

ГІГІЄНИЧНА РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ЦИПЕРМЕТРИНУ У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Туркіна В.А., Кузьмінов О.Б., Лукасевич Н.Ф.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація. Проведено токсикологічну оцінку інсектициду циперметрину. Встановлено, що за параметрами гострої пероральної і інгаляційної токсичності циперметрин відноситься до речовин помірно небезпечних, проявляє місцево-подразнювальну дію при нанесенні на шкіру та слизові оболонки очей, володіє шкірно-резорбтивною активністю і середньо вираженими кумулятивними властивостями, спричиняє гонадотоксичну дію, ембріотоксичним, тератогенним і мутагенним ефектами не володіє. Гранично допустима концентрація циперметрину в повітрі робочої зони становить $0,5 \text{ мг/м}^3$ (аерозоль+пари) 2 клас небезпеки.

Ключові слова: циперметрин, інсектицид, гранично допустима концентрація, повітря робочої зони

Вступ. Циперметрин відноситься до піретроїдів другого покоління. Незважаючи на те, що циперметрин з'явився на світовому ринку ще на початку 1970-х років, саме це з'єднання є в даний час найбільш широко споживаним в світі (в основному, для сільського господарства) інсектицидом.

Молекула циперметрину містить 3 асиметричних атома вуглецю, тобто для нього можливе існування $2^3 = 8$ ізомерів. Кожен з цих ізомерів в тій чи іншій мірі проявляє інсектоакарицидні властивості - один з ізомерів активніший проти лускокрилих комах, інший проти жуків. Таким чином, активність товарного циперметрину, так само як і специфіка цієї активності, сильно залежить від його ізомерного складу, і тому на світовому ринку різні ізомерні суміші циперметрину маркуються по-різному.

Циперметрин - рацемічна суміш цис- і транс- ізомерів циперметрину, їх співвідношення приблизно коливається в межах від 40:60 до 50:50.

Альфа-циперметрин - рацемічна суміш, яка містить тільки цис-ізомери циперметрину - в основному, це (1R-цис) S і (1S-цис) R - ізомери. Бета-циперметрин («Кінмікс») - рацемічна суміш цис- і транс-ізомерів циперметрину з переважанням транс-ізомерів (співвідношення цис- / транс-) приблизно 40:60. Тета-циперметрин - на противагу альфа-циперметрину, містить тільки транс-ізомери з переважанням (1R-транс) S + (1S-транс) R. Дзета-циперметрин (Зета-циперметрин, «Ф'юрі») - в нього входять як цис-, так і транс- ізомери, однак на відміну від перерахованих вище різновидів, Зета-циперметрин оптично активний - він містить 4 найактивніших ізомери циперметрину з S-конфігурацією ціаногрупи.

Ізомерний склад товарного циперметрину може залежати як від конкретної схеми хімічного синтезу, покладеної в основу промислового способу його отримання, так і від якихось деталей технології та способів очищення. Крім того, кінцевий продукт може бути штучно збагачений якимись найбільш активними ізомерами, - в той час як менш активні ізомери можуть бути повернуті в технологічний процес з метою рацемізації і подальшої рециклізації.

Аналогічні різновиди, що відрізняються стереоізомерним складом відомі і для інших піретроїдів - алетрина (біоаллетрін), ресметрина (біо-ресметрін, цісметрін), перметрина (біоперметрін, трансперметрін), цигалотрину (гамма і лямбда-цигалотрін), фенвалерата (есфенвалерат), флуваліната (тау-флувалінат).

Однак саме циперметрін можна вважати не тільки найбільш поширеним, але і найбільш типовим представником синтетичних піретроїдів, який як би увібрав в себе всі характерні достоїнства і недоліки цього класу інсектицидів [1].

Патогенез впливу піретроїдів на організм людини і теплокровних тварин до кінця не вивчений [2]. На сучасний момент лише визнано здатність піретроїдів пригнічувати активність холінестерази. Поряд з цим піретроїди спричиняють дозозалежне блокування ацетилхолінових рецепторів, що призводить до функціональних змін постсимпатичної мембрани. Нейротоксичний ефект обумовлений також порушенням процесу генерації і поширенням потенціалу дії по нервових волокнах. Має місце блокування нервово-м'язової передачі. В результаті цього відмічається зниження амплітуди потенціалів дії скелетних м'язів, виникнення множинних скорочень м'язів навіть у відповідь на одиночне подразнення нерва. Можливе залучення у патологічний процес периферичних аксонів [3].

Змінюючи активність холінестерази в еритроцитах, піретроїди можуть порушувати структуру клітинних мембран, що призводить до змін функціональної спроможності (інактивації) Na^+/K^+ АТФ-азної системи. Активація входження натрію в період генерації потенціалу дії нейронів призводить до підвищення періоду незбудливості (рефрактерності) нервового волокна, порушується генерація імпульсу в перехватах Ранв'є, знижується швидкість поширення збудження.

