

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПИПЕРОНИЛ БУТОКСИДА В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ

В.М.Воронина, к.биол.н., Е.А.Баглей, д.мед.н., С.С.Светлый, к.мед.н.

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И.Медведя Министерства здравоохранения Украины»

РЕЗЮМЕ. Пипероніл бутоксид – синергіст інсектицидної дії синтетичних піретроїдів, піретринів, карбаматів. Встановлені параметри токсичності при надходженні до організму лабораторних тварин через дихальні шляхи, шлунково-кишковий канал, шкірні покриви, NOAEL за інгаляційної та пероральної дії в умовах підгострого і субхронічного експерименту, NOAEL при вивченні хронічної токсичності, NOAEL при дослідженні віддалених ефектів. Враховуючи його ступінь небезпечності, ризик розвитку патології загального генезу в умовах хронічної дії речовини, встановлений поріг за гепатотоксичним ефектом, рекомендована нова величина ОБРВ пипероніл бутоксида в атмосферному повітрі 0,01 мг/м³.
Ключові слова: пипероніл бутоксид, синергіст, регламентація, токсичність, синтетичні піретроїди, атмосферне повітря.

РЕЗЮМЕ. Пиперонил бутоксид – синергист инсектицидного действия синтетических пиретроидов, пиретринов, карбаматов. Установлены параметры токсичности пиперонил бутоксида при поступлении в организм лабораторных животных через дыхательные пути, желудочно-кишечный канал, кожные покровы, NOAEL при пероральном и ингаляционном воздействии в условиях подострого и субхронического эксперимента, NOAEL при изучении хронической токсичности, NOAEL при исследовании отдаленных эффектов. Учитывая степень его опасности, риск развития патологии общего генеза при действии пиперонил бутоксида в хроническом эксперименте, установленный порог по гепатотоксическому эффекту, рекомендована новая величина ОБУВ пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе – 0,01 мг/м³.
Ключевые слова: пиперонил бутоксид, синергист, регламентация, токсичность, синтетические пиретроиды, атмосферный воздух.

SUMMARY. Piperonyl butoxide is commonly used as a synergist of pyrethrins, pyrethroids and carbamates insecticides. It is constituent of more than 1500 formulations applicable for indoor, agricultural and industrial purposes.

The aim of the present study was to assess piperonyl butoxide toxicological properties and to give scientifically justified hygienic standard of the substance content in air of human settlements.

Piperonyl butoxide toxicity has been studied in laboratory animals after acute inhalation, dermal and oral exposures. The NOELs have been derived from sub acute (28 days), subchronic (90 days), chronic (2 years) studies. Delayed effects were evaluated.

It is shown that inhalation exposure toxic effect is limiting criteria of PB hazard assessment. PB is classified as a moderately toxic chemical (ГОСТ 12.1.007 76) on the ground of data about acute toxicity exposure through different routes for laboratory animals.

Mutagenic, cancerogenic, teratogenic, embryotoxic, reproductive toxicity effects are assessed as not limiting ones for PB hazard assessment. Hepatotoxicity is the main adverse effect of long term intake of PB.

On the basis of newly obtained data about PB subchronic (90 days) inhalation exposure adverse effect on organism, TSEs in air of human settlements is scientifically grounded and recommended to be stated. on the level 0,01 mg/kg (aggregate state vapor+aerosol)

Key words: Piperonyl butoxide, synergist, synthetic piretroids, regulations, air.

На рынок Украины ежегодно поступают новые химические препараты, рекомендуемые для проведения мероприятий по борьбе как с синантропными насекомыми, так и членистоногими, которые являются переносчиками возбудителей ряда инфекционных заболеваний человека. Мероприятие по уничтожению насекомых, имеющих санитарно-эпидемиологическое значение, проводится путем целенаправленной обработки инсектицидным средством объектов жилого помещения. При исследовании новых инсектицидных средств требуется токсиколого-гигиеническая оценка их опасности для здоровья населения [1, 2]. Основным критерием значимости загрязнения воздушной среды жилого помещения химическим соединением является соответствующий гигиенический норматив. В настоящее время в рецептуру средств дезинсекции, действующим веществом которых является синтетический пиретроид, в качестве синергиста их инсектицидного действия вводят пиперонил бутоксид. Пиперонил бутоксид был впервые зарегистри-

