

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ КЛЕТОДИМУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Туркіна В.А., Грушка О.І, Призиглей Г.В., Шевчук Л.П,
Шамлян О.В., Кузьмінов О.Б., Мисак Л.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Анотація. Проведено токсиколого-гігієнічну оцінку гербіциду клетодиму. Встановлено, що за критерієм гострої пероральної токсичності клетодим відноситься до 3 класу небезпеки, проявляє місцево-подразнювальну дію при нанесенні на шкіру та слизові оболонки очей, володіє шкірно-резорбтивним ефектом.

Орієнтовно безпечний рівень впливу (ОБРВ) клетодиму у повітрі робочої зони, рекомендовано на рівні 0,5 мг/м³, аерозоль+пари.

Ключові слова: *клетодим, гербіцид, орієнтовно безпечний рівень впливу, повітря робочої зони*

Вступ. В сучасному світі гостро стоїть проблема насиченості ринку продуктами рослинного сільськогосподарського виробництва, тому проблема підвищення захисту рослин ще довго не буде втрачати актуальності. При цьому одним з найбільш поширених і ефективних є хімічний метод, який, не зважаючи на свої недоліки, ще тривалий час відіграватиме важливу роль у збереженні врожаю основних сільськогосподарських культур [1]. Тому виробництво та застосування гербіцидів не сповільнюється, висуваючи проблему безпеки людей, що з ними мають безпосередній контакт.

Серед великої кількості гербіцидів, що пропонуються на ринку України, одним з найпоширеніших виявляється клас циклогександіонів, яскравим представником якого є клетодим. Гербіцидні властивості клетодиму були вперше описані в 1987 році. Механізм дії препарату полягає в інгібуванні синтезу жирів. Після потрапляння на поверхню листя речовина абсорбується листовою поверхнею і накопичується в тканинах, порушує біосинтез ліпідів, викликаючи загибель бур'янів [2].

Клетодим є селективним гербіцидом, що використовується для контролю щорічних або багаторічних трав'яних бур'янів (родина Poaceae). Гербіцид застосовується на широколистих культурах (соєві боби, бавовна, льон, арахіс, соняшник, буряк, картопля, морква, цибуля, олійні культури, бобові та інші), пригнічуючи також бур'янисті види проса, пирію повзучого, росички, гумаю. Він доступний як у технічній формі, так і у вигляді емульгованого концентрату. Завдяки цьому стало можливим збільшення препаративних форм даного препарату на світовому ринку [3].

Мета дослідження. Експериментальне встановлення параметрів токсичності клетодиму та визначення характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин з подальшим розрахунком ОБРВ для повітря робочої зони.

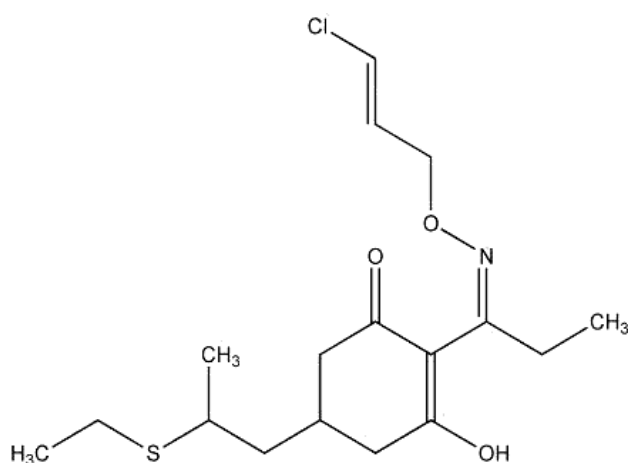
Матеріали і методи досліджень.

Хімічна назва: клетодим, 2-[1-[[*(E)*-3-хлоропроп-2-енокси]аміно]пропіліден]-5-(2-етилсульфанілпропіл)циклогексан-1,3-діон; 2-[1-[[*(E)*-3-chloroprop-2-enoxy]amino]propylidene] -5-(2-ethylsulfanylpropyl)cyclohexane-1,3-dione.

