

<https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-25-11>

УДК 613.63:615.

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА N,N-ДІЕТИЛМЕТИЛБЕНЗАМІДУ (ДЕТА)

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. На підставі параметрів токсичності репелента N,N-діетилметилбензаміду, які наведені в науковій літературі, запропоновано гранично допустиму концентрацію в повітрі виробничих приміщень на рівні 5 мг/м^3 (аерозоль+пари) 3 клас небезпечності.

Ключові слова: N,N-діетилметилбензамід, репелент, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря виробничих приміщень.

Вступ. N,N-діетилметилбензамід (ДЕТА) – багатоцільовий репелент від комах, зареєстрований для безпосереднього нанесення на шкіру людини, одяг та домашніх тварин.

ДЕТА використовується в різних складах репелентів (Skeeter Skat®, різноманітні препарати брендів Off!®, Repel®, Old Time Woodsman®, різноманітні препарати марки Cutter: Cutter All Family®, Cutter Dry®, Cutter Backwoods®), включаючи лосьйони, рідини (спреї для помпи), аерозолі та просочені матеріали (наприклад, браслети). Є кілька складів, у яких ДЕТА поєднується із сонцезахисним кремом. Репелентне мило, що містить ДЕТА як інгредієнт, продається в деяких країнах [1].

В Україні ТзОВ Джонсон Україна використовує ДЕТА виробництва фірми Vertellus (Велика Британія) для виготовлення репелентних препаратів, що обумовлює необхідність здійснення контролю за безпечним вмістом сполуки у виробничих приміщеннях.

Мета дослідження. Аналіз наукової літератури за допомогою інтернет-ресурсів систем пошуку PubMed, Google для визначення токсикологічної характеристики N,N-діетилметилбензаміду (ДЕТА), з подальшим обґрунтуванням гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі виробничих приміщень.

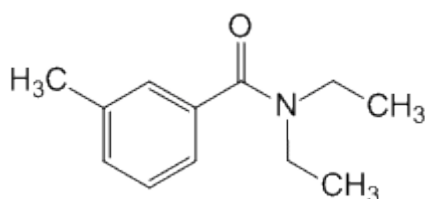
Матеріали і методи досліджень.

Хімічна назва за IUPAC: N, N-діетилметилбензамід.

Реєстраційний номер за CAS: 134-62-3

Емпірична формула: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$

Структурна формула



Синоніми: ДЕТА, Детамід, Діелтамід, M-Det, m-ДЕТА, N, N – діетил-3-метилбензамід, N, N – діетил-м-толуамід.

За агрегатним станом ДЕТА – рідина світло жовтого кольору з слабким ароматичним (цитрусовим) запахом. Ступінь чистоти речовини 99,65 %. Щільність 0,998 г/см³ (при 20°C). Відносна молекулярна маса 191,27. Точка кипіння 268,9° при 760 мм рт.ст. Тиск пари при 25 °C: 0,0075 мм рт.ст. ДЕТА не розчиняється у воді, важко розчиняється у петролейному ефірі.

Токсикологічні параметри ДЕТА надані за даними літератури.

Результати та їх обговорення. Дослідження токсичності ДЕТА при пероральному введенні в діапазоні доз 50 мг/кг – 5000 мг/кг проведено на щурах, мишах та кролях.

Клінічні ознаки отруєння відображають основну спрямованість біологічної дії ДЕТА та свідчать про переважне ушкодження нервової системи, печінки та нирок. Також відмічені ознаки респіраторної недостатності.

Прояви токсичності фіксуються з рівня 500 мг/кг, а прояви смертності – 1000 мг/кг.

Введення препарату в дозах від 2000 мг/кг до 3000 мг/кг викликає різке швидке зниження реактивності та м'язового тонуусу. Щури, яким вводили ДЕТА у дозах 2500 мг/кг - 4000 мг/кг, загинули між 50 хвилинами та 24 годинами, виявляючи прогресуюче пригнічення дихання. У загиблих тварин на розтині виявлено гіперемію легень, подразнення слизової оболонки шлунка, ураження нирок [2].

