

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ЭМПЕНТРИНА В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ

В.М.Воронина, кандидат мед. наук.

Государственное предприятие «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Эмпентрин – инсектицид широкого спектра действия с высокой избирательной биологической активностью. Рекомендуется для уничтожения членистоногих кератофагов, которые повреждают верхнюю одежду, ковры, мягкую мебель и т.д. Установлены параметры токсичности эмпентрина при поступлении в организм лабораторных животных через дыхательные пути, желудочно-кишечный канал, кожные покровы, NOAEL при пероральном и ингаляционном воздействии в условиях подострого и субхронического эксперимента, NOEL при исследовании отдаленных эффектов. Учитывая степень его опасности, риск развития патологии общего генеза при действии эмпентрина, рекомендованы величины ОБУВ эмпентрина в воздухе рабочей зоны – $0,5 \text{ мг/м}^3$, в атмосферном воздухе – $0,01 \text{ мг/м}^3$.

Ключевые слова: эмпентрин, вапортрин, токсичность, регламентация, воздух рабочей зоны, атмосферный воздух.

Введение

В Украине, как и в других государствах, из года в год находят применение новые химические средства, рекомендуемые для уничтожения насекомых-кератофагов в быту, которые сильно повреждают одежду (меховые, шерстяные изделия), ковры, мягкую мебель и др. Следует отметить, что они в большинстве случаев превосходят предшественников по эффективности, технологическим характеристикам, безопасности для здоровья человека и окружающей среды. Мероприятия по борьбе с бытовыми насекомыми направлены на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения и являются необходимыми средствами для поддержания соответствующих гигиенических условий в жилых помещениях. Анализ перечня современных инсектицидных средств бытового назначения, включенных в «Державний реєстр дезінфекційних засобів» показал, что наиболее широкое применение (до 85 %) находят химические вещества из класса синтетических пиретроидов: биоаллетрин, трансфлутрин, имипротрин, тетраметрин, гокилат, эсбиотрин и др. Проведенный информационный поиск показал, что соединения, относящиеся к пиретроидам, обладают очень высокой избирательной токсичностью по отношению к членистоногим по сравнению с теплокровными [1]. Это связано с тем, что эстеразы, гидролизующие пиретроиды, в печени теплокровных гораздо более активны, чем у насекомых.

В настоящее время для борьбы с насекомыми-кератофагами предлагаются новые средства, действующее вещество которых – синтетический пиретроид эмпентрин. Он относится к инсектицидам широкого спектра действия с высокой избирательной биологической активностью и высокоэффективен для борьбы с молью меховой (*Monopis rusticella*), молью платяной (*Tineola bisselliella* Hum), молью шубной (*Tinea pellionella*), молью ковровой (*Trichophaga*), молью мебельной (*Tineola furciferella*), кожеедом ковровым (*Attagenus unicolor*), кожеедом коллекционным (*Anthrenus*). Следует отметить, что эмпентрин обладает не только контактным инсектицидным, но и ларвицидным и антифидантным действием, уничтожая не только бабочек, но и гусениц (личинок) различных видов моли и кожееда [2]. Основным в механизме токсического действия эмпентрина является действие на нервную систему насекомых. Он нарушает процесс обмена ионов натрия, деполяризуя мембрану и пролонгируя открытие каналов для натрия. Препарат дестабилизирует обмен ионов кальция, приводя к выделению большого количества ацетилхолина при прохождении нервного импульса через синаптическую щель, что сопровождается блокадой передачи сигналов к нервным окончаниям, в результате чего нарушается питание и наступает гибель насекомых. На основе эмпентрина производят средства в форме аэрозолей, фумигирующих препаратов, таблеток.

Защитное действие этих препаратов составляет от 6 до 12 месяцев. Инсектицидные средства на основе эмпентрина планирует периодически производить отечественное предприятие. Гигиенические нормативы этого химического соединения не разработаны.

В связи с изложенным, целью настоящей работы было научное обоснование гигиенических нормативов эмпентрина в воздушной среде. Потребность разработки ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) обусловлена необходимостью осуществления контроля за безопасным содержанием препарата в воздухе рабочей зоны производственных помещений и атмосферном воздухе при производстве инсектицидных средств, а также в воздушной среде жилого помещения в процессе проведения гигиенической оценки условий использования этих препаратов по целевому назначению. Использование ОБУВ имеет важное значение при решении вопросов предупредительного санитарного надзора, а также для обоснования требований к разработке профилактических мероприятий по охране воздуха рабочей зоны и атмосферного воздуха в процессе производства и использования инсектицидных средств на основе эмпентрина.

