

ОБҐРУНТУВАННЯ ДОПУСТИМОЇ ДОБОВОЇ ДОЗИ ПІНОКСАДЕНУ, ПІКОКСІСТРОБІНУ ТА ТРІНЕКСАПАК-ЕТИЛУ ДЛЯ ЛЮДИНИ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ЇХ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Благая А.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: пестициди, нормування, допустима добова доза, піноксаден, пікоксістробін, трінексапак-етил

Вступ

Принцип комплексного нормування екзогенних хімічних речовин, прийнятий у нашій країні, полягає у неперевищенні надходження до організму людини досліджуваних речовин із різних об'єктів довкілля понад затверджену допустиму добову дозу (ДДД) [1,2,3,4,5,6]. З урахуванням викладеного, важливим етапом оцінки нових пестицидів, які пропонуються для застосування у рослинництві в якості хімічних засобів захисту посівів зернових культур, є обґрунтування та затвердження на законодавчому рівні допустимої добової дози (ДДД) нових пестицидів.

Метою роботи було обґрунтування величини ДДД, що вимагало всебічного аналізу даних вивчення токсичних властивостей досліджуваних речовин, оскільки підґрунтям для її встановлення є визначення мінімальної підпорогової дози, отриманої під час проведення токсикологічних досліджень у субхронічних, хронічних експериментах та експериментах з вивчення віддалених ефектів дії пестицидів. За умов повної оцінки токсичних властивостей пестицидів, що вивчались, до уваги приймалися видова, статева чутливість, чутливість при різних шляхах надходження. Вищезазначені параметри необхідні для встановлення коефіцієнтів запасу, які дозволяють екстраполювати отримані на тваринах результати на організм людини.

Матеріали і методи: піноксаден – гербіцид хімічного класу фенілпіразолів, пікоксістробін – фунгіцид хімічного класу стробілуринів, трінексапак-етил – регулятор росту рослин хімічного класу циклопропілових похідних циклогексенону, матеріали з вивчення токсичних властивостей досліджуваних речовин у гострому, підгострому (субхронічному), хронічному експериментах, експериментах з вивчення віддалених наслідків дії піноксадену, пікоксістробіну і трінексапак-етилу; статистичні методи, експертний аналіз.

1.1. Обґрунтування допустимої добової дози піноксадену для людини

Гостра токсичність піноксадену протягом багатьох років досліджувалась у різних країнах на щурах, кролях і морських свинках (табл. 1). Отримані дані свідчать про малонебезпечність піноксадену.

За прийнятою в Україні “Тігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності” [7] піноксаден за параметрами гострої пероральної і дермальної токсичності, за здатністю подразнювати шкіру та за наявністю алергенних властивостей належить до IV класу небезпечності, за інгаляційною токсичністю, за здатністю подразнювати слизові оболонки піноксаден належить до III класу небезпечності і жоден з показників, які вивчались, не є лімітуючим.

Дослідження субхронічної і хронічної токсичності, проведені в різних країнах світу, дозволили встановити наступні величини підпорогових і порогових доз у різних експериментах на різних видах лабораторних тварин (табл. 2).

Разом з тим, враховуючи існуючі в Україні підходи до оцінки величини порогових і підпорогових доз, нами запропоновані наступні величини NOEL/NOAEL. Так, величина NOEL, встановлена у субхронічному експерименті (90 днів) на мишах лінії CD-1 становила 10 мг/кг м.т., а NOEL у експерименті (90) на собаках породи Beagle дорівнювала 25 мг/кг м.т. У хронічних експериментах також відрізнялись величини NOEL у досліді на собаках (1 рік) і мишах (18 місяців) і становили – 5 мг/кг м.т.

За даними літератури піноксаден належить до гербіцидів фенілпіразолового ряду, дія яких спрямована на селективне пригнічення ферменту ацетил-КоА-карбоксилази рослин [8]. Враховуючи викладене, нами було додатково досліджено вплив піноксадену на метаболізм жирних кислот у піддослідних тварин.

Встановлено, що піноксаден викликав збільшення відносної і абсолютної маси печінки лише у найвищих досліджуваних дозах. Порушень обміну жирних кислот у даному органі не спостерігали. Макроскопічні і гістологічні дослідження дозволили встановити відсутність впливу піноксадену на дану ланку метаболізму.