Отже, механізм токсичної дії піретроїдів пов'язаний з порушенням балансу процесів збудження і гальмування не тільки в периферичній, але і в центральній нервовій системі. Це проявляється зниженням рівня загальної неспецифічної активності ЦНС – пригніченням умовних і безумовних рефлексів. Поряд з екстрапірамідною системою, мозочком, нейронами спинного мозку у патогенезі отруєння піретроїдами можуть брати участь також структури мозкового стовбура та таламус [2].

Інсектицидні засоби на основі циперметрину «RAID аерозоль проти тарганів та мурах» (іміпротрин - 0.1 %, циперметрин - 0.1 %) та «RAID проти літаючих та повзаючих комах» (циперметрин - 0.1%, іміпротрин - 0.031%, пралетрин - 0.03 %) планує періодично випускати вітчизняне підприємство ТОВ «СК Джонсон-Україна». Гігієнічний регламент допустимого вмісту циперметрину у повітрі робочої зони не розроблено.

Мета дослідження. Експериментальне встановлення параметрів токсичності циперметрину та визначення характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин з подальшим обґрунтуванням гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі робочої зони.

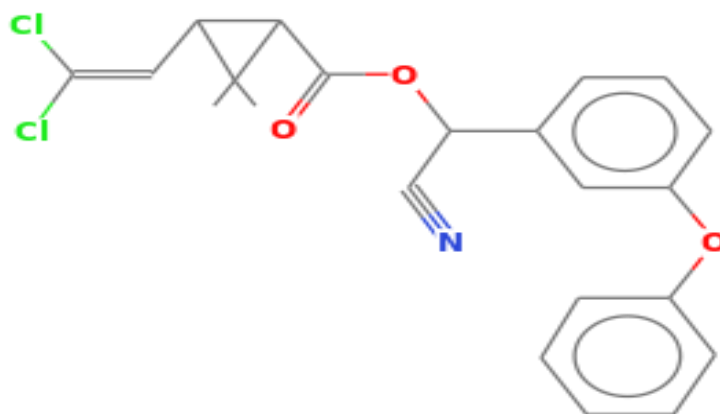
Матеріали і методи досліджень.

Хімічна назва за IUPAC: (RS)-а-ціано-3-феноксипензил(1RS)-цис-транс-2(2,2-дихлорвініл)-2,2- диметилциклопропанкарбоксилат)

Реєстраційний номер за CAS: 52315-07-8

Емпірична формула: C₂₂H₁₉Cl₂NO₃

Структурна формула:



Синоніми: Цинометрин, Ципершанс, Імператор, Флектрон, Циперкил, Алметрин, Политрин, Барикад, Інта-вир, Стокадж, Рипкорд, Ровикил, Циракс, Арриво, Н.

За агрегатним станом циперметрин – в'язка рідина темно-жовтого або коричневого кольору. Ступінь чистоти речовини 95%. Відносна молекулярна маса 416,30. Щільність: 1,12 г/см³ при 20°C. Тиск пари :2,5 × 10⁻⁷ МПа при 20 ° С. Розчинність у воді 10 мг/л. Добре розчинний у більшості органічних розчинників.

Робота була проведена на лабораторних тваринах (білих щурах-самцях, білих мишах-самцях, мурчаках та кролях), які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварини в експериментальних групах отримували стандартний гранульований корм з необмеженим доступом до питної води. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин,

що використовуються для дослідних та наукових цілей” [4] та “Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах” [5].

Результати та їх обговорення. В гострих дослідах, при пероральному введенні встановлені середньосмертельні дози (DL_{50}) препарату для білих щурів-самців, білих мишей-самців та мурчаків, які відповідно дорівнюють 225 мг/кг, 180 мг/кг і 210 мг/кг (речовини помірно небезпечні).

Коефіцієнт видової чутливості до циперметрину становить 1,25 – невиражені відмінності у видовій чутливості тварин. У клінічній картині гострої пероральної інтоксикації переважали симптоми ураження центральної нервової системи. Через 2-3 години після перорального затруєння циперметрином настає тривале пригнічення рухової активності, підвищується чутливість до дії зовнішніх подразників, спостерігається гіперсаливація. Загибель настає переважно упродовж першої – другої доби. Середньоєфективний час загибелі (ET_{50}) білих щурів становив 27,5 год.

При макроскопічному дослідженні загинувших тварин виявлено парез шлунку і незначну ін'єкцію судин головного мозку. З боку інших внутрішніх органів макроскопічні зміни були відсутні.

За показниками безпеки гострого перорального отруєння циперметрин відноситься до речовин малонебезпечних.

