

# ДІАЗИНОН. ПРОБЛЕМА КАНЦЕРОГЕННОЇ НЕБЕЗПЕКИ ТА ПЕРЕОЦІНКА ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Н.М. Недопитанська, к.біол.н.

Інститут екологієни і токсикології ім.Л.І.Медведя МОЗ України, м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** В Україні інсектициди на основі діазинону впродовж багатьох років широко застосовуються на овочевих, плодово-ягідних, зернових, декоративних і лісових культурах як у сільському господарстві, так і в приватних особистих господарствах. Проте під час їх реєстрації та переєстрації не були відомі нові дані щодо безпеки. Отже, розроблені кілька десятиліть тому нормативи не враховують безпеки токсикологічно значимих домішок та метаболітів, нових даних щодо онкогенної безпеки діазинону, отриманих в епідеміологічних дослідженнях, безпеки для дітей, отже, не гарантують безпечно для здоров'я використання. Але й з економічних позицій застосування діазинону недоцільне: сільськогосподарська продукція, вирощена на експорт буде невідповідною за вмістом залишків забороненого в багатьох країнах діазинону. Тому необхідно заборонити подальшу реєстрацію або переєстрацію в Україні препаратів на основі діазинону.

Ключові слова: діазинон, нові дані, онкогенна безпека, заборона реєстрації.

**РЕЗЮМЕ.** В Украине инсектициды на основе диазинона широко используются в течение многих лет на овощных, плодово-ягодных, зерновых, декоративных и лесных культурах как в сельском хозяйстве, так и населением в личных подсобных хозяйствах. Вместе с тем, при их регистрации и перерегистрации не было известно о новых данных об их опасности, соответственно, в разработанных несколько десятков лет назад нормативах не учтена опасность токсикологически значимых примесей и метаболитов, новые данные об онкогенной опасности диазинона, полученные в эпидемиологических исследованиях, опасность для детей; потому они не гарантируют безопасности для здоровья. Но с экономических позиций применение диазинона стало нецелесообразно: сельскохозяйственная продукция, выращенная на экспорт, не будет соответствовать требованиям из-за наличия остатков запрещенного во многих странах диазинона. Учитывая сказанное, дальнейшая регистрация и перерегистрация в Украине препаратов на основе диазинона должна быть запрещена.

Ключевые слова: диазинон, новые данные, онкогенная опасность, запрещение регистрации.

**SUMMARY.** Diazinon is long and widely used insecticide of fruit, vegetable, ornamental, forestry and field crops both in agricultural and residential home and garden application in the Ukraine. But during diazinon registration/re-registration have not been known recent information according to the health adverse effects. Diazinon's hygienic standards are rather old and do not include knowledge about its dangerous impurities and metabolites, new epidemiological oncogenicity data, hazards for children; therefore ones don't guarantee safety use. It would question the advisability of economic a course of Diazinon application: the agricultural products grown in the Ukraine for export will be unacceptable as containing the residues of pesticide which is banned in many countries. That is why all registrations and reregistrations of products containing Diazinon have to cancel in Ukraine.

Key words: Diazinon, new date, oncogenicity hazard, ban registration.

Діазинон (О,О-діетил О-2-ізопропіл-6-метилпіримідин-4-іл фосфоротіоат (International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) або О,О-діетил О-[6-метил-2-(1-метилетил)-4-піримідиніл] фосфоротіоат (Chemical Abstracts Service (CAS), (О,О-діетил О-(2-ізопропіл-6-метил-4-піримідиніл) фосфоротіоат; CAS № 333-41-5 [1] — один із високо-ефективних і донедавна найпоширеніших неспецифічних фосфорорганічних інсектицидів із акарицидними та нематодцидними властивостями як для сільського господарства, так і ветеринарної медицини. Оригіном діазинону на ринку пестицидів була компанія "Ciba-Geigy" (1952 р.). Уперше зареєстрований у США в 1956 р. для знищення мурах та гризунів. Згодом препарати на основі діазинону почали широко використовувати для захисту овочевих, плодових, ягідних, зернових, декоративних культур та для обробки ґрунту як в агропромисловому виробництві, так і населенням на присадибних територіях, у жит-

лових приміщеннях тощо, як дієвий засіб проти комах, мишовидних гризунів, проти ектопаразитів домашніх і свійських тварин. Зворотний бік такого поширення діазинону першими відчули знову ж таки у США. Після стрімкого забруднення річок, сполучених із міськими стоками, а також чисельних випадків масової загибелі птахів застосування гранульованих формуляцій було заборонено у 1998 р. на галявинах для гольфу [2], на сьогодні — повністю. Застосування інших препаративних форм обмежено практично на 80% [3]. Діазинон не включений до списку дозволених діючих речовин, і препарати на його основі виведені з ринку країн Євросоюзу.

Проте в Україні станом на 2010 р. зареєстровано близько 10 різних препаратів на основі діазинону для застосування на овочевих, плодово-ягідних, зернових, декоративних і лісових культурах як у сільському господарстві, так і в умовах приватних господарств [4].

Тому завдання даного огляду — проаналізувати набуті впродовж багаторічного використання діазинону дані щодо його токсикологічних властивостей з метою визначення потенційної безпеки для здоров'я людини та довкілля.

**Небезпечні компоненти технічного діазинону та його формуляцій.** Згідно із специфікацією ФАО для технічного продукту діазинону вміст діючої речовини з розрахунку на суху вагу без розчинників та стабілізаторів має становити не менше 950 г/кг, максимальний вміст стабілізатора — 100 г/кг, домішок О,О,О,О-тетраетил дитіопірофосфату (S,S-TEPP, сульфотеп) — максимум 2,5 г/кг, О,О,О,О-тетраетил тіопірофосфату (O,S-TEPP, монотеп) — максимум 0,2 г/кг [5].

Сульфотеп та монотеп токсичніші за сам діазинон у 300 і 2500 разів відповідно. Високотоксичні домішки здатні утворюватися за присутності незначної вологості (від 0,2 до 2%), на повітрі, при підвищенні температури та під впливом

ультрафіолетового опромінення. Спершу діазинон гідролізує до діетилтіофосфористої кислоти (ДЕТФ) та 2-ізопропіл-4-метил-6-гідроксипіримідину (ІМГП). При сполученні двох молекул ДЕТФ (кислотний катализ або ініціація радикалами димеризації, наприклад, радикальними іонами, що виникають під впливом ультрафіолетового опромінення) утворюється S,S-ТЕРР.

Додавання стабілізатора (епоксидованої соєвої олії) істотно зменшує ризик появи токсичних дериватів діазинону, однак його стабілізуючі властивості обмежені кількістю епоксигруп. Тому стабілізатор слід додавати двічі — відразу після синтезу речовини та під час виготовлення формуляції. Активність стабілізатора напряму залежить від його кількості, вмісту води, умов зберігання продукту — температури, тари: іржаві металеві контейнери та іони металів прискорюють розкладання діазинону [6].