Таким чином, дія піноксадену за умови субхронічного і хронічного впливу на організм піддослідних тварин є загальнотоксичною.

Вивчення віддалених ефектів дії піноксадену дозволило встановити лімітуючий критерій шкідливості піноксадену і, відповідно, підпорогову дозу, використану для розрахунку ДДД (табл. 3).

Таблиця 1

Первинна токсикологічна оцінка піноксадену

Критерій небезпечності / тварини (лінія/порода)	Україна	ЕС [15]	США [16]	Австралія [17]
Середня смертельна доза при введенні в шлунок, мг/кг (щури, Wistar)	>5000	>5000	>5000	>5000
Середня смертельна доза при нанесенні на шкіру, мг/кг (щури, Wistar)	>2000	>2000	>2000	>2000
Середня смертельна концентрація у повітрі, мг/куб. м (щури, Wistar)	5435	> 4630	> 5220	> 5220
Подразнююча дія на шкіру (кролі, New Zealand)	Не подразник	Не подразник	Не подразник	Не подразник
Подразнююча дія на слизові оболонки (кролі, New Zealand)	Слабкий подразник	Слабкий подразник	Слабкий подразник	Слабкий подразник
Алергенність (морські свинки, білі)	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Нейротоксичність (щури, Wistar)	Не володіє	Не володіє	Не володіє	Не володіє

Таблиця 2

Величини NOEL/NOAEL піноксадену, встановлені за загальнотоксичною дією у субхронічних і хронічних експериментах

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЕС	США	Австралія
Субхронічні дослідження				
28 діб/ щури Wistar	300 мг/кг NOAEL			300 мг/кг NOEL
28 діб/собаки Beagle	250 мг/кг NOAEL			
90 діб/ щури Wistar	100 мг/кг NOAEL	300 мг/кг NOAEL	100 мг/кг NOAEL	10 мг/кг NOEL
90 діб/ миші CD-1	10 мг/кг NOEL		365 мг/кг NOAEL самці, 165,9 мг/кг LOAEL самки	100 мг/кг NOEL
90 діб/собаки Beagle	25 мг/кг NOEL		100 мг/кг NOAEL	100 мг/кг NOAEL
Хронічні дослідження				
1 рік/собаки Beagle	5 мг/кг NOEL		125 мг/кг NOAEL	125 мг/кг NOAEL
18 місяців/миші CD-1	5 мг/кг NOEL		125 мг/кг NOAEL	125 мг/кг NOEL
2 роки/ щури Wistar	10 мг/кг NOEL		100 мг/кг NOAEL,	10мг/кг NOEL

Враховуючи, що під час дослідження канцерогенності піноксадену на мишах при максимальній дозі 750 мг/кг м.т. частота пухлин не виходила за межі історичного контролю, спостерігалась тільки у самців, а дозова залежність відсутня, піноксаден не класифіковано як канцероген (табл. 4).

За канцерогенною активністю піноксаден віднесено нами до III класу небезпечності.

Оскільки піноксаден не проявляє мутагенної активності, механізм канцерогенезу – епігеномний, то величини NOEL в експериментах на щурах і мишах на рівні 5 мг/кг маси тіла встановлені за загальнотоксичною дією.

Дані досліджень ембріотоксичності на щурах і кролях вказали на наявність у досліджуваної речовини можливості впливати на формування дефектів діафрагми у потомства, народженого від тварин, що зазнавали впливу піноксадену під час вагітності.

Величина 3 мг/кг м.т. є найменшою підпороговою дозою, отриманою під час експериментів з вивчення тератогенних і ембріотоксичних властивостей піноксадену.

У ході субхронічних, хронічних експериментів і експериментів з вивчення віддалених ефектів дії відмінностей у статевій чутливості до дії піноксадену не виявлено.

Разом з тим, у хронічному експерименті більш чутливими до дії піноксадену виявились щури (підвищення частоти випадків лейоміосаркоми шлунка) та кролі (наявність дефектів діафрагми у потомства).

Враховуючи різну видову чутливість при обґрунтуванні ДДД нами було обрано коефіцієнт запасу 500, а її величина для піноксадену склала 0,005 мг/кг м.т.