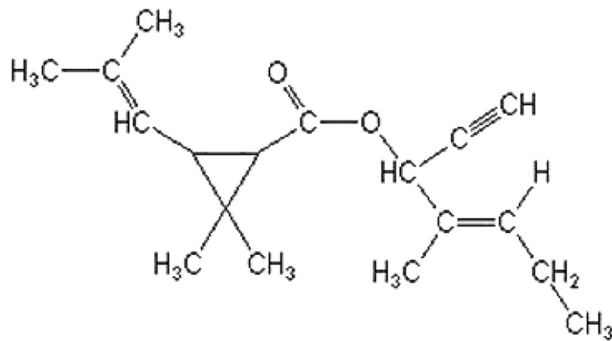
Объекты и методы исследования. Обоснование гигиенических нормативов эмпентрина проведено на основании анализа данных литературы по изучению его токсических свойств при разных путях поступления в организм лабораторных животных в условиях острого, подострого, субхронического, хронического эксперимента, канцерогенной и мутагенной активности, влияния на репродуктивную функцию и эмбриогенез, токсикодинамики и токсикокинетики [3-17].

Эмпентрин по своему химическому строению относится к классу синтетических пиретроидов. Синонимы: d-empen-thrin, empenthrin, Vaporthrin, S 2852F, S-2852F [3]. Химическое название эмпентрина (по IUPAC): (E)-(RS)-1-этинил-2-метилпент-2-енил-(1RS) - цис, транс -2,2-диметил-3-(2-метилпроп-1енил) циклопропан карбоксилат. CAS RN 54406-48-3; OMS 259-154-4.

Технический эмпентрин является смесью цис, транс-изомеров, обогащенной

(EZ)-(RS)-(1R)-изомером. Эмпирическая формула $C_{18}H_{26}O_2$.

Структурная формула:



По внешнему виду эмпентрин – бледно-желтого цвета маслянистая жидкость (95 %). Молекулярная масса $274,4 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$. Температура кипения $295,5^\circ\text{C}$; растворимость в воде – $0,111 \text{ мг/л}$ при 25°C ; плотность $0,927 \text{ г/см}^3$ при 20°C ; pH – 5,4; давление пара – $1,04 \times 10^{-4} \text{ мм.рт.ст}$ при $23,4^\circ\text{C}$ и при 20°C – $6,5 \times 10^{-4} \text{ мм.рт.ст}$; закон константы Генри при 25°C $34,65 \text{ Па м}^3 \text{ моль}^{-1}$; летучесть при 20°C – $2,46 \times 10^{-02}$; коэффициент распределения октанол/вода (Ко/в) - Log P – 6,21 при pH 7, 20°C ; при температуре 25°C стабилен на протяжении 7 дней при pH 3 и 9 в метанолбуферном растворе (вода и метанол); при температуре 54°C стабилен в стеклянной таре в течение 14 дней.

В литературе при описании результатов исследования токсикологической характеристики, токсикокинетики и токсикодинамики этого химического соединения / (E)-(RS)-1-этинил-2-метилпент-2-енил-(1RS) – цис, транс -2,2-диметил-3-(2-метилпроп-1енил) циклопропан карбоксилат/ употребляются термины – эмпентрин и вапорин. Вапорин – это торговое название эмпентрина, которое утвердил Технический комитет Международной организации по стандартизации. В статье используется – эмпентрин.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследований показал, что эмпентрин малоопасен при внутрижелудочном поступлении в организм. ЛД₅₀ для белых крыс линии Sprague Dawley для самок превышает 3500 мг/кг , для самцов – более 5000 мг/кг , для мышей самцов и самок – больше 3500 мг/кг . Различия в чувствительности животных к

воздействию эмпентрина не выражены. Коэффициент вариабельности видовой чувствительности (K_v) составляет 1,4. Клиническая картина отравления лабораторных животных характеризуется нарушением дыхания и координации движения, снижением двигательной активности, мышечной фибрилляцией, тремором, частым мочеиспусканием. У самок наблюдается паралич конечностей. Симптомы интоксикации проявляются через 2 часа после введения препарата и исчезают через 4 суток. Гибель животных за весь период наблюдения не отмечалась [4-6].