Рідинні формуляції діазинону мають інші небезпеки, пов'язані з утворенням токсичних домішок. За умов надлишку води така небезпека мінімальна: діазинон гідролізує до ДЕТФ та ІМГП, далі ДЕТФ розпадається до етилтіофосфористої (ЕТФ), тіофосфористої та не токсичної фосфористої кислоти. Проте за наявності незначної кількості води утворюються токсичні S,S-ТЕРР, O,S-ТЕРР та тетраетил пірофосфат (ТЕРР). ТЕРР швидко гідролізує і в нестабілізованих зразках практично відсутній на відміну від більш стійких S,S-ТЕРР та O,S-ТЕРР. Тому, наприклад, Національна Реєстраційна Агенція Австралії (2002р.) забороняє використання концентратів емульсії (к.е.) діазинону без стабілізатора та висуває певні вимоги до їх фасування та зберігання: к.е. мають бути упаковані у скляну тару або металеві контейнери, оброблені зсередини інертними матеріалами і зберігатись в умовах, що виключають можливість утворення токсичних продуктів розпаду. Вологопроникнені контейнери (такі як нещільний поліетилен) не дозволені для зберігання к.е. Агенція вимагає підтвердження стабільності к.е. кожні 12 місяців незалежно від термінів придатності та наголошує на ризикі використання прострочених к.е. [6]

Слід сказати про відсутність жодних особливих вимог до паку-

вання препаратів діазинону в нашій країні, так само як і вимог щодо точного контролю стабільності рідинних препаративних форм.

**Токсикологічна характеристика діазинону.** Параметри токсичності діазинону широко вивчені експериментально на різних видах тварин. Середньолетальні дози (ЛД<sub>50</sub>) діазинону при пероральному введенні щурам для самок становлять 1160 мг/кг, для самців — 1340 мг/кг, для мишей — 82-187 мг/кг [7]. За іншими даними ЛД<sub>50</sub> для щурів 300-850 мг/кг, мишей 80-135 мг/кг, мурчаків 250-355 мг/кг, кролів 130 мг/кг, кур 8 мг/кг, фазанів 3 мг/кг, качок 3,5 мг/кг, свиней 100 мг/кг [8]. Для щурів ЛД<sub>50</sub> при перкутанному потрапленні перевищує 2150 мг/кг, при інгаляційному надходженні ЛК<sub>50</sub> більше 2300-5440 мг/м<sup>3</sup>. Діазинон слабо подразнює шкіру та слизові оболонки очей кролів, не проявляє сенсibilізуючих властивостей в дослідях на мурчаках. [7].

Таким чином, відповідно до діючої в Україні "Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності" (ДСанПіН 8.8.1.002-98) за параметрами гострої пероральної та інгаляційної токсичності діазинон може бути віднесений до 2 класу безпеки (небезпечний), дермальної токсичності, подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки очей — до 3 класу безпеки (помірно небезпечний), алергенними властивостями не володіє (4 клас).

Механізм токсичної дії діазинону, як й інших фосфорорганічних пестицидів, пов'язаний з інгібуванням ацетилхолінстерази, накопиченням ацетилхоліну в холінергічних синапсах та надмірній стимуляції нервів та м'язів. Нейротоксичний механізм дії універсальний для всіх видів — як цільових, так і нецільових [9-10]. Антихолінстеразний ефект обумовлений кисневим аналогом діазоксоном, що утворюється в організмі в процесі метаболізму [11], тому цей етап метаболізму може розглядатися як активація діазинону. Детоксикація діазоксону відбувається в основному під дією ферментів параоксонази, що міститься у печінці та крові шляхом гідролізу, десульфуризації та деоксигінації до ІМГП, ДЕТФ і ДЕФ. Експериментально

встановлено, що діазинон досить швидко метаболізує і виводиться з організму переважно з сечею (упродовж від кількох годин до кількох діб), не накопичується в тканинах. Метаболіт ІМП визначається також в об'єктах оточуючого середовища, як продукт деградації препарату і тому його вміст у сечі може відображати експозицію до діазинону (продуктів розпаду) [12]

Недіючі дози (NOEL) у субхронічних та хронічних експериментах встановлені за антихолінстеразним ефектом. Найчутливішим видом тварин виявилися собаки, для яких NOEL в хронічному експерименті є мінімальним і становить 0,02 мг/кг [9, 11].

Мутагенність діазинону різного ступеня чистоти (88-97%) вивчено у чисельних бактеріальних тестах та на клітинах ссавців в умовах *in vitro* в тестах на генні мутації, хромосомні аберації, а також *in vivo* у мікроядерному тесті. Досліджено також позаплановий синтез ДНК у гепатоцитах щурів в умовах *in vitro*. Неоднозначні результати одержано в тесті на хромосомні аберації *in vivo* на лімфоцитах периферійної крові людини, але їх пов'язують швидше з цитотоксичністю речовини, ніж із генотоксичною дією. Таким чином, вважається, що діазинон не виявляє мутагенної дії. [7]

Канцерогенні властивості речовини досліджено у кількох хронічних експериментах на щурах та мишах. У монографії ВООЗ по діазинону [7] наведено результати експериментів, виконаних у Національному Інституті Раку США (NCI, 1979) на щурах лінії Fischer-344 та мишах лінії B6C3F<sub>1</sub>. Щури отримували діазинон у дозах 0, 400 і 800 ppm упродовж 103 тижнів (по 50 самців та самок у кожній групі проти 25 самців та 25 самок у контролі). Виявлено статистично значиме збільшення випадків лімфом та лейкемій у самців, що отримували меншу дозу: 5/25 (20%), 25/50 (50%), 12/50 (24%), у самок піддослідних груп встановлено підвищення частоти характерних для даної лінії ендометріальних стромальних поліпів: 2/23(9%), 8/43 (19%), 11/49 (22%). Мишам згодовували діазинон у дозах 0, 100 і 200 ppm також упродовж 103 тижнів (по 50 самців та самок у кожній групі проти 25 самців та 25 самок в інтактному контролі). В екс-

периментах знайдено статистично вірогідне збільшення частоти гепатоцелюлярних карцином у самців, що отримували меншу дозу: 4/21 (19%), 20/46 (43%) та 10/48 (21%), відповідно. Відсутність дозової залежності виникнення лімфом та лейкемій у щурів і гепатоцелюлярних карцином у мишей не дозволила однозначно трактувати ефекти як такі, що пов'язані з дією діазинону. Таким чином, отримані результати не дали можливості чітко визначитися щодо канцерогенного потенціалу діазинону.

За іншими даними (неопубліковані матеріали, представлені ВООЗ компанією Ciba-Geigy Ltd (1991), у щурів лінії Sprague-Dawley (по 20 самців та самок у кожній групі), які одержували діазинон з кормом у концентраціях 0, 0.1, 1.5, 125 та 250 мг/кг маси тіла упродовж 57 тижнів, не знайдено підвищення частоти пухлин.

Згідно з результатами досліджень канцерогенних властивостей діазинону на щурах лінії Fischer-344 та мишах лінії B6C3F<sub>1</sub>, представлених ВООЗ Міністерством сільського господарства, рибальства та продовольства Великої Британії (MAFF, 1991), не підтверджено попередніх ефектів на щурах лінії Fischer-344 та мишах лінії B6C3F<sub>1</sub>, і не отримано інших доказів канцерогенного ефекту. Щури отримували діазинон з кормом у дозах 0, 0.1, 1.5, 22.6 мг/кг маси тіла впродовж 120 тижнів (по 75 самців та самок у кожній групі). Мишам діазинон згодовували з кормом у дозах 0, 100, 200, 300 мг/кг маси тіла (самці) та 0, 100, 200, 400 мг/кг маси тіла (самки) упродовж 24 місяців (по 60 самців та самок у кожній групі).

За результатами проведеної у 1997 р. експертами ЕРА оцінки канцерогенної небезпеки діазинону його класифіковано як "вірогідно не канцероген для людини" на підставі відсутності ефекту в дослідях на щурах та мишах. [2].