Реєстраційний номер: CAS № 99129-21-2

Емпірична формула: C₁₇H₂₆ClNO₃S

Структурна формула:



Агрегатний стан: вязка рідина. Колір: світло-жовтого кольору. Запах: слабкий ароматичний. Ступінь чистоти: 70 %. Молекулярна маса Mr: 359,92 а.о.м. Питома густина технічного клетодиму - 1140 кг/м³. Тиск пари при 25 °С: менше 0,013 мПа. Розчинність: в воді 54 мг/л при рН=7,0. Розчинність в органічних розчинниках: більше 900 г/л у переважній більшості розчинників. Коефіцієнт розподілу в системі октанол-вода - 1,5 x 10. Стабільність: клетодим нестабільний. Розкладається під дією УФ світла, при підвищених температурах і екстремальних значеннях рН. В аеробних умовах окислюється і розкладається з періодом напіврозпаду від 1 до 3 днів. Відносно стійкий у водних розчинах з рН 7 - 10 при відсутності сонячного світла. Період напіврозпаду в результаті гідролізу у водних розчинах з рН 7 і рН 9 становить 300 і 310 днів відповідно. Агрегатний стан в повітрі робочої зони: аерозоль + пари

Основні продукти метаболізму - клетодим сульфон и клетодим сульфоксид. Як свідчить позначення (±) в назвах IUPAC та CAS для клетодиму, він є сумішшю енантомерів [4].

Робота була проведена на білих безпородних щурах-самицях віком 3-3,5 місяці і масою тіла 180-200 г, які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальні тварини 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” [5] та “Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах” [6].

Гостру токсичність препарату визначали на білих щурах [7]. Препарат вводили перорально за допомогою металевого зонда натще у вигляді суспензії. За тваринами спостерігали впродовж 14 діб. Клінічні спостереження включали: контроль інтенсивності та характеру рухової активності, стану шкірного покриву, зміни дихання, вживання їжі та води. Резорбтивно-токсичну і місцево-подразнювальну дію встановлювали на білих щурах методом хвостової проби. Можливість впливу на слизову оболонку визначали шляхом внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Упродовж 4-х тижнів проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки. Ступінь пошкодження оцінювали за класифікацією A. Majda, K. Chrusaielska [8].

Результати та їх обговорення. Пероральне введення білим щурам показало, що середньосмертельні дози (LD_{50}) клетодиму для білих щурів-самців і білих мишей-самців становлять 3240 мг/кг і 2870 мг/кг (3 клас небезпеки). Коефіцієнт видової чутливості препарату дорівнює 1,12 – невиражені відмінності у видовій чутливості тварин. В клінічній картині гострої пероральної інтоксикації переважають симптоми ураження центральної нервової системи.

За даними літератури LD_{50} клетодиму технічного класу (чистота 83,3%) для щурів-самців складає 1630 мг/кг, для щурів-самок – 1360 мг/кг, для мишей-самців – 2570 мг/кг, для мишей-самок - 2430 мг/кг [9,10].

Внутріперитонеальні значення LD_{50} для самців і самок щурів приблизно в 2-3 рази нижче, ніж відповідні значення LD_{50} при пероральному введенні і становлять 1040 мг/кг (щурі-самці) і 1200 мг/кг (щурі-самки).

При інгаляційному впливі LK_{50} клетодиму для щурів перевищує 3900 мг/м³. На підставі цього дослідження клетодим класифікується як категорія IV для гострих інгаляційних експозицій [9]. У клінічній картині гострого інгаляційного отруєння у 3 з 10 щурів відзначалося слиновиділення під час експозиції. Слиновиділення не спостерігалось в жодній з контрольних груп [4,10].

У MSDS для двох композицій, що містять клетодим (Envoу та Select 2 EC), зазначено, що ці препарати можуть бути подразниками дихання. Інтерстиціальна пневмонія спостерігалася у групі піддослідних тварин, але ці ураження були спонтанними за природою. Ніякої легеневої патології, пов'язаної з клетодимом, зафіксовано не було. При дослідженні

інгаляційної токсичності відмічено відсутність змін, пов'язаних з дією сполуки [4]. Розрахункове значення Lim_{ac} клетодиму виходячі з встановленої LK_{50} дорівнює $11,16 \text{ мг/м}^3$.

Дослідження шкірно-подразнювальної дії клетодиму засвідчили ознаки середньовираженого подразнювального ефекту (еритема 3 бали, набряк 2 бали). Ознаки подразнення зберігались упродовж 14 діб спостереження. Під час дослідження зафіксовано клінічні ознаки інтоксикації: адинамія і діарея.

Інокуляція 1 краплі клетодиму в кон'юнктивальний мішок ока кроля викликала сльозовиділення і подразнення слизових оболонок інтенсивністю 4 бали.

За даними літератури перкутанна LD_{50} клетодиму при нанесенні на шкіру перевищує 5000 мг/кг [4,10].

