

ДО ПРОБЛЕМИ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ХЛОРПІРИФОСУ У СФЕРІ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ

С.С. Світлий, В.М. Вороніна, Л.О. Рудая, Н.О. Корнута, Є.А. Баглій

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

РЕЗЮМЕ. *Мета роботи.* Проаналізувати та узагальнити сучасні дані щодо ступеня небезпечності хлорпірифосу при його застосуванні згідно з цільовим призначенням, обґрунтувати доцільність обмеження сфери та обсягу використання інсектициду в середовищі життєдіяльності людини.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативної бази бібліотек та текстової бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed.

Результати. На основі проведеного аналітичного огляду наукових публікацій узагальнено дані щодо ступеня небезпечності хлорпірифосу, обґрунтовано вимоги щодо доцільності заборони використання хлорпірифосу і препаратів на його основі в якості інсектицидних засобів у сфері життєдіяльності людини, в першу чергу, в умовах побуту, в пологових відділеннях, у медичних установах, у дитячих садках та навчальних закладах.

Ключеві слова: хлорпірифос, токсикологічні властивості, здоров'я людини, навколишнє середовище, нервова система, діти, пренатальний і постнатальний розвиток.

Актуальність. Аналіз переліку інсектицидних препаратів та дезінфекційних засобів на їхній основі, дозволених до використання в Україні, призначених для знешкодження синантропних комах в умовах побуту та у сфері життєдіяльності людини, показав наявність у ньому значної кількості препаратів, діючою речовиною яких є фосфорорганічна сполука – хлорпірифос.

Хлорпірифос зареєстрований фірмою Dow Chemical Company в 1965 р. в якості інсектицидного препарату і з того часу продовжує широко використовуватись для знищення шкідливих комах у сільському господарстві та синантропних комах у побутових умовах.

Нині 248 інсектицидів, що увійшли до "Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні" – 37 препаратів на основі хлорпірифосу, в тому числі 11 препаративних форм виробництва України (рис. 1) [1].

Назва препаративних форм: дурсбан, фосбан, піринекс, сайрен, дерозган, нурел-Д, ципіплюс тощо.

До переліку дезінфекційних засобів, зареєстрованих в Україні для знищення синантропних комах в умовах побуту (2011-2016 р.), входило 269 інсектицидних засобів різних хімічних груп, із них 10 засобів на основі хлорпірифосу (рис. 2) [2].

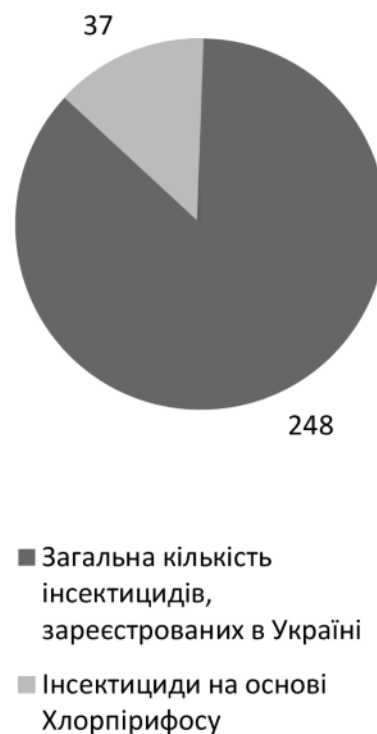


Рис. 1. Кількість інсектицидів на основі хлорпірифосу, що увійшли до "Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні" (2018 р.)

Хлорпірифос проявляє високу економічну ефективність, у той же час він становить значну небезпеку для здоров'я людини та навколишнього середовища. Його дія на організм, як і більшості фосфорорга-

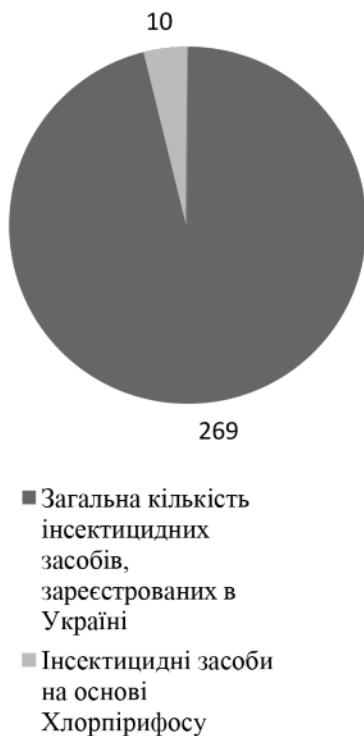


Рис. 1. Кількість дезінфекційних інсектицидних засобів на основі Хлорпірифосу, що зареєстровані в Україні (2011-2016 р.)

нічних препаратів, пов'язана з впливом на дихальну, ендокринну, імунну, нервову системи, а також канцерогенним або мутагенним ефектом. За тривалий час використання препарату накопичились також чисельні епідеміологічні дані відносно шкідливого впливу хлорпірифосу на аутоімунні процеси організму, а також на пренатальний і постнатальний розвиток плода/новонародженого/дитини.

Мета роботи. Поаналізувати та узагальнити сучасні дані щодо ступеня небезпечності хлорпірифосу при його застосуванні згідно з цільовим призначенням, обґрунтувати доцільність обмеження сфери та обсягу використання інсектициду в середовищі життєдіяльності людини.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативної бази даних наукових бібліотек та текстової бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed.

Результати. Проведений аналіз літератури показав, що хлорпірифос [0,0-диетил-0-

(3,5,6-трихлоропіридил-2)-тіофосфат] в якості діючої речовини фосфорорганічних інсектицидів широко використовується в сільському господарстві, в практиці медичної, санітарної та побутової дезінсекції для боротьби з шкідливими синантропними комахами. Так, американські фермери щорічно використовують близько 2270-2720 т. хлорпірифосу на десятках сільськогосподарських культур, включаючи мигдаль, яблука, цитрусові, кукурудзу, суніцю [3]. В Україну лише за грудень 2012 р. було ввезено 487 т. інсектицидних препаратів на основі хлорпірифосу (на загальну суму – 3125 тисяч доларів США) [4]. І це без урахування препаратів вітчизняного виробництва.

За зовнішнім виглядом хлорпірифос – біла кристалічна речовина із специфічним запахом, стійка в нейтральному та кислому середовищах, відносно швидко нейтралізується в лужному середовищі. В порівнянні з іншими фосфорорганічними сполуками хлорпірифос – найбільш стійкий в навколишньому середовищі, адсорбується органічною речовиною ґрунту і зберігає стабільність впродовж 140-360 діб [5–9].

Хлорпірифос при надходженні до організму комах через дихальні шляхи, шлунок або зовнішні покриви впливає на активність ацетилхолінестерази, імітуючи ацетилхолін, на тривалий час блокує її дію. Тривалість інсектицидної дії хлорпірифосу становить 40-70 діб [9]. Згідно з іншим літературним джерелом, захисний ефект від комах спостерігається впродовж 2–3 тижнів [10].

В організмі людини і тварин хлорпірифос в результаті десульфурзації за участю цитохрому Р-450 печінки (СYP2B6) біоактивується на два основних біологічно активних метаболіти – хлорпірифос оксон і 3,5,6-трихлор-2-піридилфосфат [11–15]. Хлорпірифос оксон може зв'язуватись з ацетилхолінестеразою та призводити до зниження її активності, викликаючи холінергічну гіперстимуляцію нервової і м'язової систем [11, 16-18]. За впливом на нервову систему хлорпірифос оксон більше ніж у 3000 разів активніший ніж хлорпірифос [19].

Дослідження токсикокінетики хлорпірифосу на щурах показало, що препарат

виводиться з організму тварин через нирки (від 86 до 93 %) та кишково-черевний канал (від 6 до 11 %) [20]. У сечі ідентифікуються наступні метаболіти: глюкуронід-3,5,6-трихлор-2-піридинол (80 %), 3,5,6-трихлор-2-піридинол (12 %) та 3,5,6-трихлор-2-піридинол глюкозид (4 %). У тканинах встановлені сліди хлорпірифосу, а також його метаболіти: 3,5,6-трихлор-2-піридилфосфат (75-80 %), 3,5,6-трихлор-2-піридинол (15-20 %) [17, 19, 21, 22].

Дослідження щодо розподілу хлорпірифосу в організмі щурів показало, що найбільшу кількість препарату знаходили в жировій тканині, період напіввиведення з якої становить 62 години, з нирок – 12 годин, зі скелетних м'язів – 16 годин, з печінки – 10 годин. Доцільно відзначити, що метаболіти хлорпірифосу в організмі інших тварин можуть відрізнятися від виявлених у щурів. Так, основні метаболіти хлорпірифосу в сечі корів – діетилтіофосфат (35,9 % від введеної дози) та діетилметилфосфат (26,8 %); у фекаліях – 1,7 % від незмінної форми препарату [23].

