

УДК: 632.954.391:613.003.12

ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ДОПУСТИМОЇ ДОБОВОЇ ДОЗИ ГЕРБИЦИДУ ДИФЛУФЕНЗОПІРУ

А.М. Антоненко, кандидат мед. наук, Т.В. Руда, аспірант, М.М. Коршун, доктор мед. наук

Інститут гігієни та екології

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м.Київ

РЕЗЮМЕ. Застосування нових пестицидів у сільському господарстві або з іншою метою неможливе без оцінки їхнього потенційного шкідливого впливу на здоров'я людини та наукового обґрунтування гігієнічних нормативів і регламентів. Метою нашого дослідження була оцінка токсичності дифлуфензопіру та наукове обґрунтування його допустимої добової дози (ДДД) для людини. Здійснено експертно-аналітичне дослідження джерел інформації щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості, проведених на декількох видах лабораторних тварин за різних шляхів надходження речовини до організму. Встановлено, що дифлуфензопір належить до 2 класу небезпечності згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів; лімітуючим показником є гостра інгаляційна токсичність. Найменший NOAEL дифлуфензопіру встановлений за системною токсичністю в хронічному експерименті на щурах – 500 ppm (22 мг/кг для самців та 23 мг/кг для самок), що, з урахуванням коефіцієнту запасу 500, дозволило обґрунтувати величину ДДД дифлуфензопіру для людини на рівні 0,04 мг/кг. Даний гігієнічний критерій використано для обґрунтування гігієнічних нормативів дифлуфензопіру, дотримання яких дозволить запобігти виникненню шкідливого впливу на здоров'я людини. Ключові слова: гербициди, дифлуфензопір, токсикологічна оцінка, допустима добова доза.

Вступ. У зв'язку з інтенсивним використанням у сільському господарстві пестицидів існує загроза їхнього негативного впливу на здоров'я людей, тварин і навколишнє середовище загалом. Тому, згідно з законом «Про пестициди та агрохімікати» [1], на етапі державних випробувань нових хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР) постає завдання їхньої всебічної токсиколого-гігієнічної оцінки та наукового обґрунтування нормативів та регламентів безпечного застосування. Важливою і невід'ємною складовою комплексного гігієнічного нормування пестицидів є обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) для людини – основного показника для токсиколого-гігієнічного регламентування ХЗЗР [2].

ДДД – це максимальна нешкідлива добова доза пестициду для людини, яка не чинить ніякого негативного впливу на організм при щоденному надходженні впродовж всього життя даного та наступних поколінь [3]. Аналогами ДДД в країнах ЄС є acceptable daily intake (ADI), в США – chronic reference dose (RfD), тобто кількість хімічної речовини, що може надходити до організму людини щоденно протягом життя, не зашкоджуючи її здоров'ю [4].

ДДД встановлюється на основі глибокого аналізу наявної інформації, яка включає дані про біохімічні, метаболічні, фармакологічні та токсикологічні властивості пестициду, отримані в дослідженнях на експериментальних тваринах. При встановленні ДДД для людини застосовується коефіцієнт безпеки (запасу), що враховує тип, тяжкість та оборотність ефекту, а також проблеми міжвидової та внутрішньовидової різноманітності [5].

Найчисельнішим класом ХЗЗР є гербициди, асортимент яких щороку розширюється. Застосування гербицидів дозволяє вирішувати проблему забур'яненості посівів сільськогосподарських культур найбільш ефективно [6]. Так, був запропонований комбінований препарат Кельвін Плюс, ВГ виробництва фірми БАСФ СЕ, Німеччина, для захисту кукурудзи від бур'янів. Однією з діючих речовин (д.р.) даного препарату є дифлуфензопір. Це нова речовина, що належить до хімічного класу семікарбазонів [7], а механізм її дії полягає в інгібуванні транспорту ауксину, необхідного для росту рослин [8, 9]. Препарати на основі даної діючої речовини раніше в Україні не були зареєстровані, а отже, не проводилась їх гігієнічна регламентація.

