

ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ ТА ГІГІЄНИЧНЕ НОРМУВАННЯ ФЛУБЕНДІАМІДУ В СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІЙ ПРОДОВОЛЬЧІЙ ПРОДУКЦІЇ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ, ОБ'ЄКТАХ ВИРОБНИЧОГО І НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

О.П. Кравчук, П.Г. Жмілько, В.І. Медведєв, А.П. Гринько, С.Г. Сергєєв,
Л.П. Іванова, О.М. Багацька, О.М. Кузнєцова, П.В. Алейнов, І.П. Павленко,
В.Г. Лишавський

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Флубендіамід рекомендується для застосування в якості інсектициду на кукурудзі, соняшнику, сої, капусті та помідорах. Державним підприємством «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України» проведено дослідження з токсиколого-гігієнічної оцінки флубендіаміду та інсектициду Белт 480 SC, КС на його основі; обґрунтування ДДД флубендіаміду для людини, гігієнічних нормативів речовини і регламентів безпечного застосування препарату.

Мета. Токсиколого-гігієнічна оцінка застосування інсектициду на основі флубендіаміду, оцінка ризику його впливу на сільськогосподарських робітників і населення.

Методи. Експертно-аналітичні, токсикологічні, фізико-хімічні, гігієнічні.

Результати. За параметрами токсичності флубендіамід і препарат Белт 480 SC, КС відносяться до пестицидів 2 класу небезпеки. Мутагенна, канцерогенна і тератогенна активність, ембріо- і репродуктивна токсичність флубендіаміду не є лімітуючими при оцінці його небезпечності.

Результати польових досліджень показали, що залишкові кількості флубендіаміду не виявлялися в урожаї зерна кукурудзи і сої, насінні соняшнику, капусті і помідорів. Ступінь можливого професійного ризику впливу флубендіаміду у разі надходження до організму сільськогосподарських робітників інгаляційним і дермальним шляхами не перевищує допустимий рівень.

Висновки. Застосування інсектициду Белт 480 SC, КС на основі флубендіаміду в сільському господарстві України на кукурудзі, соняшнику, сої, капусті та помідорах за дотримання гігієнічних нормативів і регламентів не є небезпечним з позицій можливості забруднення флубендіамідом врожаю сільськогосподарських культур та об'єктів довкілля.

Ключові слова: інсектицид, флубендіамід, токсикологія, гігієнічні нормативи і регламенти, оцінка небезпеки.

У сучасних умовах розвитку сільського господарства щорічно розширюється застосування нових хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР). За певних умов деякі з них можуть негативно впливати на здоров'я людини та навколишнє середовище. У зв'язку з цим у дореєстраційний період актуальною є всебічна оцінка їхньої потенційної небезпеки для людини та довкілля за відповідними встановленими критеріями шкідливої дії. Особливе значення має гігієнічна оцінка та регламентація безпечного застосування в сільському господарстві нових діючих речовин ХЗЗР. Однією з таких є новий інсектицид флубендіамід, який входить до складу препарату Белт 480 SC, КС (д.р. – флубендіамід, 480 г/л) і рекомендований для застосування на кукурудзі, соняшнику, сої, капусті та помідорах. Флубендіамід зареєстрований у державах-

членах Європейського Союзу, США, Австралії, Бразилії та інших країнах.

Мета роботи полягала в оцінці небезпечності флубендіаміду та препарату Белт 480 SC, КС, обґрунтуванні допустимої добової дози (ДДД) флубендіаміду для людини, його гігієнічних нормативів у зерні кукурудзи, сої, насінні соняшнику, рослинних оліях, капусті, помідорах, томатному соку, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водойм і ґрунті, а також вимог безпеки під час застосування інсектициду Белт 480 SC, КС, термінів відновлення робіт і термінів очікування після застосування препарату.

Матеріали та методи дослідження. Флубендіамід за хімічною структурою відноситься до діамідів фталевої кислоти. Хімічна назва, структурна формула і фізико-хімічні властивості флубендіаміду

представлені в табл. 1.

Токсикологічну і гігієнічну оцінку препарату Белт 480 SC, КС та його діючої речовини – флубендіаміду, обґрунтування ДДД флубендіаміду проводили за результатами досліджень фірми-виробника та даними літератури [1-10] відповідно до методичних вказівок [11] і діючої в Україні гігієнічної класифікації [12]. Вивчення динаміки вмісту флубендіаміду в сільськогосподарських культурах, обґрунтування його максимально допустимих рівнів (МДР) у зерні кукурудзи, сої, насінні соняшнику, капусти, томатах і томатному соку проводили відповідно до [11] і основних принципів, викладених у керівництвах

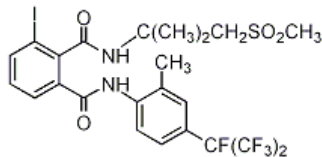
Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (ФАО) [13]. Відбір і транспортування проб для досліджень проводили відповідно до уніфікованих правил [14].

Визначення вмісту флубендіаміду в досліджуваних об'єктах відповідало вимогам рекомендованих методичних вказівок [15-17]. Межі кількісного визначення (МКВ) методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у зерні кукурудзи та сої, насінні соняшнику – 0,05 мг/кг, капусті та томатах – 0,1 мг/кг, томатному соку – 0,05 мг/кг.