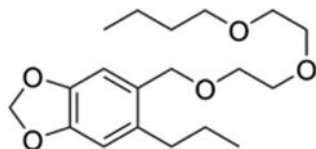
рован в 1950 г. Он входит в состав более 1500 препаратов, применяемых в быту, сельском хозяйстве, на производстве [3]. Ежегодно более 100000-200000 фунтов пиперонил бутоксида используется в народном хозяйстве, из них только 5 % в сельском хозяйстве. Основным в механизме токсического действия препарата является усиление влияния синтетических пиретроидов на нервную систему насекомых, блокада защитных ферментов насекомых [4]. В связи с новыми данными о токсических свойствах пиперонил бутоксида при поступлении в организм через дыхательные пути возникла необходимость в корректировке его гигиенического норматива в атмосферном воздухе населенных мест.

Цель настоящей работы – оценка токсикологических свойств и научное обоснование гигиенического норматива пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе населенных мест. Потребность разработки временного ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) данного соединения обусловлена

необходимостью осуществления контроля за его содержанием в воздушной среде жилого помещения в процессе проведения гигиенической оценки условий использования инсектицидных средств по целевому назначению.

Материалы и методы исследования

Пиперонил бутоксид — маслянистая жидкость желтого цвета, со слабым специфическим запахом. Химическое название (по IUPAC) 5(2 (2 бутоксиэтокси) этоксиметил) 6 пропил 1,3 бензодиоксол. Эмпирическая формула $C_{19}H_{30}O_5$. Структурная формула



Относительная молекулярная масса 338,43; растворяется в воде 14,3 мг/л (25°C); хорошо растворяется в органических растворителях; Ткип 180°C, давление пара 1×10^{-7} мм.рт.ст. (25°C), константа Генри $2,3 \times 10^{-6}$ Р м³ моль⁻¹ (25°C), удельная плотность 1,060 (20°C); Ко/в $4,51 \times 10^4$; водный раствор быстро разлагается на свету [5].

Обоснование гигиенического норматива пиперонил бутоксида 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, влияния на репродуктивную функцию и эмбриогенез, токсикодинамики и токсикокинетики.

Расчет величины ОБУВ пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе был произведен в соответствии с "Методичними вказівками обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць" по уравнениям регрессионной зависимости [6, 7].

Результаты и их обсуждение

Анализ данных литературы показал, что пиперонил бутоксид при пероральном поступлении в организм относится к умеренно опасным веществам [5, 8, 9]. Симптомы интоксикации развиваются через 20 минут после воздействия препарата и проявляются нарушением двигательной активности, выделениями из глаз, прорастанием. ЛД₅₀ пиперонил бутоксида при введении в желудочно-кишечный канал составляет для мышей 2650 мг/кг, крыс — 4570 мг/кг, кролей — 4030 мг/кг. Менее чувствительными к воздействию препарата оказались коты и

собаки: ЛД₅₀ превышает 7900 мг/кг. Величины средне-смертельных доз свидетельствуют о том, что не выявлено особенностей избирательной чувствительности животных какого-либо вида к действию препарата. Коэффициент видовой чувствительности составляет 2,98.

Пиперонил бутоксид малоопасен при аппликации на кожу. Кожно-резорбтивное действие не наблюдалось при однократном нанесении препарата на кожные покровы лабораторных животных. Исследованиями установлено, что ЛД₅₀ препарата при однократном эпикутанном воздействии для кролей >2000 мг/кг, для крыс — 7950 мг/кг.

Из анализа данных литературы следует, что пиперонил бутоксид умеренно опасен при ингаляционном воздействии [5, 8, 9, 10]. При поступлении препарата в организм через дыхательные пути у крыс самцов и самок наблюдалось затрудненное дыхание, снижение моторной активности, обильное слезо- и слюноотечение, выделения из носа. Гибель животных не зарегистрирована. ЛК₅₀ препарата для крыс превышает 5900 мг/м³ (экспозиция 4 часа).

Пиперонил бутоксид не оказывает местно раздражающего действие на кожу и слизистые оболочки глаз, не обладает сенсibiliзирующими свойствами (таблица 1) [11, 12].