Величина NOAEL в експерименті із дослідження ембріотоксичності і тератогенності – 3 мг/кг м.т. – відповідала вимогам щодо встановлення обґрунтованої величини ДДД в Україні, як найменша з встановлених величин

Величини NOEL/NOAEL піноксадену, встановлені у експериментах з вивчення віддалених ефектів дії

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЕС	США	Австралія
Мутагенність (in vivo, in vitro)	Не мутаген	Не мутаген	Не мутаген	Не мутаген
Репродуктивна токсичність/ щурі Wistar	250 мг/кг NOAEL системна, 10 мг/кг репродуктивна NOAEL		250 мг/кг системна NOAEL, 250 мг/кг репродуктивна NOAEL	10 мг/кг системна NOEL, 250 мг/кг репродуктивна NOAEL
Ембріотоксичність, тератогенність/щурі Wistar	30 мг/кг системна NOEL, 3 мг/кг ембріотоксична NOAEL		30 мг/кг системна NOAEL, 30 мг/кг ембріотоксична NOAEL	30 мг/кг системна NOEL, 30 мг/кг ембріотоксична NOEL
Ембріотоксичність, тератогенність/кролі New Zealand	10 мг/кг системна NOEL, 3 мг/кг ембріотоксична NOAEL		30 мг/кг системна NOAEL, 30 мг/кг ембріотоксична NOAEL	10 мг/кг системна NOEL, 100 мг/кг ембріотоксична NOEL
Канцерогенність/ щурі Wistar	5 мг/кг NOEL за загальнотоксичною дією*	Не канцероген	100 мг/кг NOAEL,	Не канцероген
Канцерогенність/миші CD-1	5 мг/кг NOEL за загальнотоксичною дією	Не канцероген	181,2 мг/кг NOAEL (самці), 216,5 мг/кг NOAEL (самки)	Не канцероген

Примітка: * – дані по канцерогенності піноксадену у таблиці 4

Таблиця 4

Кількість випадків лейоміосаркоми у щурів, що зазнавали дії піноксадену

Доза / Стать	0	5 мг/кг	40 мг/кг	100 мг/кг	250 мг/кг	500 мг/кг	Історичний контроль	
							min	max
Самці	0,0% (0/59)	0,0% (0/60)	0,0% (0/60)	0,0% (0/59)	3,3%* (2/60)	**	0,0%	2,0%
Самки	0,0% (0/60)	0,0% (0/60)	1,7% (1/59)	0,0% (0/60)	0,0% (0/60)	0,0% (0/57)	Не виявлено	Не виявлено

Примітка: * – $p \leq 0,05$

** – тварини загинули протягом першого року дослідження в результаті загальнотоксичної дії піноксадену.

NOEL/NOAEL. В той же час у країнах ЕС, США та Австралії затверджена величина ДДД – 0,1 мг/кг м.т., ґрунтувалася на NOEL – 10 мг/кг м.т. у хронічному дворічному експерименті на щурах з коефіцієнтом запасу 100.

Обґрунтована нами величина ДДД була затверджена Постановою Головного державного санітарного лікаря України від 14 листопада 2007 року №30.

1.2. Обґрунтування допустимої добової дози пікоксістробіну для людини

Пікоксістробін є фунгіцидом стробілуринового класу. В Україні на посівах зернових культур окрім пікоксістробіну також застосовуються інші пестициди цього класу, а саме: піраклостробін (II клас небезпечності), азоксістробін (II клас небезпечності) та трифлуксістробін (III клас небезпечності).

За отриманими в результаті експериментальних досліджень даними з токсичності пікоксістробіну, досліджу-

вана речовина не є токсичнішою за інших представників фунгіцидів стробілуринового класу.

За показниками гострої токсичності, отриманими в Україні та ЕС (табл. 5) пікоксістробін та інші стробілурини, які застосовуються на посівах зернових культур, відносяться до II-III класу небезпечності.

Лімітуючим критерієм, за яким було встановлено II клас небезпечності пікоксістробіну у гострих експериментах, виявилася інгаляційна токсичність. За цим же лімітуючим критерієм II клас небезпечності отримали і азоксістробін та піраклостробін, що є свідченням подібності цих речовин у токсикологічному аспекті. За параметрами гострої пероральної і дермальної токсичності пікоксістробін належить до IV класу небезпечності, за здатністю подразнювати шкіру – до III класу небезпечності, за інгаляційною токсичністю і здатністю подразнювати слизові оболонки – до II класу небезпечності.