Під час обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) флубендіаміду в повітрі робочої зони і атмосферному

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості флубендіаміду

Показник	Значення
Хімічна назва	3-йод-N'-(2-метил-1,1-диметилетил)-N-{4-[1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил) етил]-о-толуол}фталамід (IUPAC) N ² -[1,1-диметил-2-(метилсульфоніл) етил]-3-йод-N1-[2-метил-4-[1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)етил]феніл]-1,2-бензендикарбоксамід (CA)
Структурна формула	
Відносна молекулярна маса	682,4
Емпірична формула	C ₂₃ H ₂₂ F ₇ IN ₂ O ₄ S
CAS RN	[272451-65-7]
Хімічний клас сполук	діамід
Агрегатний стан, колір	Кристалічна речовина білого кольору
Густина, г/мл (20 °С)	1,659
Температура плавлення, °С	217,5-220,7
Тиск парів, мПа (25 °С)	<1x10 ⁻¹
Розчинність в органічних розчинниках, г/100 мл	п-ксилолі – 0,488; н-гептані – 0,000835; метанолі – 26,0; 1,2-дихлоретані – 8,12; ацетоні – 102; етилацетаті – 29,4
Коефіцієнт розподілення в системі н-октанол/вода (25 °С)	logP = 4,2

повітрі керувалися методичними вказівками [18-20].

Розробку та обґрунтування гранично допустимої концентрації флубендіаміду в воді водойм проводили згідно з методичними вказівками [11] і основними положеннями [21, 22]. Відповідно до розроблених методичних вказівок з визначення флубендіаміду у воді водойм [23] МКВ речовини методом ВЕРХ – 0,003 мг/дм³.

Розробку та обґрунтування ГДК флубендіаміду у ґрунті проводили відповідно до методичних вказівок і рекомендацій [11, 24]. МКВ флубендіаміду у ґрунті методом ВЕРХ відповідно до розроблених методичних вказівок [25] – 0,05 мг/кг.

Для прогнозування небезпечності впливу флубендіаміду на сільськогосподарських робітників розраховували коефіцієнти вибіркової дії (КВД), які є відношенням ефективної норми витрати і величин середньосмертельних доз та концентрацій за нанесення речовини на шкіру (КВДд) і за інгаляційного впливу (КВДі). Результати оцінювали за шкалою: КВД < 1 – надзвичайно низька вибіркова дія, КВД від 1 до 99 – низька вибіркова дія, КВД ≥ 100 – достатня вибіркова дія [26].

Дослідження і оцінку небезпечності впливу препарату Белт 480 SC, КС на сільськогосподарських робітників, зайнятих його застосуванням та під час обробітку площ після використання препарату, а також потенційного впливу на населення на межі санітарно-захисної зони під час обприскування препаратом виконували відповідно до методичних вказівок [11] та рекомендацій [27].

Визначення вмісту флубендіаміду в об'єктах виробничого та навколишнього середовища здійснювали відповідно до вимог, зазначених у методичних вказівках [25, 28]. Межі кількісного визначення діючої речовини методом ВЕРХ у повітрі робочої зони – 0,02 мг/м³, атмосферному повітрі – 0,001 мг/м³ і ґрунті – 0,05 мг/кг.

Результати та їх обговорення. Відповідно до Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [12] флубендіамід технічний за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності відноситься до 4 класу небезпечності, гострої інгаляційної токсичності – до 2 класу небезпечності, за

подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу небезпечності і на слизові оболонки очей – до 3 класу небезпечності, за алергенною дією – до 4 класу небезпечності. За лімітуючим показником токсичності флубендіамід відноситься до пестицидів 2 класу небезпечності.

Препарат Белт 480 SC, КС відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [12] за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності відноситься до 4 класу небезпечності, гострої інгаляційної токсичності – до 2 класу небезпечності, за подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки очей – до 4 класу небезпечності, за алергенною дією – до 4 класу небезпечності. За лімітуючим критерієм шкідливості препарат Белт 480 SC, КС відноситься до пестицидів 2 класу небезпечності.

Кінетика і метаболізм флубендіаміду вивчено на щурах. Тваринам вводили перорально мічений флубендіамід за ¹⁴C в аніліновому або фталевому кільцях у дозах 2 і 200 мг/кг. Показано, що флубендіамід слабо абсорбується в шлунково-кишковому тракту щурів, рівномірно розподіляється в тканинах і органах, не накопичується в організмі. У дозі 2 мг/кг максимальна концентрація радіоактивності в плазмі крові відзначалася у самців через 12 годин і у самок через 6 годин після введення. У дозі 200 мг/кг кінетика флубендіаміду була подібна. Через 168 годин радіоактивність у тканинах була мінімальною.

Метаболізм флубендіаміду в організмі щурів-самців здійснюється шляхом окислення метильної групи анілінового кільця з утворенням метаболітів: флубендіамід-бензилового спирту, флубендіамід-бензилового альдегіду і флубендіамід-бензойної кислоти, які виявляються у фекаліях. Основний метаболіт, що виявляється в сечі, – флубендіамід-бензиловий спирт. У печінці щурів-самців виявляються флубендіамід-бензиловий спирт, флубендіамід-бензиловий альдегід і флубендіамід-анілін, а також більш полярні метаболіти. У щурів-самок переважно відбувається глутатіонова кон'югація флубендіаміду, а також виявлені кон'югати з гліцином і цистеїном. У дослідженнях *in vitro* показано, що у самок щурів були відсутні ізоформи цитохромів P450, що відповідають за перший етап гідроксилування речовини, наявні у самців щурів і у людини.

У субхронічних дослідженнях встановлено NOAEL флубендіаміду для шурів-самців і самок – 50 ppm (2,85 мг/кг для самців і 3,29 мг/кг для самок) за гепато- і гематотоксичною дією, гіпертрофією фолікулярних клітин щитовидної залози. NOEL для мишей – 100 ppm (11,9 мг/кг для самців і 14,7 мг/кг для самок) на підставі збільшення маси печінки у самок і гістопатологічних змін у печінці у самців і самок. NOEL для собак – 100 ppm (2,58 мг/кг для самців і 2,82 мг/кг для самок) на підставі зниження парціального тромбoplastинового часу і збільшення активності лужної фосфатази у самців і самок, а також можливої токсичної дії на наднирники самок.

