

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЯ ПЕСТИЦИДІВ

УДК 613:632.95.024.391

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА МЕХАНІЗМУ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН І ЛЮДИНИ ГЕРБІЦИДУ КЛАСУ ОКСІАЦЕТАМІДІВ – ФЛУФЕНАЦЕТУ

**О.О. Новохацька, О.П. Вавріневич,
А.М. Антоненко, В.Г. Бардов, С.Т. Омельчук**

*Інститут гігієни та екології Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

РЕЗЮМЕ. Проведено аналіз даних літератури щодо токсичних властивостей нового гербіциду класу оксіацетамідів – флуфенацету у гострих, субхронічних та хронічних дослідях на різних видах тварин. Було встановлено, що відповідно до гігієнічної класифікації пестицидів (ДСанПін 8.8.1.002-98), флуфенацет відноситься до 2 класу небезпечності (небезпечний). Показано, що первинним органом-мішенню дії флуфенацету є печінка, вторинним – щитоподібна залоза. У результаті проведеного аналізу обґрунтовано допустиму добову дозу флуфенацету для людини на рівні 0,004 мг/кг.

Ключові слова: гербіциди, оксіацетаміди, токсичність, допустима добова доза.

Актуальність. Пестициди – невід’ємна складова ведення сільськогосподарського виробництва. В Україні асортимент пестицидних препаратів щорічно збільшується, що може викликати забруднення об’єктів довкілля та зміни стану здоров’я населення [1, 2]. Перше місце в структурі асортименту пестицидів, дозволених до використання в Україні, посідають гербіциди різних класів [3], які відрізняються за токсикологічними характеристиками.

В Україні, відповідно до сучасних, підходів обов’язковою умовою реєстрації нових пестицидів є їх повна токсикологічна оцінка та обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) для людини [4]. ДДД є основним показником токсичності речовини, який використовується для комплексної оцінки сумарного надходження пестицидів до організму людини різними шляхами [5, 6].

Одним з представників нових сучасних гербіцидів є флуфенацет – діюча речовина препарату Артист, ВГ. Флуфенацет – гербіцид, який пригнічує фермент елонгазу довголанцюгових жирних кислот в рослинах. Механізм дії флуфенацету на шкідливу рослинність подібний до дії хлорацетанілідів і є типовим для гербіцидів [7].

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нового гербіциду флуфенацету, наукове обґрунтування його допустимої добової дози.

Матеріали та методи дослідження. У роботі наведено гігієнічну оцінку флуфенацету на підставі експертно-аналітичного вивчення даних US EPA, FAO/WHO, Health Canada [8-11] щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості. Флуфенацет відноситься до хімічного класу оксіацетамідів. Основні фізико-хімічні властивості флуфенацету наведені в табл 1.

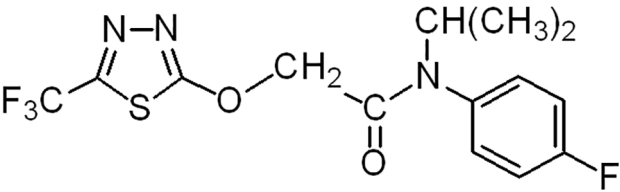
Оцінку токсичності флуфенацету для теплокровних лабораторних тварин та їх небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [12]. Допустиму добову дозу (ДДД) досліджуваної речовини для людини обґрунтовували відповідно до методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [4, 5].

Результати досліджень. За результатами аналізу та узагальнення даних літератури,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТОКСИКОЛОГІЯ ПЕСТИЦИДІВ

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості флуфенацету [8]

Показник	Значення
Хімічна назва (IUPAC)	4'-фтор-N-ізопропіл-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-триадіазол-2-ілоксі]ацетанлід
CAS №	142459-58-3
Емпірична формула	C ₁₄ H ₁₃ F ₄ N ₃ O ₂ S
Відносна молекулярна маса	363,3
Структурна формула:	
Структурна формула: Тиск пари, мПа (20 °С)	9×10 ⁻²
Розчинність у воді, мг/дм ³ (25 °С)	56,0
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³ (20 °С)	n-гексан – 8,7, толуол, дихлорметан, ацетон, диметилформамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид – > 200, 2-пропанол – 170, поліетиленгліколь – 74
Коефіцієнт розподілу n-октанол/вода (log K _{ow}) (24 °С)	3,2
Температура плавлення, °С	76-79