Враховуючи вищезазначене, метою нашого дослідження була оцінка токсичності дифлуфензопіру та наукове обґрунтування його ДДД для людини на основі експертно-аналітичного дослідження джерел інформації про результати токсикологічних дослідів різної тривалості та експериментів з вивчення віддалених наслідків дії.

Матеріали та методи. Дифлуфензопір – це нова діюча речовина, що поряд з дикамбою та нікосульфуроном входить до складу комбінованого гербициду Кельвін Плюс. Дикамба (хімічний клас – бензойні кислоти) та нікосульфурон (клас сульфонілсечовини) добре відомі в Україні, де на сьогодні зареєстровано відповідно 52 та 48 препаратів на їх основі [10]. Для цих двох речовин науково обґрунтовано та затверджено у чинному порядку ДДД та усі гігієнічні нормативи [11]. У той же час препарати на основі дифлуфензопіру раніше в

Україні не були зареєстровані, а їх гігієнічне регламентування не проводилось, що й визначило мету нашого дослідження.

Дифлуфензопір являє собою білий порошок без запаху. Основні фізико-хімічні властивості сполуки наведені в табл. 1.

Токсикологічна оцінка дифлуфензопіру була здійснена на підставі даних літературних джерел, матеріалів досьє фірми-виробника та Інтернет сайтів про результати гострих, субхронічних та хронічних дослідів, проведених на різних видах тварин за різних шляхів надходження речовини до організму та експериментів з вивчення віддалених ефектів дії. Класифікацію дифлуфензопіру за ступенем небезпечності проведено за токсикологічними критеріями згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [12]. Обґрунтування ДДД для людини здійснено у відповідності до [3].

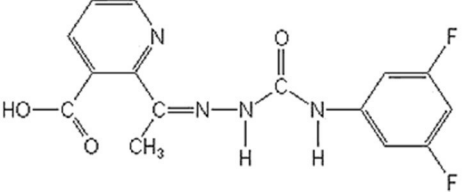
Результати та їх обговорення. Було встановлено, що дифлуфензопір є малотоксичним при одноразовому введенні у шлунок, а його шкірно-резорбтивна токсичність виражена слабо (табл. 2). Тому згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [12] за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності речовина відноситься до пестицидів IV класу небезпечності (мало небезпечні). За параметрами гострої інгаляційної токсичності дифлуфензопір належить до II класу (небезпечні); не подразнює шкіру – IV клас небезпечності; слабо подразнює слизові оболонки – III клас (помірно небезпечні) та

не володіє сенсibilізуючими властивостями – IV клас небезпечності. Отже, дифлуфензопір за параметрами первинної токсикологічної оцінки відноситься до II класу небезпечності (лімітуючий критерій – гостра інгаляційна токсичність).

Токсикокінетика та метаболізм дифлуфензопіру досліджено на щурах лінії Вістар. Експерименти проведено з речовиною з радіоактивною міткою (^{14}C) у фенольному або піридиновою кільці. При одноразовому внутрішньовенному введенні в дозі 1 мг/кг спостерігали швидке виведення речовини з сечею (обидві мітки) – від 58 до 68 % впродовж 7 годин, та 70-90 % впродовж 72 годин. Приблизно 7-20 % речовини виводилось з фекаліями, більша частина речовини виводилась з жовчю. При пероральному одноразовому введенні речовини в дозах 10 та 1000 мг/кг спостерігали виведення переважно з фекаліями (від 55 до 80 % через 72 години). З сечею виділялось приблизно 20-39 %, з жовчю – 3-10 %. Відсоток абсорбції для обох міток розраховували шляхом ділення кількості сполуки, виділеної з сечею при пероральному введенні, на кількість сполуки, виділеної з сечею при внутрішньовенному введенні. Абсорбція становила 30-50 % при дозах 10 та 1000 мг/кг. Дифлуфензопір виводився з сечею, фекаліями та жовчю головним чином у вигляді незміненої вихідної сполуки; також були ідентифіковані знайдені продукти гідролізу та гідроксилуван-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості дифлуфензопіру [7]