У хронічному (однорічному) досліді встановлено NOAEL для шурів-самців і самок – 20 ppm (0,78 мг/кг для самців і 0,96 мг/кг для самок) за гепато- і гематотоксичною дією, гіпертрофією фолікулярних клітин щитовидної залози.

У досліді з вивчення хронічної токсичності і канцерогенної активності упродовж 2 років встановлено NOEL для шурів на рівні 50 ppm (1,7 мг/кг для самців за гепато- і нефротоксичною дією, атрофією яєчок і 2,15 мг/кг для самок за гепато- і нефротоксичною дією, фолікулярноклітинною гіпертрофією щитовидної залози). NO(A)EL для мишей – самців і самок – 50 ppm (4,85 мг/кг і 4,44 мг/кг відповідно) на підставі змін тканин печінки і щитовидної залози. NOAEL для собак – 100 ppm (2,21 мг/кг для самців і 2,51 мг/кг для самок) за гепатотоксичною дією і скороченням активованого парціального тромбoplastинового часу.

Флубендіамід проявляє політропну дію на організм. Основні органи мішені – печінка, щитовидна залоза, нирки, система крові. За високих доз флубендіамід проявляє токсичний вплив на наднирники і гонади. Показано, що за доз 83 мг/кг і 812 мг/кг флубендіамід підвищує вміст цитохрому P-450 і активність ферментів монооксигеназної системи печінки, стимулює синтез тиреотропного гормону (ТСТГ) і гормонів щитовидної залози. Гістопатологічні зміни в щитовидній залозі розцінюються як вторинні, викликані посиленням гіпофізарної продукції ТСТГ, внаслідок збільшення рівня екскреції гормонів щитовид-

ної залози в результаті індукції мікросомальних ферментів печінки.

Флубендіамід не володіє мутагенною і канцерогенною активністю, вибірковою нейро- та імунотоксичною дією.

NOEL для вагітних самок шурів – 10 мг/кг, NOAEL для розвитку плоду – 10 мг/кг. NOEL для вагітних самок кроликів – 100 мг/кг, NOAEL для розвитку плода – 20 мг/кг. NOEL флубендіаміду за параметрами репродуктивної та системної токсичності – 20 ppm (1,3 мг/кг маси тіла).

У дослідженнях щодо впливу флубендіаміду на нервову систему і постнатальний розвиток шурів встановлено NOAEL за нейротоксичною дією – 12000 ppm (976,6 мг / кг). NOAEL для материнського організму – 120 ppm (9,99 мг/кг) за гепатотоксичною дією, NOAEL для шурят – 120 ppm (9,99 мг/кг) за зниженням приросту маси тіла, збільшенням очних яблук, екзофтальмом, помутнінням очного яблука, уповільненням відділення крайньої плоти.

Відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 флубендіамід за мутагенною і канцерогенною активністю відноситься до 4 класу небезпечності, тератогенною активністю, ембріо- і репродуктивною токсичністю – до 3 класу небезпечності. Виходячи з лімітуючого NOEL флубендіаміду з репродуктивної токсичності – 20 ppm (1,3 мг/кг маси тіла) і хронічної токсичності в однорічному експерименті для шурів – 20 ppm (0,78 мг/кг для самців і 0,96 мг/кг для самок) та коефіцієнту запасу 100, ДДД флубендіаміду для людини становитиме – 0,01 мг/кг. Однак, беручи до уваги зміни в ендокринних органах, прояв фетотоксичної дії на 2-х видах тварин, вплив на очі в постнатальному розвитку, під час розрахунку ДДД доцільно додатково ввести модифікуючий коефіцієнт запасу 3. З огляду на вище викладене, рекомендована і затверджена ДДД флубендіаміду для людини на рівні – 0,003 мг/кг.

Метаболізм флубендіаміду в рослинах вивчався на фруктах (яблука) і плодівих овочах (помідори, переці), листових овочах (капуста) і зернових культурах (кукурудза) за допомогою [¹⁴C] – міченого за фталевою кислотою і [¹⁴C] -аніл- –міченого флубендіаміду.

Дані досліджень показали, що флубендіамід був основним компонентом від

загальної кількості радіоактивних залишків і становив 50 % – 94 % у дозрілих культурах. Усі метаболіти виявлялися на низькому рівні (1-6 % від загальної радіоактивності) за винятком метаболіту А-1 (NN1-0001-des-iodo), кількість якого понад 10 %. Однак залишки метаболіту А-1 в усіх тестованих зразках завжди були нижчі межі кількісного визначення, тому його не використовують для моніторингу залишкових кількостей флубендіаміду. Вихідні сполуки виявлялися в плодах томатів на 0 добу – 98,6 % (3,2 мг/кг), через 1 тиждень – 84,3 % (2,3 мг/кг) і через 4 тижні – 63,4 % (1,27 мг/кг) загальних радіоактивних залишків, у незрілих рослинах капусти через 3 тижні – 91 % (0,534 мг/кг) і в дозрілих рослинах через 6 тижнів – 91,2 % (0,538 мг/кг) загальних радіоактивних залишків.

У лабораторних дослідженнях з вивчення деградації флубендіаміду в ґрунті в аеробних умовах без сонячного світла встановлено, що речовина дуже стійка і, розпадаючись, утворює ряд метаболітів, основним з яких є метаболіт А-1 у кількості 7,1 %. За імітації сонячного світла речовина також досить персистентна, але при цьому кількість метаболіту А-1 становить 17,6 %. Період напіврозпаду (T_{50}) у цих умовах на різних типах ґрунтів (супіски, суглинки, глини) понад один рік. За анаеробних умов флубендіамід більш стійка речовина, ніж в аеробних умовах.