За результатами гострого дослідження розрахований індекс кумуляції, який становив 0,08. З врахуванням середньоєфективного часу загибелі тварин (27,5 год.) та використовуючи класифікацію кумулятивності Б.М. Штабського циперметрин відноситься до II А групи кумулятивності – середня кумуляція.

Середньосмертельна концентрація (CL_{50}) циперметрину за даними карти небезпечного фактора [5] становить 7889 мг/м³- речовини помірно небезпечні.

Однократне статичне затруєння парами циперметрину викликало клінічну картину отруєння, яке характеризувалось порушенням ритму дихання та зниженням рухової активності упродовж 1-2 годин від початку експерименту.

При визначенні порогів гострої інгаляційної дії в якості критеріїв токсичного впливу визначали біохімічні та гематологічні показники, враховуючи дані літератури та напрямок дії циперметрину на організм лабораторних тварин у гострому експерименті з пероральним введенням препарату.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату спостерігалось збільшення процентного вмісту еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, збільшення активності трансаміназ у сироватці крові, зменшення активності лужної фосфатази у сироватці крові і активності

холінестерази в крові. Порогова концентрації циперметрину (Lim_{ac}) при однократному інгаляційному впливі становить 65 мг/м^3 по зниження активності холінестерази крові.

Інокуляція 1 краплі нативного циперметрина в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликала подразнення слизових оболонок інтенсивністю 5 балів. Ознаки подразнення зникали на 6 добу без проведення лікування. Препарат здатний проникати через непошкоджену шкіру. П'ятикратне нанесення циперметрина на шкіру мурчаків викликає сухість і лущення епідермісу.

Кумулятивну активність циперметрина визначали також в субхронічному експерименті за методикою Ліма і співавторів. Препарат вводили щоденно білим щурам у поступово (через кожні 4 дні) наростаючих дозах. Початковий рівень впливу становив $1/10 \text{ ЛД}_{50}$. Клінічна картина інтоксикації розвивалась на 18-20 добу досліду. Після введення циперметрину тварини були збуджені, метушилися по клітці, хода хитка, спина горбовидна. Через 20-25 хвилин наступало пригнічення рухової активності. В наступні дні симптоми ураження центральної нервової системи прогресували. Загибель наступала переважно на 21-22 добу експерименту. Максимально введена доза на 24 добу становила $0,75 \text{ DL}_{50}$. Коефіцієнт кумуляції (K_k) дорівнює 6,38, стандартизований коефіцієнт кумуляції становить 5,87 – кумулятивна активність середнього ступеня.

Введення циперметрину внутрішньошлунково білим щурам упродовж 30 днів у дозах $1/10 \text{ DL}_{50}$ (25,5 мг/кг), $1/50 \text{ DL}_{50}$ (5,1 мг/кг), $1/250 \text{ DL}_{50}$ (1,02 мг/кг) загибелі тварин та клінічних ознак інтоксикації протягом усього досліду не викликало

Максимального рівень впливу препарату (25,5 мг/кг) викликав фазні коливання вмісту гемоглобіну в крові, прогресивне збільшення активності лужної фосфатази, зміни активності трансаміназ, зниження кількості сечовини у сироватці крові. Відзначено також статистично достовірні зміни СПП та тривалості сну після навантаження гексеналом. Патоморфологічно виявлено помірно виражені дистрофічні та гемодинамічні розлади в головному мозку, печінці, нирках. Недіючим в експерименті був рівень циперметрину 1,02 мг/кг.

Алергенними властивостями циперметрин не володіє. Дослідження проводились згідно з методом комплексної сенсibiliзації О.Г. Алексеевої, А.І. Петкевич, на мурчаках світлої масті. Відсутність алергенних властивостей підтверджена шкірними пробами та імунологічними тестами (реакції РСАЛ і РСЛЛ).

Коротко- та середньострокові дослідження токсичності циперметрину на щурах і собаках виявили нервову систему як мішень для несприятливих ефектів. Клінічні ознаки, пов'язані з нейротоксичністю: пілоерекція, нервозність і некоординованість рухів, атаксія, вигнута хода та гіперестезія [6].

Циперметрин у дозі 25,5 мг/кг спричиняє суттєві пошкодження сім'яродного епітелію гонад білих щурів-самців, що характеризується достовірним зниженням числа нормальних сперматогоній, підвищенням кількості каналців зі злущеним епітелієм, зниженням загальної кількості сперматозоїди та збільшенням кількості дегенеративних форм сперматозоїдів.

Надходження циперметрину в організм білих щурів-самок з першого по двадцятий день вагітності в дозах 1/100 DL₅₀ (2,25 мг/кг), 1/500 DL₅₀ (0,45 мг/кг) не призводило до достовірного збільшення показників ембріональної смертності та розвитку у потомства вроджених каліцтв.