Ознака	Дифлуфензопір
Назва за ІЮПАК	2-[1-[4-(3,5-дифторфеніл)семікарбазон]етил]нікотинова кислота
Хімічна формула	
Емпірична формула	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$
Молекулярна маса, а.о.м.	334,28
Температура плавлення, °С	135,5
Тиск насиченої пари(25 °С), Па	$<1,3 \times 10^{-5}$
Константа Генрі (20 °С)	$2,35 \times 10^{-10}$
Коефіцієнт розподілу K_{ow} (рН 7, 20 °С), logP	0,037
Розчинність у воді (20 °С), ppm	63 (при рН 5) 5850 (при рН 7) 10546 (при рН 9)

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності дифлуфензопіру [13]

Показник	Вид (стать) тварин	Значення показника (клас небезпечності)
ЛД ₅₀ per os, мг/кг	Щури (самці та самки)	> 5000 (IV)
ЛД ₅₀ на шкіру, мг/кг	Кролі (самці та самки)	> 5000 (IV)
ЛК ₅₀ , мг/м ³	Щури (самці та самки)	> 2930 (II)
Подразнююча дія на шкіру	Кролі	Не подразнює (IV)
Подразнююча дія на слизові оболонки очей	Кролі	Слабка (III)
Сенсибілізуюча (алергенна) дія	Морські свинки	Не проявляє (IV)

Таблиця 3

Параметри хронічної токсичності та віддалені ефекти дії дифлуфензопіру [13, 14, 15]

Характер дії	Тривалість дослідження, шлях надходження	Вид тварин	NOAEL, NOEL*
Токсичність у субхронічному експерименті	21 день, перкутанно	Кролі	1000 мг/кг
	13 тижнів, перорально	Щури	5000 ppm (350 мг/кг – самці; 430 мг/кг – самки)
	13 тижнів, перорально	Собаки	1500 ppm (58 мг/кг – самці; 59 мг/кг – самки)
	13 тижнів, перорально	Миші	7000 ppm* (1225 мг/кг – самці; 1605 мг/кг – самки)
Токсичність у хронічному експерименті	52 тижні, перорально	Собаки	750 ppm (26 мг/кг – самці; 28 мг/кг – самки)
	104 тижні, перорально	Щури	5000 ppm (236 мг/кг – самці; 323 мг/кг – самки)
	78 тижнів, перорально	Миші	7000 ppm (1037 мг/кг – самці; 1004 мг/кг – самки)
Канцерогенна дія	104 тижні, перорально	Щури	Не виявлена в концентраціях до 10000 ppm включно
	78 тижнів, перорально	Миші	Не виявлена в концентраціях до 7000 ppm включно
Тератогенна та ембріотоксична	3 6 по 15 день гестації, у шлунок	Щури	300 мг/кг (материнська та ембріотоксичність)
	3 6 по 19 день гестації, у шлунок	Кролі	100 мг/кг (ембріотоксичність) 30 мг/кг (материнська токсичність)
Нейротоксичність	Одноразово, у шлунок	Щури	2000 мг/кг
	13 тижнів, перорально	Щури	1000 мг/кг (за нейротоксичністю); 75 мг/кг – (за загально токсичною дією)
Репродуктивна токсичність	Тест двох поколінь, перорально	Щури	2000 ppm (за репродуктивною токсичністю); 500 ppm (за системною токсичністю)



ня. Не відмічалось значимої різниці в абсорбції, розподіленні, метаболізмі та виведенні між самцями та самками. Розбіжності при одноразовому та багаторазовому введенні були незначними. Період напіввиведення в середньому становив 6,3 години. Отримані дані показують, що дифлуфензопір швидко виводився з організму тварин; здатності до біоакмуляції не виявлено [13, 14, 15].

Дані відкритих джерел інформації про недіючі дози в дослідях різної тривалості (субхронічних, хронічних) та при вивченні віддалених ефектів дії дифлуфензопіру відображені в табл. 3.