Польові дослідження з вивчення деструкції флубендіаміду в ґрунті були проведені в Західній Європі. Встановлено, що речовина досить стійка в ґрунті. Деградація флубендіаміду відбувається в дві фази. Перша фаза протікає більш швидко за рахунок фотолізу і друга фаза досить повільно. Період напіврозпаду флубендіаміду в польових умовах, за даними Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA), становить від 5,8-970 днів, за даними The Pesticide Manual – від 210 до 777 днів [5].

Таким чином, за показником «стабільність у ґрунті» відповідно до ДСанПіН 8.8.1-002-98 флубендіамід може бути віднесений до пестицидів 1 класу небезпечності (високостійкий у ґрунті).

Дослідження десорбції і адсорбції у ґрунтах показали, що флубендіамід відноситься до речовин з досить низькою

мобільністю. Коефіцієнт розподілу в системі органічна речовина-вода (Кос) становить 1076-3318-94 мг/л. Під час вивчення міграції речовини у фільтраційних колонках встановлено, що основна його частина концентрується у верхньому горизонті 0-10 см (67,22 %), але може мігрувати і до глибини 15-20 см. Адсорбція флубендіаміду має позитивну кореляцію з кількістю органічної речовини ґрунту і негативною з рН ґрунтового розчину.

Флубендіамід має низький потенціал до вилуговування – індекс вилуговування (GUS) становить 0,59. Отримані дані свідчать про те, що речовина не буде мігрувати в ґрунтові води.

Таким чином, за показником «глибина міграції по ґрунтовому профілю» флубендіамід може бути віднесений до пестицидів 3 класу небезпечності.

Вивчення процесів деградації флубендіаміду у стерильних буферних розчинах показало, що речовина є стабільною до гідролізу за рН 5 - 9.

У водних розчинах у лабораторних умовах за впливу штучного сонячного опромінення період напіврозпаду флубендіаміду становить: у дистильованій воді (25°C) – 5,5 доби і в натурній воді – 4,3 доби. Основними метаболітами флубендіаміду є А-1 (до 32 % внесеної речовини через 7 днів дослідження) та А-10 (NNI-0001-3-ОН-hydroxy herfluoroalkyl) – (до 13 % внесеної речовини).

Під час вивчення процесів фотолізу речовини в натурних умовах у країнах Центральної Європи (середина літа) встановлено, що період напіврозпаду флубендіаміду становив від 10 до 60 днів; при цьому період напіврозпаду дес-іодофлубендіаміду – понад рік в усіх проведених дослідженнях.

В умовах лабораторного модельного експерименту під час внесення речовини в лабораторні модельні мікроекосистеми "вода/осад" встановлено досить швидкий перехід флубендіаміду в седиментарну фазу системи. В аеробних умовах з використанням озерної води і води зі ставка T_{50} флубендіаміду для водної фази – від 14 до 40 днів; для водної мікроекосистеми в цілому – понад рік.

В анаеробних умовах у системі з водою зі ставка залежно від виду седиментів

(пісок, суглинок, глина), що використовується в мікроекосистемах, T_{50} для водної фази склав близько 11 днів і для водної мікроекосистеми в цілому в середньому 284 доби. Зроблено висновок, що іонізація і анаеробний водний метаболізм є головними шляхами деградації даної речовини. Наведені дані дозволяють віднести флубендіамід до 1 класу небезпечності за показником "стабільність у воді" відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98.

Інсектицид Белт 480 SC, КС проходив випробування в Україні для захисту кукурудзи, сояшнику та сої з максимальною нормою витрати 0,15 л/га (норма витрати флубендіаміду - 72 г/га) однократно, капусти і томатів з максимальною нормою витрати 0,1 л/га (норма витрати флубендіаміду - 48 г/га) двократно. Одним із завдань досліджень було обґрунтування величин МДР вмісту залишкових кількостей флубендіаміду в зерні та олії кукурудзи, насінні та олії сояшнику, зерні та олії сої, капусті, томатах і томатному соку. Для цього був проведений попередній розрахунок безпечного рівня вмісту флубендіаміду в харчовому раціоні, виходячи з величини його ДДД. За величини ДДД, що дорівнює 0,003 мг/кг, допустиме добове надходження флубендіаміду для людини становить 0,18 мг/добу. Згідно з принципами комплексного гігієнічного нормування допускається, що в організм людини з харчовим раціоном може надійти до 70 % залишкових кількостей речовини, що визначається в усіх середовищах [11]. З огляду на це розрахункове безпечне надходження флубендіаміду з харчовим раціоном становить 0,126 мг/добу.

Проведені дослідження фактичного вмісту флубендіаміду в зерні кукурудзи (Київська область) показали, що залишкові кількості діючої речовини в зерні становили менше 0,05 мг/кг у день обробки і не виявлялися на 8, 15, 28 та 50 (урожай) добу на рівні межі виявлення (МВ) методом ВЕРХ - 0,02 мг/кг.

Отримані результати досліджень (Київська та Херсонська області) свідчать про те, що в кошиках сояшнику флубендіамід виявлявся на 0 добу і 3 добу після обробки в кількостях 1,6 мг/кг і 0,65 мг/кг відповідно. У насінні сояшнику вміст флубендіаміду на 7 і 14 добу після обробки становив 0,19 мг/кг і 0,09 мг/кг відповідно.

На 30, 38 добу (урожай) і 44 добу (урожай) після обробки в насінні сояшнику флубендіамід не виявлявся на рівні МВ методом ВЕРХ - 0,02 мг/кг.