Має місце виділення хлорпірифосу з молоком корів при надходженні його до організму з кормом у кількості понад 5,0 мг/кг. Трикратна обробка корів 0,15 % емульсією препарату супроводжувалась виділенням його з молоком впродовж 4 і більше днів (від 0,34 до 0,024 мг/кг). Остаточне виділення препарату з організму триває протягом 30 днів [17, 19, 24].

Таким чином, наведені дані свідчать про можливість потенційної небезпеки для людини при вживанні продуктів, що забрудненні хлорпірифосом.

Незважаючи на певні досягнення у вивченні особливостей впливу на організм хлорпірифосу, основні механізми його дії на організм людини не з'ясовані. Аналіз сучасних даних літератури свідчить, що механізм токсичної дії хлорпірифосу не обмежується притаманною фосфорорганічним сполукам антихолінестеразною дією. Патогенез отруєнь поєднаний з іншими біохімічними процесами в організмі, що свідчить про багатовекторність механізму дії [25–31]. Окрім холінестеразних ензимів при дії хлорпірифосу, були виявлені інші численні потенційні молеку-

лярні мішені. Зокрема, дослідженнями *in vitro* було доведено цитотоксичність цієї сполуки, її вплив на синтез макромолекул (ДНК, РНК, протеїнів), можливу взаємодію з різними ензимами [30, 32].

При отруєнні хлорпірифосом з'ясувалось, що він може впливати на інші нейро-медіатори та ферменти за доз нижче тих, які істотно гальмують активність ацетилхолінестерази [33–35]. Так, в експериментах на щурах та клітинних культурах показано, що хлорпірифос може впливати на рівень серотоніну, активність ферментів серинової протеази [34–36]. У численних роботах йдеться про те, що хлорпірифос може призводити також до виникнення оксидативного стресу за рахунок метаболіту хлорпірифосу оксону. А оксидативний стрес сам по собі є вагомим фактором токсичності [11, 15, 18, 37]. При цьому в організмі має місце надмірне утворення активних форм кисню, що призводить до розвитку синдрому ліпідної пероксидації та включає в себе такі патологічні компоненти: як пошкодження мембранних ліпідів, порушення процесів клітинного поділу та фагоцитозу і зміни у структурно-функціональній організації мембран. Відомо також, що отруєння організму хлорпірифосом, особливо у гострих формах, може спричинити виникненню гіпоксичних станів [34, 39–41].

Симптоми отруєння при надходженні хлорпірифосу до організму людини через органи дихання, як правило, супроводжуються кров'янистими виділеннями з носу, нежитом, кашлем, дискомфортом у грудях, важким диханням. А при надходженні до організму людини через шкіряні покриви спостерігається локалізоване потовиділення та мимовільне скорочення м'язів. Попадання препарату на слизові оболонки очей може спричинити біль, кровотечу, лакримачію, помутніння в очах [17, 34, 42–44].

Вплив хлорпірифосу на здоров'я людини залежить від кількості речовини, кратності та тривалості дії [20, 44–47]. У дослідженнях на волонтерах встановлено, що через 24 години після інгаляційного надходження хлорпірифосу до організму в концентрації 80,4 мг/м³ впродовж 4 хви-

лин, відмічено зниження активності ацетилхолінестерази в плазмі крові – на 84–85 %, при цьому активність ферменту в еритроцитах не змінювалась. Відновлення визначених значень відбувалося впродовж 96 годин.

За всіх шляхів впливу на організм людини інші системні токсичні ефекти можуть розвиватись впродовж 12 годин і проявлятися блідністю шкіряних покривів, пітливістю, нудотою, блювотою, діареєю, спазмами черевної порожнини, головним болем, запамороченням, болем в очах, лакримацією, слиновиділенням тощо. При цьому вплив на центральну нервову систему проявляється некогерентністю, порушенням мови, рефлексів, слабкістю, втомою, скороченням м'язів, тремором і, зрештою – паралічем кінцівок та дихальних м'язів. У важких випадках може також виникати мимовільна дефекація або сечовиділення, порушення психічного стану, аритмія, втрата свідомості, конвульсії та кома. Із 439 випадків отруєння хлорпірифосом зареєстровано летальність 35 людей (8 %). Смерть наступала впродовж п'яти діб після впливу препарату (в 42 % внаслідок дихальної недостатності або зупинки серця) [42–45].

В експериментальних умовах на тваринах токсичні властивості хлорпірифосу досліджували за різних шляхів надходження речовини до організму.

Визначено видову чутливість тварин до токсичної дії препарату: ЛД₅₀ для щурів встановлена на рівні від 82 до 270 мг/кг, мишей – 60–152 мг/кг, морських свинок – 500 мг/кг, кролів – 1000 мг/кг, вівців – 800 мг/кг. Миші виявилися найбільш чутливими до дії препарату. Коефіцієнт видової чутливості – 15,6 [7–9, 16, 17, 48, 49].

Крім того, існує залежність не тільки від виду тварин, але й їхнього генотипу. При аплікації хлорпірифосу на шкіру тварин ЛД₅₀ для щурів Sprague-Dawley визначено на рівні 1000 мг/кг; кролів Hermalay – 1233 мг/кг, кролів New Zeland – 5000 мг/кг [7–9].

Встановлено, що надходження хлорпірифосу до кишково-шлункового тракту щурів проявляється порушенням дихання, зменшенням рухової активності, атаксією, сукровичними виділення з очей та з носу,

екзофтальмом, тремором м'язів, парезом задніх кінцівок, частим сечовиділенням, діареєю.

Інгаляційний вплив інсектициду на організм щурів або кролів (експозиція 4 години) проявляється атаксією, згорбленим положенням тіла, порушенням дихання, екзофтальмом, салацією, тремором, судомами, парезом задніх кінцівок. ЛК₅₀ хлорпірифосу для щурів – самок встановлена на рівні від 2,01 до 4,16 мг/л, для щурів – самців – 4,07 мг/л, для кролів – понад 0,2 мг/л [16,17].

При надходженні на шкіряні покриви та слизові оболонки очей кролів New Zeland хлорпірифос зумовлює слабо виражене подразнення шкіри та помірно виражене слизових оболонок очей [7, 8, 48].

У дослідах на морських свинках сенсibilізуючих властивостей не виявлено. Кумулятивні властивості хлорпірифосу помірно виражені [5].

Таким чином, згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 хлорпірифос за параметрами токсичності залежно від шляхів надходження до організму відноситься до наступних класів небезпечності: за інгаляційної дії – до 2, за пероральної – до 3, за дермальної – до 4; за подразнюючою дією на шкіру – до 3, на слизові оболонки очей – до 2, за кумулятивними властивостями – до 3, за сенсibilізуючими властивостями – до 4.

При проведенні досліджень речовини на 3-х видах тварин: щурах, мишах та собаках, – були встановлені величини LOEL та NOEL хлорпірифосу в умовах підгострого, субхронічного та хронічного експерименту [7–9, 16, 48, 50–53].

NOEL для щурів лінії Wister при інгаляційному впливові (2 тижні, 6 годин на добу, 5 днів на тиждень) встановлений на рівні 10 мг/м³ (за зменшенням активності ацетилхолінестерази в головному мозку щурів на 50 %).

NOEL для щурів лінії Fisher при нанесенні на шкіру (21 день, 6 годин на добу, 5 днів на тиждень) встановлений на рівні 5,0 мг/кг (максимальна з досліджених доз).

Для мишей лінії CD-I, які впродовж 28 днів отримували хлорпірифос з кормом, встановлена LOEL на рівні 15 ppm (2,7 та

3,4 мг/кг для самок та самців відповідно) за зниженням активності ацетилхолінестерази в плазмі (на 75–90 %) та в еритроцитах (40–50 %). У самців також відмічено зниження маси тіла.

У щурів лінії Fisher, які отримували з кормом препарат в дозах: 0,1, 1,0, 5,0 та 15,0 мг/кг впродовж 13 тижнів, відмічали в дозах 5,0 і 15,0 мг/кг зниження активності ацетилхолінестерази в мозку та еритроцитах, а також гістопатологічні зміни в наднирках. NOEL – 0,1 мг/кг. В іншому експерименті на щурах лінії Charles River (отримували хлорпірифос з кормом впродовж 13 тижнів) NOEL встановлений на рівні – 0,03 мг/кг (за зниженням активності ацетилхолінестерази в еритроцитах та в плазмі крові).

Для мишей лінії CD-1, які отримували препарат з кормом в субхронічному експерименті (13 тижнів), NOEL встановлений на рівні 0,7 мг/кг (пригнічення ацетилхолінестерази в еритроцитах та біосубстратах).

У хронічному експерименті для мишей лінії CD-1, які з кормом отримували препарат впродовж 18 місяців, NOEL за пригніченням активності ацетилхолінестерази мозку встановлений на рівні 0,7 мг/кг.