Чисельними дослідженнями репродуктивної токсичності та тератогенності, проведеними на щурах, мишах, кролях, ховрах, NOEL встановлені за показниками системної токсичності, тератогенної дії не виявлено [7].

Наведена токсикологічна характеристика діазинону віддзеркалює традиційні уявлення, що базуються на результатах досліджень, проведе-

них кілька десятків років тому. Навіть в огляді Департаменту охорони здоров'я США з токсикології діазинону, датованому 2008 р. [12], стосовно канцерогенності наведено вищезгадані експериментальні дані та посилання на результати 3-х "старих" епідосліджень, проведених у 1986, 1992 і 1993 рр., в першому з яких висновок базується на 2-ох випадках пухлин та 5-ти контрольних, в другому дослідженні діазинон застосовували одночасно з іншими інсектицидами, тому в отриманих результатах неможливо визначити його роль. З-поміж цих даних більш значимими можуть бути лише результати епідеміологічних досліджень ("випадок-контроль"), згідно з якими використання діазинону батьками у пренатальний період може спричинити рак мозку в їх дітей. Така вірогідність у 4,6 разів вища порівняно з неекспонованими особами контролю. Проте невідомо, які саме раки мозку, які рівні та тривалість впливу діазинону, які ще пестициди застосовували батьки у своїх садах [13]. Тому ці дані також нерепрезентативні.

Експерти ЕРА також взяли до уваги результати експериментів на щурах та мишах і саме на їх підставі класифікували діазинон як "вірогідно не канцероген для людини" [2].

Експертами ІARC канцерогенність діазинону не розглядалась. Проте за результатами чисельних епідеміологічних досліджень зв'язку між застосуванням пестицидів і збільшенням частоти виникнення раку у сільськогосподарських працівників, фермерів та агрономів експерти ІARC визнали канцерогенними всі інсектициди, як групу хімічних засобів захисту рослин: вплив на працюючих при застосуванні та розпиленні інсектицидів за канцерогенністю для людини віднесено до групи 2А [14].

У світлі висновку ІARC кожен інсектицидний препарат логічно розглядати як потенційно канцерогенно небезпечний.

Об'єктивно дані чисельних експериментів щодо мутагенних властивостей діазинону неоднозначні. У більшості бактеріальних тестів, як вже було зазначено, отримано негативні результати, а позитивні ефекти, встановлені в тесті на хромосомні аберації *in vivo* на лімфоцитах

периферичної крові людини, віднесено на рахунок цитотоксичності [7].

Однак є дані щодо індукції діазиноном сестринських хроматидних обмінів у тестах *in vitro* [15-16]. Генотоксичний ефект діазинону показано на слизових клітинах носових ходів людини, отриманих з біопсійного матеріалу в кометному дослідженні при дії нецитотоксичних концентрацій (0.5-1.0 mM). Автори розцінюють свої результати як такі, що підтверджують потенційну канцерогенність діазинону для клітин слизової носа людини [17]. Показано також зростання частоти сестринських хроматидних обмінів у лімфоцитах периферичної крові людини в умовах *in vivo* при професійному контакті з діазиноном [16].

Експерти Агенції з токсичних речовин (США) проаналізували частину з наведених робіт, наприклад, останню. Однак дійшли висновку, що зростання частоти сестринських хроматидних обмінів не може бути чітко віднесено за рахунок діазинону, оскільки впливала препаративна форма, що містила крім діючої речовини інші інгредієнти. Експерти вважають, що необхідні додаткові дослідження, особливо в умовах *in vivo*. На їх думку такі дослідження бажані, але не обов'язкові, оскільки експериментальні дослідження канцерогенності не виявили ефекту [18].

Аналізуючи наведені дані, дійсно, не можна однозначно стверджувати наявність або відсутність мутагенної дії. Але важливішим з позицій профілактичної токсикології є не виключена можливість генотоксичного механізму онкогенної дії. Необхідність додаткових досліджень, яка "не обов'язкова за причин відсутності канцерогенного ефекту в експерименті" звучить не переконливо хоча б тому, що відсутність канцерогенного ефекту — питання дискусійне.

Сумніви щодо безпеки діазинону посилюються відомими імунотоксичними ефектами фосфорорганічних сполук [19], властивістю інгібувати сироваткові естерази, що відіграють ключову роль у цитолітичній активності Т лімфоцитів та природних клітин-кілерів [20] Послаблення імунологічного нагляду — суттєвий фактор ризику онкологічних захворювань.



Враховуючи умовності висновків щодо канцерогенних властивостей, отриманих в експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах, пов'язаних як з агроновими умовами дослідів, так і з екстраполяцією даних з тварин на людину, пріоритетність результатів епідеміологічних досліджень на людях безперечна.

Стосовно діазинону останнім часом кількість таких робіт збільшилася. Серед них — епідеміологічне дослідження "випадок-контроль", проведене у Канаді, яким встановлено майже подвоєння ризику виникнення не-Ходжкінських лімфом, статистично достовірне для малатіону та діазинону [21].

Кількома американськими дослідженнями "випадок-контроль" показані подібні результати [22-23]. Підвищення ризику виникнення не-Ходжкінських лімфом, пов'язане із застосуванням пестицидів, встановлено серед фермерів штатів Небраска, Канзас, Айова, Міннесота в 3-х ретроспективних епіддослідженнях, проведених під егідою Національного Інституту Раку США. Значна кількість даних (3417 чоловік) дозволила одночасно проаналізувати вплив 47 пестицидів та встановити зв'язок між збільшенням випадків не-Ходжкінських лімфом та експозицією до фосфорорганічних інсектицидів кумафосу, діазинону та фонофосу, до інсектицидів хлордану, ділдрину та ацетоарсеніту міді, до гербіцидів атразину, гліфосату та хлорату натрію. Ризик виникнення не-Ходжкінських лімфом, пов'язаний з використанням діазинону, підвищується у 1,9 разів. Автори дослідження наголошують на необхідності обережної інтерпретації результатів, оскільки фермери підлягали множинним впливам чисельних пестицидів [22].

Причинний зв'язок між виникненням раку легенів та застосуванням пестицидів, в тому числі і для діазинону [24], встановлено у дослідженні, проведеному в рамках проекту "Здоров'я сільського населення" за об'єднаних зусиль Національного Інституту Раку (NCI), Національного Інституту Охорони Навколишнього природного Середовища (National Institute of Environmental Health Sciences — NIEHS) та Агентства з Охорони Навколишнього природного Сер-

довища США (US EPA) у штатах Айова та Північна Кароліна [25].

Пізніше, ще раз проаналізувавши причинно-наслідкові зв'язки між 301 випадком онкозахворювань серед 4961 сільгосппрацівників, що застосовували діазинон, проти 968 випадків у 18145 контрольних учасників, встановлено статистично значиме підвищення частоти раку всіх локалізацій, а також раку легенів і лейкемії у підгрупі з високим рівнем впливу та на межі достовірності у підгрупі з низьким рівнем впливу порівняно з не експонованими до діазинону учасниками контрольної групи. Знайдено вірогідне зростання лінійного тренду цих пухлин. Встановлено достовірне зростання ризику по показнику загальної кількості пухлин всіх локалізацій, а також пухлин лейкогемopoетичної системи залежно від інтенсивності експозиції до діазинону. Конкретно для раку легенів і лейкемії хоча й спостерігалось підвищення частоти, але статистично не підтверджене [26].