Первинна токсикологічна оцінка пікоксістробіну

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЄС [18]
Середня смертельна доза при введенні в шлунок, мг/кг (щури Alpk:AP ₁ SD)	>5000	>5000
Середня смертельна доза при нанесенні на шкіру, мг/кг (щури Alpk:AP ₁ SD)	>2000	>2000
Середня смертельна концентрація в повітрі, мг/куб. м (щури Alpk:AP ₁ SD)	самки – 3190 самці – >2120	> 2120 та <4590
Подразнююча дія на шкіру (кролі New Zealand)	Слабкий подразник	Не подразник
Подразнююча дія на слизові оболонки (кролі New Zealand)	Помірний подразник	Не подразник
Алергенність (морські свинки)	Не виявлено	Не виявлено

Для встановлення підпорогових величин нами проведено аналіз токсичних властивостей пікоксістробіну у субхронічних і хронічних експериментах та дослідженнях віддалених ефектів дії. Дані наведені у табл. 6-7.

Проведені дослідження дозволили встановити відсутність лімітуючих критеріїв у таких групах експериментів, як репродуктивна токсичність, тератогенність, ембріотоксичність.

Підпороговою величиною, обраною нами для розрахунку ДДД, є NOAEL у однорічному експерименті на собаках, яка дорівнює 1,5 мг/кг м.т. для самців та 1,6 мг/кг м.т. для самок. Ця величина, яка є найменшою з величин підпорогових доз, встановлена на основі зміни біохімічних показників (статистично достовірне збільшення рівня сечовини в плазмі крові у самців і у самок, зниження хлоридів плазми крові у самок, незначне збільшення рівня АлАТ в плазмі крові у самців).

Значення коефіцієнту запасу, прийняте для розрахунку ДДД пікоксістробіну – 100, оскільки ані мутагенна і канцерогенна активність, ані ембріотоксичність, тератогенність і репродуктивна токсичність не виявились лімітуючими критеріями і не встановлено видової і статевої чутливості до досліджуваної речовини.

Розрахована нами за методикою [8] величина ДДД склала 0,01 мг/кг маси тіла. У країнах ЄС затверджена величина ДДД – 0,043 мг/кг м.т., яка була розрахована, виходячи з NOAEL 4,3 мг/кг м.т. у однорічному експерименті на собаках і коефіцієнту запасу 100.

Обгрунтована ДДД затверджена Постановою Головного державного санітарного лікаря України від 21.01.2010 року №1

1.3. Обгрунтування допустимої добової дози трінексапак-етилену для людини

За хімічною будовою пестицид трінексапак-етил є етилом карбонової кислоти і відноситься до некласифікованих регуляторів росту рослин [9].

За показниками гострої токсичності препарат оцінювався у Канаді/США [10] і країнах ЄС [11]. Дані з оцінки гострої токсичності трінексапак-етилену в Україні та інших країнах наведені у табл. 8.

Отримані дані свідчать, що у відповідності до [10] за показниками гострої пероральної, дермальної токсичності, подразнюючою дією на шкіру та алергенними властивостями досліджувана речовина відноситься до IV класу

небезпечності, а за інгаляційною токсичністю і подразнюючою дією на слизові оболонки – до III класу небезпечності.

Інтегральний клас небезпечності регулятора росту рослин трінексапак-етилену – III. Інгаляційна токсичність є лімітуючим критерієм небезпечності даного пестициду.

Необхідні для обгрунтування ДДД дані з вивчення токсичної дії трінексапак-етилену за умови субхронічного і хронічного впливу і віддалених ефектів дії наведені у табл. 9-10.

Найменша підпорогова доза трінексапак-етилену у проведених дослідженнях становила 3,87 мг/кг маси тіла (визначення токсичних властивостей трінексапак-етилену у дворічному експерименті на щурах), спираючись на дані біохімічних досліджень. Так, за вищої дози у самок зменшувалась маса тіла, у самців підвищувався рівень вмісту азоту сечовини у плазмі крові.

Цю дозу нами було покладено в основу розрахунку ДДД трінексапак-етилену для людини.

