

УДК 613:632.951:63

ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ D-АЛЛЕТРИНА В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ

Воронина В. М., Светлый С. С.

Институт экогигиены и токсикологии имени Л. И. Медведя, г. Киев

Инсектицид d-аллетрин относится к синтетическим пиретроидам по своей химической структуре. Установлены параметры токсичности пестицида при поступлении в организм лабораторных животных через дыхательные пути, желудочно-кишечный канал, кожные покровы, NOEL при пероральном и дермальном воздействии в условиях подострого и субхронического эксперимента, NOEL при изучении хронической токсичности, NOEL при исследовании отдаленных эффектов. Учитывая степень его опасности, риска развития патологии общего генеза при действии инсектицида, рекомендованы величины ОБУВ d-аллетрина: в воздухе рабочей зоны – 0,3 мг/м³, в атмосферном воздухе – 0,01 мг/м³.

Ключевые слова: инсектицид, d-аллетрин, синтетические пиретроиды, гигиенический норматив, воздух рабочей зоны, атмосферный воздух

Введение

Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения является одним из основных приоритетных направлений здравоохранения [1–3]. Среди комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение и снижение инфекционных заболеваний, в частности группы кровяных инфекций человека, возбудители которых циркулируют в цепи человек (животное) – членистоногие – человек, средства дезинсекции занимают значительный удельный вес. В настоящее время для борьбы с синантропными насекомыми предлагаются препараты, действующим веществом которых является d-аллетрин. Инсектицидные средства на его основе планируют производить отечественные предприятия в течение 5–6 месяцев в году. В Украину d-аллетрин будет поставлять фирма-производитель. Гигиенические нормативы этого химического соединения не разработаны.

Цель исследования – научное обоснование гигиенических нормативов d-аллетрина в воздушной среде. Потребность разработки ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) обусловлена необходимостью осуществления контроля за безопасным содержанием d-аллетрина в воздухе рабочей зоны производственных помещений и атмосферном воздухе при производстве инсектицидных средств, а также в воздушной среде жилого помещения в процессе проведения гигиенической оценки условий использования этих препаратов по целевому назначению.

Обоснование гигиенических нормативов d-аллетрина проведено на основании анализа данных литературы по изучению его токсических свойств при разных путях поступления в организм лабораторных животных в условиях острого, подострого, субхронического, хронического эксперимента; канцерогенной и мутагенной активности; токсикодинамики и токсикокинетики, влияния на репродуктивную функцию и эмбриогенез [1–3].

Материалы и методы исследования

Химическое название d-аллетрина по IUPAC – (RS)-3-аллил-2-метил-4-оксоциклопент-2-енил(1R,3R)-2,2-диметил-3-(2-метилпроп-1-енил)циклопропан-карбоксилат. D-аллетрин – оптический 1R-изомер, соотношение цис-транс изомеров 4: 1 (1R-цис-изомеров – 75 %, 1R-транс-изомер – 25 %), содержание 1S-изомеров (цис и транс) составляет 5 %. Эмпирическая формула C₁₉H₂₆O₃. Молекулярная масса 302,4. Маслянистообразное вещество желто-коричневого цвета с характерным запахом, pH – 4,08 (20 °C), плотность – 1,009 г/см³ (20 °C), давление пара – 1,24 · 10⁻⁶ мм рт.ст (21,6 °C), точка кипения 281,5 °C при 760 мм рт. ст.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных литературы показал, что d-аллетрин при пероральном поступлении в организм относится к умеренно опасным веществам. Симптомы интоксикации появлялись через

30 минут после воздействия и выражались в изменении дыхания, обильном слюнотечении, снижении двигательной активности, атаксии, треморе. При пероральном введении ЛД₅₀ d-аллетрина составляет для мышей самцов — 440 мг/кг, самок — 730 мг/кг. Особенности токсического действия препарата в зависимости от пола животных не выявлено. Менее чувствительными к воздействию препарата оказались крысы. ЛД₅₀ для самок — 900, самцов — 2150 мг/кг. Коэффициент видовой чувствительности составляет 4,9.