Таким чином, на нашу думку, канцерогенність діазинону як для тварин, так і людей має місце всупереч твердженням, що побутували. Стосовно лабораторних тварин, то дані експериментів, виконаних у Національному Інституті Раку США (NCI, 1979), не протирічать результатам епідеміологічних досліджень, наприклад, за типом пухлин: лімфоми та лейкемії у щурів і не-Ходжкінські лімфоми в людей. Аргументація неможливості визначитися відносно ефекту, що побудована на відсутності дозової залежності виникнення лімфом та лейкемії у щурів і гепатоцелюлярних карцином у мишей, не переконлива і одночасно ставить нові питання. Якщо пухлини не пов'язані з дією діазинону, то чим вони спричинені? Якщо це випадковий і хибнопозитивний результат, то чому одночасно на двох видах лабораторних тварин і чому збігаються прояви: рівні ефективних доз близькі (відносно частки ЛД<sub>50</sub>), як пояснити позитивний тренд з дозою ендометріальних поліпів? Критеріальна значимість обох типів пухлин також має враховуватись.

Однак експерти EPA, на відміну від ВООЗ, вважають результати достатніми для висновку про відсутність канцерогенної дії діазинону.

Експерти Агенції з токсичних речовин (США) в Огляді щодо визначення пріоритетності досліджень діазинону [18] зазначають, що необхідно провести експериментальні дослідження канцерогенності при перкутанному та інгаляційному шляхах надходження. Стосовно епідеміологічних досліджень (йдеться про наведені вище дані 1986, 1992 і 1993 рр.) наголошено лише на їх неадекватності. Масштабні епідеміологічні дослідження в рамках проекту "Здоров'я сільського населення", що проводяться за об'єднаних зусиль NCI, NIEHS та US EPA, в тому числі і спеціально по діазинону, чомусь навіть не згадуються. Припустити, що експерти Агенції з токсичних речовин про них не знають, дуже складно, адже цитуємий Огляд визначення пріоритетності досліджень діазинону погоджено з NIEHS. Можна лише припустити, що за якихось певних причин просто не акцентується увага на канцерогенності діазинону — всеодно його практично виведено з використання у США.

В Україні питання мутагенних та канцерогенних властивостей діазинону до цього часу просто не переглядалося: результати епіддосліджень були невідомі так само, як і останні регуляторні рішення EPA США.

Допустима добова доза (ДДД) діазинону розрахована з мінімальної недіючої дози, отриманої в субхронічному експерименті на собаках — 0,02 мг/кг. В ЄС прийнята ДДД на рівні 0,0002 мг/кг [11]; в Україні ДДД=0,002 мг/кг [28], ДДД ФАО/ВООЗ в результаті п'ятого перегляду становить 0-0,005 мг/кг [28], тоді як перша ДДД була на порядок нижчою: 0-0,0002 мг/кг (1965 р.), у 1966 р. переглянута на 0-0,002 мг/кг, у 1970 р. та 1993 р. підтверджена на рівні 0-0,002 мг/кг; в Австралії — 0,001мг/кг [29]; в EPA для діазинону встановлені гостра та хронічна популяційні дози (acute and chronic Population Adjusted Dose), що враховують ризик надходження з продуктами харчування, на рівні 0,0025 та 0,0002 мг/кг/добу [30]. Отже, і стосовно ДДД діазинону традиційні уявлення щодо жорсткіших вітчизняних нормативів у даному випадку не підтвердилися: вона на порядок вища за європейську та американську.

**Поведінка в об'єктах довкілля.** Діазинон швидко розкладається у

грунті. Період напіврозпаду залежно від типу ґрунту та температури триває від кількох днів до кількох тижнів. На відміну від діазинону основний метаболіт ІМГП високо стійкий та високо мобільний у ґрунті, мінорний метаболіт (2-(1-гідрокси-1-метил)-етил-4-метил-6-гідроксипіримідин також є високо мобільним [11]. За стійкістю у воді діазинон та його продукти розпаду розглядаються як потенційні забруднювачі. Деградація діазинону у воді відбувається шляхом гідролізу, швидше — у кислому середовищі, де період напіврозпаду становить до двох тижнів, тоді як при нейтральних значеннях рН — до пір року. Діазинон у воді стійкий до фотолізу. Деградація у воді, як і ґрунті, відбувається з утворенням діазоксону, що гідролізує до ДЕТ та ІМГП. Як вже зазначалося, оксипіримідин значно стійкіший за сам діазинон. [8, 30-31]. Діазинон — один з найчастіше знайдених у 2004 році інсектицидів у пробах поверхневих вод у США [32].

У повітря діазинон потрапляє безпосередньо при застосуванні, а також може випаровуватись з води. Є дані щодо визначення діазинону у дощовій воді в концентраціях до 2  $\mu\text{g/L}$  та в краплинах туману в концентраціях до 76  $\mu\text{g/L}$  [8].

Застосування діазинону на сільгоспугіддях становить потенційну небезпеку для дітей через повітряне перенесення на розташовані поруч подвір'я будинків, шкіл та ігрові майданчики [33]. Діазинон здатний мігрувати з потоками повітря й на значно більші відстані. Про це свідчать результати аналізу зразків арктичного льоду Остфона — найвищого льодового піку Євразії, що у Північній Норвегії. Крім очікуваних високостійких хлороорганічних пестицидів у корі льодовика серед п'яти інших фосфорорганічних інсектицидів присутні залишки діазинону [34]. Але європейські експерти EFSA на підставі розрахунків вважають, що через реагування діазинону з гідроксильними радикалами верхніх шарів атмосфери швидко відбувається його фотодеградація, тому діазинон навряд здатний далеко мігрувати з потоками повітря [11].

Діазинон при обробці ґрунту може абсорбуватися коренями та потрапляти в рослини. В рослинах він швидко розпадається (період

напіврозпаду становить від 2 до 14 діб), але при низьких температурах або в олійних культурах його персистентність зростає. Деградація в рослинах відбувається переважно шляхом гідролізу до метаболітів ДЕФ та ІМГП. Діазоксон також, очевидно, утворюється в рослинах і рівні визначення піримідинолу — скоріше результат гідролізу діазоксону, ніж діазинону [8], хоча сам діазоксон в рослинах не визначається [11].

При технологічній переробці рослинної сировини (наприклад, яблук на соки та пасти) залишкові кількості діазинону суттєво зменшуються, проте за певних специфічних умов гідролізу можливе утворення продукту деградації десетил діазинону. Рівні вмісту десетил діазинону та його токсикологічна небезпека не з'ясовані і потребують вивчення [11].

Незважаючи на швидку деградацію, залишки діазинону достатньо часто визначаються під час моніторингу сільськогосподарської продукції.

Наприклад, за даними аналізу 2125 рослинних зразків, проведеного у 2001 р. у Польщі на наявність залишків найбільш вживаних пестицидів, останні знайдено у 18% зразків, з яких у 0,9% — із перевищенням національних або європейських максимально допустимих рівнів (МДР). Проведена оцінка надходження з харчовими продуктами виявила перевищення ДДД для дітей молодшого віку флузилазолу та діазинону в яблуках, карбендазиму в грибах, лінурану в моркві, хлороталонілу в тепличних помідорах, толіфлуаніду в суницях [35].

У Франції за показником максимального добового надходження залишків пестицидів з продуктами харчування було встановлено, що зпоміж 421 досліджених пестицидів для 48-ми максимальне добове надходження з харчовим раціоном перевищує ДДД. Найвразливішими щодо надмірного впливу пестицидів, насамперед до діазинону, хлорпірифос-метилу та триаллату, виявилися вегетаріанці [36].