У експерименті з вивчення тератогенності і ембріотоксичності трінексапак-етилену на кролях встановлено його шкідливу дію у двох найвищих дозах, які вивчалися (60 і 360 мг/кг маси тіла). У групі, що отримувала 360 мг/кг м.т. трінексапак-етилену передімплантаційні втрати склали 24,3%, а у контрольній групі – 14,3%; постімплантаційні втрати склали 24,8%, у контрольній групі – 13,2%. У групі 60 мг/кг м.т. зареєстровано 1 випадок абортів. У групах 360 мг/кг і 60 мг/кг спостерігали зменшення розмірів плодів.

В якості коефіцієнту запасу, зважаючи на відсутність видової і статевої чутливості до дії трінексапак-етилену, нами було обгрунтовано величину 1000, яка враховувала наявність тератогенного потенціалу у досліджуваної речовини і давала можливість екстраполювати на людину дані, отримані в результаті досліджень на тваринах.

Таким чином, у відповідності до встановленої методики розрахунку ДДД, її величина склала 0,004 мг/кг маси тіла.

У країнах ЄС [12] величина ДДД дорівнює 0,032 мг/кг м.т., у Великобританії – 0,3 мг/кг (на основі мінімальної NOEL – 31,6 мг/кг м.т. – отриманої у однорічному експерименті на собаках і коефіцієнту запасу 100), Канаді, США – не встановлювалась у зв'язку із недоцільністю (застосування тільки на газонних культурах), Новій Зеландії і Австралії [2,3] – 0,01 мг/кг (NOEL 1,4 мг/кг у хронічному дворічному експерименті на щурах, коефіцієнт запасу – 100).

Таблиця 6

**Величини NOEL/NOAEL пікоксітробіну встановлені за загальнотоксичною дією
у субхронічних і хронічних експериментах**

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЄС
Субхронічні дослідження		
28 діб/ щури Wistar AlpK:AP _f SD*	1000 мг/кг NOAEL	1000 мг/кг NOAEL
90 діб/ щури Wistar AlpK:AP _f SD	8,34 мг/кг NOEL (самці) 9,62 мг/кг NOEL (самки)	
90 діб/ миші C57BL/10J _f AP/AlpK	33,2 мг/кг NOAEL (самці) 43,8 мг/кг NOAEL (самки)	
90 діб/собаки Beagle	4,3 мг/кг NOEL (самці) 8,5 мг/кг NOEL (самки)	4,3 мг/кг NOEL
Хронічні дослідження		
1 рік/собаки Beagle	1,5 мг/кг NOAEL (самці) 1,6 мг/кг NOAEL (самки)	
80 тижнів/миші C57BL/10J _f AP/AlpKR	26,2 мг/кг NOAEL (самці) 35,9 мг/кг NOAEL (самки)	
2 роки/ щури Wistar AlpK:AP _f SD	3,1 мг/кг NOAEL (самці) 3,8 мг/кг NOAEL (самки)	12,2 мг/кг NOAEL

Примітка: * – кризьшкірний експеримент

Таблиця 7

**Величини NOEL/NOAEL пікоксітробіну, встановлені у експериментах
з вивчення віддалених ефектів дії**

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЄС
Мутагенність (in vivo, in vitro)	Індукує мутації у обмеженого кола тест-об'єктів – несаавців	Не генотоксичний
Репродуктивна токсичність/щури	50 ppm системна NOAEL, 200 ppm репродуктивна NOAEL	200 ppm системна NOAEL, 78,2 мг/кг репродуктивна NOAEL
Ембріотоксичність, тератогенність/щури Wistar AlpK:AP _f SD	30 мг/кг системна NOEL, 10 мг/кг ембріотоксична NOAEL	30 мг/кг ембріотоксична NOAEL
Ембріотоксичність, тератогенність/кролі New Zealand	8 мг/кг системна NOAEL, 8 мг/кг ембріотоксична NOAEL	8 мг/кг ембріотоксична NOAEL
Канцерогенність/ щури Wistar AlpK:AP _f SD	12,2 мг/кг NOAEL (самці) 14,8 мг/кг NOAEL (самки)	Не канцероген
Канцерогенність/миші C57BL/10J _f AP/AlpKR	Не канцероген	Не канцероген