інтернет-сайтів [8-11] щодо первинної токсикологічної оцінки флуфенацету (табл. 2) було встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності флуфенацет за параметрами гострої пероральної токсичності відноситься до 3 класу небезпечності (помірно небезпечний), перкутанної токсичності – 4 класу (малонебезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю – до 2 класу (небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу (не подразнює), за подразнюючою дією на слизові оболонки – до 3 класу (слабо подразнює). Досліджувана речовина не проявляє алергенні властивості в тесті на морських свинках.

За іншими даними [11] флуфенацет малотоксичний для мишей, помірно токсичний для щурів, не токсичний при нанесенні на шкіру кролів максимальних досліджуваних концентрацій, мінімально

позражняє слизову оболонку очей та не подразнює шкіру, алерген. В короткострокових та хронічних дослідях у мишей, собак та щурів були виявлені однакові ефекти.

У табл. 3 наведені величини недіючих доз, встановлені в підгострих, субхронічних, хронічних дослідях за даними відкритих джерел [9-11]. У підгострому досліді на щурах клінічних симптомів загальнотоксичної дії виявлено не було [9-11]. На основі збільшення маси печінки, гіпертрофії клітин і величини рівня Т4 було встановлено, що флуфенацет діє як індуктор гладенького ендоплазматичного ретикулу-му гепатоцитів і функції окислення цитохрому Р450 по фенобарбіталовому типу. За даними [9-11] рекомендована величина NOAEL 1000 мг/кг. На нашу думку, в цьому досліді NOAEL 150 мг/кг.

У субхронічному досліді на щурах речовина в концентрації 3000 ppm спричиняла

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТОКСИКОЛОГІЯ ПЕСТИЦИДІВ**

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності флуфенацету [8-10]

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин	Клас небезпеки (ДСанПІН 8.8.1.002-98)
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	589 (♀) 1 617 (♂)	3
Гостра перкутанна токсичність, щури, ЛД ₅₀ , мг/кг	>2 000 (♀♂)	4
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК ₅₀ , мг/м ³	> 3740 (♀♂)	2
Подразнююча дія на слизові оболонки, кролі	відсутня	4
Подразнююча дія на шкіру, кролі	слабка	3
Сенсибілізуюча дія, морські свинки	відсутня	4

Таблиця 3

Величини недіючих доз флуфенацету в субхронічних та хронічних експериментах при пероральному надходженні [9-11]

Характер дії	Вид тварин, тривалість	Дози, ppm	NO(A)EL, мг/кг
Субхронічна токсичність	щури, (90 діб)	0, 15, 30, 60 и 100	1,7 (30 ppm)
	миші, (90 діб)	0, 100, 400, 1600 и 4000	100 ppm (18,3 мг/кг для ♂ и 24,5 мг/кг для ♀)
Хронічна токсичність	щури (2 роки)	0, 25, 400 и 800	1,2
	миші (2 роки)	0, 50, 200 и 400	50 ppm (♂ - 7,4 мг/кг, ♀ - 9,4 мг/кг)
	собаки (1 рік)	0, 40, 800 и 1600	40 ppm (1,29 мг/кг - ♂ 1,14 мг/кг - ♀)

Примітки: 1. NOEL – no effect level; доза, при якій відсутні будь-які ефекти;
2. NOAEL – no adverse effect level; доза, за якої відсутні пошкодуючі ефекти.

зниження маси тіла. Встановлена NOEL – 7,2 мг/кг (100 ppm) [9-11]. Оскільки у самців, які отримували речовину в концентрації 100 ppm, спостерігається зниження рівня тироксину, ця доза була вище NOEL (ймовірно вона може бути прийнята в якості NOAEL). У субхронічних дослідках на щурах речовина в концентрації 60 і 100 ppm у самок спричиняла статистично значиме зниження рівня тироксину [9-11]. Базуючись на отриманих результатах, прийнята величина NOEL в субхронічному експерименті дорівнює 1,7 мг/кг (30 ppm).