Анализируя уровни параметров острой токсичности пиперонил бутоксида следует отметить, что он относится к умеренно опасным веществам — III класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007 76 [8].

Проведенный информационный поиск показал, что токсические свойства препарата были исследованы также в условиях подострого и субхронического опыта при разных путях поступления в организм [8, 9, 12, 13].

В условиях многократного воздействия (21 день) пиперонил бутоксида на кожу кролей в дозах 100, 300 и 1000 мг/кг не отмечалось признаков интоксикации, летальных исходов. В тоже время наблюдалось проявление местного действия в виде появления эритемы на кожных покровах. Степень раздражения кожи зависела от величины дозы. NOAEL — 1000 мг/кг.

При пероральном поступлении в организм собак в течение 8 недель пиперонил бутоксида в дозах 500, 1000, 2000 и 3000 мг/кг токсический эффект при воздействии высоких доз проявлялся уменьшением потребления корма, снижением массы тела, повышением активности щелочной фосфатазы, увеличением массы печени. Отмечалась гипертрофия гепатоцитов. NOAEL — 500 ppm (14,8 мг/кг) [8, 9, 10, 12].

При пероральном воздействии пиперонил бутоксида на мышей в течение 3 месяцев (дозы 0, 10, 30, 100, 300 и 1000 мг/кг) отмечалось сниже-

Параметры токсичности пиперонил бутоксида в условиях острого опыта

Показатели	Величины доз	Класс опасности, ГОСТ 12.1.007-76
ЛД ₅₀ мыши, перорально	2650 мг/кг	3
ЛД ₅₀ крысы, перорально	4570 мг/кг	3
ЛД ₅₀ кролики, перорально	4030 мг/кг	3
ЛД ₅₀ коты, перорально	7900 мг/кг	4
КВЧ	2,98	
ЛД ₅₀ кроли, дермально	> 2000 мг/кг	4
ЛД ₅₀ крысы, дермально	7950 мг/кг	4
К _{кожно/оральный} кролики крысы	0,49 1,7	
ЛК ₅₀ крысы, органы дыхания	> 5900 мг/м ³	3
Местно-раздражающее действие : кожа, кроли слизистые оболочки, кроли	не раздражает не раздражает	
Сенсибилизирующие свойства, морские свинки	не выявлено	

ние массы тела у самцов, увеличение абсолютной массы печени, уровня холестерина и активности ферментов. NOEL — 100 мг/кг [8, 9, 11, 12].

Из данных литературы следует, что при поступлении препарата в организм через органы дыхания в условиях субхронического (3 месяца, 5 раз в неделю, концентрации 0, 15, 74, 155, 512 мг/м³) опыта наблюдались изменения отдельных показателей функционального состояния печени и почек крыс [8, 9, 11, 12]. Чувствительность крыс к действию пиперонил бутоксида в зависимости от их пола не установлена. Гистологические исследования выявили изменения в гепатоцитах (гиперплазия и гипертрофия гепатоцитов) при воздействии самой высокой концентрации. NOAEC пиперонил бутоксида — 155 мг/м³.

Анализ доступной информации позволил установить, что токсические свойства пиперонил бутоксида в условиях хронического опыта проведены на 3 видах животных — мышах, крысах и собаках [6, 9, 10, 11].

О влиянии препарата на организм судили по изменению показателей системы крови; показателей, характеризующих функциональное состояние печени и почек, а также по результатам гистологических и офтальмологических исследований. Установлено, что при поступлении препарата в организм с кормом, у лабораторных животных отмечается гепатотоксический эффект: снижение прироста массы тела, изменение активности ферментов, нарушение углеводной и липидной функции, увеличение массы печени. NOAEL для собак — 16 мг/кг, крыс и мышей — 30 мг/кг.