Таблиця 8

Первинна токсикологічна оцінка трінексапак-етилу

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЄС	Канада/США
Середня смертельна доза при введенні в шлунок, мг/кг (щури Tif:MAI-f (SPF) і HSD:(SD))	>5000 4613*	4210 (самки) 4610 (самці)	4460 (4180-4750)
Середня смертельна доза при нанесенні на шкіру, мг/кг (кролі New Zealand і щури Tif:MAI-f (SPF))	>4000 (кролі) >2020 (щури)	>2020	>4000
Середня смертельна концентрація в повітрі, мг/куб. м (щури Tif:MAI-f (SPF))	>5342	> 5300	> 5300
Подразнююча дія на шкіру (кролі New Zealand)	Не подразник	Слабкий подразник	Слабкий подразник
Подразнююча дія на слизові оболонки (кролі New Zealand)	Слабкий подразник	Слабкий подразник	Слабкий подразник
Алергенність (морські свинки Dunkin-Hartley)	Не встановлено	Не встановлено	Не встановлено

Примітка: * – додаткова серія експериментів

Таблиця 9

**Величини NOEL/NOAEL трінексапак-етилу встановлені за загальнотоксичною дією
у субхронічних і хронічних експериментах**

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЄС	Канада/США
Субхронічні дослідження			
28 діб/ щури Sprague-Dawley	100 мг/кг NOEL	100 мг/кг NOEL	
21 доба/ кролі New Zealand*	10 мг/кг NOEL	10 мг/кг NOEL	10 мг/кг NOAEL
90 діб/ щури Sprague-Dawley	36 мг/кг NOEL	36 мг/кг NOEL	395 мг/кг NOAEL (самці), 34 мг/кг NOAEL (самки).
90 діб/ миші CD-1			1552 мг/кг NOAEL(самці), 1970 мг/кг NOAEL(самки).
90 діб/ собаки Beagle	515,9 мг/кг NOEL	549 мг/кг NOEL	516 мг/кг NOAEL (самці), 582 мг/кг NOAEL(самки).
Хронічні дослідження			
1 рік/ собаки Beagle	3,16 мг/кг NOEL(самці), 3,95 мг/кг NOAEL(самки).	31,6 мг/кг NOEL (самці) 39,5 мг/кг NOEL (самки)	31,6 мг/кг NOEL (самці) 39,5 мг/кг NOEL (самки)
18 місяців/ миші CD-1	130 мг/кг NOEL (самці) 151 мг/кг NOEL (самки)	912 мг/кг NOEL (самки) 1073 мг/кг NOEL (самці)	912 мг/кг NOAEL (самки) 1073 мг/кг NOAEL (самці)
2 роки/ щури Sprague-Dawley	3,87 мг/кг NOEL (самці) 4,88 мг/кг NOEL (самки)	393 мг/кг NOEL (самці) 494 мг/кг NOEL (самки)	116 мг/кг NOAEL (самці) 147 мг/кг NOAEL (самки)

Примітка: * – кризьшкірний експеримент.

Таблиця 10

**Величини NOEL/NOAEL трінексапак-етилу, встановлені у експериментах
з вивчення віддалених ефектів дії**

Критерій небезпечності/ тварини (лінія, порода)	Україна	ЄС	США
Мутагенність (in vivo, in vitro)	Не мутаген	Не мутаген	Не мутаген
Репродуктивна токсичність/ щури Sprague-Dawley	59 мг/кг системна NOEL 1000 мг/кг репродуктивна NOEL	732 мг/кг системна NOEL 732 мг/кг репродуктивна NOEL	60 мг/кг системна NOAEL, 1212 мг/кг репродуктивна NOAEL
Ембріотоксичність, тератогенність/щури Sprague-Dawley	1000 мг/кг тератогенна NOEL, 20 мг/кг ембріотоксична NOEL	1000 мг/кг системна NOEL, 1000 мг/кг ембріотоксична NOEL	1000 мг/кг системна NOAEL, 200 мг/кг ембріотоксична NOAEL
Ембріотоксичність, тератогенність/ кролі New Zealand	10 мг/кг системна NOEL, 60 мг/кг ембріотоксична NOEL	60 мг/кг системна NOEL, 360 мг/кг ембріотоксична NOEL	360 мг/кг системна NOAEL, 60 мг/кг ембріотоксична NOAEL
Канцерогенність/ щури Sprague-Dawley	115 мг/кг загальнотоксична NOEL	Не канцероген	100 мг/кг NOAEL
Канцерогенність/ миші CD-1	130,8 мг/кг NOEL (самці) 150,1 мг/кг NOEL (самки)	Не канцероген	Не канцероген

Величина ДДД 0,004 мг/кг маси тіла затверджена Постановою Головного державного санітарного лікаря від 21.12.2009 року №35.

