

# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ПРАЛЛЕТРИНА В ВОЗДУХЕ

В.М.Воронина

Институт экогигиены и токсикологии им.Л.И.Медведя, г.Киев

**РЕЗЮМЕ.** Инсектицид праллетрин за хімічною структурою відноситься до синтетичних пиретроїдів. Встановлені параметри токсичності інсектициду при надходженні до організму лабораторних тварин через дихальні шляхи, шлунково-кишковий канал, шкірні покриви, NOEL при пероральній та дермальній дії в умовах підгострого та субхронічного експерименту, NOEL при вивченні хронічної токсичності, NOEL при дослідженні віддалених ефектів. Враховуючи його ступень небезпечності, ризик розвитку патології загального генезу при дії речовини, рекомендовані величини ОБРВ праллетрину: у повітрі робочої зони — 0,3 мг/м<sup>3</sup>, атмосферному повітрі — 0,01 мг/м<sup>3</sup>.

Ключові слова: інсектицид, праллетрин, синтетичні пиретроїди, гігієнічний норматив, повітря робочої зони, атмосферне повітря

**РЕЗЮМЕ.** Инсектицид праллетрин относится к синтетическим пиретроидам по своей химической структуре. Установлены параметры токсичности пестицида при поступлении в организм лабораторных животных через дыхательные пути, желудочно-кишечный канал, кожные покровы, NOEL при пероральном и дермальном воздействии в условиях подострого, субхронического эксперимента, NOEL при исследовании отдаленных эффектов. Учитывая степень его опасности, риска развития патологии общего генеза при действии инсектицида, рекомендованы величины ОБУВ праллетрина: в воздухе рабочей зоны — 0,3 мг/м<sup>3</sup>, атмосферном воздухе — 0,01 мг/м<sup>3</sup>.

Ключевые слова: инсектицид, праллетрин, синтетические пиретроиды, гигиенический норматив, воздух рабочей зоны, атмосферный воздух

**SUMMARY.** Insecticide of prallethrin belongs to synthetic piretroids by its chemical structure. The parameters of pesticide toxicity were determined on laboratory animals by respiratory, gastroenteric and dermal administration; NOEL at peroral and dermal administration in the conditions of subcutaneous and subchronic experiment, NOEL in the study of chronic toxicity and remote effects. Taking into account the degree of danger were recommended the hygienic regulations of prallethrin: 0,3 mg/m<sup>3</sup> — in the air of working zone and 0,01 mg/m<sup>3</sup> — in atmospheric air.

Key words: insecticide, prallethrin, hygienic regulation, synthetic piretroids, air of working zone, atmospheric air.

Среди комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение и снижение инфекционных заболеваний, в частности группы кровяных инфекций человека, возбудители которых циркулируют в цепи человек (животное) — членистоногие — человек, средства дезинсекции занимают значительный удельный вес. В связи с этим важное значение имеет расширение ассортимента препаратов, применяемых для уничтожения комаров, блох, мух, москитов и других насекомых, являющихся переносчиками возбудителей ряда инфекционных заболеваний.

В настоящее время для борьбы с синантропными насекомыми предлагаются препараты, действующим веществом которых является праллетрин — инсектицид широкого спектра действия с высокой избирательной биологической активностью. Основным в механизме токсического действия препарата является влияние на нервную систему насекомых, сопровождающееся блокадой передачи сигналов к нервным окончаниям, в результате чего нарушается питание и наступает гибель насекомых. Инсектицидные

средства на основе праллетрина планируют производить отечественное предприятие в течение 4-5 месяцев в году. В Украину праллетрин будет поставлять фирма-производитель. Гигиенические нормативы этого химического соединения не разработаны.

В связи с изложенным, целью настоящей работы было научное обоснование гигиенических нормативов праллетрина в воздушной среде. Потребность разработки ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) обусловлена необходимостью осуществления контроля за безопасным содержанием праллетрина в воздухе рабочей зоны производственных помещений и атмосферном воздухе при производстве инсектицидных средств.

