ($E < 1$), що дозволяє оцінити умови праці при застосуванні препаратів на їхній основі як цілком задовільні, що не представляють небезпеки здоров'ю робітників при дотриманні загальноприйнятих правил безпеки та вимог ДСП 8.8.1.2.001-98 «Транспортування, зберігання і застосування пестицидів в народному господарстві».

Висновки

За результатами токсиколого-гігієнічної оцінки препаратів «Зав'язь» (д. р. натрієві солі гіберелінів A_3 , A_4 , A_7 – 5,5 г/кг) та «Новагіб» (д. р. гібереліни ($\text{GA}_{4/7}$) – 10 г/л) та оцінювання ризику зроблено висновок про достатній ступінь безпеки для здоров'я людини та природного навколишнього середовища при дотриманні рекомендацій з застосування. На основі високої селективності відносно рослин, низької токсичності та в зв'язку з природним походженням і малими нормами витрат гіберелінів (максимально 5 г д. р./га) є обґрунтованим недоцільність контролю за об'єктами навколишнього середовища в разі застосування препаратів на їхній основі.

4. US EPA, Gibberellic Acid: Reregistration Eligibility Decision (RED). List D, CASE 4110, EPA -738-R-96-005. – 1995. – 14 p.

5. European Food Safety Authority (EFSA) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance gibberellic acid (GA3). – 2012. – 10(1):2507, p. 45. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2507.pdf.

6. European Food Safety Authority (EFSA) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance gibberellins (GA4, GA7). – 2012. – 10(1):2502. – p. 50. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2502.pdf.

Література

1. Шевченко А. О. Регулятори росту в рослинництві – ефективний елемент сільськогосподарських технологій. Стан та перспективи / А. О. Шевченко, В. О. Тарасенко // Регулятори росту рослин у землеробстві / [ред. А. О. Шевченка]. – Київ : Видавниче підприємство «Ярмарок», 1998. – С. 8–14.

2. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (офіційне видання) / Міністерство екології та природних ресурсів, Департамент екологічної безпеки. – Київ : Юнівест Медіа, 2014. – 832 с.

3. Біологічно активні речовини в рослинництві / З. М. Грицаєнко, С. П. Пономаренко, В. П. Карпенко, І. Б. Леонтюк. – Київ : ЗАТ «НІЧЛАВА», 2008. – 352 с.

7. Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 8.8.1.2.002-98 «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності» // Збірник основних законодавчих та нормативних документів «Організація і здійснення державного санітарно-епідеміологічного нагляду за використанням пестицидів і агрохімікатів». – Київ, 1999. – С. 249–267.

8. Martin A. D. A Predictive Model For The Assessment Of Dermal Exposure To Pesticides. In Prediction of Percutaneous Penetration. Methods, Measurements, Modelling / R. C. Scott, R. H. Guy, J. Hadgraft (Eds) // IBC Technical Services Ltd, Southampton, Hampshire, UK. –1990. –P. 273–278.

9. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gibberellic_acid.svg

10. СН 4617-88 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – Москва, 1988. – С. 91. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dsesu.gov.ua/ua/normativna-pravova-baza/sanitarni-pravyla-i-normy/file/362-sn-4617-88?start=140>.

11. Investigation of the mechanism of flux across human skin in vitro by quantitative structure-permeability relationships / M. T. D. Cronin, J. C. Dearden, G. P. Moss, G. Murray-Dickson // European Journal Pharmaceutical Sciences. – 1999. – V. 7. – P. 325–330.

Яструб Т. А.

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ НА ОСНОВЕ ГИББЕРЕЛЛИНОВ

Государственное учреждение «Институт медицины труда Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Введение. Гиббереллины – природные фитогормоны, проявляют свойства регуляторов роста и индукторов природных защитных механизмов растительной клетки и используются в технологиях выращивания сельскохозяйственных культур.

Цель исследования. Токсиколого-гигиеническая оценка препаратов на основе гиббереллинов - регуляторов роста растений «Завязь» (натриевые соли гиббереллинов А₃, А₄, А₇ – 5,5 г/кг) и «Новагиб» (гиббереллины GA_{4/7} – 10 г/л) с позиций безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

Материалы и методы исследования. Экспертно-аналитические исследования технической документации на препараты, данных литературы по токсикологическим свойствам гиббереллинов, их поведения в объектах окружающей среды, модели оценки риска для прогнозирования и количественной оценки ингаляционной и кожной экспозиции гиббереллинами.

Результаты. В соответствии с «Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности» (ГСанПіН 8.8.1.002-98), гиббереллины GA₃ и GA_{4/7} по параметрам острой пероральной и дермальной токсичности относятся к 4 классу опасности, острой ингаляционной токсичности – ко 2–3 классу, не раздражают кожу, умеренные раздражители слизистых оболочек глаз с отсутствием аллергенного потенциала. Установлено, что в режиме субхронических и хронических воздействий гиббереллины проявляют общетоксическое действие на организм с преимущественным влиянием на функцию почек. Гиббереллины малостойкие в почве и умеренно стойкие в воде, быстро разлагаются на воздухе, безопасны для пчел и полезной энтомофауны, почвенных микроорганизмов, птиц. Не токсичны для водных организмов, не накапливаются в растениях и окружающей среде. По результатам токсиколого-гигиенической оценки препаратов «Завязь» и «Новагиб» сделан вывод о достаточной степени их безопасности для здоровья человека и окружающей среды при соблюдении рекомендаций по применению.