При низьких дозах (50 мг/кг -100 мг/кг) токсичних ефектів не зафіксовано [3].

DL₅₀ ДЕТА для щурів становить 1800 мг/кг [4], для мишей - 1170 мг/кг [3].

ВООЗ визначила DL₅₀ для щурів-самців на рівні 2000 мг/кг [5].

У досліджених з пероральним введенням 90% ДЕТА в олії самцям та самкам щурів-альбіносів значення DL₅₀ знаходиться в діапазоні 1793 мг/кг – 2689 мг/кг та 1743 мг/кг – 1793 мг/кг. Період спостереження становив 7 днів. Клінічні ознаки включали сльозотечію, хромодакриорею, адинамію, прострацію, тремор та асфіксійні судоми. Дихальна недостатність зазвичай передувала серцевій недостатності. При макроскопічному дослідженні загиблих тварин виявлено гіперемію шлунково-кишкового тракту [2].

Для самців щурів Sprague-Dawley, яким вводили технічний ДЕТА в пропіленгліколі, DL₅₀ становить 3664 мг/кг. Сім із десяти щурів, яким вводили найвищу випробувану дозу – 5010 мг/кг, загинули упродовж 14-денного періоду спостереження. Тоді як тільки один щур загинув після введення найнижчої випробуваної дози - 2000 мг/кг [6].

При внутрішньочеревному введенні 0,5 г/кг (2,6 мкмоль/кг) в кукурудзяній олії мишам CD-1 ДЕТА збільшує рівні аміаку в плазмі [7]. Тварини, яким вводили ДЕТА, ставали сонливими, потім коматозними з повним одужанням упродовж 1-2 годин.

Дослідження інгаляційної токсичності ДЕТА проведені на щурах та мишах. Вплив на щурів аерозолію 85% ДЕТА протягом 2-6 годин викликає незначні зміни в легенях та трахеї [2]. 4-годинний вплив аерозолем ДЕТА в концентраціях ≥ 2300 мг/м³, знижує поведінкову активність тварин через 50 хвилин після припинення впливу [8]. Макроскопічне дослідження, проведене при розтині тварин після 14-денного періоду спостереження, не виявило пошкоджень, пов'язаних з інгаляцією.

Вплив аерозолію ДЕТА в концентрації 135 мг/м³ на самців швейцарських мишей-альбіносів протягом 4 годин збільшує частоту дихання, але цей ефект не спостерігається при нижчих або більш високих концентраціях впливу. CL_{50} ДЕТА становить 1369 мг/м³. Всі миші, які зазнали впливу репеленту в концентрації 2000 мг/м³, загинули приблизно через 2 години. CL_{50} ДЕТА для щурів становить 5950 мг/м³ [9].

При 4-годинному впливі ДЕТА на самців і самок щурів Sprague-Dawley CL_{50} визначена на рівнях 6000 мг/м³ і 5860 мг/м³ відповідно [8].

Lim_{ac} ДЕТА становить 122 мг/м³ [4].

Дослідження з оклюзивним нанесенням 2 мл або 4 мл нерозведеного ДЕТА (приблизно 2000 мг або 4000 мг) на депільовані ділянки тулуба кролів-альбіносів призводить до появи легкої або помірно вираженої еритеми [2].

У морських свинок одноразове нанесення на шкіру 200 мл ДЕТА протягом 4 годин не викликає ознак подразнення при спостереженні протягом 72 годин [10].

ДЕТА володіє шкірно-резорбтивною дією. DL_{50} для новозеландських білих кролів, яким препарат наносили на виголену ділянку шкіри, становить 3167 мг/кг. Термін спостереження - 14 днів [11].

Агентство з охорони навколишнього середовища США (EPA) показало [12], що дермальна DL_{50} у кролів становить 4280 мг/кг. За даними Тимофіївської та Заєвої [4] DL_{50} , при нанесенні на шкіру щурів знаходиться на рівні 4700 мг/кг. Lim_{accut} становить 2500 мг/кг.