У щурів лінії Fisher 344, які отримували хлорпірифос з кормом (0,05; 0,1, 1,0 та 10,0 мг/кг) впродовж 2 років відмічали за дії концентрації 10 мг/кг зниження приросту маси тіла, пригнічення активності ацетилхолінестерази в плазмі крові, еритроцитах і головному мозку. У самців зміни були більш виражені ніж у самок. NOEL – 0,1 мг/кг [26].

У 2-х річному експерименті на собаках породи Beagle NOEL встановлений на рівні – 0,01 мг/кг (за антихолінестеразним ефектом).

У літературних джерелах наведені узагальнені результати щодо канцерогенної активності препарату [50, 53, 54] на двох видах лабораторних тварин – щурах та мишах. У жодному з проведених досліджень онкогенний ефект не виявлено:

— в експерименті на щурах, які впродовж 104 тижнів отримували з кормом хлорпірифос у дозах 0, 0,01, 0,03, 0,1, 1,0 і 3,0 мг/кг маси тіла NOEL встановлено на рівні 0,1 мг/кг маси тіла (за критерієм

"зниження активності ацетилхолінестерази плазми, еритроцитів і мозку");

— у дослідах на щурах лінії Fisher, які протягом 104 тижнів одержували з кормом хлорпірифос у дозах 0, 0,05, 0,1, 1,0 і 10,0 мг/кг маси тіла NOAEL для хлорпірифосу визначений на рівні 0,1 мг/кг маси тіла (за критерієм "зниження активності ацетилхолінестерази еритроцитів і мозку");

— у дослідах на мишах лінії CD-1, які впродовж 104 тижнів отримували з кормом хлоріприфос у концентраціях еквівалентним дозам 0, 0,5, 5,0, 15,0 мг/кг маси тіла. Не було встановлено онкогенного ефекту хлорпірифосу [55, 56].

Генотоксичний ефект хлорпірифосу в тестах на мутагенність, а саме: у тесті Еймса, рекомбінантному тесті на дріжджах, тестах на індукцію точкових мутацій в культурі клітин яєчника китайського хом'яка HO/HGPRT, хромосомних аберацій і сестринських хроматидних обмінів з метаболічною активацією і без неї не виявлено. Також не визначається генотоксичний ефект у мікроядерному тесті на мишах [56].

У той же час, незалежні дослідження виявили що хлорпірифос проявляє мутагенний ефект на клітинах дрозофіли, призводить до збільшення кількості клітин з структурними порушеннями у хромосомах [57, 58], збільшення хромосомних аберацій і сестринських хроматидних обмінів в клітинах кісткового мозку мишей та лімфоцитах в експериментах *in vitro* [59 – 61], гіпометилування і порушень структури ДНК [62]. Крім того, багато досліджень свідчать про генотоксичну дію хлорпірифосу у рослин, риб, грибів. Але експерти ЕРА США не враховують ці дані, хоч їх каліфорнійські колеги дійшли висновка про можливість генотоксичної дії хлорпірифосу [56, 63]. На нашу думку, за певних умов хлорпірифос може проявляти генотоксичну дію.

Експерти ЕРА, ЕС та ВОЗ класифікували хлорпірифос як речовину для якої доведена відсутність канцерогенної дії для людини (група E), враховуючи результати випробувань на канцерогенність у хроніч-

них експериментах на тваринах (щурах та мишах), а також результати випробувань щодо генотоксичності [64].

Проте в епідеміологічних дослідженнях був встановлений зв'язок між захворюваністю на рак легенів і прямої кишки та експозиції до хлорпірифосу [65, 66]. Також виявлено незначне підвищення ризику виникнення гліом [67], раку молочної залози [68], простати [69] і неходжкінськими лімфомами [70] у фермерів, які використовували в роботі препарати на основі хлорпірифосу. Ці роботи викликали жваве обговорення у літературі [71]. Невелика потужність використаних статистичних методів, а також відсутність припущень щодо механізмів розвитку цих пухлин не дозволила використати епідеміологічні дані як безумовні докази канцерогенності хлорпірифосу для людини.

Експерти ЕРА зробили припущення, що зазначені онкогенні ефекти можуть бути пов'язані не з самим хлорпірифосом, а із складовими препаратами форми. У зв'язку з цим вивчення канцерогенних властивостей хлорпірифосу планували продовжити.

Тератогенна активність хлорпірифосу була досліджена на 3-х видах лабораторних тварин: мишах, щурах і кролях [72–78].

В експерименті на самицях щурів Wistar, які отримували хлорпірифос внутрішньошлунково з 6 по 15 добу вагітності в дозах 0, 0,3, 3,0 та 6,0 мг/кг маси тіла, встановлено, що хлорпірифос у дозі 6 мг/кг проявляє токсичний ефект у вагітних самиць (зниження активності ацетилхолінестерази в сироватці крові) та фетотоксичний ефект (зниження середньої маси та довжини тіла плодів, збільшення кількості плодів з уповільненням процесів осифікації скелета, зниження показників поведінкових реакцій у щурят); у дозі 3,0 мг/кг хлорпірифос не чинить токсичного впливу на організм вагітних самиць, але викликає ембріотоксичний ефект (збільшення кількості післяімплантаційних втрат) та фетотоксичний ефект (збільшення кількості плодів з укороченням 13 пари ребер, з рудиментарною 14 парою ребер, хвилястими ребрами, з уповільненням процесів осифікації скелета). Хлорпірифос у дозі 0,3

мг/кг не проявляє токсичної дії на організм вагітних самиць, не викликає ембріотоксичного і фетотоксичного ефектів. Тератогенний ефект хлорпірифосу не був виявлений в жодній із досліджуваних доз [73, 74].

При надходженні хлорпірифосу до організму вагітних самиць щурів з 6 по 15 день вагітності в дозах 0, 0,1, 3,0 і 15,0 мг/кг, у самиць відмічали зниження споживання корму, зменшення приросту маси тіла, зниження активності ацетилхолінестерази в еритроцитах у середній та вищій дозах. NOEL для самиць – 0,1 мг/кг (за пригнічення ацетилхолінестерази еритроцитів), NOEL для розвитку плода – 15,0 мг/кг [75].

В іншому досліді на щурах лінії CD вивчався хлорпірифос (чистота препарату 96,1 %) у дозах 0, 0,5, 2,5 і 15,0 мг/кг у період 6 по 15 день вагітності. Дія препарату в дозі 15,0 мг/кг проявлялась токсичним ефектом у самиць та збільшенням постімплантаційної летальності ембріонів. NOEL для самиць та розвитку плода – 2,5 мг/кг.

Вивчення токсикокінетики хлорпірифосу (97 %) у плодів щурів, які отримували речовину впродовж всього перинатального розвитку показало, що рівень хлорпірифосу в органах становив (нг/г тканини): у печінці – 0,0531, головному мозку – 0,364 [76]. Встановлено, що в плаценті хлорпірифос визначали на рівні 0,040 нг/г тканини, в амніотичній рідині – 0,0010 нг/мл (рис. 3). Ці дані, а також дані інших дослідників, свідчать про здатність хлорпірифосу долати гемато-енцефалічний бар'єр [77].

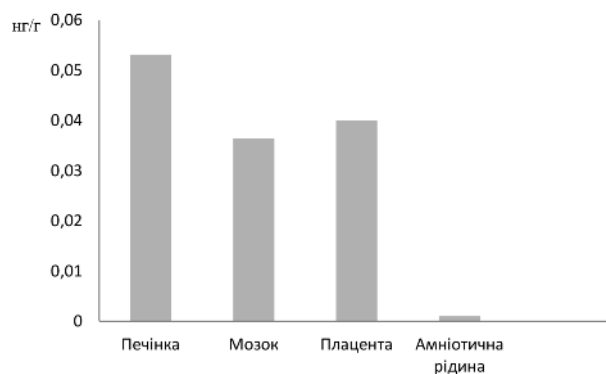


Рис. 3. Токсикокінетика хлорпірифосу у плодів щурів, які отримували хлорпірифос упродовж з 0 по 20 день вагітності

В експерименті на кролях породи NZW вивчали хлорпірифос (чистота препарату 96,1 %) у дозах 0, 1,0, 9,0, 81,0 або 140,0 мг/кг з період 7 по 19 день вагітності. Відзначали токсичний ефект у вагітних самиць (зниження приросту маси тіла), фетотоксичний ефект (зменшення довжини і маси плода, спостерігали аномалії ребер, сколіоз) за дії доз 81,0 і 140,0 мг/кг. NOEL для вагітних самиць і розвитку плода становить 9,0 мг/кг [75].

В експерименті на мишах лінії CF-1, які отримували хлорпірифос у дозах 0,1, 1,0, 10,0 і 25,0 мг/кг впродовж 10 днів, був встановлений рівень NOEL для розвитку плода – 10,0 мг/кг (зменшення розміру тіла у дозі 25,0 мг/кг), NOEL для вагітних самиць – 0,1 мг/кг (зниження активності ацетилхолінестерази в плазмі та еритроцитах у діапазоні доз 1–25 мг/кг) [75].