Выводы. На основе высокой селективности по отношению к растениям, низкой токсичности и в связи с естественным происхождением и малыми нормами расхода гиббереллинов (максимально 5 г д.в. / га) обоснована целесообразность контроля объектов окружающей среды при применении регуляторов роста растений на их основе.

Ключевые слова: гиббереллины, регуляторы роста растений, токсичность, гигиеническая оценка, прогнозирование риска

Yastrub T. A.

TOXICOLOGICAL-HYGIENIC EVALUATION OF PLANT GROWTH REGULATORS BASED ON GIBBERELLINS

State Institution «Institute for Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. Gibberellins – natural plant hormones which exhibit properties of growth regulators and inducers of natural protective mechanisms of plant cells and are used in technologies of crop growing.

Purpose of the study. Toxicological-hygienic evaluation of preparations, based on gibberellins – plant growth regulators «Zav'yaz» (gibberellins sodium salt A₃, A₄, A₇ – 5,5 g/kg) and «Novahib» (gibberellins GA_{4/7} – 10 g/l) from the standpoint of safety for human health and the environment

Materials and methods. Expert-analytical studies of technical documents on the formulated products, literature data on toxicological properties of gibberellins, their behavior in the environment, risk assessment models for prediction and quantitative assessment of inhalation and dermal exposure to gibberellins.

Results. In accordance with the «Hygienic classification of pesticides by the degree of hazard» (SSanR&N 8.8.1.2.002-98), gibberellins GA₃ and GA_{4/7} are referred to Class 4 by hazard according to parameters of acute oral and dermal toxicity and by acute inhalation toxicity – to Class 2–3, they do not irritate the skin, are moderate irritants of the mucous membranes of eyes and have no allergenic potential. It is established, that under short-term and long term toxicological exposures gibberellins show a general toxic effect on the body with predominant influence on the renal function. Gibberellin are unstable in the soil and moderately persistent in the water, quickly decomposed in the air and are safe for bees and useful entomofauna, soil organisms, birds. They are not toxic for aquatic organisms, do not accumulate in plants and the environment. By results of toxicological and hygienic assessment of the formulated products «Zav'yaz» and «Novahib» and risk assessment a conclusion has been made about a sufficient degree of safety for human health and the environment, subject to keeping to guidelines on the application.

Conclusions. In view of the high selectivity for plants, low toxicity and due to natural origin and low application rates of gibberellin (maximum 5 g a.i. / ha) it is not reasonable to control subjects of the environment in case of using plant growth regulators on their base.

Key words: gibberellins, plant growth regulators, toxicity, hygienic assessment, risk prediction

References

1. Shevchenko, A. O., Tarasenk, V. A. 1998, Growth regulators in plant growing - an effective element for agricultural technologies. State and prospects, Plant growth regulators in agriculture / [Ed. A.O. Shevchenko], Kyiv: Yarmarok, pp. 8–14 (in Ukrainian).
2. List of pesticides and agrochemicals, allowed to use in Ukraine (official publication). 2014, Ministry of Ecology and Natural Resources, Department of Ecological Safety. Kyiv: Univest Media, 832 p. (in Ukrainian).
3. Grytsayenko, Z. M., Ponomarenko, S. P., Karpenko, V. P., Leontyuk, I. B. 2008, Biologically active substances in plant growing, Kyiv: Nichlava, 352 p. (in Ukrainian).
4. US EPA, 1995, Gibberellic Acid: Reregistration Eligibility Decision (RED). List D, CASE 4110, EPA -738-R-96-005, 14 p., Available online: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2507.pdf.
5. European Food Safety Authority (EFSA), 2012, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance gibberellic acid (GA3), 10(1):2507, p. 45. Available online: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2507.pdf
6. European Food Safety Authority (EFSA), 2012, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance gibberellins (GA4, GA7), 10(1):2502, p.50. Available online: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2502.pdf.
7. State sanitary rules and norms SSanR&N 8.8.1.2.002-98 "Hygienic classification of pesticides by the degree of hazard", 1999, Collection of basic laws and regulations on "Organization and implementation of state sanitary and epidemiological supervision over the use of pesticides and agrochemicals", Kyiv, pp. 249–267 (in Ukrainian).
8. Martin, A. D. 1990, A Predictive Model For The Assessment Of Dermal Exposure To Pesticides. In Prediction of Percutaneous Penetration. Methods, Measurements, Modelling (Eds. R. C. Scott, R.H. Guy, J. Hadgraft) IBC Technical Services Ltd, Southampton, Hampshire, UK, pp. 273–278.
9. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gibberellic_acid.svg
10. CH 4617-88, 1988, Maximum permissible concentration (MPC) of harmful substances in the working zone air, Moscow, p. 91. Available on line: <http://www.dsesu.gov.ua/ua/normativna-pravova-baza/sanitarni-pravyla-i-normy/file/362-sn-4617-88?start=140> (in Russian).
11. Cronin, M. T. D., Dearden, J. C., Moss, G. P., Murray-Dickson, G. 1999, «Investigation of the mechanism of flux across human skin in vitro by quantitative structure-permeability relationships», European Journal Pharmaceutical Sciences, v. 7, pp. 325–330.

Надійшла: 16 березня 2016 р.

Контактна особа: Яструб Тетяна Олександрівна, старший науковий співробітник, лабораторія токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні, ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: +38 0 44 289 41 88.