**Материалы и методы исследования.** Праллетрин относится к классу синтетических пиретроидов. Химическое название праллетрина по IUPAC — (RS)-2-метил-4-оксо-3-(2-проинил)циклопент-2-енил(IRS)-цис-транс-хризантемат. Эмпирическая формула C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>.

Молекулярная масса 300,4. Праллетрин — вязкая жидкость оранжево-коричневого цвета со

слабым характерным запахом, относительная плотность — 1,033 г/см<sup>3</sup> (20° С), температура кипения — 313,5° С, давление пара <0,013 мПа (23° С), в воде растворяется — 8,0 мг/л (25° С), в метаноле и других органических растворителях более 500 г/кг (20° С), коэффициент распределения октанол/вода Log =4,49 (25° С).

Обоснование гигиенических нормативов праллетрина проведено на основании анализа данных литературы по изучению его токсических свойств при разных путях поступления в организм лабораторных животных в условиях острого, подострого, субхронического, хронического эксперимента; канцерогенной и мутагенной активности, действия на репродуктивную функцию и эмбриогенез; токсикодинамики и токсикокинетики [1-5].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ данных литературы показал, что праллетрин при пероральном поступлении в организм относится к умеренно токсичным веществам. Симптомы интоксикации появлялись через 1 час после воздействия и выражались в изменении дыхания, обильном слюнотечении, снижении двигательной активности, атаксии,

пилоэрекции, треморе мышц, тонических и клонических судорогах. Особенностей токсического действия препарата в зависимости от пола животных не выявлено. ЛД<sub>50</sub> праллетрина составляет для крыс самок — 460 мг/кг и для самцов — 640 мг/кг.

При эпидермальном воздействии препарата признаки интоксикации у крыс (снижение локомоторной активности, тремор, обильное мочеисделение) появлялись через 2 часа и проходили в течение 6-8 суток. ЛД<sub>50</sub> праллетрина при аппликации на кожные покровы — 5000 мг/кг.

Из анализа данных литературы следует, что праллетрин при поступлении в организм через дыхательные пути относится к опасным веществам. При воздействии препарата в концентрациях 870 мг/м<sup>3</sup> и 658 мг/м<sup>3</sup> (экспозиция 4 часа) у крыс наблюдалось обильное слюно- и слезотечение, нарушение дыхания, частое мочеисделение, тремор и судороги. Не отмечалось гибели животных при поступлении праллетрина в концентрации 490 мг/м<sup>3</sup>. ЛК<sub>50</sub> для крыс составляет 658 мг/м<sup>3</sup>.

Праллетрин не обладает сенсibiliзирующими свойствами, не раздражает кожные покровы при однократной аппликации на кожу, вызывает слабое раздражение слизистой оболочки глаз (гиперемия конъюнктивы, слабо выраженный отек век).

Анализ доступной информации позволил установить, что токсические свойства препарата были исследованы в условиях подострого опыта при разных путях поступления.

В условиях многократного (21 день) дермального воздействия праллетрина у крыс токсический эффект проявлялся в дозах 150 мг/кг и 750 мг/кг. Наблюдались симптомы интоксикации, изменение массы тела и паренхиматозных органов, эритема и отек кожи. Величина NOEL праллетрина составляет 30 мг/кг.

Исследования по определению токсикологических свойств праллетрина в субхроническом эксперименте проведены на двух видах животных: собаках и крысах. У собак при пероральном поступлении препарата на протяжении 90 дней в дозе 30 мг/кг наблюдались симптомы интоксикации, свидетельствующие о влиянии на центральную нервную

систему. Отмечалось нарушение углеводного и липидного обмена печени. Выявлена геморрагия в легких, лимфоцитная дезинтеграция в тимусе. NOEL праллетрина для собак — 3 мг/кг. Для крыс в субхроническом эксперименте (получали препарат с кормом в дозах 100, 300, 600, 1000 и 3000 ppm в течение 13 недель) установлен NOEL на уровне 300 ppm (24,0 мг/кг).

Кумулятивные свойства препарата слабо выражены — Ккум. более 5.