При эпидермальном воздействии d-аллетрина признаки интоксикации у крыс (нарушение дыхания, атаксия, повышенный рефлекс) появлялись через 30–60 минут и проходили через 2–3 часа. Кожно-резорбтивное действие не наблюдали у мышей при дозе 350 мг/кг и у крыс при 1000 мг/кг. ЛД₅₀ d-аллетрина при аппликации на кожные покровы — 2500 мг/кг.

Из анализа данных литературы следует, что d-аллетрин при поступлении в организм через дыхательные пути относится к опасным веществам. При воздействии препарата в концентрациях 3875 и 2574 мг/м³ (размер частиц аэрозоля 0,94–0,98 мкм), у крыс наблюдали затрудненное дыхание, саливацию, тремор, тонические судороги. Не зарегистрирована гибель животных при концентрации 1623 мг/м³. ЛК₅₀ d-аллетрина для крыс — 3 875 мг/м³.

D-аллетрин не обладает сенсibiliзирующими свойствами и местно-раздражающим действием при аппликации на кожу, вызывает слабое раздражение слизистой оболочки глаз.

Анализ доступной информации позволил установить, что токсические свойства препарата были исследованы в условиях подострого опыта при разных путях поступления.

В условиях многократного (21 день) нанесения d-аллетрина на кожу кроликов (дозы 3, 10, 30 и 300 мг/кг) токсический эффект проявлялся при аппликации препарата в дозе 300 мг/кг: увеличивалось содержание белка и глобулина в крови, уменьшался альбумино/глобулиновый коэффициент, снижалось количество нейтрофилов. Величина NOEL в подостром эксперименте при эпидермальном воздействии d-аллетрина установлена на уровне 30 мг/кг. При пероральном поступлении препарата (250 и 1 000 мг/кг) на протяжении 4 недель у собак наблюдали симптомы интоксикации, свидетельствующие о влиянии на центральную нервную систему. Отмечали изменение морфологической картины

крови и ряда показателей функционального состояния печени. NOEL d-аллетрина для собак — 10 мг/кг.

Для крыс в субхроническом эксперименте (получали препарат с кормом в дозах 750, 2 000, 4 000 ppm в течение 13 недель) установлен NOEL на уровне 750 ppm.

Анализ результатов исследований, проведенных в условиях хронического эксперимента на 3 видах животных, показал, что при поступлении пестицида с кормом NOEL для крыс — 5,9 мг/кг, собак — 6,0 мг/кг, мышей — 6,3 мг/кг. Органы мишени — печень и почки.

Исследования по изучению влияния d-аллетрина на эмбриогенез крыс показали, что у беременных крыс наблюдались симптомы интоксикации (изменение дыхания, слюнотечение, тремор, судороги) при пероральном поступлении препарата в дозе 100 мг/кг. Эмбриотоксического и тератогенного эффекта препарата не отмечали. NOAEL для материнского организма — 30 мг/кг, для плодов — 100 мг/кг.

Анализ доступной информации позволил установить, что при изучении репродуктивной токсичности d-аллетрина (дозы 6000 ppm, 2000 ppm, 200 ppm) на двух поколениях наблюдалось снижение массы тела у крыс P₁; увеличивалась масса печени у животных P₁ и F₁. NOEL d-аллетрина по влиянию на генеративную функцию — 200 ppm.

Не выявлено генных мутаций и хромосомных aberrаций при исследовании генотоксической активности препарата.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что при исследовании канцерогенных свойств d-аллетрина не отмечалось увеличения неоплазии внутренних органов при гистологическом исследовании тканей крыс и мышей (крысы на протяжении 123 недель с кормом принимали препарат в дозах 125, 500, 2000 ppm; мыши — в дозах 120, 600 и 3000 ppm в течение 81 недели).