Важливо відзначити, що вивчався не тільки хлорпірифос, а й основний його метаболіт — 3,5,6-трихлор-2-піридинол (ТХП) на двох видах лабораторних тварин. При вивченні впливу ТХП (чистота 99,7 %) на ембріогенез щурів у дозах 50, 100 і 150 мг/кг з 6 по 15 день вагітності, кролів New Zeland, які отримували з 7 по 19 день вагітності речовину в дозах 0, 25, 100 або 250 мг/кг, встановлено NOEL для вагітних щурів самиць та розвитку плода на рівні 100 мг/кг; NOEL для вагітних кролів самиць на рівні 100 мг/кг (зниження маси тіла вагітних самиць при впливі дози 250 мг/кг), NOEL для розвитку плода – 25 мг/кг [78].

Нейротоксичність хлорпірифосу була досліджена в експериментах на щурах, курах та мишах [74, 79–89].

При надходженні хлорпірифосу до організму дорослих щурів у дозах 10,0, 50,0 і 100,0 мг/кг спостерігали симптоми нейротоксичної дії у середній і вищій дозах. Вона проявлялась міастенією, зниженням моторної активності, абазією. Дані симптоми були більш виражені у щурів – самиць. При цьому, гістологічні дослідження не виявили пошкодження структури нервової тканини. NOEL для щурів – 10,0 мг/кг.

Інтермітуюча дія в експерименті (30 днів введення, потім перерва 2 тижні) при перо-

ральному впливові хлорпірифосу в дозі 2,5 мг/кг на організм щурів проявляється впливом на рецептори нейротрофіну та холінергічні білки. Такі нейрохімічні зміни можуть призводити до порушення функціонування нервової системи [83].

В експерименті на курах породи Леггорн в умовах гострого та субхронічного експерименту (13 тижнів, дози 1,0 5,0 і 10,0 мг/кг) не спостерігалось проявів віддаленої нейротоксичної дії [87, 88].

Аналіз даних літератури також показав, що проведена значна кількість досліджень щодо визначення пренатального впливу хлорпірифосу на стан нервової системи в постнатальному періоді. Дані отримані протягом останніх років, свідчать про те, що метаболіт оксон впливає на нейрональний цитоскелет, руйнуючи всі три цитоскелетні шляхи. Ці порушення відбуваються на рівні експресії цитоскелетних білків, внутрішньоклітинного розподілу, посттрансляційної модифікації, динаміки та функції цитоскелету, що, в свою чергу, може впливати як на нейрональні, так і на гліальні клітини [79]. При цьому спостерігалось, що вплив на поведінку тварин не залежить від шляху надходження інсектициду до організму.

У результаті проведених досліджень поведінкових реакцій на щурах – самках Wistar, які отримували хлорпірифос внутрішньошлунково з 6 по 15 добу вагітності в дозах 0, 0,3, 3,0 та 6,0 мг/кг маси тіла, були виявлені порушення вищої нервової діяльності щурят, які народилися від самок, які отримували препарат у дозі 6,0 мг/кг. Так, у тритижневих щурят самців цієї групи спостерігалось зниження рухової активності (кількість пересічених квадратів менша на 52,5%, вертикальних стійок – на 48,7%, заглядувань у «норки» – на 47,3 % у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$). Зміни поведінкових реакцій були менш вираженими у самиць, ніж у самців. При дослідженні двомісячних щурят – самців, які народилися від самок, що отримували хлорпірифос у дозі 6,0 мг/кг, зниження рухової активності залишалось на тому ж рівні, що і у тритижневих щурят (кількість пересічених квадратів менша на 55,1 %, вертикальних стійок – на 51,2 %, заглядань

в "норки" – на 49,5 % у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$). Виявлені зміни у щурят свідчать про розвиток гальмівних процесів у центральній нервовій системі, які в пренатальному періоді підпадали під вплив хлорпірифосу в дозі 6,0 мг/кг. Також необхідно відзначити, що для даної групи тварин чітко простежується зв'язок між зниженням активності ацетилхолінестерази сироватки крові вагітних самиць, масою і довжиною тіла плодів з проявом порушення поведінкових реакцій у щурят, у яких спостерігались гальмівні процеси в центральній нервовій системі [74].

В іншому експерименті підвищена рухова активність мишей від самиць лінії CD-1 на 17 добу після народження спостерігалась при пероральному надходженні хлорпірифосу вагітним самицям у дозах 3,0 або 6,0 мг/кг. Депресивні реакції на сенсорні подразники були виявлені лише на 27 добу після народження. Зниження активності ацетилхолінестерази в крові та головному мозку було статистично залежним від дози препарату. Більшість ефектів проявлялись у мишей (самці та самиці) за дії препарату в дозі 6,0 мг/кг, доза 3,0 мг/кг викликала зміни в поведінці лише у самиць [80].

В умовах підшкірного введення препарату в дозі 0,2 мг/кг у щурів спостерігали функціональні зміни центральної нервової системи, що проявлялись порушенням просторової орієнтації [80, 83].

Дослідженнями T.L.Lassiter в експериментах *in vitro* показано, що ацетилхолінестераза тканин новонароджених була більш чутлива до дії хлорпірифосу, ніж фермент/тканин дорослих [84].

В експерименті на тваринах також зазначено, що пренатальний вплив хлорпірифосу проявляється відхиленням у розвитку головного мозку, а також рядом поведінкових порушень у постнатальному періоді і навіть у дорослому віці [82]. У тварин мали місце зміни рівня тривожності, рухової активності, зниження статевих відмінностей у поведінці [75, 80]. У зв'язку з виявленням статевих відмінностей у поведінці деякі дослідники розглядають хлорпірифос як речовину, яка здатна викликати нейроендокринний розлад [85]. Більше

того, окремі дослідження показали, що хронічне отруєння низькими дозами хлорпірифосу самиць щурів навіть за декілька місяців до вагітності проявлялось у потомства симптомами гіперактивності [83, 86].

Нейротоксична дія хлорпірифосу досліджувалась також в експерименті на мишах лінії CD-1, які перорально отримали хлорпірифос як пренатально (з 15 по 18 день вагітності в дозах 0, 3,0 або 6,0 мг/кг), так і постнатально (постантальні дні 11-14, дози 0, 1,0 та 3,0 мг/кг). Через чотири місяці спостерігалось збільшення частоти серцево-судинних захворювань у самиць, які отримували пренатально дозу 6,0 мг/кг, також були зміни соціальної поведінки тварин [89].

Особливе занепокоєння викликають дані епідеміологічних досліджень щодо негативного впливу хлорпірифосу на пренатальний і постнатальний розвиток плода/новонародженого/дитини. Порушення розвитку плода, пов'язані з впливом хлорпірифосу на організм під час вагітності, включали: зменшення маси тіла при народженні та зниження ростових показників, зменшення розміру голови, порушення поведінкових реакцій у неонатальному періоді [90 – 93].

Упродовж 10 років у трьох групах когортних досліджень вагітних жінок та їхніх дітей було проведено вивчення зв'язків між рівнями хлорпірифосу або його метаболітів у материнській сечі або в пуповинній крові та результатами розвитку нервової поведінки [90, 91]. Результати проведених епідеміологічних досліджень у Центрі довкілля і здоров'я дітей (штат Колумбія, США) свідчать, що у 18,3 % зразків крові пупкового канатика вміст хлорпірифосу перевищував 6,17 pg/g плазми [94].

У новонароджених, які народились від жінок з виявленим вмістом хлорпірифосу в крові, мали місце порушення розвитку – зниження маси тіла при народженні на 67,3 г та довжини тіла на 0,43 см [92]. При проведенні епідеміологічного дослідження в іншому Центрі довкілля і здоров'я дітей (Нью Йорк) у 404 вагітних жінок, які під час вагітності мали контакт з хлорпірифосом, досліджували такі показники як

наявність метаболіту-3,5,6-трихлоро-2-піридинол(ТХПД), активність гідролітичного ензиму параоксинази PON1; у новонароджених – масу і довжину тіла, розмір голови, гестаційний вік [93]. Встановлено, що середні значення ТХПД у сечі матері становили 7,6 мкг/л (коливання показника від 1,6 до 32,5 мкг/л). Активність параоксинази в сечі вагітних жінок була знижена і даний показник мав кореляцію із зниженням маси і довжиною тіла та із зменшенням розміру голови новонароджених [95].