Дослідження місцево-подразнювальної дії ДЕТА на слизову оболонку ока проведені на кролях-альбіносах. Вивчено ефекти трьох різних препаратів ДЕТА: 100% нерозпровадженого (1 крапля, 0,04 мг), 30% ДЕТА у бавовняній олії (3 краплі, ~ 0,04 мг) або 40% емульсії у рослинному лецитині з етанолом та водою (3 краплі, ~ 0,05 мг) [2]. Через дві години після внесення в кон'юнктивальний мішок, не було значних відмінностей у ступені ушкодження очей, викликаного трьома препаратами, але виявилось, що емульсія була трохи дратівливішою. ДЕТА викликає помірний або виражений набряк миготливої перетинки, сльозотечію, кон'юнктивіт та гнійні виділення, які були присутні через 48 годин після нанесення. У трьох кролів також спостерігалось незначне помутніння рогівки. Всі оброблені очі показали різний ступінь ушкодження, що було виявлено фарбуванням флуоресцеїном.

Деякі ефекти, що спостерігаються через 48 годин, все ще спостерігалися через 72 години після нанесення. Через 5 днів фарбування флюоресцеїном було негативним, і всі очі мали нормальний зовнішній вигляд, що дозволяє припустити, що ушкодження ока були оборотними.

Інше дослідження на кролях показало, що 0,01 мл нерозпроводженого ДЕТА (приблизно 10 мг) викликає помірне подразнення очей, на що вказувало збільшення товщини рогівки та фарбування флюоресцеїном, набряк кон'юнктиви, помутніння рогівки та реакція райдужки [13]. Відновлення наставало через 1 тиждень.

У дев'яти новозеландських білих кролів, які зазнали впливу 0,1 мл 50% ДЕТА в очі, розвинулося легке помутніння рогівки, що тривало 7-10 днів [14]. У двох кролів розвинувся ірит тривалістю 4-6 днів, а у трьох кролів розвинувся кон'юнктивіт протягом 24 годин після введення дози. В аналогічному дослідженні у кролів, які зазнали впливу 0,1 мл 75% ДЕТА в очі, розвинулося пошкодження рогівки, ірит та подразнення кон'юнктиви; очі нормалізувалися через 7 днів [15].

У дослідженнях на кролях-самцях, яким через зонд протягом 15 днів вводили ДЕТА, виявлено зниження ваги тварин від 14% до 22%. LOAEL становить 528 мг/кг (найвища випробувана доза). Початкова вага кролів була близько 3500 г, кінцева вага приблизно 2750 г [16]. Гістологічне дослідження органів та тканин показало жирові зміни в гепатоцитах та незначні зміни в інших органах і тканинах.

За даними Тимофіївської та Заєвої [4] коефіцієнт кумуляції ДЕТА встановленої в експерименті за методикою Ліма перевищує 8,0.

200-денне дослідження з годуванням щурів показало, що рівень ДЕТА при якому не спостерігається побічних ефектів та гістопатологічних змін внутрішніх органів становить 863 мг/кг/день (найвища випробувана доза). LOAEL 863 мг/кг/день викликав статистично значуще зниження (11,1%) маси тіла у самок щурів, при цьому жодних клінічних ознак не спостерігалось [2].

90-денне дослідження годування хом'яків показало, що NOAEL ДЕТА становить 940 мг/кг/день (що також було найвищою випробуваною дозою) для гістопатології органів [17]. LOAEL ДЕТА 624 мг/кг/день на 13% знижував масу тіла у самців хом'яків та викликав гістопатологічні зміни, а LOAEL ДЕТА 940 мг/кг/день підвищував рівень калію у сироватці крові як у самців, так і у самок хом'яків на 10–16 %.