Таким образом, анализ данных по изучению токсических свойств d-аллетрина показал, что он относится к опасным препаратам при поступлении в организм через дыхательные пути, умеренно опасным — при внутрижелудочном введении, обладает кожно-резорбтивной токсичностью, слабо раздражает слизистую оболочку глаз, не раздражает кожные покровы, не обладает сенсibiliзирующими свойствами. Мутагенный, канцерогенный, эмбриотоксический, тератогенный эффекты и действие на репродуктивную функцию не являются лимитирующим критерием вредности d-аллетрина.

Расчеты величины ОБУВ d-аллетрина в воздухе рабочей зоны проведены по уравнениям регрессионной зависимости, которые учитывают параметры токсичности препарата при поступлении в организм через дыхательные пути, желудочно-кишечный канал, на кожу, коэффициент видовой чувствительности, величину порога хронического действия, в соответствии с Методическими указаниями [4, 5]. Рассчитывали ОБУВ в воздухе рабочей зоны производственных помещений по уравнениям:

$$\text{ОБУВ} = 0,0013 \text{ ЛК}_{50} \text{ inh (мг/л)} \quad (1)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,0008 \text{ ЛД}_{50} \text{ per os} \quad (2)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os} - 3,1 + \lg \text{М} \quad (3)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,47 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os} + 0,11 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ derm} - 2,02 \quad (4)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,58 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os} - 1,96 \quad (5)$$

$$\text{ОБУВ} = \text{Lim}_{\text{ch}} / K_3 \quad (6)$$

На основании проведенных расчетов была получена среднегеометрическая величина $0,3 \text{ мг/м}^3$. Учитывая имеющиеся сведения о токсичности и отдаленных эффектах действия d-аллетрина, принимая во внимание расчетные величины норматива, в качестве ОБУВ в воздухе рабочей зоны была рекомендована величина $0,3 \text{ мг/м}^3$ (агрегатное состояние п+а). Разработанный метод определения d-аллетрина в воздухе рабочей зоны позволяет осуществлять санитарный контроль.

Расчеты ОБУВ d-аллетрина в атмосферном воздухе, проведены в соответствии с «Методичними вказівками» [5, 6], по уравнениям учитывающим как токсикологические, так и физико-химические свойства препарата:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,58 \lg \text{ЛК}_{50} \text{ inh (мг/л)} - 1,6 \quad (7)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -6,0 + 1,5 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os (мг/кг)} \quad (8)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,93 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os (мг/кг)} - 4,36 \quad (9)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -8,0 \lg \text{М.м.} + 14,75 + K \quad (10)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -5,6 \lg T \text{ кип.} + 11,2 + K \quad (11)$$

Расчитанные величины ОБУВ находились в диапазоне от $0,03$ до $0,009 \text{ мг/м}^3$, среднегеометрическая величина — $0,01 \text{ мг/м}^3$. В качестве ОБУВ d-аллетрина в атмосферном воздухе была рекомендована — $0,01 \text{ мг/м}^3$ (агрегатное состояние п+а). Разработанный метод определения d-аллетрина в атмосферном воздухе позволяет контролировать установленный норматив.

Для соединения близкого к d-аллетрину как по своей химической структуре, так и по токсическим свойствам — праллетрину утверждены ОБУВ в воздухе рабочей зоны в производственных условиях — $0,3 \text{ мг/м}^3$ и атмосферном воздухе — $0,01 \text{ мг/м}^3$ [7].