Були також проаналізовані дані щодо впливу хлорпірифосу на поведінкові реакції у дітей, які народилися від матерів, у яких препарат або його метаболіти були виявлені у різних біологічних зразках. Спостереження за дітьми проводили впродовж 12, 24 і 36 місяців, визначали “Індекси розумового і психомоторного розвитку дітей”. Так, із віком посилюється затримка розумового розвитку дітей, при цьому стан рухової активності відновлюється. Використання у дослідженнях комп’ютерних програм показало, що збільшення метаболітів хлорпірифосу в пренатальному періоді прогнозує збільшення вірогідності клінічного прояву синдрому зниження пам’яті і активності руху у п’ятирічному віці. Такі діти мали уповільнену реакцію, їм важче виконувати завдання, що пов’язані з короткостроковою пам’яттю, у них відмічався розвиток психічних захворювань або відставання у розвитку. Та якщо вплив хлорпірифосу на новонароджених проявляється розвитком аномальних рефлексів, то у підлітковому віці – це може стати формуванням емоційно-психічних проблем [96, 97]. Слід сказати, що дані ефекти сильніше проявляються у хлопчиків у порівнянні з дівчатами [98]. Аналогічні результати досліджень були одержані в Таїланді [99].

У США хлорпірифос для використання в побутових умовах з 2000 року був обмежений, а в 2002 році заборонений через підозри розвитку дитячої лейкемії, впливу на репродуктивну та імунну системи [100]. У той же час, наслідки його використання для дітей, що досягли віку статевого дозрівання, продовжують проявлятися в часі [93].

Нещодавні дослідження, проведені із використанням магнітно-резонансної томографії, показали наявність змін в мозку хлопчиків та дівчаток, на яких здійснював вплив хлорпірифос у період внутрішньо-утробного розвитку. Вони проявлялись порушенням у розвитку мозку, ділянки яких відповідають за увагу, прийняття рішень, мову, самоконтроль та короткочасну пам’ять [98, 101]. Останні дослідження Silver МК показали, що негативний пренатальний вплив хлорпірифосу може викликати порушення зрілості зорового та слухового розвитку у дитинстві. Це в свою чергу буде негативно впливати на когнітивний розвиток дитини [102].

Враховуючи потенційну небезпеку хлорпірифосу для організму, неприпустиме його використання в житлових приміщеннях.

Згідно з даними літератури, при проведенні гігієнічних досліджень повітря житлових приміщень будинку в Західній Австралії середня концентрація хлорпірифосу була в 2 рази більше встановленого гігієнічного нормативу – 0,001 мг/м³ [103]. Також хлорпірифос був виявлений у 100 % зразків повітря з 12 будинків, що знаходяться уздовж кордону Аризона-Мексика [104]. У повітрі приміщення в Джексонвіллі (штат Флорида, США) різна середня кількість хлорпірифосу визначається залежно від сезону року: літом – 366,6 нг/м³, восени – 205,4 нг/м³, взимку – 120,3 нг/м³ [104].

При проведенні досліджень повітря приміщень у Нью-Йорку, де проживали вагітні афроамериканські та домініканські жінки, виявлено наявність в ньому хлорпірифосу на рівні 99,7 % з 337 проб повітря в середній концентрації 3,0 нг/м³ [105].

Встановлено також, що хлорпірифос є складовою частиною побутового пилу в середній концентрації на рівні понад 400 нг/м³ у будинках після обробки препаратами [106]. У 20 з 26 зразків пилу, зібраного у житловому будинку фермерського господарства штату Орегон, знайдено хлорпірифос у концентрації на рівні 0,20 мкг/м³. Обстеження житлових будинків у департаменті житлового та міського розвитку встановило, що хлорпірифос у повітрі при-

мішень був виявлений у 78 % із 479 проб у середньому на рівні 0,50 нг/м³ [107].

Беручи до уваги той факт, що і після проведення дезінсекційних заходів в умовах побуту, дії препарату можуть піддаватися люди різних вікових категорій і стану здоров'я (вагітні жінки, діти, люди похилого віку, що страждають на бронхіальну астму, алергію). У літературі наведено значну кількість посилань щодо впливу хлорпірифосу на організм працівників фермерських господарств, а також населення, яке проживає біля оброблених земель, а також людей – споживачів продуктів, що мають залишкові кількості хлорпірифосу. Такий вплив може призводити до порушення функціонування нервової системи, що проявляється погіршенням пам'яті у дорослих.

Вплив хлорпірифосу на вагітних жінок може призводити до розвитку таких небезпечних захворювань, як аутизм, синдрому гіперактивності, дефіциту уваги у дітей, тремору, хвороби Паркінсона та Альцгеймера у дорослому віці [75, 94, 108-112]. Небезпечним є також вплив мікродоз хлорпірифосу на плід в утробі матері [113, 114].

Таким чином, значний обсяг, широка сфера використання препарату, який характеризується стійкістю в довкіллі, здатністю його в процесі біотрансформації в організмі утворювати високотоксичні (біологічно активні) метаболіти, що мають властивості проходити через гемато-енцефалічний та плацентарний бар'єри, проявляючи багатовекторний токсичний вплив на організм, особливо шкідливу дію на пренатальний та постнатальний розвиток плода, що проявляється зменшенням маси тіла при народженні та зниженням ростових показників, зменшенням розміру голови, порушенням поведінкових реакцій в неонатальному періоді – важливі критерії небезпечності інсектициду. Наявність змін у мозку дітей, на яких впливав хлорпірифос у період внутрішньоутробного розвитку, підтверджені результатами досліджень з використанням магнітно-резонансної томографії. Вони проявлялись порушенням в розвитку ділянок мозку, які відповідають за увагу, прийняття рішень,

самоконтроль та короткочасну пам'ять. І якщо вплив хлорпірифосу на новонароджених супроводжується розвитком аномальних рефлексів, то у підлітковому віці це може проявлятися емоційно психічними проблемами.

Хлорпірифос згідно з директивою ЄС (76/464/ЄС), вимогами ВОЗ, US EPA, ДСанПіН 8.8.1.002-98 відноситься до II класу небезпечності. Європейська комісія маркує хлорпірифос наступними символами: S S, S 45, S 60, S 61, T: R 25, N:R 50, R 53.

Отже, визнання негативного впливу хлорпірифосу в результаті тривалого використання значного його обсягу в різних сферах сільськогосподарського виробництва, в також в умовах побуту, на стан здоров'я людей різних вікових категорій, особливо жінок і дітей, постало питання доцільності подальшого використання цього забруднювача, проблемою державної ваги. Зменшення асортименту та обсягів інсектицидів на його основі, з подальшою заборонаю використання даного препарату – нагальна потреба часу. В деяких країнах світу були прийняті законопроекти щодо обмеження використання хлорпірифосу, в першу-чергу, в умовах побуту.

Керуючись актуальністю захисту дітей та фермерів, які пов'язані з можливістю впливу на організм хлорпірифосу в регіонах проживання із застосуванням інсектициду, Демократи Сенату США запропонували прийняти законопроект "Захист дітей та фермерів від агентів, що впливають на нервову систему, 2017 рік" щодо заборони використання хлорпірифосу [115].

Виходячи з означеного, губернатор Гавайських островів Девід Іге підписав 13 червня 2018 р. нове законодавство, яке поетапно відмінює використання хлорпірифосу в державі, а також збільшує регуляцію інших пестицидів з обмеженням використання [116]. Оскільки препарат є складовою частиною побутового пилу, який в даних умовах стає додатковим фактором впливу хлорпірифосу на організм людей, неприпустиме його використання в житлових приміщеннях для знешкодження синантропних комах, які мають санітарно-епідеміологічне значення.

Вищезазначене є підставою щодо

необхідності заборони використання хлорпірифосу і препаратів на його основі в якості інсектицидних засобів для знешкодження синантропних комах у сфері життє-