Пиперонил бутоксид не обладает избирательным эмбриотоксическим и тератогенным действием [8, 11]. Это подтверждается исследованиями, проведенными на крысах линии Sprague Dawley CD, которым с 6 по 15 день беременности перорально вводили вещество в дозах 200, 500 и 1000 мг/кг. Наблюдалось уменьшение потребления корма самками при воздействии высокой дозы, снижение их массы тела, увеличение массы печени. Не отмечалось гибели беременных крыс. Не было выявлено нарушений в морфологическом состоянии внутренних органов и костей скелета у плодов. NOEL для материнского организма — 200 мг/кг, плодов крыс — 1000 мг/кг. Пиперонил бутоксид при введении кролям породы New Zealand с 7-19 день беременности в дозах 50, 100 и 200 мг/кг не проявлял тератогенной активности. NOEL для материнского организма кролей — 50 мг/кг, плодов — 100 мг/кг.

Анализ данных литературы показал, что исследования влияния пиперонил бутоксида (дозы 0, 300, 1000 и 5000 ppm) на репродуктивную функцию крыс линии Sprague Dawley CD проведены с использованием теста 2-х поколений. Наблюдалось снижение массы тела у животных F₁ и F₂. NOAEL для крыс по репродуктивной и системной токсичности — 1000 ppm (89 мг/кг) [8, 11, 12].

Не выявлено генных мутаций и хромосомных aberrаций при исследовании генотоксической активности пиперонил бутоксида на тест-объектах *in vitro* и *in vivo*: на бактериях, на дрожжах, клетках китайского хомячка, лимфоцитах человека, на гепатоцитах крыс [8, 11, 12, 13]. Из анализа данных литературы следует,

что онкогенное действие изучено в нескольких хронических экспериментах на двух видах животных: крысах и мышах. Результаты исследований канцерогенности пиперонил бутоксида противоречивы [8, 9, 15, 16, 17]. Данные пяти экспериментов (крысы, мыши), выполненных до 1983 г, проанализированы экспертами IARC. Онкогенный эффект не выявлен. Однако большая смертность животных, погрешности в выполнении эксперимента не позволили сделать обоснованное заключение.

В исследованиях, выполненных в соответствии с современными требованиями, пиперонил бутоксид был изучен на наличие канцерогенных свойств в хронических экспериментах на крысах линии Sprague Dawley Crl:CDR (SD)BR, которые получали вещество с кормом в течение 24 месяцев в дозах 0, 30, 100, 500 мг/кг массы тела [16]. Выживаемость животных в подопытных и контрольных группах не различалась. При воздействии препарата в дозе 500 мг/кг наблюдалось снижение прироста массы тела. У крыс, получавших высокую и среднюю дозы увеличивалась масса печени, почек и щитовидной железы. Гистологическими исследованиями выявлена гипертрофия и гиперплазия гепатоцитов, гиперплазия фолликулов щитовидной железы и накопление пигмента в коллоиде, интерстициальный гломерулонефрит в почках. Во всех подопытных группах самцов обнаружено увеличение случаев атрофии тестикул. Изменения со стороны надпочечников и гипофиза наблюдались при поступлении высокой дозы. Статистически значимых различий при попарном сравнении частоты обнаруженных опухолей в контрольных и подопытных группах не выявлено. Установлен дозозависимый статистически значимый положительный тренд увеличения частоты опухолей лимфоидной системы и щитовидной железы. Имел место и отрицательный тренд снижения частоты опухолей гипофиза и молочной железы. Выявленный онкогенный эффект авторы связывают с воздействием препарата на печень и опосредовано на эндокринную систему. NOAEL 30 мг/кг по критерию «гипертрофия, гиперплазия печени».

У мышей линии CD-1 (78 недель пиперонил бутоксид принимали с кормом в дозах 0, 30, 100, 300 мг/кг) обнаружено статистически значимое увеличение частоты эозинофильно-клеточных аденом у самцов и самок в средней и высокой дозе и аденокарцином у самцов в высокой дозе [16, 17].

Доказан негенотоксический пороговый механизм канцерогенеза пиперонил бутоксида, обусловленный индукцией им ферментов монооксигеназной системы в печени. Этот механизм характерен для грызунов и имеет

низкую релевантность для человека [14, 15]. NOAEL по канцерогенному эффекту – 30 мг/кг (лимитирующий критерий – гепатотоксичность: гипертрофия, гиперплазия печени).

По данным эксперимента на крысах пиперонил бутоксид является потенциальным эндокринным дисраптором для человека [19]. Начальным звеном его влияния на эндокринную систему, по мнению авторов, является нарушение функционального состояния печени, NOAEL для этого эффекта – 30 мг/кг.