Випробування на сої проводилися в Київській та Полтавській областях. У зелених рослинах сої кількість флубендіаміду на 0 добу і 7 добу після обробки становила відповідно - 3,6 мг/кг і 1,1 мг/кг. У бобах сої на 14 добу після обробки вміст флубендіаміду був 0,61 мг/кг. У врожаї зерна сої на 29 добу і 34 добу після обробки флубендіамід не виявлявся на рівні МВ методом ВЕРХ - 0,02 мг/кг.

Проведені дослідження на капусті (Київська область) показали, що в качанах капусти вміст флубендіаміду після другої обробки становив менше 0,1 мг/кг на 0 добу і на 7 добу після обробки. На 14, 21, 30 і 46 (урожай) добу після обробки флубендіамід в качанах капусти не виявлявся на рівні МВ методом ВЕРХ - 0,03 мг/кг.

Випробування на томатах (Київська область) свідчать про те, що флубендіамід виявлявся в томатах у день другої обробки на рівні 0,18 мг/кг, на 4 та 8 добу після обробки - менше 0,1 мг/кг. На 14, 21 та 39 (урожай) добу флубендіамід у томатах не виявлявся на рівні МВ методом ВЕРХ - 0,03 мг/кг. У томатному соку, отриманому із томатів, зібраних в період товарної стиглості, флубендіамід не виявлявся на рівні МВ методом ВЕРХ - 0,02 мг/кг.

В ЄС для флубендіаміду встановлені наступні величини максимальних залишкових рівнів (MRL): кукурудза (зерно) - 0,01 мг/кг, соя (зерно) - 0,01 мг/кг, томати - 0,2 мг/кг і салат - 0,01 мг/кг.

З огляду на вище викладене, рекомендовано і затверджено величини МДР флубендіаміду, які представлені в табл. 2.

Встановлення МДР вмісту залишкових кількостей флубендіаміду в рослинних оліях вважаємо недоцільним, виходячи з отриманих результатів досліджень щодо його вмісту в зерні кукурудзи, сої та насінні сояшнику.

Відповідно до [11] у разі дотримання зазначених гігієнічних нормативів можливе добове надходження флубендіаміду до організму людини може становити 14,4 % від рівня безпечного надходження речовини з харчовим раціоном (10,1 % від його допустимого добового надходження).

Максимально допустимі рівні (МДР) залишкових кількостей та межі кількісного визначення (МКВ) флубендіаміду в кукурудзі, сої, соняшнику, капусті, помідорах та томатному соку

Культура	МДР, мг/кг	МКВ (методом ВЕРХ), мг/кг
Кукурудза (зерно)	0,05	0,05
Соняшник (насіння)	0,05	0,05
Соя (зерно)	0,05	0,05
Капуста	0,1	0,1
Томати	0,1	0,1
Томатний сік	0,05	0,05666

Встановлені терміни очікування до збору врожаю кукурудзи, соняшнику та сої – 30 днів, капусти – 20 днів і томатів – 14 днів.

Проведено обґрунтування величин ОБРВ флубендіаміду в повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць [11, 18-20]. Для розрахунку величини ОБРВ флубендіаміду в повітрі робочої зони використані параметри його гострої токсичності за перорального, дермального і інгаляційного надходження в організм та розрахункова порогова концентрація для піддослідних тварин за хронічного інгаляційного впливу. Рекомендована і затверджена величина ОБРВ флубендіаміду в повітрі робочої зони на рівні 0,2 мг/м³ (МКВ методом ВЕРХ – 0,02 мг/м³). Для розрахунку величини ОБРВ флубендіаміду в атмосферному повітрі населених місць використані кореляційні зв'язки між ГДК хімічних речовин для атмосферного повітря та ГДК для повітря робочої зони, величини ЛД₅₀ і ЛК₅₀. Рекомендована і затверджена величина ОБРВ флубендіаміду в атмосферному повітрі населених місць на рівні 0,001 мг/м³ (МКВ методом ВЕРХ – 0,001 мг/м³).

Обґрунтування гранично допустимої концентрації флубендіаміду в воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового призначення проводили за такими основними напрямками [11,21,22] - вивчення впливу флубендіаміду на органолептичні властивості води і загальний санітарний режим водойм, визначення макси-

мально недіючої концентрації флубендіаміду в воді за санітарно-токсикологічною ознакою шкідливості.

Порогові концентрації флубендіаміду щодо впливу на органолептичні властивості води (запах за 20 і 60 °С, кольоровість, каламутність, здатність водних розчинів до піноутворення) знаходилися вище 0,03 мг/дм³ (межа розчинності). Таким чином, пороговою за впливом на органолептичні властивості води є концентрація флубендіаміду величиною понад 0,03 мг/дм³.

Для оцінки впливу флубендіаміду на загальний санітарний режим водойм вивчали характер та інтенсивність біохімічного споживання кисню (БСК) як найбільш значимого показника здатності водойми до самоочищення від органічного забруднення, вміст розчиненого кисню, стан процесів амоніфікації і нітрифікації азотвмісних органічних речовин, реакцію (рН) водного середовища, динаміку розвитку і відмирання водної сапрофітної мікрофлори. Дослідження проведені з флубендіамідом у концентраціях – 0,03 мг/дм³, 0,003 мг/дм³ і 0,0003 мг/дм³. Флубендіамід у концентраціях 0,03 мг/дм³ і 0,003 мг/дм³ пригнічує процеси БСК. Порогова концентрація флубендіаміду щодо впливу на процеси БСК становила 0,003 мг/дм³. Вплив флубендіаміду на вміст розчиненого кисню у воді водойм був незначним. Вміст флубендіаміду на рівні 0,003 мг/дм³ може бути прийнятий за його порогову концентрацію за показниками впливу на процеси амоніфікації і

нітрифікації. Флубендіамід не впливав на рН водного середовища. Результати мікробіологічних досліджень показали, що концентрація $0,003 \text{ мг/дм}^3$ є пороговою за впливом флубендіаміду на динаміку розвитку і відмирання водної сапрофітної мікрофлори.