діяльності людини, в першу чергу в умовах побуту, в пологових відділеннях, в медичних установах, у дитячих садках та в навчальних закладах України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: Каталог / під ред. В.В. Рафальський, В.М. Ващенко, А.П. Корецький [та ін.] – Київ: Юнівест Медіа, 2018. – 1040 с.
2. Державний реєстр дезінфекційних засобів за 2011–2016 рр. Електронний ресурс. – Режим доступу: www.oblres.zp.ua/index.php?513.
3. Аграрии Калифорнии против запрета хлорпирифоса. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://infoindustria.com.ua/agrarii-kalifornii-protiv-zapreta-hlorpirifosa>.
4. Помощники Аграрией или Тихие Убийцы. Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://voxukraine.org/ru/pomoshchniki-agrariiev-ili-tihie-ubiitsi-ru/>
5. Хлорпирифос : Справочник по пестицидам / под ред. А.В. Павлова – Киев: Урожай, 1986. – С.80–81.
6. Pesticides and their behavior in soil and water / P.S.C. Rao, R.S. Mansell, L.B. Baldwin [et al.] // Journal Article. – 1993. – P.113 – 120.
7. Chlorpyrifos. Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chlorpyrifos#section=Top>.
8. Chlorpyrifos [Електронний ресурс] // Federal Register. Tolerance Revocation – Proposed Rule . EPA, 2015. – 122 p.
9. Хлорпирифос. Електронний ресурс. – Режим доступу: www.dezsouz.ru/-materialy/34-chlorpirifos.
10. Каспаров В.А. Применение пестицидов за рубежом / В.А. Каспаров, В.К. Промоненков – М.: Агропромиздат., 1990. – 224 с.
11. Khokhar J.Y. Rat brain CYP2B-enzymatic activation of chlorpyrifos to the oxon mediates cholinergic neurotoxicity / J.Y. Khokhar, R.F. Tyndale // Toxicol Sci. – 2012. – V. 126. – № 2. – P. 325–335.
12. Paraoxonase I (PON1) as a genetic determinant of susceptibility to organophosphate toxicity / L.G. Costa, G. Giordano, T.B. Cole [et al.] // Toxicology. Emerging health issues from chronic pesticide exposure: Innovative methodologies and effects on molecular cell and tissue level./edited by C. Claudio, A.K. Alegakis, A.M. Tsatsakis. – 2013. – V. 307. – P.115–122.
13. Croom E. Human variation in CYP-specific chlorpyrifos metabolism / E. Croom, A. Wallace, E. Hodgson // Toxicology. – 2010. – V. 276. – № 3 (29). – P. 184–191.
14. CYP-specific bioactivation of four organophosphorothioate pesticides by human liver microsomes / F.M. Buratti, M.T. Volpe, A. Meneguz [et al.] // Toxicol Appl. Pharmacol. – 2003. – V. 1. – № 186 (3) – P. 143–54.
15. Flaskos J. The developmental neurotoxicity of organophosphorus insecticides: A direct role for the oxon metabolites / J. Flaskos // Toxicology Letters. – 2012. – V. 209. – № 1. – P. 86–93.
16. Costa L.G. Current issues in organophosphate toxicology / L.G. Costa // Clinica Chimica Acta. – 2006. – V. 366. – № 1–2. – P.7–10.
17. Rathod A.L. Chlorpyrifos poisoning and its implications in human fatal cases: A forensic perspective with reference to Indian scenario / A.L. Rathod, R.K. Garg // Journal of forensic and legal medicine. – 2017. – V. 47. – P. 29–34.
18. Extreme variability in the formation of chlorpyrifos oxon (CPO) in patients poisoned by chlorpyrifos (CPF) / F. Eyer, D.M. Roberts, N.A. Buckley [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 2009. – V. 78. – № 5. – P. 531–537.
19. Salyha Y.T. Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in Vitro / Y.T. Salyha // Neurophysiology. – 2013. – V.45. – № 3. – P.193–199.
20. Chlorpyrifos: pharmacokinetics in human volunteers / R.J. Nolan, D.L. Rick, N.L. Freshour [et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology. – 1984. – V. 73. – № 1. – P. 18–15.
21. Bakke J.E. Rat urinary metabolites from 0,0 diethyl 0 (3,5,6 trichloro-2 pyridyl) phosphorothioate / J.E. Bakke, J. Feil, C.E. Price // Journal of Environmental Science and Health Part B. – 1976. – V.11. – № 3. – P. 225 – 230.
22. Attumi A.A. Influence of lipophilicity on the accumulation and distribution of halogenated phenols and a pyridinol as metabolites of pesticides in the rat: dis...master of science in toxicology: 4335 / Attumi Assed A. – Utah, 1981. – 111 p.
23. From chlorpyrifos hazard and dose response characterization: US EPA Archive Document. – Appendix A: Metabolism. – 2008. – 83 p.
24. Chlorpyrifos [Електронний ресурс]: за даними а pesticide information project of cooperative extension offices of Cornell University, Michigan State University, Oregon State University, and University of California at Davis // Extension Toxicology Network–1993.– Режим доступу: <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/carbaryl-dicrotophos/chlorpyrifos-ext.html>.
25. Casida John E. Organophosphate-sensitive lipases modulate brain lysophospholipids, ether lipids and endocannabinoids / John E. Casida // Chemico-biological interactions. Proceedings of the IX International meeting on cholinesterases. – 2008. – V. 175. – № 1–3. – P. 355–364.
26. Eaton David L. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment / David L. Eaton, Robert B. Daroff, Herman Autrup [et al.] // Critical Reviews in Toxicology. – 2008. – V. 38. – P. 1–125.
27. Салига Ю. Глутатионовая система эритроцитов шурів, інтоксикованих хлорпірифосом / Ю. Салига, В. Росаловський, Р. Федяков // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип. 60. – С. 99–104.
28. Nakadai A. Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937 / A. Nakadai, Q. Li, T. Kawada // Toxicology. – 2006. – V. 224. – № 3. – P. 202–209.
29. Human hepatic cytochrome P450-specific metabolism of parathion and chlorpyrifos / R.J. Foxenberg, B.P. McGarrigle, J.B. Knaak [et al.] // Drug Metabolism and Disposition. – 2007. – V. 35. – № 2. – P. 189–193.
30. Colovic M. B. Toxic effects of chlorpyrifos and its metabolites on some physiologically important enzymes: Atpases, cholinesterases, peroxidases / M. B. Colovic, T. Lazarevic-Pasti, V. Vasic – 2015. Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://www.researchgate.net/publication/>

- 298091382.
31. Росаловський В.П. Порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги і функціонального стану крові щурів за інтоксикації хлорпірифосом та їх коригування комплексом вітамінів А та Е. – дис.... кандидата біол. наук: 03.00.04 / Росаловський Володимир Петрович – Львів, 2018. – 162 с.
 32. Chlorpyrifos induces apoptosis and DNA damage in *Drosophila* through generation of reactive oxygen species / S.C. Gupta, M. Mishra, A. Sharma [et al.] // *Ecotoxicology Environmental Safety*. – 2010. – V. 73. – № 6. – P. 1415–1423.
 33. Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure / J.E. Aldridge, A. Meyer, F.J. Seidler [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – V.113. – P. 1027–1031.
 34. Chlorpyrifos [Електронний ресурс]: за даними National library of medicine HSDB database // *Toxicology Data Network* – 2014. – Режим доступу: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/>
 35. Salyha Y. Biological effects assessment of chlorpyrifos and some aspects of its neurotoxicity / Y. Salyha // *Visnyk of Lviv University. – Biology series.* – 2010. – V. 54. – P. 3–14.
 36. Slotkin T.A. Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyper-activity at adolescence: critical periods for regional and sex-selective effects / T.A. Slotkin, F.J. Seidler // *Reproductive toxicology.* – 2007. – V. 23. – P. 421–427.
 37. Uchendu Chidiebere. The organophosphate, chlorpyrifos, oxidative stress and the role of some antioxidants: A review // *African journal of agricultural research.* – 2012. – V. 7. – № 18. – P. 510.
 38. Rosalovsky V.P. Oxygen-transport function of hemoglobin in rats under acute and chronic intoxication chlorpyrifos used in various doses / V.P. Rosalovsky // *Studia Biologica.* – 2017. – V.11. – № 1. – P. 51–58.
 39. Darwiche W. Impact of chronic exposure to the pesticide chlorpyrifos on respiratory parameters and sleep apnea in juvenile and adult rats / W. Darwiche, J. Gay-Quéheillard, S. Delanaud [et al.] – 2015. Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191237>.
 40. Mehta A. Chlorpyrifos-induced alterations in rat brain acetylcholinesterase, lipid peroxidation and ATPases / A. Mehta, R.S. Verma, N. Srivastava // *Indian J Biochem Biophys.* – 2005 – V. 42. – № 1. – P. 54–58.
 41. Nisar N.A. Effect of Chlorpyrifos and Lead Acetate on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activity in Different Rat Tissues: The Possible Protective Role of Vitamin C. – 2017. Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://www.researchgate.net/publication/313780008>.
 42. Martinez M.A. Attempted Suicide by Ingestion of Chlorpyrifos: Identification in Serum and Gastric Content by GC-FID/GC-MS / M. A. Martinez, S. Ballesteros, C. S. de la Torre // *Journal of Analytical Toxicology.* – 2004. – V. 28. – P. 609–615.
 43. Needham L.L. Assessing exposure to organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes / L.L. Needham // *Environ. Health Persp.* – 2005. – V.113. – № 4. – P.494 – 498.
 44. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: human volunteer study / P. Griffin, H. Mason, K. Heywood [et al.] // *J. Occup Environ Med.* – 1999. – V. 56. – № 1. – P.10– 13.
 45. Coulston F. Safety evaluation of Dowco 179 in human volunteers. / F.Coulston, L. Golberg, T. Griffin – Unpublished study prepared by Institute of Experimental Pathology and Toxicology. – Albany Medical College., 1972 – 68 p.
 46. Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study / J.A. Hoppin, D.M. Umbach, S.J. London [et al.] // *Amer. Journal of Respir. and Critical Care Medicine.* – 2014. – V.165. – № 5. – P. 683 – 689.
 47. The effects of occupational exposure to chlorpyrifos on the neurologic examination of central nervous system function: a prospective cohort study / J.W. Albers, S. Berent, D.H. Garabrant [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* – 2004. – V. 46. – № 4. – P. 367–378.
 48. Chlorpyrifos. Technical Fact Sheet. / K. Christensen, B. Harper, B Luukinen [et al.] // *National Pesticide Information Center.* – 2011. – 19 p.
 49. Mitra N. K. Dermal Exposure to Sub-Toxic Amount of Chlorpyrifos – Is It Neurotoxic? // *Pesticides in the modern world – effects of pesticides exposure : chapter 2* / N. K. Mitra – Croatia: InTech Open, 2011. – P. 21 – 33.
 50. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification – Stuttgart: IPCS, 2009. – 81 p.
 51. FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides. Chlorpyrifos. O,O-diethyl O-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphoro thioate // *Food and Agriculture organization of the United Nations.* – 2008. – 42 p.
 52. Review of Chlorpyrifos – Interim review – Toxicology Assessment – Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/14746-chlorpyrifos-irr-toxicology.pdf>.
 53. Yano B.L. Lack of Carcinogenicity of Chlorpyrifos Insecticide in a High-Dose, 2-Year Dietary Toxicity Study in Fischer 344 Rats / B.L. Yano, J.T. Young, J.L Mattsson // *Toxicological Sciences.* – 2000. – № 53. – P. 135–144.
 54. U.S. Environmental Protection Agency: Chlorpyrifos. – 2018. Електронний ресурс. – Режим доступу: www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/chlorpyrifos.
 55. US EPA: Revised Human Health Risk Assessment on Chlorpyrifos. – 2016.Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/revised-human-health-risk-assessment-chlorpyrifos>.
 56. Gollapudi B.B. Evaluation of the genetic toxicity of the organophosphate insecticide chlorpyrifos / B.B. Gollapudi, A. L. Mendrala, V. A. Linscombe // *Mutation Research.* – 1996. – V. 342. – P.25–36.
 57. Patnaik K. K. Farm-grade chlorpyrifos (Durmet) is genotoxic in somatic and germ-line cells of *Drosophila* / K.K. Patnaik, N. K. Tripathy // *Mutation Research* – 1992. – V. 279. – P. 15–20.
 58. Gupta S.C. Chlorpyrifos induces apoptosis and DNA damage in *Drosophila* through generation of reactive oxygen species / S.C. Gupta, M. Mishra, A. Sharma [et al.] // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 2010. – V. 73. – № 6. – P.1415–1423.