Анализ результатов исследований, проведенных в условиях хронического эксперимента на 3 видах животных, показал, что при поступлении праллетрина с кормом в организм NOEL для крыс — 80 ppm, мышей — 120 ppm, собак — 5 мг/кг. Органы мишени — печень и почки.

Пороговая концентрация праллетрина при хроническом ингаляционном воздействии составляет — 4,65 мг/м<sup>3</sup>.

Анализ доступной информации позволил установить, что при пероральном поступлении препарата в дозе 100 мг/кг и 300 мг/кг у беременных крыс наблюдались симптомы интоксикации (изменение дыхания, слюно- и слезотечение, тремор, судороги). Пороков развития у новорожденных не отмечалось. NOEL для плодов — 10 мг/кг.

При исследовании влияния праллетрина на репродуктивную функцию крыс отмечалось снижение потребления животными корма, уменьшение массы тела и массы печени. Показатели репродуктивности и фертильности животных не изменялись. NOAEL для половозрелых крыс — 120 ppm, для новорожденных — 600 ppm.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что не отмечался канцерогенный эффект праллетрина на крысах и мышах (крысы на протяжении 106 недель с кормом принимали препарат в количестве 80, 400 и 2000 ppm; мыши — в дозах 120, 600, 3000 и 6000 ppm ppm в течение 80 недель).

Не обнаружен мутагенный эффект препарата в исследованиях, проведенных на тест-объектах *in vitro* и *in vivo*, позволяющих выявить генные мутации и хромосомные aberrации.

Анализ доступной информации позволил установить, что из организма праллетрин выводится, в основ-

ном, через желудочно-кишечный канал. Так, при введении <sup>14</sup>C-цис-изомера праллетрина общая радиоактивность в фекальных массах была выше, чем в моче. В течение двух суток препарат экскретируется с калом до 91 %, почками в течение 24 часов выводится 15 % праллетрина. Через 48 часов в организме обнаружено 0,21 % введенной дозы праллетрина, при этом наибольшее количество радиоактивности обнаружено в печени и почках. Следует отметить, что у самок препарат больше выводится из организма с мочой, чем у самцов.

Метаболизм праллетрина при внутрижелудочном введении в организме крыс осуществляется реакцией расщепления эфира, что особенно свойственно для транс-изомера, и образованием (S)-4-гидрокси-3-метил-2-пропинил)циклопент-2-ен-1-один, конъюгации метаболитов с глюкуроном после окисления пропинил группы.

Учитывая выше изложенное, праллетрин относится к опасным препаратам при поступлении в организм через дыхательные пути, умеренно опасным — при внутрижелудочном введении, обладает кожно-резорбтивной токсичностью, слабо раздражает слизистую оболочку глаз, не раздражает кожные покровы, не оказывает аллергенного действия. Мутагенный, канцерогенный, эмбриотоксический, тератогенный эффекты и действие на репродуктивную функцию не являются лимитирующим критерием при оценке опасности праллетрина.

Величины ОБУВ праллетрина в воздухе рабочей зоны рассчитаны по уравнениям регрессионной зависимости, учитывающим токсикологические свойства препарата, в соответствии с Методическими указаниями [6, 7]:

$$\text{ОБУВ} = 0,0013 \text{ ЛК}_{50} \text{ inh} \quad (1)$$

$$\text{ОБУВ} = 0,0008 \text{ ЛД}_{50} \text{ per os} \quad (2)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os} - 3,1 + \lg \text{М.м} \quad (3)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,47 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os} + 0,11 \quad (4)$$

$$\lg \text{ЛД}_{50} \text{ derm} - 2,02 \quad (4)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,58 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os} - 1,96 \quad (5)$$

$$\text{ОБУВ} = \text{Lim}_{\text{ch}/K_3} \quad (6)$$

Учитывая имеющиеся сведения о токсичности и отдаленных эффектах действия праллетрина и принимая во внимание расчетные величины норматива (от 0,31 до 0,50 мг/м<sup>3</sup>), в качестве ОБУВ в воздухе рабо-

чей зоны была рекомендована величина  $0,3 \text{ мг/м}^3$  (агрегатное состояние п+а). Разработанный метод определения праллетрина в воздухе рабочей зоны позволяет осуществлять санитарный контроль.