При эпидермальном воздействии эмпентрин относится к умеренно опасным веществам. При однократной аппликации препарата на кожные покровы самцов и самок мышей и крыс линии Sprague Dawley в количестве 2000 мг/кг (экспозиция 4 часа) не появлялись симптомы интоксикации и гибели животных. LD_{50} препарата при эпидермальном нанесении составляет более 2000 мг/кг. Не было различий в чувствительности животных к воздействию эмпентрина. Кожно-оральный коэффициент – 0,57, что свидетельствует о малой опасности препарата при нанесении его на кожные покровы.

Из анализа данных литературы о токсических свойствах эмпентрина следует, что ингаляционное воздействие изучено на двух видах животных: мышах и крысах. Воздействие эмпентрина на крыс линии Sprague Dawley через органы дыхания в концентрациях 2290 и 4610 мг/м³ (диаметр частиц 1,02⁻¹, 12 мкм) на протяжении 4 часов вызывает нарушение дыхания, мышечную фибрилляцию, обильное слюноотечение, мочеиспускание, повышение двигательной активности [7-12]. При ингаляционном поступлении в организм лабораторных животных препарата в концентрации 4610 мг/м³ отмечаются тонические судороги. Не наблюдалось гибели животных ни в одной серии опытов. Гистопатологические исследования не выявили патологии в дыхательных путях и внутренних органах. Результаты исследований свидетельствуют о том, что LC_{50} эмпентрина для крыс самцов и самок составляет более 4610 мг/м³, для мышей самок 2300 мг/м³, для самцов 2700 мг/м³. Межвидовая чувствительность животных к

воздействию эмпентрина не выражена. Коэффициент вариабельности видовой чувствительности составляет 2,0. Установлена величина пороговой концентрации (Lim_{acute}) препарата при однократном ингаляционном воздействии у крыс на уровне 76 мг/м³. Лимитирующим показателем является изменение активности холинэстеразы. Зона острого (Z_{acute}) ингаляционного действия эмпентрина – 60,6, что свидетельствует о широкой зоне токсического действия и малой опасности при поступлении препарата в организм через дыхательные пути.

Эмпентрин при однократной аппликации на кожу самцов и самок кроликов породы New Zealand в количестве 0,5 мл не вызывал появления симптомов раздражения.

Однократное нанесение 0,1 мл препарата в конъюнктивальный мешок глаза кроликов породы New Zealand оказывает слабо выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. Наблюдалась гиперемия конъюнктивы в течение 48 часов.

Сенсибилизирующие свойства соединения в опытах на морских свинках методом Buechler слабо выражены, в качестве положительного контроля использовали 2,4-динитро-хлорбензол.

Анализ уровней параметров острой токсичности эмпентрина, приведенный в табл. 1, показывает: он опасен при поступлении в организм через дыхательные пути, оказывает умеренно выраженное кожно-резорбтивное действие, сенсибилизирующее свойство и раздражающее влияние на слизистые оболочки глаз, малоопасен при введении в желудочно-кишечный канал, не раздражает кожу. Согласно классификации ДСанПіН 8.8.7.1.002 эмпентрин относится к препаратам 2 класса опасности [20]. Лимитирующий критерий вредности – ингаляционная токсичность.

Проведенный информационный поиск данных о степени опасности инсектицида позволил установить, что токсические свойства эмпентрина были исследованы в условиях субхронического опыта при разных путях поступления в организм [6-19].

В условиях многократного (13 недель) поступления в организм крыс линии Sprague-Dawley через органы дыхания ток-

Параметри токсичності емпентрина в умовах острого опыта

Критерии токсичности	Вид и пол животных	Параметры токсичности	Класс опасности по ДСанПіН 8.8.1.002-98
ЛД ₅₀ пероральное воздействие	Крысы самки Крысы самцы Мыши самки, самцы	> 3500 мг/кг > 5000 мг/кг > 3500 мг/кг	4
ЛД ₅₀ дермальное нанесение	Крысы самки, самцы Мыши самки, самцы	> 2000 мг/кг > 2000 мг/кг	3
Коэффициент кожно/оральный		0,57	
ЛД ₅₀ ингаляционное воздействие (экспозиция 4 часа)	Крысы самки, самцы Мыши самки Мыши самцы	> 4610 мг/м ³ > 2300 мг/м ³ > 2700 мг/м ³	2
Lim _{асut} ингаляция (экспозиция 2 часа)	Крысы	76 мг/м ³	
Z _{асut} ингаляционного действия		60,6	
КВИО (коэффициент возможности ингаляционного отравления)		0,94	4 (ГОСТ 12.1. 007-76)
Раздражающее действие на кожу	Кроли	не раздражает	4
Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз	Кроли	слабо выражено	3
Сенсибилизирующие свойства	Морские свинки	слабо выражены	3