У щурів, які впродовж 2 років отримували речовину в максимальних дозах, відзначено збільшення випадків гепатоцитомегалії, некроз окремих гепатоцитів, міліарна гіперплазія/фіброз, катаракта, пігментація селезінки, підвищення випадків гіперплазії ниркових лоханок, кістозна гіперплазія ендометрію, гранулематозна пневмонія [9-11]. Найбільш токсикологічно значимим є збільшення вмісту метгемоглобіну. NOAEL встановлена на рівні 25 ppm [9-11].

У хронічному досліді на мишах CD-1 мало місце помутніння рогової оболонки

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЯ ПЕСТИЦИДІВ

ока [11]. При гістологічному дослідженні виявлено катаракту у тварин, що отримували речовину в дозах 50 ppm і вище. Недіючою дозою, виходячи із змін вмісту гемоглобіну, може вважатися доза 50 ppm [10, 11], проте за катарактогенним впливом ця доза перевищує NOEL.

У хронічному досліді на собаках породи Beagle встановлено, що в максимальних дозах речовина спричиняла аномалії поведінки (гіпорекативність, зниження реакції на рух і звук, гіперреактивність/гіпертонія, аномалії положення тіла, порушення ходи, оптичний ністагм/страбізм) [11]. Встановлено, що собаки є найбільш чутливим видом тварин до дії флуфенацету. Оскільки в мозку собак виявлено основний метаболіт речовини – тіадон – у значній кількості, вважається, що цей метаболіт легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і виявлені зміни в організмі собак є результатом дії тіадону [9-11].

У хронічних досліді у всіх трьох видів тварин (миші, щури, собаки) були виявлені тототажні відхилення, пов'язані з дією флуфенацету, в наступних органах: нирки, кістковий мозок, селезінка, щитоподібна залоза [9-11]. Зміни в очах: катаракта (миші та щури), мінералізація склери (щури), вакуолізація епітелію циліарного тіла та кістозна вакуолізація периферичної частини райдужки (собаки) [11]. Також у собак та шурів, що отримували максимальні дози речовини, було виявлено аксональний набряк головного та спинного мозку [11].

У табл. 4 узагальнено результати щодо віддалених ефектів дії флуфенацету.

Мутагенна активність речовини досліджена на достатній кількості тестів (тест Еймса, тест на індукцію генних мутацій, тест на дослідження позапланового синтезу ДНК *in vitro*, тест на хромосомні аберації, мікроядерний тест *in vivo*) [8-11]. Аналіз результатів свідчить про відсутність мутагенної активності у досліджуваній речовини. Канцерогенної активності флуфенацету не виявлено в досліді на щурах і мишах [8-11].

Клінічні ознаки нейротоксичного впливу флуфенацету спостерігали в гострих та підгострих досліді [10, 11]. У гострих досліді на гризунах виявлено порушення координації та ходи, зниження активності, в підгострих – зниження сили передніх лап, порушення координації установочного рефлексу, зниження температури тіла [11]. А у собак в аналогічних досліді було виявлено лише нахил голови наприкінці 1-річного досліді [11]. Також в 1-річному досліді на собаках було виявлено нелінійність екскреції основного метаболіту флуфенацету – тіадону, що свідчить про виснаження метаболічних процесів при високих дозах [11].

Для більш детального вивчення впливу основного метаболіту тіадону було проведено додаткові досліді на собаках [11], в якому було виявлено аксональний набряк головного та спинного мозку, а також зниження активності глутатіон редуктази стовбура головного мозку та

Таблиця 4

Віддалені ефекти дії флуфенацету [9-11]

Характер дії	Вид тварин, тривалість	Дози, ppm	NO(A)EL, мг/кг
Канцерогенна активність	щури (2 роки)	0, 25, 400 і 800 ppm	800 ppm
	миші (2 роки)	0, 50, 200 і 400 ppm	400 ppm
Репродуктивна токсичність	щури (тест двох поколінь)	0, 20, 100 і 500 ppm	за репродуктивним параметром – 500 ppm; за системною токсичністю – 20 ppm
Ембріотоксичність	щури	0, 5, 25 і 125 мг/кг	25 (за токсичністю для матерів і за ембріотоксичністю)
	Кролики	0, 5, 25, 125 і 200 мг/кг	за материнською токсичністю – 5, за ембріотоксичністю – 25