Из анализа доступной информации следует, что в механизме токсического действия пиперонил бутоксида существенное значение занимает влияние соединения на ферменты монооксигеназной системы печени крыс и мышей. Исследования по изучению метаболизма антипирин в организме крыс и мышей показали, что более чувствительными к действию пиперонил бутоксида на эти ферменты являются мыши [20].

Метаболизм пиперонил бутоксида изучен радиоизотопным методом. Установлено, что при внутривенном введении в количестве 50 мг/л, меченный по C^{14} пиперонил бутоксид, выделяется, главным образом, с желчью и мочой [8, 11, 12]. В моче обнаружено 26 метаболитов и 24 – в желчи. Окисление пиперониловой кислоты сопровождается образованием конъюгаций пиперонила с аминокислотами: аланином, глутамином, глутаматом, глицином и серином.

При внутрижелудочном поступлении процесс метаболизма идет по линии преобразования метилendioксидной группировки пиперонил бутоксида. Из организма теплокровных 50 % пиперонил бутоксида выводится в течение 3-4 часов.

Метаболиты пиперонил бутоксида обнаруживали во всех органах в количестве (в %): в желчи – 25,5, легких – 25, тканях мышц – 11,6, моче – 6,2, печени – 1,33, желудочно-кишечном канале – 1,08.

В литературе имеется информация о результатах изучения влияния пиперонил бутоксида на организм человека [9, 21]. Волонтеры в возрасте 22-57 лет внутрижелудочно принимали пиперонил бутоксид в дозе 50 ppm, что эквивалентно 0,71 мг/кг. Не отмечалось симптомов интоксикации, полученные данные по исследованию метаболизма амидопирин в организме позволяют сделать вывод, что вещество не оказывает влияние на активность ферментов монооксигеназной системы печени человека.

Учитывая вышеизложенное, пиперонил бутоксид относится к умеренно опасным препаратам при поступлении в организм через дыхательные пути, при внутрижелудочном введении и малоопасным при дермальном воздействии, не раздражает кожные покровы и

слизистые оболочки глаз, не оказывает аллергенного действия. Мутагенный, эмбриотоксический и тератогенный эффект, действие на репродуктивную функцию не являются лимитирующим критерием вредности при оценке опасности вещества. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 пиперонил бутоксид может быть отнесен к веществам III класса опасности [10]. ВОЗ также классифицировал пиперонил бутоксид как препарат III класса опасности, U.S.EPA — группа C. Анализ результатов исследований показал, что лимитирующим критерием вредности является его гепатотоксическое действие.

С целью ускорения обеспечения народного хозяйства гигиеническими нормативами были разработаны методы ускоренного нормирования для химических веществ с кратковременным содержанием их в воздухе — ОБУВ [6, 7]. Согласно современным методическим подходам к оценке канцерогенного риска, вещества с негепатотоксическим механизмом канцерогенного действия и установленным NOEL нормируются по принципам общей токсикометрии [22].

Регламентирование содержания пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе (расчет величины ОБУВ) было произведено в соответствии с «Методичними вказівками обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць» по уравнениям регрессионной зависимости [6, 7]. В уравнениях использовались математические зависимости, учитывающие прежде всего параметры токсичности препарата при поступлении в организм через дыхательные пути и перорально, т.е. токсикологические, а также физико-химические свойства соединения (относительная молекулярная масса, температура кипения):

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

$$\lg \text{ОБУВ} = -6,0 + 1,5 \lg \text{ЛД}_{50} \quad (2)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -0,7 + 1,7 \lg \text{ЛК}_{50} \text{ inh (мг/л)} - 0,8 \lg \text{ЛД}_{50} \quad (3)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 1,5 \lg \text{ЛК}_{50} \text{ inh (мг/л)} + 1,6 \quad (4)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -8,0 \lg \text{М.м.} + 14,75 + \text{К} \quad (5)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -5,6 \lg \text{Ткип} + 11,2 + \text{К} \quad (6),$$