Выводы

1. Инсектицид d-аллетрин, исходя из параметров токсичности при различных путях поступления в организм лабораторных животных, в соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов [8] относится к соединениям 2 класса опасности по ингаляционной токсичности.
2. На основании параметров токсичности и с учетом физико-химических свойств d-аллетрина обоснованы:
ОБУВ в воздухе рабочей зоны — $0,3 \text{ мг/м}^3$ (агрегатное состояние п+а);
ОБУВ в атмосферном воздухе — $0,01 \text{ мг/м}^3$ (агрегатное состояние п+а).
3. Разработанные величины нормативов соответствуют величинам гигиенических нормативов для синтетических пиретроидов, к классу которых d-аллетрин относится по своему химическому строению.

3. IPCS. International Programme on Chemical Safety. Summary of toxicological evaluations performed by the joint FAO/WHO meeting on pesticide residues [JMPPR].— Geneva, 1993.— 120 p.

4. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. № 4000–85: Утв. 15.09.85/МЗ СССР.— К., 1985.— 22 с.

Литература

1. Allethrin. Allethrin, d-allethrin, bioallethrin, s-bioallethrin, esbiotrin /Environmental Health Criteria 87.— Geneva : World Health Organization, 1989.— 75 p.
2. Allethrin (17) / The e-Pesticide Manual (Twelfth Edition) Version 2.1/ The British Crop Protection Council.

5. Методические указания по установлению расчетных нормативов в воде хозяйственно-питьевого назначения, воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест с использованием ЭВМ: Утв.01.07.87/МЗ СССР.– К., 1987.– 14 с.

6. Методичні вказівки. Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в

атмосферному повітрі населених місць. МВ 2.2.6–111. – 2004.– 33 с.

7. Prallethrin (631) / The e-Pesticide Manual (Twelfth Edition) Version 2.1. The British Crop Protection Council.

8. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСаНПіН 8.87.1.002.– Київ, 1998.

Вороніна В. М., Світлий С. С.

ОБҐРУНТУВАННЯ ГІГІЄНІЧНИХ НОРМАТИВ D-АЛЛЕТРИНА В ПОВІТРІ

Інститут екогієни та токсикології імені Л. І. Медведя, м. Київ

Інсектицид d-аллетрин за своєю хімічною структурою відноситься до синтетичних піретроїдів. Установлені параметри токсичності інсектициду при надходженні до організму лабораторних тварин через дихальні шляхи, шлунково-кишковий канал, шкірний покрив, NOEL при пероральній та дермальній дії в умовах підгострого та субхронічного експерименту, NOEL при вивченні хронічної токсичності, NOEL при дослідженні віддалених ефектів. Ураховуючи його ступінь небезпечності, ризику розвитку патології загального генезу при дії речовини, рекомендовані величини ОБРВ d-аллетрина: у повітрі робочої зони – 0,3 мг/м³, в атмосферному повітрі – 0,01 мг/м³.

Ключові слова: інсектицид, d-аллетрин, синтетичні піретроїди, гігієнічний норматив, повітря робочої зони, атмосферне повітря

Voronina V. M., Svetlyj S. S.

SUBSTANTIATION OF D-ALLETHRIN HYGIENIC STANDARDS FOR THE AIR

L. I. Medved Institute of Ecohygiene and Toxicology, Kyiv

Insecticide d-allevhrin belongs to synthetic pyrethroids by its chemical structure. The parameters of pesticide toxicity were determined on laboratory animals by respiratory, gastroenteral and dermal administrations as well NOEL at peroral and dermal administrations in conditions of subcutaneous and subchronic experiments, NOEL in the study of chronic toxicity and delayed effects. Taking into account the degree of danger there were recommended hygienic standards for d-allevhrin: 0,3 mg/m³ – for the air of the working zone and 0,01 mg/m³ – for the atmospheric air.

Key words: insecticide, d-allevhrin, synthetic pyrethroids, hygienic standards, air of the working zone, atmospheric air

Поступила: 08.02.2011 г.

Контактное лицо: Воронина Валентина Михайловна, ведущий научный сотрудник, Институт экогиєны и токсикологии имени Л. И. Медведя, д. 6, ул. Героев Обороны, г. Киев. Тел.: (44) 258-32-11.