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЯ ПЕСТИЦИДІВ

мозочка при високих дозах, підтверджуючи гіпотезу про те, що обмеження глутатіон-залежних шляхів метаболізму та збільшення антиоксидантного стресу і є причиною описаних змін мозку [11]. У досліджах з вивчення токсикокінетики тіадоноу його було виявлено в екстрактах мозку [11]. Відомо, що пригнічення глутатіон-залежних шляхів метаболізму на 20 % призводить до пошкоджень клітин, що значно залежать від рівня кисню, спричиняючи їх апоптоз [11, 13]. Разом вищезгадані дані свідчать, що виявлені нейротоксичні ефекти пов'язані з підвищеною тканинною утилізацією глутатіону, що призводить до зниження захисту клітин від окисного стресу.

Дослідження впливу флуфенацету на репродуктивну функцію проведено на щурах в тест-системі двох поколінь [9-11]. Шкідливого впливу на потомство виявлено не було [9-11]. NOEL за репродуктивними параметрами – 500 ppm, за системною токсичністю – 20 ppm, виходячи із збільшення маси печінки та наявності гепатоцелюлярної гіпертрофії у самок покоління F₁ при 100 ppm.

Ембріотоксичну і тератогенну дію досліджено на щурах і кролях [9-11]. Встановлено, що речовина не впливає на рівень смертності і появу клінічних симптомів загальнотоксичної дії в досліджах на щурах [9-11]. У плодів за дії максимальної дози виявлено незначне зниження маси тіла, збільшення кількості випадків сповільнення осифікації у деяких тварин та/або збільшення частоти появи додаткових ребер [9-11]. Тератогенна дія не виявлена.

У досліджах на кролях при вивченні ембріотоксичності та тератогенної дії речовини у двох максимальних дозах у самок спостерігалось зменшення приросту маси тіла в період затравки, гістологічні зміни в печінці [9-11]. У плодів за дії максимальної дози виявлено зниження маси тіла плодів та збільшення кількості випадків уповільнення осифікації кісток скелету [9-11]. Тератогенна дія не виявлена.

У ряді дослідів на щурах зафіксовано, що флуфенацет індукує печінковий метаболізм (проліферація ендоплазматичної сітки, гепатоцелюлярна гіпертрофія, збільшення маси печінки), а також знижують рівень T4 у крові [10, 11]. У літературі є дані

[14-16], що ряд діючих речовин пестицидів знижує рівень гормонів щитоподібної залози, безпосередньо не впливаючи на неї, а індукуючи печінковий метаболізм (тобто індуктори печінкового метаболізму за фенобарбіталовим типом).

Для з'ясування даного питання щодо флуфенацету були проведені дослідження на щурах [11], яким хірургічним шляхом видаляли щитоподібну залозу та проводили замісну гормональну терапію через імплантовану мініпомпу впродовж 4 тижнів дозами T3 та T4, що відповідали еутиреоїдному контролю [11]. Через 7 днів після встановлення мініпомп контрольним та піддослідним тваринам з кормом починали давати флуфенацет. Крім того, вивчали функціонування щитоподібної залози, експонованої флуфенацетом шляхом зміни вживання йоду [11]. Було виявлено зниження рівня T4 та збільшення печінки як у контрольних, так і піддослідних тварин, хоча функціональний стан щитоподібної залози, вимірний за споживанням нею йоду, був незмінний [11]. Таким чином, було встановлено, що флуфенацет не впливає на гормонсинтезуючу функцію щитоподібної залози.

Також було проведено дослід з вивчення метаболізму тирозину в печінці [10, 11], в якому виявлено значне збільшення активності печінкової уридинглюкуроніл трансферази – основного ферменту метаболізму тиреоїдних гормонів у печінці щурів при збереженій функції щитоподібної залози.

Собаки були визнані найбільш прийнятним видом тварин для екстраполяції даних, враховуючи зміни в печінці, очах, нервовій системі, змін рівня T4, глюкози, альбумінів. Індикатором чутливості впливу флуфенацету визнано зниження рівнів T4 та T3 у крові. Фізіологічна чутливість собак до зміни рівня даних гормонів та їх гомеостаз ближчі, ніж у щурів, до гомеостазу людини [11].