Таким чином, пороговою концентрацією флубендіаміду щодо впливу на загальний санітарний режим водою є концентрація $0,003 \text{ мг/дм}^3$.

Під час розрахунку максимально недіючої концентрації флубендіаміду у воді за санітарно-токсикологічною ознакою шкідливості виходили з величини ДДД флубендіаміду — $0,003 \text{ мг/кг}$, маси тіла людини — 60 кг , середньодобового споживання води на рівні 3 літрів і 10% від допустимого добового надходження речовини до організму людини з водою у відповідності до основних положень [22]. У результаті отримана величина максимально недіючої концентрації флубендіаміду — $0,006 \text{ мг/дм}^3$.

На підставі порогових і підпорогового рівнів, встановлених за основними показниками шкідливості, проведено обґрунтування ГДК флубендіаміду в воді водою господарсько-питного та культурно-побутового призначення. Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що лімітуючою ознакою несприятливої дії флубендіаміду є загальносанітарна. За ГДК флубендіаміду в воді водою господарсько-питного та культурно-побутового призначення рекомендована і затверджена величина $0,003 \text{ мг/дм}^3$ (лімітуюча ознака шкідливості — загальносанітарна). Межа кількісного визначення флубендіаміду в воді методом ВЕРХ становить $0,003 \text{ мг/дм}^3$.

У зв'язку з тим, що флубендіамід за показником «стабільність у ґрунті» відноситься до пестицидів 1 класу небезпеки, проведено експериментальні дослідження з обґрунтування гранично допустимої концентрації речовини в ґрунті відповідно до [21, 24]. Під час обґрунтування ГДК флубендіаміду у ґрунті враховували наведені вище характеристики речовини за критеріями «стабільність у ґрунті» і «глибина міграції за ґрунтовим профілем» відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [12], дані літератури [1-10] і результати власних досліджень. В експерименті встановлено величини транслокаційного, водно-міграційного,

повітряно-міграційного та фітотоксичного показників, а також, за даними літератури, загальносанітарного показника. Лімітуючим показником безпечного вмісту флубендіаміду в ґрунті є транслокаційний. З урахуванням цієї величини його ГДК у ґрунті становить $0,25 \text{ мг/кг}$. Рекомендована і затверджена ГДК флубендіаміду в ґрунті величиною $0,25 \text{ мг/кг}$ з транслокаційним лімітуючим показником. Межа кількісного визначення методом ВЕРХ становить $0,05 \text{ мг/кг}$.

Отримані результати досліджень небезпечного впливу препарату Белт 480 SC, КС на сільськогосподарських робітників і населення в період та після його застосування (штангове обприскування, норма витрати $0,15 \text{ л/га}$, робочої рідини 250 л/га) показали, що в повітрі зони дихання заправника і тракториста, у повітрі зони можливого знесення аерозолу препарату на відстані 300 м від межі ділянки під час обприскування і там же через 1 годину після обприскування, у повітрі над ділянкою через 1 годину, 3 і 7 діб після обприскування флубендіамід не виявлявся (МВ флубендіаміду методом ВЕРХ у повітрі робочої зони — $0,06 \text{ мг/м}^3$ і атмосферному повітрі — $0,001 \text{ мг/м}^3$). У ґрунті обробленої ділянки вміст флубендіаміду через 3 і 7 діб не перевищував гігієнічний норматив. У ґрунті з межі санітарно-захисної зони (300 м) через 1 годину після обробки діюча речовина не виявлена (МВ методом ВЕРХ — $0,02 \text{ мг/кг}$).

Відповідно до МР 8.8.1.4-162-2009 [27] і результатів досліджень розраховані можливі експозиційні інгаляційні (Ді) і дермальні (Дд) дози, мг д.р./кг маси тіла, які впливали на заправника і тракториста протягом робочої зміни (6 годин); обґрунтовані орієнтовні допустимі інгаляційні (ДДі) і дермальні (ДДд) дози флубендіаміду для робітників, мг д.р./кг маси тіла в день (ДДі = $0,019$; ДДд = $0,1$). Результати порівняння можливих експозиційних і орієнтовних допустимих доз свідчать про те, що коефіцієнти та індекси небезпеки (ризик) комплексного впливу флубендіаміду на робітників були значно нижчими за допустимий рівень.

ВИСНОВКИ

1. Флубендіамід і препарат Белт 480 SC, КС відносяться до пестицидів 2 класу

небезпечності за лімітуючим критерієм шкідливості – гострою інгаляційною токсичністю. Флубендіамід проявляє політропну дію на організм. Основними органами мішенями у щурів є печінка, щитовидна залоза, нирки і система крові. За мутагенною і канцерогенною активністю флубендіамід відноситься до пестицидів 4 класу небезпечності, тератогенною активністю, ембріо- і репродуктивною токсичністю – до пестицидів 3 класу небезпечності.

2. Для попередження можливості негативного впливу на здоров'я людей і зміни якості навколишнього середовища обґрунтовані ДДД та такі гігієнічні нормативи флубендіаміду:

- ДДД – 0,003 мг/кг маси тіла/день.
- МДР, мг/кг: кукурудза (зерно) – 0,05 (МВК методом ВЕРХ – 0,05), кукурудза (масло) – не потребує, соняшник (насіння) – 0,05 (МВК методом ВЕРХ – 0,05), соняшник (масло) – не потребує, соя (зерно) – 0,05 (МВК методом ВЕРХ – 0,05), соя (масло) – не потребує, капуста – 0,1 (МВК методом ВЕРХ – 0,1), томати – 0,1 (МВК методом ВЕРХ – 0,1), томатний сік – 0,05 (МВК методом ВЕРХ – 0,05).
- ОБРВ у повітрі робочої зони, мг/м³: 0,2 (МВК методом ВЕРХ – 0,02).
- ОБРВ у атмосферному повітрі, мг/м³: 0,001 (МВК методом ВЕРХ – 0001).
- ГДК у воді водойм, мг/дм³: 0,003, за-

гальносанітарний (МВК методом ВЕРХ – 0003).