Субхронічний вплив клетодиму технічного класу (чистота $83,4\%$) було досліджено у 5-тижневому експерименті на 10 самцях та 10 самицях BR-щурів $CrI: CD (SD)$. Дози препарату для самців становили 0, 5, 200, 1000, 4000 або 8000 ppm, що дорівнює 0,3, 13, 66, 261 або 515 мг/кг та 0,3, 14, 71, 291 або 554 мг/кг у для самиць. Виявлені ефекти: зниженням приросту тіла та споживання їжі (особливо упродовж першого тижня дослідження) у тварин кожної статі на рівні 4000 та 8000 ppm; збільшення маси печінки при $> 4000 \text{ ppm}$. Дозозалежні статистично значущі зниження концентрації гемоглобіну відзначено у самців при дозі клетодиму 1000 ppm та у гематокриті у самців при дозі препарату 4000 ppm. Підвищена концентрація холестерину була зафіксована у самців, які отримували 8000 ppm, а підвищення рівня сечової кислоти в сечі спостерігалось у самиць, які отримували дозу 4000 ppm. NOAEL в цьому дослідженні склав 200 ppm, що дорівнює 13 мг/кг маси тіла на добу [11].

Розрахунок орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) проводили у відповідності з Методическими указаниями № 4000-85 [12], № 4263-87 [13]. Для розрахунку величини ОБРВ використані формули кореляційної регресії з врахуванням експериментально встановлених параметрів токсичності

Середня розрахункова величина ОБРВ клетодиму у повітрі робочої зони складає $0,9 \text{ мг/м}^3$.

На підставі проведених розрахунків та враховуючи встановлені параметри токсичності в якості ОБРВ 2-[1-[[(E) -3-хлоропроп-2-енокси]аміно]пропіліден]-5-(2-етилсульфанілпропіл) циклогексан-1,3-діону (клетодиму) в повітрі робочої зони рекомендовано величину $0,5 \text{ мг/м}^3$ (аерозоль+пари).

Висновки. Клетодим за параметрами гострої пероральної токсичності відноситься до 3 класу небезпеки, проявляє місцево-подразнюючу дію при нанесенні на шкіру та слизові оболонки очей, володіє шкірно-резорбтивною активністю.

В якості ОБРВ клетодиму в повітрі робочої зони рекомендовано величину 0,5 мг/м³ (аерозоль+пари).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Попов С.Я., Дорожкина Л.А., Калинин В.А. Основы химической защиты растений: учеб. пособие. М.: Арт-Лион, 2003. - 208 с.
2. Zollinger RK; Howatt KA. 2005. Influence of Clethodim Formulation and Oil Adjuvants on Weed Control and Overcoming Herbicide Antagonism. *Journal of ASTM International*. 2(6): 72-78. Paper ID JA112917
3. Kincade, R.T., L.V. Hill, and B.W. Kirby. 1987. RE-45601: A new post-emergence herbicide for control of grasses in broadleaf crops. Proceedings of the 1987 British Crop Protection Conference - Weeds. Volume 1, p. 49-54. Brighton, UK
4. U.S. EPA/OPP/HED (U.S. Environmental Protection Agency/ Office of Pesticide Programs/Health Effects Division). 2014. Clethodim. Preliminary Risk Assessment for Registration Review. Document dated January 30, 2014. DP No. D41 1899. 41 pp
5. 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> (accessed on 11 April 2005)
6. 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.
7. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1959. 112с.
8. МУ № 2102-79: Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи [Утв. МЗ СССР 01.11.1979] Изд. офиц. Москва. 1980. 22 с.
9. U.S. EPA/OPP/HED (U.S. Environmental Protection Agency/ Office of Pesticide Programs/Health Effects Division). 1996a. Clethodim - Toxicology Endpoint Selection Document. Document dated March 20, 1996. Available at: http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-121011_20-Mar-96_079.pdf
10. Комітет з питань гігієнічного регламентування МОЗ України. Карта даних небезпечного фактора №6257.
11. Cisson, C.M. & Eisenlord, G.H. (1986) Five-week pilot feeding study in rats with RE-45601 Technical (SX-1653). Project No. SOCAL 2457.

12. МУ № 4000–85: Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны [Утв. МЗ СССР 1985] Изд. офиц. Москва. 1985.
13. МУ № 4263-87: Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов [Утв. МЗ СССР 13.03.87]. Изд. офиц *Киев*. 1988.