У субхронічному (21 день) досліді при перкутанному надходженні до організму кролів NOAEL дифлуфензопіру за системною токсичністю був обґрунтований на рівні 1000 мг/кг маси тіла, а NOAEL за впливом на шкіру не був встановлений, оскільки ознаки локального подразнення шкіри у тварин спостерігали в усіх дослідних групах [13, 14].

Субхронічний (13 тижнів) експеримент було проведено на трьох видах тварин – щурах, мишах та собаках. Дифлуфензопір у концентраціях у кормі 10000 та 20000 ppm у щурів обох статей проявляв загальнотоксичну дію – зниження маси і приросту маси тіла, зниження споживання корму. Також спостерігали біохімічні (незначне підвищення вмісту холестерину та активності аланінамінотрансферази (АлАТ), зниження вмісту у сироватці крові хлоридів) та гістологічні (збільшення кількості пінистих макрофагів у легенях та атрофія яєчок) зміни [13, 14].

Для щурів був встановлений NOAEL на рівні 5000 ppm, що відповідає дозам (в мг на кг маси тіла) – 350 мг/кг для самців і 430 мг/кг для самок. Для мишей NOEL був встановлений на рівні найвищої досліджуваної дози – 7000 ppm (1225 мг/кг для самців і 1605 мг/кг для самок), оскільки були відсутні чіткі токсичні ефекти. У собак дифлуфензопір у концентрації 10000 ppm викликав еритроїдну гіперплазію кісткового мозку, екстремедулярний гемопоєз у печінці та відкладання гемосидерину в Купферівських клітинах. NOAEL був встановлений на рівні 1500 ppm (58 мг/кг для самців і 59 мг/кг для самок) [13, 14].

У хронічному (52 тижні) досліді на собаках при концентрації дифлуфензопіру у кормі 7500 ppm спостерігали еритроїдну гіперплазію кісткового мозку, ретикулоцитоз, відкладання гемосидерину в печінці, нирках і селезінці. NOAEL був встановлений на рівні 750 ppm (26 мг/кг для самців і 28 мг/кг для самок) [13, 14, 15].

У хронічному (78 тижнів) досліді на мишах, за даними Агенції з охорони навколишнього середовища США (EPA US), не було виявлено будь-яких пов'язаних з дією речовини відхи-

лень, і тому NOAEL був встановлений на рівні максимальної досліджуваної концентрації 7000 ppm (1037 і 1004 мг/кг для самців і самок відповідно) [13]. Але аналіз досьє свідчить, що при 7000 ppm відбувалося достовірне зниження приросту маси тіла у самок, і тому NOAEL, на нашу думку, становить 3500 ppm (517 мг/кг для самців і 500 мг/кг для самок).

У досліді на щурах дифлуфензопір у концентрації 10000 ppm призводив до зниження маси та приросту маси тіла, зниження засвоєння корму. За даними EPA, NOAEL був встановлений на рівні 5000 ppm (236 мг/кг для самців і 323 мг/кг для самок) [13]. У той же час при аналізі досьє встановлено, що дифлуфензопір у концентрації 1500 ppm призвів до достовірного зниження приросту маси тіла, достовірних відхилень деяких біохімічних параметрів і відносної маси окремих органів. Тому нами обґрунтовано NOAEL для щурів на рівні 500 ppm (22 і 23 мг/кг для самців і самок відповідно).

При вивченні віддалених ефектів дії встановлено, що дифлуфензопір в достатньому наборі тестів *in vitro* (тест Еймса з метаболічною активацією та без неї; тест на мутації в клітинах мишиної лімфоми L5178Y TK+/- (локус тимідинкінази) з та без метаболічної активації; тест на позаплановий синтез ДНК у первинних гепатоцитах щурів) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на кістковому мозку мишей) не проявив мутагенної активності (IV клас небезпечності) [13, 14, 15].

Канцерогенна активність була вивчена в тих самих хронічних дослідях на мишах та щурах, в яких досліджувалась й системна токсичність. За даними EPA, дифлуфензопір не є канцерогеном для даних видів тварин [13]. Але, на нашу думку, не можна не брати до уваги збільшення випадків злоякісної лімфоми у самців мишей при 7000 ppm порівняно з контролем. Тому NOEL за канцерогенною дією для мишей становить 3500 ppm (517 мг/кг для самців і 500 мг/кг для самок) (III клас небезпечності).