При годівлі собак ДЕТА через капсулу протягом 52 тижнів встановлено LOAEL 400 мг/кг/день для статистично значущих гематологічних змін у самок (зниження гемоглобіну через 6 місяців, зниження гематокриту через 12 місяців, підвищення рівня тромбоцитів через 6 місяців та 12 місяців) і клінічних змін у самців (зниження лужної фосфатази у сироватці

через 6 місяців, зниження холестерину через 6 місяців та 12 місяців, підвищення рівня калію у сироватці через 6 місяців).

Також протестовано введення ДЕТА у дозі 400 мг/кг/день протягом 104 тижнів щурам та 1000 мг/кг/день протягом 78 тижнів мишам. У цьому дослідженні проводилося макроскопічне та мікроскопічне дослідження всіх основних органів та гематологічні тести. Крім того, було проведено клінічні біохімічні дослідження у щурів. Під час досліджень не було жодних клінічних ознак, пов'язаних із введенням препарату. Єдиними суттєвими ефектами були підвищення рівня холестерину в сироватці та зниження маси тіла у самок щурів. Зниження маси тіла виявилось пов'язане із зменшенням кількості їжі [18].

В умовах хронічного досліду (4 місяці + відновлювальний період) з нанесенням ДЕТА на шкіру в дозах 1500 мг/кг, 1000 мг/кг та 500 мг/кг проведено щомісячну оцінку стану організму у поєднанні з визначенням ДЕТА у біосубстратах. Lim_{ch} (зміни функцій низки органів та систем) дорівнює 1000 мг/кг. Встановлено значне (по відношенню до 1 місяця впливу) збільшення вмісту ДЕТА в печінці на 2-му місяці досліду, яке відзначено у всіх групах тварин, але тільки на рівні (1500 мг/кг) воно поєднується з функціональними порушеннями печінки.

Lim_{ch} ДЕТА у 4-х місячному інгаляційному експерименті встановлено на рівні 37,8 мг/м³ [4].

У кількох субхронічних (від 15 днів до 52 тижнів) та одному хронічному (від 18 місяців до 2 років) дослідженнях з пероральним введенням ДЕТА проведено макроскопічні та мікроскопічні дослідження легень тварин (щурів, мишей, хом'яків, собак, кролів) при цьому не виявлено змін, пов'язаних із впливом препарату. Зареєстровані рівні впливу для респіраторних ефектів включали введення ДЕТА у дозах 701 мг/кг/день та 863 мг/кг/день у самців і самок щурів-альбіносів, які відповідно отримували препарат протягом 200 днів [2 (27)], 940 мг/кг/день у самців і самок золотистих сирійських хом'яків, які отримували препарат 90 днів [17], 400 мг мг/кг/день у собак породи бігль, які отримували препарат протягом 52 тижнів [18], та 528 мг/кг/день у новозеландських білих кроликів, які отримували препарат протягом 15 днів [16].

Введення ДЕТА протягом 2 років у дозі 100 мг/кг/день самцям щурів CD та 400 мг/кг/день самкам щурів CD, а також протягом 18 місяців самцям та самкам мишей CD у дозі 1000 мг/кг/день не викликає морфологічних змін у легенях [18].

У золотистих сирійських хом'яків, які отримували ДЕТА в дозі 940 мг/кг/день протягом 90 днів, не було зареєстровано жодних значних змін клінічних параметрів та морфологічних змін у печінці [17].

У 52-тижневому дослідженні на самцях собак породи бігль, які отримували ДЕТА у дозі 400 мг/кг/день, спостерігалось значне збільшення активності лужної фосфатази у сироватці (49% через 6 місяців) та значне зниження рівня холестерину у сироватці (37% через 6 місяців та 35% через 12 місяців) [18].

У собак, які отримували ДЕТА у дозі 100 мг/кг/день, значних змін не спостерігалось. Макроскопічне дослідження печінки собак не виявило змін, пов'язаних із введенням препарату.