59. Nelson M. C. Genotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos based on human lymphocyte culture / M.C. Nelson, S. M. Jalal, O. R. Larson // *Cytologia*. – 1990. – V.55. – P. 589–592.
60. Evaluation of micronuclei induction capacity and mutagenicity of organochlorine and organophosphate pesticides / S.K. Yaduvanshi, N. Srivastava, F. Marotta [et al.] // *Drug Metab Lett*. – 2012. – P.187 – 197.
61. Cui Y. Genotoxicity of chlorpyrifos and cypermethrin in ICR mouse hepatocytes / Y. Cui, J. Guo, B. Xu // *Toxicol. Mech. Methods*. – 2011. – V. 21. – № 1. – P. 70–74.
62. Mostafa I. Y. Bioalkylation of nucleic acids in mice by insecticides I. alkylation of liver RNA and DNA by chlorpyrifos / I.Y. Mostafa, Y. M. Adam., S. M. Zayed // *Zeitschrift fuer Natur Fschung*. – 1983. – V. 38. – P.461–464.
63. Cal EPA. 2010. Development of Health Criteria for School Site Risk Assessment Pursuant to Health and Safety Code Section 901(g): Child-Specific Reference Dose (chRD) for School Site Risk Assessment – Chlorpyrifos. Integrated Risk Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://oehha.ca.gov/public.info/public/kids/pdf/061710Chlorpyrifos.pdf>.
64. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. Science Information Management Branch Health Effects Division. Office of Pesticide Programs. U.S. Environmental Protection Agency. – 2015. – 33 p.
65. Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Chlorpyrifos in the Agricultural Health Study / W. J. Lee, A. Blair, J. A. Hopp [et al.] // *JNCI Journal of the National Cancer Institute* – 2004. – V. 96. – № 23. – P.1781–1789.
66. Pesticide use and colorectal cancer risk in the agricultural health study / W.J. Lee, D.P. Sandler, A. Blair [et al.] // *International Journal of Cancer* – 2007. – V.121. – № 2. – P.339–346.
67. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States / W.J. Lee, J. S. Colt, E. F. Heineman [et al.] // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2005. – V. 62. – P.786–792.
68. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study / L.S. Engel, D.A. Hill, J.A. Hoppin [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – V. 161. – № 2. – P. 121–135.
69. Alavanja M.C. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort / M.C. Alavanja, C. Samanic, M. Dosemeci // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – V.157. – № 9. – P.800–819.
70. Karunanayake C.P. Hodgkin lymphoma and pesticides exposure in men: a Canadian case-control study / C.P. Karunanayake, J.J. Spinelli, J.R. McLaughlin // *J. Agromedicine*. – 2012. – V. 17. – № 1. – P. 30–39.
71. Josephson J. Cancer: New Chlorpyrifos Link? / J. Josephson // *Environmental Health Perspectives*. – 2005. – V. 113. – № 3. – P.158.
72. Chlorpyrifos: Oral Teratology Study in Fischer 344 Rats / J.H. Ouellette, D.A. Dittenber, P.M. Kloes [et al.] // *Toxicology Research Lab., Dow Chemical USA*. – Midland. MI. 7/5/83.
73. Slotkin T.A. Exposure to Organophosphates Reduces the Expression of Neurotrophic Factors in Neonatal Rat Brain Regions: Similarities and Differences in the Effects of Chlorpyrifos and Diazinon on the Fibroblast Growth Factor Superfamily / T.A. Slotkin, J.F. Seidler, F. Fumagalli // *Environ. Health Perspect.* – 2007. – V.115. – № 6. – P. 909–916.
74. Корнута Н.О. Токсичний вплив хлорпірифосу на вагітних самиць і розвиток плода шурів / Н.О. Корнута, В.А. Перехрестенко, П.Г. Жмілько // *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики»* – К–Л, 2011 – вип. 21. – С.36 – 44.
75. California environmental protection agency department of pesticide regulation. Human health assessment branch summary of toxicology. Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/pdfs/253.pdf>.
76. Hunter D.L. Gestational exposure to chlorpyrifos: comparative distribution of trichloropyridinol in the fetus and the dam / D.L. Hunter, T.L. Lasster, S. Padilla // *Toxicol Appl. Pharmacol.* – 1999. – V.158. – № 1. – P.16 – 23.
77. Pharmacokinetic profile and placental transfer of a single intravenous injection of [¹⁴C] chlorpyrifos in pregnant rats / A.A. Abdel-Rahman, G. Blumenthal, S. Abou-Donia [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2002. – V. 76. – P. 452–459.
78. Harley T.R. Developmental toxicity studies in rats and rabbits with 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, the major metabolite of chlorpyrifos / T.R. Harley, E.W. Carney, E.M. Johnson // *Toxicol Sci.* – 2000. – V. 53. – № 1. – P. 100 – 108.
79. Fkaskos J. The neuronal cytoskeleton as a potential target in the developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides / J. Fkaskos // *Basic Chemical Pharmacology Toxicology*. – 2014. – V. 115. – P. 201–208.
80. Development neurotoxicity of organophosphate pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice / L. Ricceri, A. Venerosi, F. Capone [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2006. – V. 93. – P. 105–113.
81. Timofeeva O.A. Lasting Behavioral Consequences of Organophosphate Pesticide Exposure During Development. // *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology in R. Krieger (ed.). (Third Edition)*. – New York: Academic Press., 2010. – P. 837–846.
82. Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavior alterations / E.D. Lievin, N. Addy, A. Baruah [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2002. – V. 24. – P. 733–741.
83. Altered muscarinic acetylcholine receptor subtype binding in neonatal rat brain following exposure to chlorpyrifos or methyl parathion / S.X. Go-Ross, J.E. Chambers, E.C. Meek [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2007. – V.100. – № 1. – P. 118–27.
84. Gestational Exposure to Chlorpyrifos: Apparent Protection of the Fetus? / T.L. Lassiter, S. Padilla, S.R. Mortensen [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1998. – V.152. – P. 56–65.
85. Sex dimorphic behaviors as markers of neuroendocrine disruption by environmental chemicals: the case of chlorpyrifos / A. Venerosi, L. Ricceri, S. Tait [et al.] // *Neurotoxicology*. – 2012. – V.33. – № 6. – P. 1420–1426.
86. Samsam T.E. Effects of chronic dietary and repeated acute exposure to chlorpyrifos on learning and sustained attention in rats / T.E. Samsam, D.L. Hunter, P.J. Bushnell // *Toxicol. Sci.* – 2005. – V. 87. – № 2. – P. 460–468.
87. Chlorpyrifos. EXTTOXNET. Extension Toxicology Network Publication Date. Електронний ресурс. – Режим досту-