сические свойства эмпентрина изучались в концентрациях 21,9, 94,6 и 344 мг/м³. Диаметр частиц препарата составлял от 2,27 до 3,07 мкм. Экспозиция воздействия была 5 дней в неделю на протяжении 6 часов. Симптомы интоксикации при ингаляционном поступлении эмпентрина в организм животных в концентрации 344 мг/м³ проявляются нарушением дыхания, снижением двигательной активности, саливацией, лакримацией, частым мочеиспусканием. Гибель крыс не наблюдалась. Токсический эффект проявлялся также увеличением содержания фосфолипидов, общего холестерина, мочевины в крови у самцов и снижением активности холинэстеразы у самок. Снижение массы тела у самцов отмечалось при воздействии концентрации 94,6 и 344 мг/м³, у самок – при 344 мг/м³. В субхроническом эксперименте при ингаляционном воздействии NOEC установлена на уровне 21,9 мг/м³.

При пероральном поступлении препарата в дозах 0, 10, 100, 300, 1000 мг/кг в

течение 13 недель у крыс (самцы и самки) линии Sparague Dawley проявлялись симптомы интоксикации, которые свидетельствуют о влиянии эмпентрина на центральную нервную систему (тремор, повышенная двигательная активность). Отмечалось также снижение потребления корма животными, в результате чего замедлялся прирост массы тела при поступлении препарата в высоких дозах. У крыс в крови при воздействии эмпентрина в дозах 300 и 1000 мг/кг значительно снижалась активность аспартат- и аминотрансферазы, уменьшалось количество гемоглобина, увеличивалось содержание общего холестерина, фосфолипидов, общего белка. Выявлено увеличение как абсолютной, так и относительной массы почек и печени при воздействии доз 100, 300 и 1000 мг/кг. При пероральном поступлении в организм в субхроническом эксперименте NOEL установлена на уровне 10 мг/кг.

Величина NOEL была определена и на другом виде животных - собаках породы

Beagle, которые на протяжении 13 недель получали эмпентрин в желатиновых капсулах в количестве 10, 100 и 1000 мг/кг. В течение всего периода исследований не установлено снижения потребления животными корма, их массы тела, гибели собак. Воздействие препарата на организм животных в дозе 1000 мг/кг вызывало увеличение активности гамма-глутаминтрансферазы. Отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы и увеличение абсолютной массы печени у самцов при поступлении препарата в количестве 100 и 1000 мг/кг. NOEL для собак при пероральном субхроническом поступлении составляет 10 мг/кг.

Результаты проведенных исследований показали, что не установлено различий в видовой чувствительности крыс и собак при многократном пероральном воздействии эмпентрина.

Из анализа данных литературы следует, что токсические свойства эмпентрина в хроническом эксперименте были исследованы при пероральном воздействии эмпентрина в дозах 10, 100 и 300 мг/кг. Препарат вводили ежедневно в течение 26 недель. При поступлении препарата в организм в количестве 300 мг/кг у самцов и самок крыс линии CD изменялось содержание белка в моче, общего белка и альбуминов в сыворотке крови, общего холестерина, триглицеридов и глюкозы. Не наблюдалось изменения гематологических показателей. Увеличивалась абсолютная и относительная масса печени у крыс при воздействии доз 100 и 300 мг/кг. Не выявили патологию глаз при офтальмологическом обследовании животных. Органы мишени — печень и почки. NOEL эмпентрина при хроническом пероральном воздействии для самцов и самок крыс — 10 мг/кг.

Информационный поиск показал, что проведены исследования по изучению влияния эмпентрина на эмбриогенез, репродуктивную функцию, мутагенные и канцерогенные свойства.

Анализ данных литературы показал, что не выявлено генных мутаций и хромосомных аббераций при исследовании генотоксической активности эмпентрина на тест-объектах *in vitro* и *in vivo*: на бактериях (тест Эймса), на дрожжах (рекомбинантный тест), клетках китайского хомячка (тест на

точечные мутации, сестринские хроматидные обмены), лимфоцитах человека (наличие хромосомных аббераций) на гепатоцитах крыс (незапланированный синтез ДНК), у мышей — микроядерный тест (незапланированный синтез ДНК в гепатоцитах).