Ембріотоксичність і тератогенність дифлуфензопіру були вивчені на щурах та кролях. В експерименті на щурах, за даними EPA, NOAEL за материнською токсичністю – 300 мг/кг (при 1000 мг/кг – зниження споживання корму і зниження приросту маси тіла); NOAEL за ембріотоксичністю – 300 мг/кг (при 1000 мг/кг – зниження маси плодів, частково осифіковані чи неосифіковані грудинні центри, зниження осифікації хвостових хребетних центрів) [13, 14]. На нашу думку, NOAEL по материнській токсичності – 100 мг/кг (на основі зниження приросту маси тіла в період після затруєння), по ембріотоксичності – 100 мг/кг (на основі сповільнення процесів осифікації).



У досліді на кролях був встановлений NOAEL по материнській токсичності на рівні 30 мг/кг (при 100 мг/кг – зниження маси тіла без зниження споживання корму і випадків аномальних фекалій; NOAEL по ембріотоксичності – 100 мг/кг (збільшення кількості випадків появи додаткових грудних ребер при 300 мг/кг) [13]. Аналізуючи матеріали досьє, ми дійшли висновку, що NOAEL по ембріотоксичності – 30 мг/кг на підставі порушень процесів осифікації при 100 мг/кг. Оскільки дифлуфензопір не призводив до виникнення тератогенних ефектів і спричиняв ембріотоксичну дію в дозах, що були токсичні для материнського організму, його віднесено до III класу небезпечності за ембріотоксичністю.

При вивченні репродуктивної токсичності встановлено, що в концентрації 8000 ppm дифлуфензопір призводив до випадків зниження живонародженого і життєздатного потомства, випадків повної перинатальної загибелі, зниження маси та приросту маси тіла щурят на 21 добу після народження, збільшення частоти низькорослих щурят та щурят з відсутністю молока у шлунку [13]. Дифлуфензопір у концентрації 2000 ppm спричиняв у тварин батьківських поколінь зниження маси тіла, збільшення споживання їжі та збільшення маси сім'яних міхурців. NOAEL по системній токсичності був встановлений на рівні 500 ppm, а NOAEL по репродуктивній токсичності – 2000 ppm [13, 14]. Дифлуфензопір за репродуктивною токсичністю віднесено до III класу небезпечності.

Нейротоксичну дію дифлуфензопіру вивчали на щурах у гострому та субхронічному експериментах. Дифлуфензопір не проявив нейротоксичної дії в обох дослідях. NOAEL був встановлений на рівні максимальної досліджуваної дози – 2000 мг/кг в гострому та 1000 мг/кг у субхронічному експериментах [13].

Отже, аналіз даних про рівні порогових і підпорогових доз у різних експериментах свідчить, що найменший NOAEL дифлуфензопіру встановлений по системній токсичності в хронічному експерименті (2 роки) на щурах – 500 ppm, що відповідає 22 мг/кг для самців і 23 мг/кг для самок. Досить близьким до вказаного NOAEL для щурів виявився NOAEL по системній токсичності в хронічному (1 рік) досліді на собаках – 750 ppm, що відповідає 26 мг/кг для самців і 28 мг/кг для самок.

Оскільки віддалені ефекти дії дифлуфензопіру не є лімітуючими при його токсикологічній оцінці, при екстраполяції даних з тварин на людину для обґрунтування ДДД достатньо використати коефіцієнт запасу 100 [5]. Однак, оскільки в дослідях з вивчення ембріотоксичності були встановлені NOAEL, а не NOEL, ми ввели додатковий коефіцієнт запасу 5. На