Однак виходячи з принципів гігієнічного нормування, прийнятих в Україні, в основу яких покладено принцип агравації та підпороговості (відсутності) ефектів, при обґрунтуванні ДДД виходили також з підпорогової дози, встановленої на найбільш чутливому виді тварин – щурах.

У результаті проведеного аналізу обґрунтовано величину ДДД флуфенацету на рівні 0,004 мг/кг, виходячи з:

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЯ ПЕСТИЦИДІВ

- мінімального NO(A)EL 1,2 мг/кг, встановленого в хронічному експерименті на щурах і NO(A)EL 1,14 мг/кг, встановленого в експерименті на собаках;
- коефіцієнта запасу 300 (враховуючи наявність катарактогенної і нейротоксичної дії на 3-х видах тварин; більш виражену чутливість молодих тварин до дії речовини; відхилення, що виявлені в експерименті по вивченню ембріонейротоксичності).

Обґрунтована величина ДДД забезпечує коефіцієнт запасу по відношенню до мінімальної концентрації в досліді по вивченню ембріотоксичності і тератогенності — 1250-6250, репродуктивної токсичності — 9350, канцерогенності — 9750-15550.

Слід відзначити, що в 2003 році в Європейському Союзі прийнято величину допустимого добового надходження (ADI) флуфенацету на рівні 0,005 мг/кг [10], виходячи з величини найменшої порогової дози, встановленої в хронічному досліді на щурах (1,2 мг/кг), з коефіцієнтом запасу 250.

У Канаді [11] обґрунтовано ADI на рівні 0,0038 мг/кг, виходячи з мінімальної порогової дози 40 ppm (1,14 мг/кг), встановленої в досліді на собаках та коефіцієнта запасу 300 (у зв'язку з відсутністю підпорогової дози в основному експерименті). Дана величина забезпечує коефіцієнт

запасу (МОЕ) 1850 по відношенню до підпорогових доз у досліді з вивчення репродуктивності та нейротоксичності.

Висновки. Встановлено, що згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 флуфенацет за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності відноситься до 4 класу (малонебезпечний), за гострою інгаляційною токсичністю — до 2 класу (небезпечний), за подразнюючою дією на шкіру — до 3 класу (слабо подразнює), та слизові оболонки — до 4 класу (не подразнює), алергенною дією — 4 класу (не алерген).

1. Основним органом-мішенню впливу флуфенацету визнано печінку (гепатоцелюлярна гіпертрофія), вторинним — щитоподібну залозу (зниження концентрації тироксину, трийодтироніну).

2. Встановлено, що флуфенацет не впливає на функцію гіпофізу та щитоподібної залози, а індукує печінковий метаболізм тиреоїдних гормонів по фенобарбіталовому типу, призводячи до зниження рівня Т4 у крові.

3. Обґрунтовано ДДД для людини флуфенацету на рівні 0,004 мг/кг (мінімальна NO(A)EL 1,2 мг/кг, встановлена в хронічному експерименті на щурах і NO(A)EL 1,14 мг/кг, встановлена в експерименті на собаках, коефіцієнт запасу — 300).