– ГДК у ґрунті, мг/кг: 0,25, транслокаційний (МВК методом ВЕРХ – 0,05).

3. У разі дотримання діючих правил поводження з пестицидами рівні вмісту флубендіаміду у виробничому середовищі, а також його зовнішнього інгаляційного і дермального впливу безпечні для сільськогосподарських робітників, зайнятих застосуванням інсектициду Белт 480 SC, КС. Встановлена для умов агропромислового сектора санітарно-захисна зона є безпечною для наземного застосування препарату для населення і об'єктів довкілля; на етапах роботи на оброблених площах виробниче середовище безпечне у разі їх виконання через 3 і 7 діб після обприскування.

Флубендіамід не виявлявся в урожаї зерна кукурудзи і сої, насінні соняшнику, капусти і томатів на рівні межі визначення (МВ). Після застосування інсектициду терміни очікування до збору врожаю становлять: кукурудза, соняшник і соя – 30 днів, капуста – 20 днів, томати – 14 днів.

4. З токсиколого-гігієнічних позицій немає заперечень щодо постійної реєстрації в Україні інсектициду Белт 480 SC, КС для застосування на кукурудзі, сої і соняшнику з максимальною нормою витрати 0,15 л/га, одноразово; капусті і томатах – 0,1 л/га, дворазово.

ЛІТЕРАТУРА

1. Registration of the New Active Ingredient Flubendiamide Contained in Belt SC Insecticide (EPA Reg. No. 264-1025) and Synapse WG Insecticide (EPA Reg. No. 264-1026): New York State Department of Environmental Conservation Division of Materials Management. Bureau of Pest Management Product Registration & Pest Management Alternatives Section.
2. Pesticide Fact Sheet. Flubendiamide Conditional Registration. – Washington: EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 2008. – 65 p.
3. Public Release Summary on Evaluation of the new active flubendiamide in the product/s Belt 480 SC Insecticide & Belt 240 WG Insecticide. – Canberra, Australia: National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals. – 76 p.
4. Pesticide Fact Sheet. Flubendiamide. – EPA. – 2012.
5. A World Compendium the Pesticide Manual Fifteenth Edition Editor: CDS Tomlin. Flubendiamide. – BCPS. – 2009. – P.229–230.
6. Conclusion on pesticide peer review/Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flubendiamide //EFSA Journal 2013. – №11(9). – 3298. – 62 p.
7. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy EFSA Journal 2013. – № 11(9)3298.
8. Pesticide Residue Analysis Laboratory, Department of Entomology, Punjab Agricultural University, Ludhiana, Punjab, / SK Sahoo, RK Sharma, RS Battu, B Singh// 141004, India. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. – 2009. № 83(3). – P. 384–387.
9. United States Environmental Protection Agency. Washington. D.C. 20460-0001. BELTTM SC Insecticide. – 2012.
10. FLUBENDIAMIDE (242) First draft prepared by Prof. Eloisa Dutra Caldas University of Brasilia Brasilia, BRAZIL – P.1266–1392.
11. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: утв. МЗ СССР 13.03.87 №4263-87. – Киев, 1988. – 210 с.
12. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 затв. МОЗ України 28.09.98 №2. – Київ, 1998 – 20 с.
13. Guidelines on pesticide residue trials to provide data for the registration of pesticides and the establishment of maximum residue. FAO, UN. ROME. – 1986.
14. Унифицированные правила отбора проб сельскохозяй-

- ственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов: утв. Минздрава СССР 21.08.1979 №2051-79. – Москва: Минздрав СССР, 1980. – 40 с.
15. Методичні вказівки з визначення флубендіаміду в зерні кукурудзи та кукурудзяній олії методом високоефективної рідинної хроматографії: МВ №1322-2014 від 28.11.2014, затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ №383 від 28.11.14), погоджено Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Лист. №04.03-08-5523/7 від 40.11.14).
 16. Методичні вказівки з визначення флубендіаміду в насінні соняшника та соняшниковій олії методом високоефективної рідинної хроматографії №1422-2015 від 18.05.15, затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ №156 від 18.05.15), погоджено Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Лист. №04.03-08-1545/17 23 від 10.04.15).
 17. Методичні вказівки з визначення флубендіаміду в капусті, помідорах та томатному соку методом високоефективної рідинної хроматографії” №1174-2012 від 05.09.12, затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ №452 від 05.09.2012), погоджено Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Пост. № 23 від 02.08.2012).
 18. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны: утв. МЗ СССР 04.04.80 №2163-80. – Москва, 1981. – 20 с.
 19. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны: утв. МЗ СССР 04.11.85 №4000-85. – Москва, 1985. – 34 с.
 20. Методичні вказівки «Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць», МВ 2.2.6.-111-2004 затв. МОЗ України 07.10.04 №485. – Київ, 2004. – 33 с.
 21. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов: утв. МЗ СССР 15.04.75 №1296-75. – Москва, 1976. – 78 с.
 22. Guidelines for drinking-water quality. Second Edition. Geneva: WHO, 1993 – V. № 1; 1996. – V. № 2. – 1997. – V. № 3.
 23. Методичні вказівки з визначення флубендіаміду у воді методом високоефективної рідинної хроматографії” №1172-2012 від 05.09.12, затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ №452 від 05.09.2012), погоджено Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Пост. № 23 від 02.08.2012).
 24. Методические рекомендации по гигиеническому обоснованию ПДК химических веществ в почве. – М., 1982. – 57 с.
 25. Методичні вказівки з визначення флубендіаміду у ґрунті методом високоефективної рідинної хроматографії” №1173-2012 від 05.09.12 затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ №452 від 05.09.2012), погоджено Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Пост. № 23 від 02.08.2012).
 26. Сергеев С.Г. Оценка возможности возникновения острых токсических эффектов при работе с пестицидами с учетом их избирательности действия /С.Г.Сергеев, Ю.Г.Чайка // Сучасні проблеми токсикології. – 2008. – №4. – С. 29–31.
 27. Методичні рекомендації «Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів»: МР 8.8.1.4-162-2009, затв. МОЗ України 13.05.2009 №324 – Київ, 2009. – 32 с.
 28. Методичні вказівки з визначення флубендіаміду в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом високоефективної рідинної хроматографії №1171-2012 від 05.09.12, затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ №452 від 05.09.2012), погоджено Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Пост. № 23 від 02.08.2012).

**ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ ФЛУБЕНДИАМИДА
В СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ПРОДОВОЛЬСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ,
ОБЪЕКТАХ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

*А.П. Кравчук, П.Г.Жминько, В.И. Медведев, А.П. Гринько, С.Г.Сергеев, Л.П.Иванова, Е.Н. Багацкая, Е.М. Кузнецова,
П.В. Алейнов, И.П. Павленко, В.Г. Лышавский*

*ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И.Медведева
Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина*

РЕЗЮМЕ. Флубендиамид рекомендується для застосування в якості інсектицида на кукурудзі, підсо́лнечнику, соє, капусті та помідорах. Госу́дарственным підприємством «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И.Медведева Министерства здравоохранения Украины» проведені дослідження по токсиколого-гігієнічеській оцінці флубендіаміда та інсектицида Белт 480 SC, КС на його основі; обоснованню ДСД флубендіаміда для людини, гігієнічеських нормативів речовини та регламентів безпечно́го застосування препарату.

Цель. Токсиколого-гігієнічеська оцінка застосування інсектицида на основі флубендіаміда, оцінка ризику його впливу на сільськогосподарських робітників та населення.

Методи. Експертно-аналітичеські, токсикологічеські, фізико-хімічеські, гігієнічеські.

Результати. По параметрам токсичності флубендіамід та препарат Белт 480 SC, КС відносяться до пестицидів 2 класу небезпечності. Мутагенна, канцерогенна та тератогенна активність, ембріо- та репродуктивна токсичність флубендіаміда не являються лімітуючими при оцінці його небезпечності. Результати польових досліджень показали, що залишкові кількості флубендіаміда не виявлялись в урожає зерна кукурудзи та соє, насіння підсо́лнечника, капусти та тома-

тов. Степень возможного профессионального риска воздействия флубендиамида при поступлении в организм сельскохозяйственных рабочих ингаляционным и дермальным путями не превышает допустимый уровень.

Выводы. Применение инсектицида Белт 480 SC, КС на основе флубендиамида в сельском хозяйстве Украины на кукурузе, подсолнечнике, сое, капусте и томатах при соблюдении гигиенических нормативов и регламентов не является опасным с позиций возможности загрязнения флубендиамидом урожая сельскохозяйственных культур и объектов природной среды.

Ключевые слова: инсектицид, флубендиамид, токсикология, гигиенические нормативы и регламенты, оценка опасности.

ASSESSMENT OF HAZARD AND HYGIENIC RATING OF FLUBENDIAMIDE IN AGRICULTURAL FOOD PRODUCTS OF THE PLANT ORIGIN, INDUSTRIAL AND ENVIRONMENTAL OBJECTS

O. Kravchuk, P. Zhminko, V. Medvediev, A. Hryenko, S. Serheiev, L. Ivanova,
O. Bahatska, O. Kuznietsova, P. Aleinov, I. Pavlenko, V. Lyshavskiy
State Enterprise "L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food
and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Flubendiamide is recommended for use as an insecticide for corn, sunflower, soybean, cabbage, and tomatoes. The State Enterprise "L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety" of the Ministry of Health of Ukraine conducted a study on toxicological and hygienic assessment of flubendiamide and insecticide Belt 480 SC on its basis; the justification of flubendiamide PDE (permitted daily exposure) to human, hygienic rates of the substance and the rules for safe use of the drug.

Objectives. Toxicological and hygienic assessment of the use of insecticide on the basis of flubendiamide, assessment of the risk of its impact on agricultural workers and population.

Methods. Expert-analytical, toxicological, physical and chemical, and hygienic.

Results. According to the toxicity parameters, flubendiamide and Belt 480 SC are pesticides of the second class of hazard. The mutagenic, carcinogenic and teratogenic activity, embryo and reproductive toxicity of flubendiamide are not limiting in assessing its hazard. The results of field studies showed that residual amounts of flubendiamide were not found in the crop of corn and soybean, sunflower seeds, cabbage and tomatoes. The degree of possible occupational risk of exposure to flubendiamide in case of intake by agricultural workers via inhalation and dermal routes does not exceed the permissible level.

Conclusion. Insecticide Belt 480 SC, based on flubendiamide in agriculture of Ukraine in corn, sunflower, soybean, cabbage and tomatoes under adherence to hygienic rates and regulations is not hazardous from the point of view of the possibility of contamination of agricultural crops and environmental objects with flubendiamide.

Key words: insecticide, flubendiamide, toxicology, hygienic rates and regulations, assessment of hazard.

Надійшла до редакції 14.05.2018 р.