REFERENCES

1. Popov, S.Y., Dorozhkina, L.A. and Kalinin, V.A. (2003), *Osnovyi himicheskoy zaschityi rasteniy: ucheb. posobie* [Fundamentals of chemical plant protection: textbook. allowance], Art-Lyon, Moscow, Russia.
2. Zollinger RK; Howatt KA. 2005. Influence of Clethodim Formulation and Oil Adjuvants on Weed Control and Overcoming Herbicide Antagonism. *Journal of ASTM International*. 2(6): 72-78. Paper ID JA112917
3. Kincade, R.T., L.V. Hill, and B.W. Kirby. 1987. RE-45601: A new post-emergence herbicide for control of grasses in broadleaf crops. Proceedings of the 1987 British Crop Protection Conference - Weeds. Volume 1, p. 49-54. Brighton, UK
4. U.S. EPA/OPP/HED (U.S. Environmental Protection Agency/ Office of Pesticide Programs/Health Effects Division). 2014. Clethodim. Preliminary Risk Assessment for Registration Review. Document dated January 30, 2014. DP No. D41 1899. 41 pp
5. 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> (accessed on 11 April 2005)
6. 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.
7. Belen'kiy M.L. (1959), *Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta* [Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect], Publishing House of the Academy of Sciences of Latvia, Riga, Latvia.
8. Metodicheskiye ukazaniya (1980), № 2102-79: *Otsenka vozdeystviya vrednykh khimicheskikh soyedineniy na kozhnyye pokrovy i obosnovaniye predel'no dopustimyykh urovney zagryazneniya kozh* [MU No. 2102-79: Assessment of the effect of harmful chemical compounds on the skin and substantiation of the maximum permissible levels of skin contamination], Moscow, USSR, (Approve MH USSR 01.11.1979).

9. U.S. EPA/OPP/HED (U.S. Environmental Protection Agency/ Office of Pesticide Programs/Health Effects Division). 1996a. Clethodim - Toxicology Endpoint Selection Document. Document dated March 20, 1996. Available at: http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-121011_20-Mar-96_079.pdf
10. Комитет з питань гігієничного реhlamentування МОЗ України. Кarta дanykh nebezpechnoho фактора №6257
11. Cisson, C.M. & Eisenlord, G.H. (1986) Five-week pilot feeding study in rats with RE-45601 Technical (SX-1653). Project No. SOCAL 2457.
12. Metodicheskiye ukazaniya (1985), № 4000–85: Metodicheskiye ukazaniya po ustanovleniyu oriyentirovochnykh bezopasnykh urovney vozdeystviya vrednykh veshchestv v vozdukhе rabochey zony [No. 4000–85: Guidelines for establishing indicative safe levels of exposure to harmful substances in the air of the working area], Moscow, USSR.
13. Metodicheskiye ukazaniya (1988), № 4263-87: Metodicheskiye ukazaniya po giiyenyicheskoy otsenke novykh pestitsidov [No. 4263- 87: Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides, Kiev, Ukraine, (Approved MH USSR 13.03.87).

**SCIENTIFIC JUSTIFICATION OF APPROXIMATELY SAFE LEVEL OF CLETODYM
INFLUENCE IN THE AIR OF THE WORKING AREA**

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Turkina V.A., Grushka O.I., Prizyglye G.V., Shevchuk L.P.,
Shamlyan O.V., Kuzminov A.B., Misak L.M.

Abstract. Herbicide kletodim toxicity-hygienic assessment was investigated. It is established that according to the criterion of acute oral toxicity kletodim belongs to the 3rd class, has a local irritant effect on the skin and mucous membranes of the eyes, has a skin-resorptive effect. Safe Reference Level of Impact (SRLI) of kletodim in the air of the working area is recommended at the level of 0.5 mg/m³, aerosol + vapor.

Key words: *clethodim, herbicide, approximately safe level of influence, air of the working zone.*

Кузьмінов Б.П. ORSID ID 0000-0002-8693-1046

Зазуляк Т.С., ORSID ID 0000-0001-5896-0475

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

Грушка О.І., ORCID ID 0000-0003-1874-5281

Призиглей Ганна Валеріївна, ORCID ID 0000-0003-2939-4595, +380678533198,
apryzylei@yahoo.com

Шевчук Л.П., ORCID ID 0000-0001-6812-4649

Шамлян О.В., ORCID ID 0000-0003-2696-5022

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

Мисак Л.М. ORCID ID 0000-0003-4628-0418