ЛІТЕРАТУРА

1. Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study / C. C. Lerro, S. Koutros, G. Andreott [et al.] // *International Journal of Cancer*. — 2015. — V. 137(5). — P.1167-1175.
2. Characteristics and magnitude of acute pesticide-related illnesses and injuries associated with pyrethrin and pyrethroid exposures-11 states, 2000-2008 / N. L. Hudson, E. J. Kasner, J. Beckman [et al.] // *American Journal of Industrial Medicine*. — 2014. — V. 57(1) — P.15-30.
3. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання) / упоряд. В.У. Яшук, В.М. Ващенко, Р.М. Кривошея [та ін.]. — Київ: Юнівест Медіа, 2016. — 1023 с.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. — [Утв. 13.03.87]. — К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. — 210 с.
5. Трахтенберг И.М. Еще раз о соотношении комплексного и системного в гигиеническом нормировании вредных веществ (полемиические заметки) / И.М.Трахтенберг, М.Н. Коршун // *Современные проблемы токсикологии*. — 2010. — № 1. — С. 83-86.
6. Проданчук Н.Г. Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы пестицидов для человека / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну, Ю.Г. Чайка. — Гигиена и санитария. — 2005. — № 1. — С. 55-58.
7. Flufenacet herbicide treatment phenocopies the fiddlehead mutant in *Arabidopsis thaliana* / C. Lechelt-Kunze, R. C. Meissner, M. Drewes [et al.] // *Pest Management Science*. — 2003. — V. 59. — P. 847-856.
8. PPDB: Pesticide Properties Data Base [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>.
9. Flufenacet. Conditional Registration / US EPA Pesticide Fact Sheet. — 1998. — 31 p.
10. Review report for the active substance flufenacet. 7469/VI/98-Final / European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. 3 July 2003. — P. 30.
11. Health Canada: Regulatory Decision Document: Flufenacet. — 12 August 2003. — Cat. No. H113-6/2003-7E-PDF(RDD2003-07). — 48 p.
12. Державні санітарні норми і правила. «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності» (ДСанПіН 8.8.1.002-98). Затв. Постановою головного державного санітарного лікаря України від 28.08.1998 № 2. — 20 с.
13. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях. // *Сучасні проблеми токсикології*. — 2004. — № 2. — С. 8-11.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЯ ПЕСТИЦИДІВ

14. Антоненко А.М. Особливості токсикодинаміки та механізм дії на органи-мішені гербіцидів інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази / А.М. Антоненко, М.М. Коршун, В.Г. Бардов // Лікарська справа=Врачебное дело. – 2016. – № 3-4. – С. 118–1295.
15. Антоненко А.М. Особливості механізму дії інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини / А.М. Антоненко, М.М. Коршун, Д.С. Мілохов // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – Київ, 2015. – № 4 (72). – С. 23–29.
16. Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homotherm animals and humans / A.M. Antonenko, A.V. Blagaia, O.P. Vavrinevych [et al.] // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. – 2015. – V. 9. – № 2. – P. 148–153.

HYGIENIC ASSESSMENT OF TOXICODYNAMICS PECULIARITIES AND MECHANISM OF ACTION OF OXYACETAMIDE CLASS HERBICIDE (FLUFENACET) ON HOMOIOOTHERMS AND HUMAN BODY

O. Novohacka, O.Vavrinevych, A. Antonenko, V. Bardov, S. Omelchuk
Institute of Hygiene and Ecology Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Analysis of literature data regarding toxic properties of a new oxyacetamide class herbicide, flufenacet, in acute, sub-chronic, and chronic experiments among different species of animals was performed. It was established that according to the hygienic classification of pesticides (DSanPin (State sanitary norms and rules) 8.8.1.002-98), flufenacet belongs to the class 2 of hazard (hazardous). It was shown that the primary target organ for flufenacet is the liver, and secondary one is the thyroid gland. As a result of the conducted analysis, acceptable daily intake of flufenacet for human at the level of 0,004 mg/kg was justified.

Key words: herbicides, oxyacetamides, toxicity, acceptable daily intake.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ТОКСИКОДИНАМИКИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА ГЕРБИЦИДА КЛАССА ОКСИАЦЕТАМИДОВ – ФЛУФЕНАЦЕТА

О.О. Новохацкая, Е.П. Вавриневич, А.Н. Антоненко, В.Г. Бардов, С.Т.Омельчук
Институт гигиены и экологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Украина, Киев

РЕЗЮМЕ. Проведен анализ даних літератури о токсических свойствах нового гербицида класса оксиацетамидов – флуфенацета в острых, субхронических и хронических опытах на разных видах животных. Было установлено, что в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов (ДСанПин 8.8.1.002-98), флуфенацет относится ко 2 классу опасности (опасный). Показано, что первичным органом-мишенью действия флуфенацета является печень, вторичным – щитовидная железа. В результате проведенного анализа обосновано допустимую суточную дозу флуфенацета для человека на уровне 0,004 мг/кг.

Ключевые слова: гербициды, оксиацетамиды, токсичность, допустимая суточная доза.

Надійшла до редакції 03.04.2017 р.