У новозеландських білих кролів, які отримували ДЕТА в дозі 528 мг/кг/день, протягом 15 днів були виявлені жирові зміни в гепатоцитах. Ці зміни спостерігалися в основному в мідзональній зоні, але також було видно чіткі вакуолізовані гепатоцити в центральній та порталній областях. Клінічні біохімічні тести показали значне підвищення рівня холестерину та тригліцеридів у сироватці (приблизно у 4 рази кожен) [16].

У дослідженні хронічної дієти на щурах CD також повідомлялося про значне збільшення холестерину в сироватці (у 2-4 рази) у самок, які отримували ДЕТА у дозі 400 мг/кг/день. Макроскопічних або мікроскопічних ушкоджень печінки, пов'язаних з дією ДЕТА не виявлено [18].

У всіх зареєстрованих випадках гострої пероральної інтоксикації репелентами від комах, що містять ДЕТА, повідомлялося про несприятливі неврологічні ефекти у пацієнтів, описаних деякими як токсична енцефалопатія. Опістотонічні епізоди з наступними генералізованими нападами з клонічними рухами м'язів обличчя були описані у 3-річної дівчинки, яка проковтнула близько 800 мг ДЕТА [19].

Edwards DL, Johnson CE. [20] повідомили про аналогічний випадок, коли у дитини розвинулася токсична енцефалопатія після прийому невідомої кількості продукту, що містить 10% ДЕТА.

У п'яти випадках перорального прийому ДЕТА, які наводить M.Tenenbein [21], спостерігалися неврологічні ознаки протягом декількох годин після прийому хімічної речовини, включаючи гіпертонічний стан з ознаками Бабінського, тремор, судоми, опістотонічні напади та кома.

Опістотонічна поза та дивні рухи були також описані у маленької дитини, яка проковтнула невелику кількість репеленту, що містить ДЕТА [22].

Wiles et al. [25] повідомили, що у чоловіка трапився напад протягом декількох хвилин після прийому 6 унцій репеленту, що містить 40% ДЕТА (приблизно 748 мг ДЕТА/кг), і він не реагував протягом наступних 3 днів, перш ніж була зафіксована смерть мозку.

У дослідженнях з пероральним введенням ДЕТА тваринам вивчали нейроповедінкові параметри, а також загальну та мікроскопічну морфологію тканин нервової системи після дії

препарату. Зафіксовано зменшення вертикальної активності та уповільнену відповідь на теплові стимули після одноразової дози ДЕТА 500 мг/кг [26]. Однак у аналогічному дослідженні на щурах Sprague-Dawley не повідомлялося про значні зміни у руховій активності та тигмотаксисі (реакції на дотик) після дози ДЕТА 500 мг/кг [27].

У дослідженні з введенням щурам Wistar одноразових доз ДЕТА <1500 мг в арахісовій олії клінічних ознак, що свідчать про вплив на нервову систему, не спостерігалось [28]. Однак препарат у дозах від 2000 мг/кг до 3000 мг/кг знижував реактивність та м'язовий тонус. У щурів, які отримували разові дози ДЕТА 1000 мг/кг –3000 мг/кг, світлова мікроскопія показала гістологічні зміни у головному мозку, що складаються з вакуолізації мієлінових оболонок, головним чином ядрах мозочка. Також спостерігалися поодинокі або численні чіткі цитоплазматичні тріщини в нейронах, дифузно розподілених по всьому мозку. Електронна мікроскопія показала значну набряклість внутрішньої петлі мієлінових оболонок і розщеплення внутрішніх мієлінових пластинок.

У субхронічних дослідженнях із введенням щурам-альбіносам разом із їжею ДЕТА у дозі до 863 мг/кг/день протягом 200 днів не виявлено мікроскопічних змін у головному мозку [2].

Подібна відсутність ефектів була зареєстрована в тканинах центральної та периферичної нервової тканини у щурів CD після згодовування з їжею ДЕТА в дозі до 500 мг/кг/день протягом 9 місяців, але цей рівень ДЕТА індукував тимчасове підвищення рухової активності [29].

Дослідження імунологічних та лімфоретикулярних ефектів у людей після інгаляційного впливу ДЕТА не проводилось.