где $\text{ЛК}_{50} \text{ inh}$ для крыс — 5900 мг/м³

$\lg \text{ЛД}_{50}$ для мышей — 2650 мг/кг

М.м. — 338,43 Ткип — 180°C

На основании проведенных расчетов была получена среднегеометрическая величина 0,075 мг/м³. Принимая во внимание параметры токсичности пиперонил бутоксида при поступлении через органы дыхания в условиях остро и подострого экспериментов, желудочно-кишечный канал, кожные покровы, установленные величины пороговых доз при изучении отдаленных эффектов (мутагенное, канцерогенное, тератогенное, эмбриотоксическое, влияние на репродуктивную функцию)

был принят коэффициент запаса — 1,5 и рекомендована величина ОБУВ пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе на уровне — 0,05 мг/м³ (агрегатное состояние п+а).

Материалы к обоснованию гигиенического норматива были доложены и утверждены в установленном порядке Министерством здравоохранения Украины в 2001 г на уровне 0,05 мг/м³ (агрегатное состояние п+а).

В соответствии с существующим законодательством ориентировочный безопасный уровень воздействия химического вещества является временным государственным гигиеническим нормативом максимального допустимого содержания этого соединения в атмосферном воздухе населенных мест [6]. За этот период решается вопрос или утверждения его на новый срок, или в случае необходимости, при появлении новой информации о неблагоприятном воздействии препарата на организм обосновывается новая величина норматива.

В настоящее время, как следует из анализа данных литературы, получены новые данные о токсическом воздействии пиперонил бутоксида на лабораторных животных. Так, появилась информация о результатах проведенных исследований по изучению влияния пиперонил бутоксида на организм крыс при ингаляционном воздействии в долгосрочном эксперименте. Животные (самки и самцы) более шести месяцев получали ежедневно через органы дыхания вещество в разных концентрациях. У крыс была выявлена гиперплазия и метаплазия эпителия гортани, гепатотоксичность. Установлена минимально действующая концентрация (LOAEL) пиперонил бутоксида на уровне 0,015 мг/л (15 мг/м³). Следует отметить, что величина NOEL в эксперименте не была установлена.

В соответствии с требованиями «Методичних вказівок, обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць» [7] был проведен перерасчет величины ОБУВ препарата в атмосферном воздухе с целью выяснения необходимости корректировки норматива, учитывая полученные новые данные о токсических свойствах пиперонил бутоксида при ингаляционном воздействии в условиях хронического эксперимента.

Расчет новой величины норматива проведен согласно рекомендованного уравнения [7]

$$\text{ОБУВ}_{\text{новый}} = 0,0015 + 0,075 \text{ ОБУВ}_{\text{расчетный}}$$

где: $\text{ОБУВ}_{\text{расчетный}}$ пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе — 0,075 мг/м³

Тогда, исходя из полученных расчетов, новый гигиенический норматив пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе будет на уровне — 0,008 мг/м³. Учитывая токсические

свойства пиперонил бутоксида при поступлении в организм через органы дыхания в условиях острого, подострого, хронического исследования, а также его физико-химические свойства, рекомендуется новая величина ОБУВ пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе — 0,01 мг/м³, агрегатное состояние п+а.

Эта величина ОБУВ по отношению к полученным новым данным о минимальной действующей концентрации пиперонил бутоксида в ингаляционном долгосрочном исследовании (LOAEL — 15 мг/м³) имеет коэффициент запаса 1000. Такая величина коэффициента запаса базируется на результатах экспериментов по изучению токсических свойств препарата при поступлении его в организм через органы дыхания. Следует отметить, что U.S.EPA предложен регламент пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе на уровне 0,01 мг/м³ [19].

Таким образом, рекомендуемая новая величина ОБУВ пиперонил бутоксида в атмосферном воздухе (0,01 мг/м³, агрегатное состояние п+а) будет гармонизирована с международными регламентами.

Выводы

1. Пиперонил бутоксид (синергист инсектицидного действия пиретроидов, пиретринов, карбаматов) по лимитирующему критерию вредности (острая ингаляционная токсичность), исходя из параметров токсичности при различных путях поступления в организм лабораторных животных, относится к умеренно опасным соединениям — III класс опасности (ГОСТ 12.1.007-76).

2. Мутагенная, канцерогенная, тератогенная, эмбриотоксическая активность и репродуктивная токсичность не являются лимитирующими при оценке опасности этого соединения. Основным в характере токсического действия пиперонил бутоксида при длительном поступлении в организм является гепатотоксическое действие.