Расчет ОБУВ праллетрина в атмосферном воздухе, произведен в соответствии с "Методичними вказівками обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць" [7, 8], по уравнениям учитывающим как токсикологические, так и физико-химические свойства препарата:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,58 \lg \text{ЛК}_{50} - 1,6 \quad (7)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -6,0 + 1,5 \lg \text{ЛД}_{50} \text{ per os} \quad (8)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -0,7 + 1,7 \lg \text{ЛК}_{50} - 0,8 \lg \text{ЛД}_{50} \quad (9)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 1,5 \lg \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л}) - 1,6 \quad (10)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -8,0 \lg \text{М.м.} + 14,75 + \text{К} \quad (11)$$

$$\lg \text{ОБУВ} = -5,6 \lg \text{Т кип.} + 11,2 + \text{К} \quad (12)$$

Полученные величины ОБУВ в соответствии с порядком написания уравнений, равны  $0,019$ ,  $0,010$ ,  $0,009$ ,  $0,013$ ,  $0,009$ ,  $0,017 \text{ мг/м}^3$  (среднегеометрическая величина —  $0,01 \text{ мг/м}^3$ ). В качестве ОБУВ праллетрина в атмосферном воздухе был рекомендован —  $0,01 \text{ мг/м}^3$  (агрегатное состояние п+а). Разработанный метод определения праллетрина в атмосферном воздухе позволяет контролировать установленный норматив.

Для соединения близкого к праллетрину как по своей химической структуре, так и по токсическим свойствам — d-аллетрину [9] утверждены ОБУВ в воздухе рабочей зоны в производственных условиях —  $0,3 \text{ мг/м}^3$  и атмосферном воздухе —  $0,01 \text{ мг/м}^3$ .

#### Выводы

1. Инсектицид праллетрин, исходя из параметров токсичности при различных путях поступления в организм лабораторных животных, в соответствии с Гигиени-

ческой классификацией пестицидов [10] относится к соединениям 2 класса опасности по ингаляционной токсичности.

2. На основании параметров токсичности и с учетом физико-химических свойств праллетрина обоснованы:

ОБУВ в воздухе рабочей зоны —  $0,3 \text{ мг/м}^3$  (агрегатное состояние п+а);

ОБУВ в атмосферном воздухе —  $0,01 \text{ мг/м}^3$  (агрегатное состояние п+а).

3. Разработанные величины нормативов соответствуют величинам гигиенических нормативов для синтетических пиретроидов, к классу которых d-аллетрин относится по своему химическому строению.

4. Материалы к обоснованию гигиенических нормативов были доложены и утверждены МЗ Украины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Prallethrin (631). /The e-Pesticide Manual (Twelfth Edition) Version 2.1. The British Crop Protection Council
2. Hirai H. "Etoc a New Pyrethroid". / H.Hurai / — SP World. — 9 — 1987. — P. 2-4
3. Matsunga T. et al. Studies on Prallethrin, a new synthetic pyrethroid for indoor application/Jpn.Jsanit.zool., — 38, — 1987. — P. 219 — 223
4. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Niosh.USA/1987, — т.5, — № 80360
5. IPCS. International Programme on Chemical Safety. Summary of toxicological evaluations performed by the joint FAO/WHO meeting on pesticide residues [JMPR]. — Geneva. — 1993. — 120 p.
6. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — № 4000 — 85: Утв. 15.09.85/МЗ СССР. — К., 1985. — 22 с.
7. Методические указания по установлению расчетных нормативов в воде хозяйственно-питьевого назначения, воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест с использованием ЭВМ: Утв. 01.07.87/ МЗ СССР. — К. — 1987. — 14 с.
8. Методичні вказівки. Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць. — МВ 2.2.6 — 111 — 2004. — 33 с.
9. Allethrins. Allethrin, d-allethrin, bioallethrin, s-bioallethrin, esbiotrin. / Environmental Health Criteria 87. Geneva: — World Health Organization, — 1989. — 75p.
10. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСаНПіН 8.87.1.002. — Київ. — 1998.

Надійшла до редакції: 23.03.2011