Вплив на щурів Sprague-Dawley ДЕТА у вигляді аерозолі в концентрації 1511 мг/м³ протягом 13 тижнів не викликає морфологічних змін селезінки та виличкової залози [30].

Сенсибілізуючим ефектом ДЕТА не володіє [4].

У дослідженні безперервного годування ДЕТА у дозі 250 мг/кг/день двох поколінь щурів Sprague-Dawley не виявлено впливу на фертильність [31].

Крім того, макроскопічне та мікроскопічне дослідження репродуктивних органів у покоління F0 і F1 не виявило морфологічних змін.

У дослідженні на самцях і самках щурів-альбіносів з раціоном ДЕТА до 701 мг/кг/день або 863 мг/кг/день відповідно протягом 200 днів не виявлено мікроскопічних змін у репродуктивних органах [2].

52-тижневе дослідження на самцях та самках собак породи бігль, яким вводили ДЕТА у вигляді капсул у дозі 400 мг/кг/день [18], або 15-денне дослідження на самцях

новозеландських білих кролів, які отримували ДЕТА у дозі 5 мг/кг/день [16] також не виявило морфологічних змін у репродуктивних органах тварин.

Однак 90-денне дієтичне дослідження у самців та самок золотистих сирійських хом'яків показало підвищену частоту дегенерації каналців у сім'яниках та накопичення клітинного детриту в просвітах придатків яєчка у самців, які отримували дозу ДЕТА ≥ 624 мг/кг/день; NOAEL становив 305 мг ДЕТА/кг/день [17]. У самок суттєвих змін не було..

У дослідженнях з хронічною тривалістю не повідомлялося про макроскопічні або мікроскопічні зміни в репродуктивних органах самців щурів CD, які отримували ДЕТА в дозі до 100 мг/кг/день, самок щурів CD, які отримували ДЕТА в дозі до 400 мг/кг/день, або самців та самок мишей CD-1, яким вводили ДЕТА до 1000 мг/кг/день [18].

При хронічному інгаляційному надходженні ДЕТА гонадотоксичного ефекту не виявлено [4].

Введення через шлунковий зонд 750 мг ДЕТА/кг вагітним щурам CD призвело до зниження ваги плода на 6%, виміряного при умертвленні на 21 день.

Рівень ДЕТА 750 мг/кг/день викликає неврологічні симптоми у самок, а також значне (35%) зниження надбавки у вазі порівняно з контролем. Обстеження плодів не виявило пов'язаного з введенням препарату збільшення зовнішніх, вісцеральних чи скелетних змін чи вад розвитку. У тому ж дослідженні вагітним новозеландським білим кролям через шлунковий зонд вводили ДЕТА до 325 мг/кг. Ембріотоксичних або тератогенних ефектів у потомства не виявлено, незважаючи на те, що приріст ваги матері знизився приблизно на 69% під час експерименту [18].

У дослідженні на щурах Sprague-Dawley безперервного годування двох поколінь, яке включало вплив протягом не менше 80 днів перед спарюванням, обробка покоління F0 та пізнішого покоління F1 ДЕТА в дозі 250 мг/кг/день виявлено значне зниження ($> 10\%$) ваги цуценят F1 та F2 на 14 та 21 дні лактації [31]. Жодних суттєвих відмінностей у порівнянні з контролем не спостерігалось при впливі ДЕТА в дозі 100 мг/кг/день. Крім того, у самців F1 з усіх експериментальних груп (25 мг/кг/день, 100 мг/кг/день та 250 мг/кг/день) спостерігалось дозозалежне збільшення частоти макроскопічних та мікроскопічних ушкоджень нирок. Поразки включали запалення, утворення гіалінових крапель та зернистих зліпків, а також регенерацію каналців.

При хронічному інгаляційному надходженні ДЕТА ембріотоксичного ефекту не виявлено [4].