Канцерогенная активность препарата не выявлена на крысах-самцах и самках линии CD, которые в течение 26 недель перорально получали эмпентрин в дозах 10, 100 и 300 мг/кг. NOEL эмпентрина при пероральном воздействии для крыс по системной токсичности — 10 мг/кг.

Эмпентрин не обладает избирательным эмбриотоксическим и тератогенным действием. Это подтверждается исследованиями, проведенными на крысах породы CrI.CD^R. У животных наблюдались клинические симптомы интоксикации: саливация, тремор, взъерошенная шерсть, изменение двигательной активности при воздействии препарата с 6 по 15 день беременности в дозах 500 и 750 мг/кг, при этом отмечалась и летальность. Воздействие 50 мг/кг не вызывало гибели самок. Не выявлено увеличения гибели плодов у крыс, которые получали 50, 150, 500 и 750 мг/кг эмпентрина. У плодов при воздействии высоких доз отмечались нарушения процесса оссификации. NOAEL для лактирующих самок — 500 мг/кг, для плода NOEL — 500 мг/кг.

Эмпентрин не проявлял тератогенного действия в экспериментах на кроликах, которым внутрижелудочно вводили препарат с 7 по 19 день беременности в дозах 100, 300, 750 и 1000 мг/кг. У беременных самок при воздействии высоких доз были признаки интоксикации (саливация, тремор, взъерошенная шерсть, изменение двигательной активности) и летальность. Так, при поступлении препарата в дозе 1000 мг/кг погибло 3 самки из 8 животных. NOAEL для лактирующих самок — 300 мг/кг, для плода NOEL — 300 мг/кг.

Влияние эмпентрина на репродуктивную функцию исследовалось на крысах линии Charles River CD методом 2-х поколений при пероральном пути поступления в организм препарата в количестве 50, 150, 500 мг/кг. При воздействии высокой дозы у животных появлялись симптомы интоксикации через 4-5 часов после поступле-

ния вещества в организм. Наблюдалось дозозависимое снижение массы тела. Показатели плодовитости и фертильности не изменялись.

Метаболизм эмпентрина в организме происходит путем расщепления эфирной связи с последующим присоединением глюкозы и образованием цис-, транс изомеров спиртов (cis-E- CH_2OH , trans-E- CH_2OH) [7-18].

Препарат быстро выводится через желудочно-кишечный тракт и почки при однократном пероральном поступлении в организм. Из организма крыс 60-74 % эмпентрина выводится с калом и 22-41 % с мочой. Наибольшее содержание вещества в органах отмечается на протяжении 1-8 часов. Наличие радиоактивной метки в печени и почках было выше, чем в других органах. В плазме крови пик содержания радиоактивности определяется через 3-5 часов. На 7-е сутки содержание радиоактивной метки в организме составляет менее 0,4 % от введенной дозы.

Основные метаболиты – 1-этил-2-метилпент-2-энол (ЕМРА), 6-ОН-ЕМРА и 2-окси-ЕМРА и их глюкурониды. В кале обнаружены метаболиты диэтиллатид этофенпрок (ДЕ) и 4-ОН-этофенпрок.

Выявлено, что после поступления C^{14} -этофенпрока в дозе 30 мг/кг в организм самки на 10 или 16 день беременности, в тканях беременной самки он определяется в большем количестве, чем в тканях плода. В организме собак биотрансформация препарата при поступлении его в организм через желудочно-кишечный канал проходит несколько медленнее, чем в организме крыс.

Учитывая параметры острой токсичности, сведения о подострой и субхронической токсичности, данные по изучению канцерогенной, мутагенной, репродуктивной и тератогенной активности можно заключить, что отдаленные эффекты не являются лимитирующими в оценке опасности эмпентрина. Он оказывает политропное влияние на организм теплокровных животных, органы мишени – печень и почки.

ВОЗ классифицировала эмпентрин как соединение III класса опасности [5-6].

Величины ОБУВ эмпентрина в воздухе рабочей зоны рассчитаны по уравнениям регрессионной зависимости, которые учи-

тывают параметры токсичности препарата при поступлении в организм через дыхательные пути, желудочно-кишечный канал, кожу, коэффициент видовой чувствительности, а также относительную молекулярную массу в соответствии с Методическими указаниями [21, 22]. Рассчитывали ОБУВ в воздухе рабочей зоны производственных помещений по уравнениям:

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

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

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

$$\lg \text{ ОБУВ} = 0,58 \lg \text{ ЛД}_{50} - 1,96 \quad (4)$$

$$\lg \text{ ОБУВ} = 0,47 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ per os} + 0,11 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ derm} - 2,02 \quad (5)$$

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

На основании проведенных расчетов была получена среднегеометрическая величина 0,56 мг/м³. Учитывая данные о степени токсичности и отдаленных эффектах действия эмпентрина, в качестве ОБУВ в воздухе рабочей зоны производственных помещений был рекомендован уровень - 0,5 мг/м³ (агрегатное состояние п+а). Разработанный метод определения эмпентрина позволяет контролировать установленный норматив.