Згідно з результатами оцінки залишків пестицидів у продуктах харчування країн Європейського Союзу (EFSA Annual Report on Pesticide Residues), у 2007 р. 96% досліджених зразків відповідали встановленим МДР і 4% їх перевищували, порівня-

но з 5% у 2006 р. Оцінка небезпеки хронічного надходження з харчовими продуктами для всіх пестицидів, за винятком лише діазинону, показала відсутність ризику для здоров'я [37].

Розрахунок можливого фактичного потрапляння діазинону з усім асортиментом харчових продуктів на основі затверджених в Україні нормативів показує, що ця величина значно перевищує допустиме добове надходження (близько 200%). Можливе комплексне надходження діючої речовини з харчовими продуктами, водою і атмосферним повітрям ще вдвічі більше (близько 377%). При тому, що ДДД діазинону на порядок вища за прийняту в Європі.

**Реєстраційний статус діазинону та препаратів на його основі у різних країнах.** В Україні пестициди на основі діазинону досить широко застосовуються як в агропромисловому виробництві, так і для роздрібного продажу населенню (Таблиця 1) [4].

**Сполучені Штати Америки** - країна, де діазинон застосовувався понад 50 років і був одним з найпоширеніших інсектицидів для приватного і побутового використання (80%) та у сільському господарстві (20%). При цьому діазинон класифікується ЕРА як комерційний продукт для обмеженого використання у зв'язку з токсичністю для птахів і водних організмів. У 1986 р. Агентство з охорони навколишнього середовища (ЕРА) США підготувало спеціальний огляд по діазинону в зв'язку з масовою загибеллю птахів на оброблених галявинах для гольфу та поширенням забруднення препаратом через міські стоки поверхневих вод. У результаті було заборонено застосування гранульованих препаративних форм діазинонмістких препаратів на галявинах для гольфу (1998) [2].

За результатами оцінки ризику експертами ЕРА у 2000 р. було анонсовано заборону побутового використання діазинону в житлових приміщеннях і на присадибних територіях та скасування роздрібного продажу через високу небезпеку для людини й довкілля, особливо для здоров'я дітей. Переоцінка діазинону була проведена в рамках програми ЕРА щодо перегляду небезпеки всієї групи фосфорорганічних пестицидів (ФОП) після підписання

## Перелік препаратів на основі діазинону, дозволених до використання в Україні

Препарат (д. р.) Заявник, виробник, термін реєстрації	Спосіб обробки, кратність, культури	Строки очіку- вання
<b>Для роздрібного продажу населенню:</b>		
Геравітокс-У, гр. (діазинон, 50 г/кг) ТОВ Дезатек-Ексім, Україна ф.Валбрента Кемікалз С.Р.Л., Італія до 31.12.2011р.	Для застосування на картоплі, капусті, помідорах, саджанцях плодівих, садово-декоративних культур, лісових культур проти ґрунтових шкідників шляхом однократного внесення в ґрунт (30 кг/га).	20,30, 20 -
Громобій, гр. (діазинон, 30 г/кг) ТОВ Агрокс, Україна; ТОВ Зелена аптека садового, Росія до 31.12.2010 р.	Однократне внесення в ґрунт (2-3 г/м <sup>2</sup> ) або в мурашник у період вегетації картоплі, овочевих та квіткових культур проти медведки, дротяників, садових мурах.	20,20, 20
Громобій-2, гр. (діазинон, 30 г/кг) ТОВ Агрокс, Україна; ТОВ Зелена аптека садового, Росія до 31.12.2010 р.	Однократне внесення в ґрунт (2-3 г/м <sup>2</sup> ) або в мурашник у період вегетації картоплі, овочевих та квіткових культур проти медведки, дротяників, садових мурах.	20,20, 20
Медветоокс-У, гр. (діазинон, 50 г/кг) ТОВ Дезатек-Ексім, Україна ф.Валбрента Кемікалз С.Р.Л., Італія до 31.12.2011 р.	Однократне внесення в мурашник (1-3 г/м <sup>2</sup> ) через зняття з нього шару ґрунту, рівномірного розсипання гранул та присипання землею на посадках картоплі, капусті проти садових мурах. Внесення в борозни глибиною 3-4 см по периметру або між грядками з наступним загортанням і поливом водою з розрахунку 10 л/м <sup>2</sup> після садіння бульб картоплі або розсади капусті (300 г/сотку) проти садових мурах.	- , - - -
<b>Для застосування у сільському господарстві:</b>		
Дамаск, в.е. (діазинон, 600 г/л) ТОВ Агросфера, Україна; ф.Чайна Кемікал Індастріал енд Рісеч Ко. Лтд, Китай до 31.12.2011 р.	Двократне обприскування буряків цукрових (0,8-2,0 л/га) в період вегетації проти блішок, попелиць, довгоносиків, щитоноски, мертводів, крихіток. Однократне обприскування капусті (1,0 л/га) в період вегетації проти біланів, молі та совки. Однократне обприскування пшениці (1,5-1,8 л/га) в період вегетації проти клопа шкідливої черепашки, п'явиць, попелиць, жужелиць.	20 30 30
Діазинон, к.е. (діазинон, 600 г/л) ф.Ніппон Каяку, Японія до 31.12.2010 р.	Двократне обприскування буряків цукрових (0,8-2,0 л/га) в період вегетації проти блішок, попелиць, довгоносиків, щитоноски, мертводів, крихіток. Однократне обприскування капусті (1,0 л/га) в період вегетації проти біланів, молі та совки. Однократне обприскування ячменю (0,5-1,5 л/га) в період вегетації проти попелиць та злакової мухи Однократне обприскування сходів пшениці (1,5-1,8 л/га) проти хлібної жужелиці. Двократне обприскування тютюну (1,0-1,5 л/га) в період вегетації проти підрізаючої совки. Двократне обприскування насінневих посівів люцерни (1,0 л/га) в період вегетації та насінневих посівів конюшини (1,5 л/га) в період вегетації проти довгоносиків, попелиць, клопів, совки, вогнівки, лучного метелику, товстонижки. Однократне обприскування сходів коноплі (1,7 л/га) проти конопляної блохи. Двократне обприскування шавлії мускатної, троянди ефіроолійної (1,5 л/га) в період вегетації проти довгоносиків, попелиць. Однократне обприскування тимофіївки (1,6 л/га) проти колосової мухи.	20 30 30 - 20 - 20 - - 20, 20 -
Діазол 60, в.е. (діазинон, 600 г/л) ф.Мактешим Кемікал Воркс Лтд., Ізраїль до 31.12.2010 р.	Двократне обприскування буряків цукрових (0,8-2,0 л/га) в період вегетації проти блішок, попелиць, довгоносиків, щитоноски, мертводів, крихіток. Однократне обприскування капусті (1,0 л/га) в період вегетації проти біланів, молі та совки. Однократне обприскування ячменю (0,5-1,5 л/га) в період вегетації проти попелиць та злакової мухи Однократне обприскування пшениці (1,5-1,8 л/га) в період вегетації проти клопа шкідливої черепашки, п'явиць, попелиць, жужелиць Однократне обприскування гороху (0,5-0,75 л/га) в період вегетації проти попелиць, горохової зернівки, горохової плодожерки. Однократне обприскування сходів коноплі (1,7 л/га) проти конопляної блохи. Двократне обприскування насінневих посівів люцерни (2,0-3,0 л/га) в період вегетації проти довгоносиків, попелиць, клопів, совки, вогнівки, лучного метелику, товстонижки. Двократне обприскування тютюну (1,0-1,5 л/га) в період вегетації проти підрізаючої совки. Обприскування яблуні до і після цвітіння (1,2 л/га) проти яблуневого квіткоїда, довгоносиків, листовійок, попелиць Двократне обприскування шавлії мускатної, троянди ефіроолійної (1,5 л/га) в період вегетації проти довгоносиків, попелиць. Однократне обприскування тимофіївки (1,6 л/га) проти колосової мухи.	20 30 30 30 20 20 20 20 20 20 20 20 20

президентом Біллом Клінтоном закону про якість харчових продуктів (Food Quality Protection Act, 1996р.) та, відповідно, посиленням вимог до пестицидів. Далі ЕРА досягла домовленості з компанією Сингента (Syngenta Crop Protection USA) та Мактешим Аган (Makhteshim-Agan of North America) щодо скорочення на 75% виробництва та застосування діазинону, а компанія Сингента взагалі заявила про добровільне виведення препарату з ринку США, щоправда, з фінансовою мотивацією [38-42].