Висновки

1. Проведений аналіз токсичних властивостей досліджуваних пестицидів на організм лабораторних тварин дозволив встановити інтегральний клас небезпечності даних

речовин: для піноксадену – II клас (лімітуючий критерій – ембріотоксична дія), пікоксістробіну – II клас (лімітуючий критерій – інгалаційна токсичність), трінексапак-етилу – III клас небезпечності (лімітуючий критерій – інгалаційна токсичність).

2. Виконані дослідження дали змогу встановити наявність інгалаційної токсичності від слабкої у трінексапак-

етилену до помірної у піноксестробіну, що є лімітуючим критерієм шкідливості для цих речовин. Для піноксадену лімітуючим критерієм є показник “ембріотоксичність”, який був врахований при обґрунтуванні ДДД речовини.

3. Визначені найменші підпорогові дози для піноксадену (3 мг/кг м.т. в експерименті з вивчення ембріотоксичності і тератогенності на щурах), піноксестробіну (1,5 мг/кг м.т.; 1-річний експеримент на собаках) і трінексапак-етилену (3,87 мг/кг м.т.; 2-річний експеримент на щурах).

4. Встановлені коефіцієнти запасу для піноксадену (500, з урахуванням даних хронічного експерименту на щурах), піноксестробіну (100) і трінексапак-етилену (1000, наявність тератогенного впливу у експериментах з вивчення ембріотоксичності і тератогенності на кролях)

5. Обґрунтовані величини ДДД досліджуваних речовин для людини на рівні 0,005 мг/кг маси тіла для піноксадену, 0,01 мг/кг м.т. – піноксестробіну, 0,004 мг/кг м.т. – трінексапак-етилену, затверджені відповідними Постановами Головного державного санітарного лікаря України.