Определение величин ОБУВ эмпентрина для атмосферного воздуха проведено в соответствии с «Методичними вказівкам» [22, 23] по уравнениям регрессионной зависимости, учитывающим как токсикологические, так и физико-химические свойства препарата:

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

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

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

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

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

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

В качестве ОБУВ эмпентрина для атмосферного воздуха была рекомендована величина 0,1 мг/м³ (агрегатное состояние п+а). Разработанный метод определения эмпентрина в атмосферном воздухе позволяет осуществлять санитарный контроль.

По своему химическому строению эмпентрин относится к синтетическим пиретроидам (табл. 2). Наиболее близкими по химической структуре к эмпентрину являются соединения эсбиотрин и d-аллетрин (из ряда аллетринов), а также праллетрин.

Эмпирическая и структурная формула ряда синтетических пиретроидов

Наименование инсектицида	Эмпирическая формула	Структурная формула
Эмпентрин (смесь изомеров (E)-(RS) (1RS)-cis-trans)	$C_{18}H_{26}O_2$	
d-аллетрин /оптический 1R-изомер (95 %), с соотношением цис-транс изомеров: 4 : 1. 75 % - 1R-цис-изомеров, 25 % - 1R-изомер транс изомеров/	$C_{19}H_{26}O_3$	
Эсбиотрин / стереоизомеры: 1R,trans; 1R и 1R,trans; 1S, соотношение 1:3	$C_{19}H_{26}O_3$	
Праллетрин	$C_{19}H_{24}O_3$	

Ниже приводятся сведения о параметрах токсичности этих инсектицидов (табл. 3).

Сравнительная характеристика токсикологических свойств этих веществ показала, что эмпентрин менее опасен при поступлении в организм через органы дыхания и желудочно-кишечный канал, чем соединения, близкие к нему по химическому строению [24-31]. Так, при поступлении препаратов в организм через дыхательные пути эмпентрин менее токсичен по сравнению с другими. ЛК₅₀ праллетрина для крыс самок составляет 658 мг/м³, для эсбиотрина – 2630 мг/м³, а для эмпентрина превышает 4610 мг/м³. При пероральном воздействии эмпентрин малоопасен: ЛД₅₀ для крыс самок – 3500 мг/кг. Высокотоксичен при оральном поступлении праллетрин, ЛД₅₀ для крыс самок –

460 мг/кг. Эти вещества оказывают слабо выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки, не раздражают кожные покровы.

Как видно из приведенных данных, d-аллетрин и эсбиотрин, которые имеют одинаковое химическое название и молекулярную массу, но отличаются друг от друга разным соотношением изомеров, имеют разные параметры токсичности и величины их гигиенических нормативов: ОБУВ в воздухе рабочей зоны утверждены для d-аллетрина на уровне 0,3, для эсбиотрина – 0,1 мг/м³.

Принимая во внимание параметры токсичности эмпентрина при поступлении в организм лабораторных животных через органы дыхания, желудочно-кишечный канал, кожные покровы, раздражающие и

Параметри токсичності емпентрина, d-аллетрина, есбиотрина і праллетрина

Показатели, вид животных	Эмпентрин	d - аллетрин	Эсбиотрин	Праллетрин
ЛД ₅₀ перорально, мг/кг крысы самки	>3500	900	219	460
самцы	>5000	2150	432	640
мыши самки,	>3500	730	116	
самцы	>3500	440	95,5	
Коэффициент видовой чувствительности	1,4	4,9	4,5	
ЛД ₅₀ дермально, крысы	> 2000	2660	>5000	5000
ЛК ₅₀ ингаляция, мг/м ³ крысы самки	> 4610	> 4610	2630	658
самцы, экспозиция 4 часа	> 4610	> 4610	2630	855
Lim _{ch} , ингаляция, крысы	3,73 мг/м ³	0,62 мг/м ³		4,65 мг/м ³
Раздражающее действие на кожу кролей	не раздражает	не раздражает	слабо выражено	не раздражает
Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз кролей	слабо выражено	слабо выражено	слабо выражено	слабо выражено
Сенсибилизирующие свойства, морские свинки	слабо выражены	не выявлено	не выявлено	не выявлено
ОБУВ воздуха рабочей зоны, мг/м ³	0,5	0,3	0,1	0,3
ОБУВ атмосферного воздуха, мг/м ³	0,01	0,01	0,01	0,01