основі викладеного була рекомендована, а в подальшому затверджена у чинному порядку ДДД дифлуфензопіру на рівні 0,04 мг/кг (Постанова Державного санітарного лікаря № 27 від 18.12.2013). Спеціалістами ЕРА (США) встановлена RfD дифлуфензопіру 0,26 мг/кг, виходячи із величини NOAEL по системній токсичності в хронічному експерименті на собаках – 750 ppm (26 мг/кг) і коефіцієнта запасу 100. Встановлена ADI дифлуфензопіру в ЄС також становить 0,26 мг/кг [7]. Таким чином, обґрунтована нами ДДД дифлуфензопіру (0,04 мг/кг) у 6 раз нижча, ніж RfD, встановлена в США та ADI в ЄС. При цьому допустиме добове надходження (ДДН) речовини в організм людини вагою 60 кг з усіх середовищ становитиме 2,4 мг, що було враховано при подальшому обґрунтуванні гігієнічних нормативів дифлуфензопіру в харчових продуктах та об'єктах навколишнього середовища.

Так, з урахуванням принципів комплексного підходу науково обґрунтовано максимально допустимий рівень (МДР) дифлуфензопіру у зерні кукурудзи – 0,4 мг/кг, гранично допустиму концентрацію (ГДК) у воді водоєм – 0,02 мг/дм³ (лімітуючі показники – органолептичний та загальносанітарний), орієнтовно безпечний рівень впливу (ОБРВ) в атмосферному повітрі – 0,01 мг/м³. При вмісті дифлуфензопіру у зерні кукурудзи, воді та атмосферному повітрі на рівні встановлених гігієнічних нормативів та середньодобовому споживанні зерна, води та повітря в кількості 0,05 кг, 3 дм³ та 20 м³ відповідно, в організм людини може надійти 0,02; 0,06 та 0,2 мг речовини, відповідно, що становить 0,8; 2,5 та 8,3 % від ДДН. Тобто, за умови дотримання обґрунтованих гігієнічних нормативів добове надходження дифлуфензопіру в організм людини з продуктами, що виготовлені з зерна кукурудзи, питною водою та атмосферним повітрям не перевищить 11,6 % від допустимого, розрахованого виходячи з ДДД, що свідчить про відсутність небезпеки шкідливого впливу дифлуфензопіру на здоров'я населення та можливість розширення сфери його застосування на інші сільськогосподарські культури.

Висновки

1. Гербіцид дифлуфензопір при пероральному надходженні в організм щурів є малотоксичним; має слабку шкірно-резорбтивну токсичність, не подразнює шкіру та слабо подразнює слизові оболонки очей, не проявляє алергенних властивостей. Віддалені ефекти дії при токсикологічній оцінці не є лімітуючими. Інтегральний клас небезпечності – 2; лімітуючий показник – інгаляційна токсичність.

2. Найменший NOAEL дифлуфензопіру

встановлений по системній токсичності в хронічному експерименті на щурах — 500 ppm (22 мг/кг для самців та 23 мг/кг для самок), що, з урахуванням коефіцієнту запасу 500, дозволило обґрунтувати величину ДДД дифлуфензопіру для людини на рівні 0,04 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України «Про пестициди і агрохімікати»: вводиться в дію Постановою ВР № 87/95-ВР від 02.03.95, ВВР, 1995. — № 14. — С. 92.
2. Проданчук Н.Г. Современные проблемы комплексного токсиколого-гигиенического регламентирования пестицидов / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну // Современные проблемы токсикологии. — 2000. — № 1. — С. 3–5.
3. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. — [Утв. 13.03.87]. — К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. — 210 с.
4. Renwick A.G. Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterisation (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI) / A.G. Renwick // Pest Management Science. — 2002. — № 58. — P. 1073–1082.
5. WHO, Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised), Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, Geneva (1997).
6. Жеребко В.М. Хімічний метод контролю забур'яненості посівів в інтенсивних технологіях вирощування сільськогосподарських культур / В.М. Жеребко // Карантин і захист рослин. — 2014. — № 2 (211). — С. 22–24.
7. Diflufenzopyr [Електронний ресурс]: PPDB: Pesticide Properties Data Base — Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1179.htm>. — Назва з екрану.
8. WSDOT Vegetation Management [Електронний ресурс]: Washington State Department of Transportation. — Режим доступу: <http://www.wsdot.wa.gov/NR/rdonlyres/4191AA69-745D-42D8-AE0F-CF08E5090086/0/diflufenzopyr.pdf>. — Назва з екрану.
9. Lym R.G. Diflufenzopyr increases perennial weed control with auxin herbicides / R.G. Lym, M. Christianson // Western Society of Weed Science. — 1998. — № 51. — P. 59–62.
10. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Спеціальний випуск) / [упоряд. В.І. Ящук, А.П. Корецький, В.М. Ващенко та ін.]. — К.: Юнівест Медіа, 2014. — 832 с.
11. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті: ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001. — [затв. 20.09.2001]. — Київ, 2001. — 244 с.
12. Пестициди. 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.
13. USEPA (1999). Pesticide Fact Sheet: diflufenzopyr. Washington (DC): United States Environment Protection Agency, Office of Pesticide Programs (http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-005108_28-Jan-99.pdf).
14. Diflufenzopyr [Електронний ресурс]: PubChem / OPEN CHEMISTRY DATABASE. — Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6125184>. — Назва з екрану.
15. Toxicology Data Review Summaries Available Electronically [Електронний ресурс]: California Department of Pesticide Regulation. — Режим доступу: <http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/toxsumlist.htm>. — Назва з екрану.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ОБОСНОВАНИЕ ДОПУСТИМОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ГЕРБИЦИДА ДИФЛУФЕНЗОПИРА