Пізніше, оцінивши істотно зменшені ризики внаслідок скасування застосувань населенням діазинону, експерти ЕРА дійшли висновку: небезпека залишається неприйнятно високою для працюючих та екології. Тому було відмінено використання препарату на цілому ряді сільськогосподарських культур (наприклад, на зернових, буряку цукровому, капусті, редисі, винограді, хмелі, горіхах волоських, грибах, будь-яке протруєння насіння), гранульованих препаративних форм, авіаобробок, обмеження кратності застосувань однією обробкою за сезон та інші запобіжні заходи [3].

Відразу статистично значимо зменшилося забруднення діазиноном річкових вод на північному сході Америки [43-44].

Користь для здоров'я від заборони діазинону продемонстровано даними Центру здоров'я дітей Колумбійського університету, отриманими в результаті вимірювань рівнів вмісту хлорпірифосу та діазинону в пуповинній крові новонароджених до та після заборони пестицидів, оскільки контакт з ними вагітних жінок небезпечний неврологічними розладами та відставанням у розвитку новонароджених. У таких немовлят знижені показники ваги та довжини тіла, окружності голови тощо. Вимірювання проведені у зразках замороженої крові на початку 2001р., влітку 2002 р. та восени 2002 р. Встановлено, що упродовж 2001-2002 років вміст препаратів (сумарно діазинону та хлорпірифосу) у крові статистично зменшився і вага новонароджених нормалізувалася порівняно з даними до 2001р., коли вона майже на 200 г відставала від контрольних показників, що чітко корелювало із концентрацією пре-

паратів у крові. Подібні дані отримано також по показниках росту немовлят [45-46].

Іншими роботами, проведеними у штаті Північна Кароліна, показано достовірне зниження упродовж 2003-2005 років комплексного надходження хлорпірифосу, діазинону та пентахлорфенолу в організм дітей трирічного і молодшого віку. Про що свідчать результати визначення концентрацій пестицидів та їх метаболітів у зразках повітря житлових будинків родин з малюками та зовні, зразках ґрунту, а також продуктів харчування, змивів з поверхні рук дітей та в сечі. Автори дослідження також наголошують на успішних заходах ЕРА США щодо зменшення впливу на дітей небезпечних для здоров'я пестицидів [47].

**Канада.** Стосовно перереєстрації діазинону ситуація була подібною до такої у США, але відтермінована на 1-2 роки. Спочатку реєстранти діазинону добровільно відмовились від реєстрації продуктів на його основі, призначених для побутового та приватного застосування населенням [48], потім за результатами переоцінки ризику Агенцією з захисту здоров'я при поводженні з пестицидами (PMRA) у 2009 р. прийнято рішення залишити використання діазинону для обробок ґрунту під деякі овочеві та ягідні культури (смородина, брокколі, бруксельська та цвітна капуста, кабачки, цибуля, малина, бруква та турнепс), всі інші реєстрації скасовано [49].

**ЄС.** У Європі діазинон рішенням Єврокомісії (2007 р.) не включено до списку авторизованих діючих речовин, а всі препарати на основі цієї д.р. відкликано з ринку країн Євросоюзу [50] через недостатню вивченість вмісту і токсикологічних властивостей токсичних домішок та метаболітів діазинону, що унеможливило визначення прийнятних ризиків для працюючих і користувачів та виключення токсикологічних і екоотоксичних ефектів.

**Данія.** Задовго до директиви ЄС Міністерством охорони навколишнього середовища Данії у 1996 р. діазинон було включено до списку заборонених діючих речовин пестицидів на підставі небезпеки для здоров'я токсичних ефектів, небезпеки ендокринних порушень (можливий ендокринний дизраптор) та нега-

тивного впливу на розвиток і репродуктивну функцію [51].

**Ізраїль.** Міністерством охорони навколишнього середовища Ізраїлю вирішено заборонити використання двох фосфорорганічних пестицидів діазинону та хлорпірифосу з 31 грудня 2007 р., зважаючи на чисельні і раніше не відомі ризики їх застосування. Оцінка ризику, проведена ЕРА США, призвела до заборони продуктів діазинону, додаткові дані свідчать про небезпеку пренатальної та постнатальної нейротоксичності експозиції до хлорпірифосу і діазинону вагітних жінок та дітей [52].

**Австралія.** Агенція по пестицидах та ветеринарній медицині Австралії у 2003 р. скасувала реєстрацію частини продуктів на основі діазинону як небезпечних для здоров'я людини та небезпечних для тварин через утворення високотоксичних метаболітів та продуктів розпаду. Проведена екологічна оцінка підтвердила високу токсичність діазинону для водних організмів. Було показано, що у затоці Сіднея концентрація діазинону в 100 разів вища за допустимі рівні та становить загрозу чисельності водних безхребетних. Встановлено необхідність вжити запобіжних заходів щодо зменшення ризиків препаратів діазинону для працюючих у сільському господарстві, для екології та населення Австралії в цілому через скасування реєстрації: рідинних формуляцій без стабілізаторів, рідинних препаратів для побутового використання проти ектопаразитів собак та їх будок, агропромислового та приватного використання на ряді овочевих культур тощо [53]. Переглянуто актуальне для Австралії застосування діазинону для обробки овець. З метою запобігання шкідливих впливів на здоров'я вівчарів та виробників вовни в інструкції із застосування внесено вимоги стосовно стрижки овець та реалізації вовни через 4 місяці після обробки [54].

#### **Висновки.**

Під час реєстрації в Україні препаратів на основі діазинону не було відомо про нові дані щодо його небезпеки, отримані впродовж останніх років.

Гранульовані препаративні форми діазинону в Україні дозволені для роздрібного продажу населенню, що в світлі нових даних становить небезпеку для здоров'я насе-



лення під час застосування препаратів та при вживанні вирощеного врожаю через неконтрольованість допустимого рівня залишків; небезпеку забруднення ґрунтових вод тощо.

В Україні відсутні вимоги щодо поточного контролю стабільності рідинних препаративних форм діазинону, небезпечних утворенням токсичних домішок, відсутні особливі вимоги до пакування із застосуванням тари, що знижує ризик деградації продукту з утворенням небезпечних продуктів розпаду.

Оцінка поведінки метаболітів та домішок д.р. в об'єктах оточуючого середовища та продуктах харчування проведена без урахування нових даних, відповідно нормативи діазинону в рослинній продукції, повітрі,

воді та ґрунті також встановлено без токсиколого-гігієнічної оцінки домішок та метаболітів, що становить ризик для населення через надмірне надходження залишкових кількостей з харчовими продуктами, водою і атмосферним повітрям.