Потенційна канцерогенність ДЕТА у тварин після перорального впливу, вивчалась на собаках, щурах та мишах. Самцям та самкам собак вводили капсули з ДЕТА в дозі до 400 мг/кг/день протягом 52 тижнів; самцям щурів CD вводили ДЕТА в дозі до 100 мг/кг/день, а

самкам щурів CD вводили ДЕТА в дозі до 400 мг/кг/день протягом 104 тижнів, самці та самки мишей CD-1 отримували ДЕТА в дозі до 1000 мг/кг/день протягом 78 тижнів. При цьому були отримані негативні результати [18].

Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США не класифікувало ДЕТА щодо канцерогенності. Управління програм з пестицидів Агентства з охорони навколишнього середовища США віднесло ДЕТА до групи D - хімічна речовина, яка не класифікується як канцероген для людини. Міжнародне агенство з вивчення раку (МАІР) не класифікувало ДЕТА щодо його канцерогенності [32].

Висновок. Враховуючи параметри токсичності в якості гігієнічного регламенту допустимого вмісту у повітрі робочої зони N,N-діетилметилбензаміду (ДЕТА) рекомендовано рівень 5,0 мг/м³, пари+аерозоль, 3 клас небезпечності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ/ REFERENCES

1. Sudakin D.L., Osimitz T. *Handbook of Pesticide Toxicology* (Third Edition), 2010. P. 2111-2125.
2. Ambrose A.M. Pharmacologic and toxicologic studies on N,N-diethyltoluamide. I. N,N-diethyl-m-toluamide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1959. №1. P. 97-115.
3. N,N-Diethyl-m-toluamide (DEET). [134-62-3]. Review of Toxicological Literature. National Institute of Environmental Health. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/deet_508.pdf. (дата звернення 24.11.2021).
4. Тимофиевская Л.А., Заева Г.Н. Нормирование модельных репеллентов на кожных покровах — основа ускоренной оценки их препаративных форм. *Современные проблемы токсикологии.* 1999. №4. С. 42-45.
5. WHO. 1987. Data sheet on pesticides No. 80: DEET. World Health Organization.
6. McCain W.C, Lee R., Johnson M.S. et al. Acute oral toxicity study of pyridostigmine bromide, permethrin, and DEET in the laboratory rat. *J Toxicol Environ Health.* 1997. №50(2). P. 113-124.
7. Heick H.M., Peterson R.G., Dalpe-Scott M., Qureshi I.A. Insect repellent, N,N-diethyl-m-toluamide, effect on ammonia metabolism. *Pediatrics.* 1988. № 82(3). P. 373-376.
8. Behavioral effects of acute aerosol exposure to N,N-diethyl-meta-toluamide (M-DET). January - February 1979. Toxicological Assessment Program Study No75-51-0034-80. Fort Sam, Houston, TX: U.S. Army. 1979. 28 pp.
9. Deb U., Ahmed F., Singh S., Mendki M.J., Vijayaraghavan R. Comparative effects of insect repellent N,N-diethylbenzamide, N,N-diethylphenylacetamide, and N,N-diethyl-3-methylbenzamide. *Inhal. Toxicol.* 2010. № 22(6). P. 469-478.