А.Н. Антоненко, Т.В. Рудая, М.М. Коршун

РЕЗЮМЕ. Использование новых пестицидов в сельском хозяйстве или с другой целью невозможно без оценки их потенциально опасного влияния на здоровье человека и научного обоснования гигиенических нормативов и регламентов. Целью нашего исследования была оценка токсичности дифлуфензопира и научное обоснование его допустимой суточной дозы (ДСД) для человека. Осуществлено экспертно-аналитическое исследование источников информации, касающихся результатов токсикологических экспериментов разной продолжительности, проведенных на нескольких видах лабораторных животных при разных путях поступления вещества в организм. Установлено, что дифлуфензопир относится ко 2 классу опасности в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов; лимитирующим показателем является острая ингаляционная токсичность. Наименьший NOAEL дифлуфензопира установлен по системной токсичности в хроническом эксперименте на крысах — 500 ppm (22 мг/кг для самцов и 23 мг/кг для самок), что, с учетом коэффициента запаса 500, позволило обосновать величину ДСД дифлуфензопира для человека на уровне 0,04 мг/кг. Данный гигиенический критерий использован для обоснования гигиенических нормативов дифлуфензопира, соблюдение которых позволит избежать возникновения опасного влияния на здоровье человека.

Ключевые слова: гербициды, дифлуфензопир, токсикологическая оценка, допустимая суточная доза.

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT AND SUBSTANTIATION OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE OF HERBICIDE DIFLUFENZOPYR

A. Antonenko, T. Ruda, M. Korshun

SUMMARY. The use of new pesticides in agriculture or other purpose is not possible without assessing their potentially harmful effects on human health and the scientific substantiation of hygienic standards and regulations. The aim of our study was to evaluate the toxicity of diflufenzopyr and scientific substantiation of its acceptable daily intake (ADI) for humans. The expert-analytical study of the sources of information which concerning the results of toxicological experiments of different duration, carried out on several types of laboratory animals with different ways of income substance to organism has been performed. It was proved that diflufenzopyr applies to 2 class of hazard in accordance with the hygienic classification of pesticides; limiting indication is acute inhalation toxicity. The lowest NOAEL of diflufenzopyr was set at 500 ppm (22 mg/kg for males and 23 mg/kg for females) for systemic toxicity in a chronic study in rats and an safety factor of 500, which allowed to justify the value of ADI of diflufenzopyr for human at 0,04 mg/kg. This hygienic criteria is used for substantiation of diflufenzopyr hygienic standards, compliance with which would avoid any adverse effects on human health.

Key words: herbicides, diflufenzopyr, toxicological evaluation, acceptable daily intake.

Надійшла до редакції 10.02.2016 р.