При встановленні допустимої добової дози не враховано небезпеки токсикологозначимих домішок та метаболітів, не враховані нові дані щодо онкогенної небезпеки діазинону, отримані в епідеміологічних дослідженнях на людях. В світлі встановлених ризиків розвитку онкологічних захворювань у людей, пов'язаних із впливом діазинону, дискусії стосовно мутагенних та канцерогенних властивостей речовини в експерименті на-

бувають іншого змісту. Проте пріоритетність здоров'я населення задекларовано Законом України "Про пестициди та агрохімікати". Але й з точки зору економіки застосування діазинону не доцільне: нормативи та регламенти препаратів діазинону не гармонізовані з європейськими; сільськогосподарська продукція, вирощена для вживання в Україні, може бути небезпечною для населення, а вирощена на експорт - невідповідною за вмістом залишків забороненого у багатьох країнах діазинону.

Враховуючи вищевикладене, необхідно заборонити подальшу реєстрацію або перереєстрацію в Україні препаратів на основі діазинону.

## ЛІТЕРАТУРА

1. The Pesticide Manual: A World Compendium/ C.D.Tomlin, 14th ed.; British Crop Protection Council (BCPC): Hampshire, UK, 2006, 1350 p. ISBN 1-901396-14-2.
2. Environmental Protection Agency. Interim reregistration eligibility decision: diazinon. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2004. (EPA 738-R-04-006). ([http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/diazinon\\_ir\\_e\\_d.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/diazinon_ir_e_d.pdf); <http://www.wisegeek.com/what-is-diazinon.htm>)
3. Environmental Protection Agency. Diazinon; Product Cancellation Order. Federal Register: July 25, 2007 (Volume 72, Number 142), Notices, P. 40874-40876. (<http://www.epa.gov/EPA-REST/2007/July/Da-25/p14331.htm>).
4. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Офіційне видання. -К.: Юніверс Медіа, 2010, 544 с.
5. [http://209.85.135.132/search?q=cache%3A0VeOCFPaC4sJ%3Awww.apvma.gov.au%2Fproducts%2Freview%2Fdocs%2Fdiazinon\\_chemistry.pdf+Diazinon+registration+Japan&hl=ru&gl=ua](http://209.85.135.132/search?q=cache%3A0VeOCFPaC4sJ%3Awww.apvma.gov.au%2Fproducts%2Freview%2Fdocs%2Fdiazinon_chemistry.pdf+Diazinon+registration+Japan&hl=ru&gl=ua)
6. The NRA Review of Diazinon. Volume 2, Chemistry. September 2002, National Registration Authority For Agricultural and Veterinary Chemicals, Canberra, Australia. — 17 p. ([http://www.apvma.gov.au/chemrev/downloads/diazinon\\_chemistry.pdf](http://www.apvma.gov.au/chemrev/downloads/diazinon_chemistry.pdf).)
7. WHO. Environmental Health Criteria 198 — Diazinon; International Programme on Chemical Safety, World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1998. 140 p. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc198.htm>
8. Diazinon. NPIC Technical Fact Sheet (<http://npic.orst.edu/factsheets/inerts.pdf>, <http://npic.orst.edu/factsheets/signalwords.pdf>)
9. Toxicological profile for diazinon — Draft for public comment (Update). Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology/Toxicology Information Branch, 1600 Clifton Road NE, E-29, Atlanta, GA 30333, USA, Sep. 2006, 246 p. (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp86.pdf>)
10. Organophosphate Insecticides. Handbook of Pesticide Toxicology/ J.R.Reigert, J.R.Roberts, 2nd ed.; Ed.: Krieger R., Academic Press: San Diego, 2001; Vol. 2, pp 936-939. Organophosphorus.
11. EFSA Scientific Report (2006) 85, 1-73, Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of diazinon [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/PRAPER\\_Conclusion/praper\\_concl\\_sr\\_74\\_diazinon\\_rev2\\_public\\_en,0.pdf](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/PRAPER_Conclusion/praper_concl_sr_74_diazinon_rev2_public_en,0.pdf)
12. Toxicological Profile For Diazinon. US Department of health and human service. Public health service and diseases registry. September, 2008. — 298p. (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp86.pdf>)
13. Family Pesticide use and childhood brain cancer. / J. R.Davis, R.C.Brownson, R.Garcia et al. // Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 1993, №24, P.87-92
14. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides, 1991; Vol.53, 612 pages: (p.45).
15. Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro / A.Matsuoka, M.Hayashi, M.Jr.Ishidate // Mutat Res, 1979; Vol.66, Issue 3, P.277-290.[CrossRef][ISI][Medline]
16. Cytogenetic response without changes in peripheral cholinesterase enzymes following exposure to a sheep dip containing diazinon in vivo and in vitro / Hatjian B.A, Mutch E., Williams F.M et al. // Mut Res, 2000, Vol. 472, Issues 1-2, P.85-92.[ISI][Medline].
17. Genotoxicity studies on permethrin, DEET and diazinon in primary human nasal mucosal cells/ M. Tisch, P. Schmezer, M. Faulde et al. //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. Vol.259, №3 / March, 2002. P. 150-153 (<http://www.springerlink.com/content/ue1xlwrhlwb73m0b/>).
18. Priority Date Needs for Diazinon. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, May 2009. -70 p. ([http://www.atsdr.cdc.gov/pdns/pdfs/pdn\\_doc\\_86.pdf+diazinon+carcinogenicity+review](http://www.atsdr.cdc.gov/pdns/pdfs/pdn_doc_86.pdf+diazinon+carcinogenicity+review)).
19. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides/T. Galloway, R.Handy // Ecotoxicology 2003, №12, P.345-363.[CrossRef][ISI][Medline]
20. Immune surveillance, organophospho-