сенсibiliзуючі властивості, дані по вивченню підострої, субхронічної та хронічної токсичності, канцерогенної, мутагенної, репродуктивної та тератогенної активності, можна рекомендувати ОБУВ в повітрі робочої зони виробничих приміщень – 0,5 мг/м³ (агрегатне стан п+а), атмосферного повітря – 0,01 мг/м³, (агрегатне стан п+а).

Аналізуючи представлені дані, слід відзначити, що рівні гігієнічних нормативів повітряної середовища виробничих приміщень та атмосферного повітря для емпентрина відповідають величинам гігієнічних нормативів для синтетических піретроїдів, к класу

яких це сполучення відноситься до свого хімічного будови.

Висновки

1. Інсектицид емпентрин менш небезпечний, ніж есбиотрин, d-аллетрин та праллетрин – сполучення найбільш близькі до нього по хімічній структурі та широко застосовуються в сфері життєдіяльності людини.

2. Використання емпентрина як діючої речовини для інсектицидних засобів не зустрічає заперечень.

3. На основі параметрів токсичності та з урахуванням фізико-хімічних властивостей емпентрина обґрунтовано:

ОБУВ в повітрі робочої зони про-

изводственных помещений — 0,5 мг/м³ (агрегатное состояние п+а), ОБУВ атмосферного воздуха — 0,1 мг/м³ (агрегатное состояние п+а).

4. Разработанные величины нормативов эмпентрина соответствуют величинам и гигиенических нормативов, утвержденных

для синтетических пиретроидов, к классу которых соединение относится по своему химическому строению.

5. Материалы по токсикологическому обоснованию гигиенических нормативов были доложены и утверждены МЗ Украины.

ЛІТЕРАТУРА

1. Костина М.Н. Современные способы воздействия на численность синантропных членистоногих и поиск новых технологий борьбы с ними. (аналитический обзор) / М.Н. Костина, Н.А. Хрусталева, Ю.В. Лопатина // <https://www.google.com.ua/search?q=niid.ru/press/release/76172/>
2. Онищенко Г.Г. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин / М. — 2002. — 408 с.
3. <http://elibrary.agroprominform.ru/pestitsidy-i-regulatory-rosta-rasteniy/empentrin-vaportrin-98161/>
4. <http://www.cyclopaedia.de/wiki/Vaporthrin>
5. http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0160557.htm
6. Empenthrin [(EZ)-(1R)-isomers] (316)./The e-Pesticide Manual (Fifteenth Edition) Version 5.0/ The British Crop Protection Council
7. IPCS. International Programme on Chemical Safety. Summary of toxicological evaluations performed by the joint FAO/WHO meeting on pesticide residues [JMPPR]. / Geneva. — 1993. — 120 p.
8. Kaneko H, Kawaguchi S, Misaki Y, Koyama Y, Nakayama A, Kawasaki H, Hirohashi A, Yoshitake A, Yamada H. Mammalian toxicity of empenthrin (Vaporthrin, S-2852F). // J Toxicol Sci. — 1992. — №17 Suppl 3V. — P.313-334.
9. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN> —
10. Empenthrin ist ein insektizider und insektenabweisender Wirkstoff aus der Gruppender Pyrethroide. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Empenthrin>
11. d-empenthrin <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1596.htm>
12. Mammalian toxicity of empenthrin (Vaporthrin, S-2852F) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1293329>
13. <http://www.scbt.com/pt/datasheet-234857-empenthrin.html>
14. http://www.rightdiagnosis.com/c/chemical_poisoning_empenthrin/intro.htm&prev=search
15. http://www.who.int/ipcs/publications/en/pesticides_hazard.pdf
16. <http://books.google.com.ua/books?id=PzMWogFywgC&pg=PA1271&lpg=PA1271&dq=IPCS.+Empenthrin&source=bl&ots=VeSxllhk2J&sig=mHUYhdvXBVIOXKpXXZjWaojpuC&hl=uk&sa=X&ei=nRZRVM3sJYu9ygPOzoDYBw&ved=0CC4Q6AEwAA#v=onepage&q=IPCS.%20Empenthrin>
17. http://www.google.com.ua/search?hl=ru&source=hp&q=registration+eligibility+Decision+Vapor-trin&gbv=2&oq=registration+eligibility+Decision+Vaportrin&aq=f&aql=&aql=&gs_l=hp.12...561112953710132976130128111171171315471173612-3j0Jl11510.frgbld
18. <http://rupest.ru/ppdb/empenthrin.html>
19. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСаНПіН 8.8.7.1.002 — Київ. — 1998. — 30 с.
20. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — № 4000-85: Утв. 15.09.85/МЗ СССР. — К., — 1985. — 22с.
21. 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.
22. Методичні вказівки. Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць. — МВ 2.2.6-111—2004. — 33 с.
23. IPCS, 1989. Environmental Health Criteria 87: Allethrins. International Programme on Chemical Safety, UNEP/ILO/WHO, Geneva.
24. Allethrins. Allethrin, d-allethrin, bioallethrin, s-bioallethrin, esbiothrin. /En-vironmental Health Criteria 87. World Health Organization, Geneva, 1989, 75 p.
25. Allethrin. Cooperative Extension Offices of Cornell University, Oregon State University, the University of Idaho, and the University of California at Davis and the Institute for Environmental Toxicology, Michigan State University (1996) <https://ru.wikipedia.org/wiki>
26. Allethrin [(1R)- isomers] (19) The e-Pesticide Manual (Fifteenth Edition) Version 5.0/ The British Crop Protection Council
27. WHO Specifications and evaluations for public health pesticides Esbiothrin — (RS)-3-allyl-2-methyl-4-oxocyclopent-2-enyl(1R,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-ethylprop-1-enyl) cyclopropanecarboxylate /World Health Organization, 751/TC, -October 2004 http://www.who.int/whopes/quality/en/Esbiothrin_spec_eval_Oct_2004.pdf
28. Воронина В.М. Гигиеническая регламентация д-аллетрина в воздухе производственных помещений и атмосферном воздухе // В.М. Воронина, С.С. Светлый //“Український журнал з проблем медицини праці”. — Київ. — № 1 (25). — 2011. — С. 42–45
29. Prallethrin (695)./The e-Pesticide Manual (Fifteenth Edition) Version 5.0/ The British Crop Protection Council