- пу: 9/93/http://pmep.cjrnell.edu/profiles/Extexnet/carbaryl-dicrotophos/chlotpyrifos-ext.html.
88. Abou-Donia M.B. Increased Neurotoxicity Following Concurrent Exposure to Pyridostigmine Bromide, DEET, and Chlorpyrifos / M.B. Abou-Donia, K.R. Wilmarth, A.A. Abdel-Rahman // *Fundamental and Applied Toxicology*. – 1996. – V.34. – № 2. – P.201–222.
89. Venerosi A. A social recognition test for female mice reveals behavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure / A. Venerosi, G. Calamendrei, L. Ricceri // *Neurotoxicol Teratol*. – 2006. – V. 28. – P. 466–471.
90. Li A.A. Evaluation of epidemiology and animal data for risk assessment: chlorpyrifos development neurobehavioral outcomes / A.F. Li., K.A. Lowe, L.J. McIntosh [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health B Crit Rev*. – 2012. – V. 15. – № 2. – P. 109–184.
91. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children / B. Eskenazi, A.R. Marks, A. Bradman [et al.] // *Environ. Health Perspect*. – 2007. – V.115. – № 5. – P. 792–798.
92. Prenatal Exposure to Organophosphates, Paraoxonase 1, and Cognitive Development in Childhood / S.M.Engel, S.Wermur, S.Chen [et al.] // *Environ. Health Perspect*. – 2011. – V.119. – № 8. – P. 1182–1188.
93. Dam K. Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity / K. Dam, F.J. Seidler, T.A. Slotkin // *Brain Res Dev Brain Res*. – 2000. – V. 121. – № 2. – P. 179–187.
94. Impact of Prenatal Chlorpyrifos Exposure on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life Among Inner-City Children. / V.A. Rauh, R. Garfinkel, F.P. Perera [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V. 118. – № 6. – P. 1845–1859.
95. Slotkin T.A. The alterations in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent / T.A.Slotkin, F.S.Seidler // *Brain Res Dev Brain Res*. – 2005. – V.158. – P.115–119.
96. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and reciprocal social behavior in childhood / M.A. Furlong, S.M. Engel, D.B. Barr [et al.] // *Environ Int*. – 2014. – V.70. – P.125–131.
97. Schipani V. Has Autism Prevalence Increased? // *FactCheck.org*. Aproject of the Annenberg Public policy – 2017. – Режим доступу: <http://www.factcheck.org/2017/02/has-autism-prevalence>.
98. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide / V.A. Rauh, F.P. Perera, M.K. Horton [et al.] // *Proc. Natl Acad Sci* – 2012. – V. 109. – № 20. – P. 7871–7876.
99. Naksen W. Associations of maternal organophosphate pesticide exposure and PON1 activity with birth outcomes in SAWASDEE birth cohort, Thailand / W.Naksen, T. Prapamontol, A.Mangklabruks // *Environ Res*. – 2015. – V. 142. – P. 288–296.
100. Chlorpyrifos endues products cancelation order. – States Environmental Protection Agency. Federal Register. National Archives.Washington DC // *The Daily Journal of the United States Government*. – 2001.
101. Does the home environmental and sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory ? / M.K. Horton, L.G. Kahn, F. Perera [et al.] // *Neurotoxicol Teratol*. – 2012. – V.34. – № 12. – P. 534–541.
102. Prenatal organophosphate insecticide exposure and infant sensory function / M.K. Silver, J. Shao, Ji. C [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ Health*. – 2018. – V.221. – № 3. – P. 469–478.
103. Pesticides in homes in Western Australia / P. Dingle, D.Williams, N. Runciman [et al.] // *Bull Environ. Contam. Toxicol*. – 1999. – V. 62. – № 3. – P. 309–314.
104. Semivolatile organic compounds in residential air along the Arizona-Mexico border / R.W. Gale, W.L. Granor, D.A. Alvarez [et al.] // *Environ. Sci. Technol*. – 2009 – V. 43. – № 9. – P. 3054–3060.
105. Non-occupational exposure to pesticides for residents of two US cities / R.W. Whitmore, F.W. Immerman, D.E. Camann [et al.] // *Arch. Environ Contam Toxicol*. – 1994. – V. 26. – № 1. – P. 47–59.
106. Within-and between-home variability in indoor-air insecticide level during pregnancy among an Inner-city cohort from New York City / R.M. Whyatt, R. Garfinkel, L.A. Hoepner [et al.] // *Environ. Health Perspect*. – 2007. – V.115. – № 3. – P. 383–389.
107. American healthy homes survey: a national study of residential pesticides measured from floor wipes / D.M. Stout, K.D. Bradham, P.P. Egeghy [et al.] // *Environ. Sci. Technol*. – 2009. – V.43. – №12 –P. 4294–4300.
108. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children / M.F. Bouchard, J. Chevrier, K.G. Harley [et al.] // *Environ. Health Perspect*. – 2011. – V. 119. – № 8. – P. 1189–1195.
109. Seven-Year Neurodevelopmental Scores and Prenatal Exposure to Chlorpyrifos, a Common Agricultural Pesticide / V.A. Rauh, S. Arunajadai, M. Horton [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2011. – V.119. – № 8. – P. 1196–1201.
110. Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor / V.A.Rauh, W.E.Garsia, R.M. Whyatt [et al.] // *Neuro Toxicity*. – 2015. – V. 51. – P. 80–86.
111. Prenatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8 / A.E. Kalkbrenner, J.L. Daniels, J-Ch. Chen [et al.] // *Epidemiology*. – 2010. – V. 21. – № 5. – P. 631–641.
112. Wong C.T. Prenatal exposure to common environmental factors affects brain lipids and increases risk of developing autism spectrum disorders / C.T. Wong // *Eur. J. Neurosci*. – 2015. – V.42. – № 10. – P. 2742–2760.
113. Jamal G.A. Low level exposure to organophosphorus esters may cause neurotoxicity / G.A. Jamal, S.Hansen, P.O. Julu // *Toxicology*. – 2012. – V. 181–182. – P. 23–33.
114. Neurobehavioral problems following low-level exposure to organophosphate pesticides : a systematic and meta-analytic review / S.M. Ross, I.C. McManus, V. Harrison [et al.] // *Crit.Rev. Toxicol*. – 2013. – V. 43. – № 1. – P. 21–44.
115. A Bill S. 1624 (115th): Protect Children, Farmers, and Farmworkers from Nerve Agent Pesticides Act of July 25 2017. / 15 TH CONGRESS. – 1ST SESSION IN THE Senate of the USA.Електронний ресурс. – Режим доступу: <https://www.govtrack.us/congress/bills/115/s1624/text>.
116. Reese D. Hawaii Becomes First State to Ban Popular Pesticide / D. Reese. – 2018. Електронний ресурс. – Режим доступу: www.courthousenews.com/

**К ПРОБЛЕМЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРПИРИФОСА
В СФЕРЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

С.С. Светлый, В.М. Воронина, Л.А. Рудая, Н.А. Корнута, Е.А. Баглей
ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности МЗ Украины»

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Проанализировать и обобщить современные данные о степени опасности хлорпирифоса при его использовании согласно целевого назначения, обосновать целесообразность ограничения сферы и объемов использования инсектицида в среде жизнедеятельности человека.

Материалы и методы. Аналитический обзор научных публикаций, проведенный с использованием реферативной базы библиотек и текстовой базы медицинских и биологических публикаций PubMed.

Результаты. На основании проведенного аналитического обзора научных публикаций обобщены данные относительно степени опасности хлорпирифоса, обоснованы требования о целесообразности запрета использования хлорпирифоса и препаратов на его основе в качестве инсектицидных средств в сфере жизнедеятельности человека, в первую очередь, в быту, в родильных отделениях, в медицинских учреждениях, в детских садах и в учебных заведениях.

Ключевые слова: Хлорпирифос, токсикологические свойства, здоровье человека, окружающая среда, нервная система, дети, пренатальное и постнатальное развитие.

**MORE ON CHLORPYRIFOS-BASED PREPARATIONS
IN HUMAN LIVING ENVIRONMENT**

S. Svitlyi, V. Voronina, L. Rudaia, N. Kornuta, Ye. Bahlii
State Enterprise "Scientific Center for Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety
named after Academician L. I. Medved of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Objective. Analyse and summarize modern data on the degree of hazard of chlorpyrifos when used in accordance with the intended purpose, substantiate the expediency of limiting the scope and extent of use of insecticide in the human living environment.

Materials and methods. Analytical review of scientific publications has been performed using the abstract database of libraries and the text database of medical and biological publications PubMed.

Results. Based on the conducted analytical review of scientific publications, data on the degree of hazard of chlorpyrifos have been summarized, the requirements regarding the expediency of the prohibition of the use of chlorpyrifos and chlorpyrifos-based preparations as insecticidal agents in the human living environment, first of all, in everyday life, in maternity departments, in medical institutions, in child day care centres and educational institutions have been substantiated.

Keywords: chlorpyrifos, toxicological properties, human health, environment, nervous system, children, prenatal and postnatal development.

Надійшла до редакції 26.03.2019 р.