10. Tenjarla S.N., Holbrook J.H., Puranajoti P., Pegg C., Lowe K.D., Jackson T.E., Smith A. Evaluating the irritation potential of skin penetration enhancers in hairless guinea pig. *J. Toxicol.-Cut. Ocular Toxicol.* 1995. № 14(4). P. 299-307.
11. Carpenter C.P., Weil C.S., Smyth H.F. Range-finding toxicity data: List VIII. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1974. № 28. P. 313-319.
12. Registration eligibility decision (RED): DEET. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0002red.pdf>. (дата звернення: 27.11.2021).
13. Mac Rae S.M., Brown B.A., Ubels J.L. et al. Ocular toxicity of diethyltoluamide. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol.* 1984. №3(1). P. 17-30.
14. Kellner T.P., Hanes M.A., Fruin J.T. Primary eye irritation potential of the insect repellents CHF-1 and m-DEET. Technical Note No. 81-23TN. May-June 1981. San Francisco, CA: Letterman Army Institute of Research.
15. Topper M. J., Weeks M. H. Acute eye irritation study of *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (*m*-DET). Study No. 75-51-0034-81. February-March 1981. Aberdeen Proving Ground, MD: U. S. Army Environmental Hygiene Agency. NTIS No. NTIS/AD-A098561/4. 1981. 65 pp.
16. M-DET. Phase 5, Subchronic -0034-80, September 1978-May 1979. Fort Sam, Houston, TX: US. Army. 1980. 25 pp.
17. DEET: Review of a two-generation reproduction in rats and a 90-day dose-range finding study in hamsters. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.1990. MRID No. 413441-01, 409790-01; HED Project No. 0-0837.
18. Schoenig G.P., Osimitz T.G., Gabriel K.L. et al. Evaluation of the chronic toxicity and oncogenicity of *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET). *Toxicol Sci.* 1999. №47(1). P. 99-109.
19. Petrucci N., Sardini S. Severe neurotoxic reaction associated with oral ingestion of low-dose diethyltoluamide-containing insect repellent in a child. *Pediatr Emerg Care.* 2000. №16 (5). P. 341-342.
20. Edwards D.L., Johnson C.E. Insect-repellent-induced toxic encephalopathy in a child. *Clin Pharm.* 1987. №6 (6). P. 496-498.
21. Tenenbein M. Severe toxic reactions and death following the ingestion of diethyltoluamide-containing insect repellents. *JAMA.* 1987. № 258 (11). P. 1509-1511.
22. Zadikoff C.M. Toxic encephalopathy associated with use of insect repellent. *J Pediatr.* 1979. № 95(1). P.140-142.
25. Wiles D., Yee J., Castillo U., Russell J., Spiller H., Casavant M. A lethal case of DEET toxicity due to intentional ingestion. *J Anal Toxicol.* 2014. № 38(9). P. 696-698.

26. Schoenig G.P., Hartnage R.E., Schardein J.L. et al. Neurotoxicity evaluation of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1993. № 21(3). P. 355-365.
27. Hoy J.B., Cornell J.A., Karlix J.L. Interactions of pyridostigmine bromide, DEET and permethrin alter locomotor behavior of rats. *Vet Hum Toxicol.* 2000. № 42(2). P.65-71.
28. Verschoyle R.D, Brown A.W, Nolan C. A comparison of the acute toxicity, neuropathology, and electrophysiology of N,N-diethyl-m-toluamide and N,N-dimethyl-2,2-diphenylacetamide in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1992. №18(1). P.79-88.
29. Schoenig G.P, Hartnage R.E, Schardein J.L., Vorhees C.V. Neurotoxicity evaluation of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1993. № 21(3). P. 355-365.
30. Inhalation toxicities of N,N-diethyl-meta-toluamide (M-DET) Study No. 75-51-0034-80, January -May 1979. Fort Sam Houston, TX: U.S. Army.
31. EPA memorandum 007645 from Whang Phang, Subject: Review of a two-generation reproduction on DEET, dated 13 December 1989. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. <https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/html/080301>. (дата звернення 29.11.2021).

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF N,N-DIETHYLMETHYLBENZAMIDE (DETA)

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

Abstract. On the basis of the toxicity parameters of the N,N-diethylmethylbenzamide repellent, which are given in the scientific literature, the maximum permissible concentration in the air of industrial premises at the level of 5 mg/m³ (aerosol + vapors) 3 danger class is proposed.

Key words: *N,N-diethylmethylbenzamide, repellent, toxicity parameters, maximum permissible concentration, air of industrial premises.*

Кузьмінов Борис Павлович <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>, +38 098196889, kuzminovborys@gmail.com

Зазуляк Т.С. – <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Туркіна В.А. <https://orcid.org/0000-0002-0660-8485>;

Кузьмінов О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-0786-8676>;

Лукасевич Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-0610-125>

Надійшла до редакції / Received: 15.11.2022