3. На основании новых данных об отрицательном влиянии на организм пиперонил бутоксида при субхроническом ингаляционном воздействии научно обоснован и рекомендуется к утверждению ОБУВ в атмосферном воздухе на уровне — 0,01 мг/м³ (агрегатное состояние п+а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Проданчук М.Г. Вимоги щодо токсикологічних досліджень потенційної небезпеки пестицидів на сучасному етапі / М.Г. Проданчук, П.Г. Жмінько // Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини. VIII міжнародна науково-практична конференція. Тези доповідей. 4–9 червня 2007 р., — С. 23–24.
2. Сажок Р.А. Захворюваність на інфекційні хвороби та зв'язок її з забрудненням навколишнього середовища / Р.А. Сажок // в кн. Пріоритетні проблеми гігієнічної науки, медичної екології та охорони здоров'я. 1 ч. 1. — МОЗ України. — Київ. — 1995. — С. 120–121.
3. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Niosh. USA/1987. — т. 5. — № 803605.
4. Piperonyl Butoxide. In The Agrochemicals Handbook, 3rd ed., Update 5–January 1994; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 1994.
5. Piperonyl butoxide (625). The e-Pesticide Manual (Twelfth Edition) Version 2.1 // The British Crop Protection Council.
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. 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.
8. Piperonyl butoxide. A monograph prepared by the JOINT FAO/WHO meeting on pesticides residues./Geneva. — 1995. — 25 p.
9. Breathnach R. The Safety of Piperonyl Butoxide. In Piperonyl Butoxide: The Insecticide Synergist; Jones, D. G.; Ed.; Academic: San Diego, CA, 1998. — P. 7-39
10. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Утв. 10.03.1976 № 579/М.—1976. — 10 с.
11. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Washington, DC. Label Review Manual. <http://www.epa.gov/opppod01/labeling/lrm/chap-08.htm> (accessed Mar 2000).
12. 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
13. Sarles M. P. Chronic Oral Toxicity and Related Studies on Animals with the Insecticide and Pyrethrum Synergist, Piperonyl Butoxide / M.P. Sarles, W.B. Vandegrift Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992, 1. — 862–883p.
14. Butler W. H. Lack of genotoxicity of piperonyl butoxide. Mutat. Res. / W.H. Butler, K.L. Gabriel, F.J. Preiss, T.G. Osimitz 1996, 371, 249–258p.
15. IARC (1983) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 30 Miscellaneous Pesticides. Lyon, International Agency for Research on Cancer. — 424 p.
16. Moretto A. Piperonyl Butoxide. In Pesticide Residues in Food / A. Moretto — 1995. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide.
17. Oncogenicity studies of piperonyl butoxide in rats and mice/ W.H. Butler, K.L. Gabriel, T.G. Osmitz, F.J. Preiss Hum. Exp. Toxicol. 1998, 17. — 323-330 p.
18. Threshold dose of piperonyl butoxide that induces reactive oxygen species-mediated hepatocarcinogenesis in rats /Masako Muguruma, Masaomi Kawai, Yasuaki Dewa [et al.]/ Archives of Toxicology. — 2009. — 83, 2. — P. 183-193
19. U. S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Reregistration Eligibility Decision (RED) Document for Piperonyl Butoxide (PBO) EPA 738-R-06-005 June 2006. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1997.
20. Hodgson E. Interactions of Piperonyl Butoxide with Cytochrome P450. In Piperonyl Butoxide: The Insecticide Synergist; Jones D.G.; E. Hodgson, P.E. Levi Ed.; Academic: San Diego, CA, 1998. — P.41–53.
21. Wester R.C. Human in vivo Percutaneous Absorption of Pyrethrin and Piperonyl Butoxide. / R.C. Wester, D.A.W. Bucks, H.I. Maibach Food. Chem. Toxicol. 1994, 32, P. 51-53
22. Онищенко Г.Г. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду/ Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин /М. — 2002. — 408 с.
23. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов /ред.Медведь Л.И. — Киев. — МЗ СССР. — 1988. — 210 с.

Надійшла до редакції 05.06.2013 р.