- rus exposure, and lymphomagenesis/ D.S. Newcombe// *Lancet*, Volume 339, Issue 8792, 29 February 1992, P. 539-541 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1346889>, <http://www.sciencedirect.com/science>)
21. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health/ H.H.McDuffie, P.Pahwa, J.R. McLaughlin et al.// *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2001; Vol.10, P.1155-1163. (<http://cebp.aacrjournals.org/content/10/11/1155.full.pdf+html>)
  22. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men/ A.J.De Roos, S.H.Zahm, K.P. Cantor et al.// *Occup Environ Med.*, 2003 September; Vol.60, №9: e11 (electronic paper). (<http://oem.bmjournals.com/cgi/content/full/60/9/e11>)
  23. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States)/ B.Waddell, S.Zahm, D.Baris et al. // *Cancer Causes Control* 2001; Vol.12, №66 P.509-517. (<http://www.springerlink.com/content/r1wg554207065132/>)
  24. Pesticides and lung cancer risk in the Agricultural Health Study cohort/ Alavanja M., Dosemeci M., Samanic C. et al. // *American Journal of Epidemiology*, 2004, Vol.160, №9, P.876-885.
  25. [www.aghealth.org](http://www.aghealth.org)
  26. Cancer Incidence among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study Cohort Exposed to Diazinon / L.E.Beane Freeman, M.R.Bonner, A.Blair et al.// *American Journal of Epidemiology*, 2005, Vol. 162, №11, P.1070-1079.
  27. ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001 "Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті", затверджені Постановою Головного державного санітарного лікаря України №137 від 20 вересня 2001р., Київ, 2001 — 244 с..
  28. Summary Report from the 2006 Joint FAO/WHO meeting of pesticide residues (JMPR). Rome, 3-12 October 2006 <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/Download/2006AnnexIFinal.pdf>
  29. ADI List. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals. Australian Government, Department of Health and Ageing, Office of Chemical Safety and Environmental Health. Current to 31 December 2008. -98p. <http://www.nhhrc.org.au/internet/mai>  
[n/publishing.nsf/Content/ocs-adilist.htm](http://publishing.nsf/Content/ocs-adilist.htm))
  30. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Diazinon; EPA 738-R-04-006; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2006.-138 p. [http://www.epa.gov/oppsrd1/reregistration/REDs/diazinon\\_red.pdf](http://www.epa.gov/oppsrd1/reregistration/REDs/diazinon_red.pdf)).
  31. Environmental Protection Agency. Pesticides: topical and chemical fact sheets. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2003. [http://www.epa.gov/REDs/factsheets/diazinon\\_ired\\_fs.htm](http://www.epa.gov/REDs/factsheets/diazinon_ired_fs.htm))
  32. Temporal changes in surface-water insecticide concentrations after the phaseout of diazinon and chlorpyrifos/ P.J.Phillips, S.W.Ator, E.A.Nystrom // *Environ. Sci. Technol.* 2007, Vol.41, №12, P.4246-4251.
  33. Correlating Agricultural Use of Organophosphates with Outdoor Air Concentrations: A Particular Concern for Children / M.Harnly, R. McLaughlin, A. Bradman et al.// *Environ. Health Perspect.* 2005, Vol.113, №9, P.1184-1189. (<http://ehp03.niehs.nih.gov/article/>)
  34. Current-Use and Legacy Pesticide History in the Austfonna Ice Cap, Svalbard, Norway/ M.H. Hermanson, E.Isaksson, C.Teixeira et al.// *Environ. Sci. Technol.*, 2005, 39 (21), P. 8163-8169.
  35. Dietary intake of pesticide residues by Polish consumers during/ Stanisław Sad?o // *J. Plant Protection Res.*, 2003, Vol.43, №1, P.25-32. ICID: 446671 (<http://journals.indexcopernicus.com/abstracted.php?icid=446671>)
  36. / Impact of food consumption habits on the pesticide dietary intake: Comparison between a French vegetarian and the general population/ M.Van Audenhaege, F.Heraud, C.Menard et al. // *Food Additives and Contaminants. Part A. Chemistry, analysis, control, exposure and risk assessment*, 2009. Agroparistech, Paris, France. Oct, Vol.26, №10, P.1372-1388 (Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707917>)
  37. <http://www.foodingredientsfirst.com/product-by-sector/Testing-Measuring-Lab-Analysis/EFSAs-Pesticide-Residues-Report-Shows-Majority-of-Samples-Within-Legal-Maximum-Residue-Levels.html>
  38. Human health risk assessment: diazinon. (Memorandum). Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2000. (<http://www.epa.gov/pesticides/op/diazinon/hedrisk.pdf>)
  39. EPA Risk Assessment for Withdrawal of Diazinon (<http://www.safe2use.com/ca-ipm/00-12-09e-epa.htm>);
  40. Diazinon IRED Facts ([http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/factsheets/diazinon\\_ired\\_fs.htm](http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/factsheets/diazinon_ired_fs.htm))
  41. EPA announces elimination of all indoor users of widely-used pesticide Diazinon; Begins phase-out of lawn and garden uses. Release: tuesday, dec. 5, 2000. <http://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/a883dc3da7094f97852572a00065d7d8/c8cdc9ea7d5ff585852569ac0077bd31!OpenDocument>);
  42. Diazinon Cancellation by Syngenta (<http://pested.osu.edu/peptalk/pepv7i7.htm#diazinon>); [http://www.syngenta.com/en/downloads/Syngenta\\_2001\\_Form\\_20-F.pdf](http://www.syngenta.com/en/downloads/Syngenta_2001_Form_20-F.pdf).
  43. Diazinon in surface waters before and after a federally-mandated ban/ K.E.Banks, D.H.Hunter, D.J.Wachal // *Scienc of the Total Environment*, 2005, Volume 350, Issues 1-3, P.86-93. (<http://www.sciencedirect.com/science>)
  44. Temporal changes in surface-water insecticide concentrations after the phaseout of diazinon and chlorpyrifos/ P.J.Phillips, S.W.Ator, E.A.Nystrom // *Environ Sci Technol.* 2007, Vol.41, №12, P.4246-4251 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16227075>)
  45. Prenatal Insecticide Exposures and Birth Weight and Length among an Urban Minority Cohort/ R.M.Whyatt, V.Rauh, D.B. et al.// *Environ. Health Perspect.*, 2004, Vol.112, №10, P.1125-1132.
  46. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity and head circumference/ G.S.Berkowitz, J.G.Wetmur, E.Birman-Deych et al. // *Environ. Health Perspect.*, 2004, Vol.112, №3, P.388-391.
  47. Exposures of preschool children to chlorpyrifos, diazinon, pentachlorophenol, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid over 3 years from 2003 to 2005: A longitudinal model/ N.K.Wilson, W.J.Strauss, N.Iroz-Elardo, et al.// *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* advance online publication 2 September 2009; doi: 10.1038/jes.2009.45 (<http://www.nature.com/jes/journal/vaop/ncurrent/abs/jes200945a.html>)
  48. PMRA Preliminary Risk and Value Assessment, Diazinon. June 2005. <http://www.pmra-arla.gc.ca/english/pdf/rev/rev2005-06-e.pdf>
  49. Re-evaluation Decision RVD2009-18, Diazinon. 4 November 2009, ISBN: 978-1-100-13902-9 (PDF version) (<http://www.hc-sc.gc.ca/cps->

- spc/pubs/pest/\_decisions/rvd2009-18/index-eng.php#i ).
50. Commission decision of 6 June 2007 concerning of the non-inclusion of diazinon in Annex 1 to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorizations for plant protection products containing that substance (2007/393/EC) ([http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist\\_subs\\_rep\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist_subs_rep_en.htm))
  51. Danish Ministry of the Environment. Pesticides, Health and environmental evaluation of active substances and products, Prohibited products [http://www.mst.dk/English/PesticidesAndGeneTechnology/Pesticides/Health\\_and\\_environmental\\_evaluation\\_of\\_active\\_substances\\_and\\_products/Prohibited\\_products.htm](http://www.mst.dk/English/PesticidesAndGeneTechnology/Pesticides/Health_and_environmental_evaluation_of_active_substances_and_products/Prohibited_products.htm))
  52. Israel Ministry of Environmental Protection. Ban Pesticide [http://www.sviva.gov.il/bin/en.jsp?enPage=e\\_BlankPage&enDisplay=view&enDispWhat=Zone&enDispWho=pesticide\\_ban&enZone=pesticide\\_ban](http://www.sviva.gov.il/bin/en.jsp?enPage=e_BlankPage&enDisplay=view&enDispWhat=Zone&enDispWho=pesticide_ban&enZone=pesticide_ban).
  53. Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority (APVMA). The Reconsideration of Registrations of Products containing Diazinon and their Labels. Part 1 Product Cancellations. Review Report. Review Series 1. April 2003, Canberra, Australia. — 25p. [http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/diazinon\\_reconsideration\\_part1\\_2003.pdf](http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/diazinon_reconsideration_part1_2003.pdf).
  54. reconsideration of approvals of selected sheep ectoparasiticide products and their associated labels, <http://www.apvma.gov.au/chemrev/ectoparasiticides.shtml>

Надійшла до редакції 30.11.2010