Рецензент: д.мед.н., професор Омельчук С.Т.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения УССР, 1988. – 212 с.
2. Проданчук Н.Г. К проблеме использования величин допустимой суточной дозы при установлении гигиенических нормативов пестицидов в продуктах питания и объектах окружающей среды / Н.Г. Проданчук, А.Е. Подрушняк, В.Д. Чміль // *Современные проблемы токсикологии*. – 2002. – № 2. – С. 51–55.
3. Проданчук Н.Г. Современные проблемы комплексного токсиколого-гигиенического регламентирования пестицидов / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну // *Современные проблемы токсикологии*. – 2000. – № 1. – С. 3–5
4. Спыну Е.И. Экотоксикологические принципы в проблеме ДСД / Е.И. Спыну, Р.Е. Сова // *Тез. доп. Із з'їзду токсикологів України, 11–13 жовтня 2001 р., Київ.* – Київ, 2001. – С. 31.
5. Проданчук Н.Г. Принципы установления интегрального класса опасности ксенобиотиков / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, А.П. Кравчук и др. // *Современные проблемы токсикологии*. – 2009. – № 3-4. – С. 21 – 24.
6. Проданчук Н.Г. Алгоритмы оценки опасности пестицидов (классификация и управление) / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, И.В. Лепешкин, С.Г. Сергеев // *Современные проблемы токсикологии*. – 2003. – № 4. – С. 4 – 9.
7. Пестициди і агрохімікати. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПін 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] // *Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань*. – Київ, 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249–266.
8. Швартай В.В. // *Гербіциди. т.2 Основи регуляції фітотоксичності та фізико-хімічні і біологічні властивості*. – Київ – Логос – 2009.
9. Trinexapac-ethyl [Електронний ресурс]: сайт “trinexapac-ethyl data sheet” / *Index of Ester and Salt Derivatives of Compendium of Pesticide Common Names*. – Текст. і графіч. дані. – London, UK: Justis Publishing Limited.; 2006. – Режим доступу: <http://www.alanwood.net/pesticides/derivatives/trinexapac-ethyl.html> (дата звернення: 17.05.10). – Назва з екрана.
10. Trinexapac-ethyl. Proposed Regulatory Decision Document / *Pest Management Regulatory Agency of Canada*. – PRDD. – May, 2001. – p.74
11. Trinexapac-ethyl [Електронний ресурс]: сайт “141_trinexapac_ethyl.pdf” / *Pesticides safety Directorate of Department for Environment, Food and Rural Affairs*. – Текст. і графіч. дані. – York, UK: Mallard House.; 1995 – Режим доступу: http://www.pesticides.gov.uk/psd_pdfs/Evaluations/141_trinexapac_ethyl.pdf (дата звернення: 17.05.10). – Назва з екрана.
12. trinexapac-ethyl (Ref: CGA 163935) [Електронний ресурс]: сайт “trinexapac-ethyl” / *Agriculture & Environment Research Unit of University of Hertfordshire*. Текст. і графіч. дані. – Hertfordshire: Footprints, 1992. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iurac/Reports/672.htm> (дата звернення: 17.05.10). – Назва з екрана.
13. Ospray Clipless [Електронний ресурс]: сайт “Ospray_Clipless_MSDS.pdf” / *SWA document “National Code of Practice for the Preparation of Material Safety Data Sheets” 2nd Edition [NOHSC:2001(2003)]*. Текст. і графіч. дані. – Sydney, AU: Kilford & Kilford Pty Ltd, September, 2009. – Режим доступу: http://www.ospray.com.au/msds/images/stories/Regulants/Ospray_Clipless_MSDS.pdf (дата звернення: 17.05.10). – Назва з екрана.
14. Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals [Електронний ресурс]: сайт “ADI-report-july11.pdf” / *The Office of Chemical Safety & Environmental Health Office of Health Protection. Department of Health and Ageing. Australian Government*. Текст. і графіч. дані. – Sydney, AU: Commonwealth of Australia, June, 2011. – Режим доступу: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/E8F4D2F95D616584CA2573D700770C2A/\\$File/ADI-report-july11.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/E8F4D2F95D616584CA2573D700770C2A/$File/ADI-report-july11.pdf) (дата звернення: 20.08.11). – Назва з екрана.
15. Pinoxaden (Ref: NOA 407855) [Електронний ресурс]: сайт “Pinoxaden” / *Agriculture & Environment Research Unit of University of Hertfordshire*. Текст. і графіч. дані. – Hertfordshire: Footprints, 2006. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/Reports/528.htm> (дата звернення: 17.05.10). – Назва з екрана.
16. Conditional registration of pinoxaden. / *United States Environmental Protection Agency*. – Washington, D.C. – July, 2005. – P.27
17. Evaluation of the new active pinoxaden in the product Axial 100EC selective herbicide. / *Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority*. – Canberra, Australia. – May, 2006. – P. 17-19
18. Review report for the active substance picoxystrobin / *European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. SANCO/10196/2003-Final*. – 3, June 2003. – P. 27

**ОБОСНОВАНИЕ ДОПУСТИМОЙ СУТОЧНОЙ
ДОЗЫ ПИНОКСАДЕНА, ПИКОКСИСТРОБИНА
И ТРИНЕКСАПАК-ЭТИЛА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА
НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА
ИХ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

Благая А.В.

*Национальный медицинский университет,
Киев, Украина*

Резюме: Проведенные исследования позволили научно обосновать и утвердить в Украине допустимую суточную дозу исследуемых пестицидов для человека на уровне 0,005 мг/кг массы тела для пиноксадена, 0,01 мг/кг м.т. для пикоксистробина и 0,004 мг/кг м.т. – для тринексапак-этила.

Ключевые слова: пестициды, нормирование, допустимая суточная доза, пиноксаден, пикоксистробин, тринексапак-этил.

**SUBSTANTIATION OF PINOXADEN,
PICOXYSTROBIN AND TRINEXAPAC-ETHYL
ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR HUMAN BASED
ON THEIR TOXIC PROPERTIES**

Blagaia A.

*Bogomolets National Medical University
Kiev, Ukraine*

Summary: The Acceptable daily intakes of pinoxaden, picoxystrobin and trinexapac-ethyl equal to 0.005, 0.01 and 0.004 mg/kg body weight, respectively, were scientifically substantiated and officially approved in Ukraine as a result of conducted studies.

Key words: pesticides, regulation, acceptable daily intake, pinoxaden, picoxystrobin, trinexapac-ethyl