В тесті домінантних летальних мутацій мутагенного ефекту циперметрину не виявлено.

Враховуючи встановлені параметри токсичності (DL₅₀, ET₅₀, CL₅₀, Limac, Kk) та віддалені наслідки дії в якості ГДК (RS)-а-ціано-3-феноксibenзил(1RS)-цис-транс-2(2,2-дихлорвініл)-2,2- диметилциклопропанкарбоксилату) (циперметрину) в повітрі робочої зони рекомендовано величину 0,5 мг/м³ (аерозоль+пари) 2 клас небезпеки. Запропонований гігієнічний регламент допустимого вмісту циперметрину затверджено МОЗ України [7].

Висновки. Циперметрин за параметрами гострої пероральної і інгаляційної токсичності відноситься до речовин помірно небезпечних, проявляє місцево-подразнювальну дію при нанесенні на шкіру та слизові оболонки очей, володіє шкірно-резорбтивною активністю і середньо вираженими кумулятивними властивостями, спричиняє гонадотоксичну дію, ембріотоксичним, тератогенним і мутагенним ефектами не володіє. ГДК циперметрину в повітрі робочої зони становить 0,5 мг/м³ (аерозоль+пари) 2 клас небезпеки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вікіпедія. Електронний ресурс <https://ru.wikipedia.org/wiki/Циперметрин>
2. Ткачишин В. С. Інтоксикація піретроїдами. Острые и неотложные состояния в практике врача. *Токсикология*. 2009. № 1. С. 14–19.
3. Odokuma E. I., Iteire. K. A. A histomorphologic analysis of pyrethroid pesticide on the cerebrum and cerebellum of adult albino rats. *J Exp Clin Anat*. 2014. № 13. С. 54–59.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series No. 123*. URL: <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
5. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 № 249. Офіційний вісник України. 2012 р. № 24. с. 82.
6. Agency technical report on the classification and labelling of cypermethrin.

<https://www.hse.gov.uk/chemical-classification/classification/harmonised-classification-self-classification/mcl-amaa-0063.pdf>. (дата звернення 25.12.2022)

7. Гігієнічні регламенти допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони (затвердженими наказом МОЗ від 14.07.2020 р. №1596, зареєстрованим у Мін'юсті 03.08.2020 р. за №741/35024). URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>

REFERENCE

1. Wikipedia the free encyclopedia (digital resource). Cypermethrin. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cypermethrin>
2. Tkachishin V. S. Intoxication with pyrethroids. Acute conditions in medical practice. Toxicology. 2009;1:14–19. Ukrainen.
3. Odokuma E. I. A histomorphologic analysis of pyrethroid pesticide on the cerebrum and cerebellum of adult albino rats. J Exp Clin Anat. 2014;13:54–59.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. European Treaty Series No. 123. URL: <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
5. Order of the Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine (2012),. №249: Poryadok provedennya naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh [No 249: The procedure for conducting scientific experiments, experiments on animals], Official Bulletin of Ukraine, № 24, p. 82. Ukrainen.
6. Agency technical report on the classification and labelling of cypermethrin. <https://www.hse.gov.uk/chemical-classification/classification/harmonised-classification-self-classification/mcl-amaa-0063.pdf>
7. Hygienic regulations on the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area (approved by the order of the Ministry of Health dated 07.14.2020 No. 1596, registered in the Ministry of Justice on 08.03.2020 under No. 741/35024). URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>. Ukrainen.

HYGIENIC REGULATION OF CYPERMETRIN IN THE AIR OF THE WORKING AREA OF PRODUCTION PREMISES

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Turkina V.A., Kuzminov O.B., Lukasevych N.F.

Abstract. A toxicological evaluation of the insecticide cypermethrin was carried out. It was established that cypermethrin belongs to moderately dangerous substances, according to the parameters of acute oral and inhalation toxicity, exhibits a local irritant effect when applied to the skin and mucous membranes of the eyes, has skin resorptive activity and moderately expressed cumulative properties, causes a gonadotoxic effect, embryotoxic, teratogenic and doesn't have

mutagenic effects. The maximum allowable concentration of cypermethrin in the air of the working area is 0.5 mg/m³ (aerosol + vapors), 2nd class of danger.

Key words: *cypermethrin, insecticide, maximum permissible concentration, air of the working area*

Кузьмінов Борис Павлович ORCID ID 0000-0002-8693-1046, +38 098196889,
kuzminovborys@gmail.com

Зауляк Т.С. – ORCID ID 0000-0001-5896-0475

Туркіна В.А. ORCID ID 0000-0002-0660-8485;

Кузьмінов О.Б. ORCID ID 0000-0002-0786-8676;

Лукаsevич Н.Ф. ORCID ID 0000-0002-0610-125