30. WHO Specifications and evaluations for public health pesticides Prallethrin /(*S*)-2-methyl-4-oxo-3-prop-2-ynyl-cyclopent-2-enyl(1*R*)-cis,trans-2,2-dimethyl-3-(2-

methylprop-1-enyl)cyclopropanecarboxylate/. World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/whopes/quality/en/prallethrin_spec_eval_Nov_2004.pdf

ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ГІГІЄНИЧНИХ НОРМАТИВІВ ЕМПЕНТРИНУ В ПОВІТРІ

В.М.Вороніна

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

РЕЗЮМЕ. Емпентрин — діюча речовина засобів, які використовують для боротьби з кератофагами. Інсектицид емпентрин за своєю хімічною структурою відноситься до синтетичних піретродів. Встановлені параметри токсичності інсектициду при надходженні до організму лабораторних тварин через дихальні шляхи, шлунково-кишковий канал, шкірні покриви, NOAEL при пероральній та інгаляційній дії в умовах підгострого та субхронічного експерименту, NOEL при дослідженні віддалених ефектів. Враховуючи його ступень небезпечності, ризику розвитку патології загального генезу за дії речовини, рекомендовані величини ОБРВ емпентрину: у повітрі робочої зони — 0,3 мг/м³, атмосферному повітрі — 0,01 мг/м³.

Ключові слова: емпентрин, вапорин, токсичність, гігієнічний норматив, повітря робочої зони, атмосферне повітря.

TOXICOLOGIC GROUNDING OF HYGIENIC STANDARDS OF EMPENTHRIN IN AIR

V. Voronina

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Kyiv, Ukraine

SUMMARY. Empenthrin — is active substance of means against creatophagues. Insecticide of empenthrin belongs to synthetic piretroids by its chemical structure. The parameters of pesticide toxicity were determed on laboratory animals by respiratory, gastroenteric and dermal administration; NOEL at peroral and respiratory administration in the conditions of subcutany 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 empenthrin: 0,5 mg/m³ - in the air of working zone and 0,01 mg/m³ — in atmospheric air.

Key words: empenthrin, vaporthrin, toxicity, synthetic piretroids, hygienic regulations, air of working zone, atmospheric air.

Надійшла до редакції 26.08.2016 р.