

Г.В. Зварич, Л.В. Ермолова, П.Г. Жминько, д.б.н., И.В. Лепешкин, к.м.н., А.П. Гринько, к.х.н., В.С. Михайлов

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ КЛОТИАНИДИНА В СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ И ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

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

Высокоэффективными инсектицидами нового поколения являются представители группы системных неоникотиноидов. Одним из наиболее перспективных представителей этой группы является клотианидин, который зарегистрирован во многих странах.

Особенности химического строения неоникотиноидных инсектицидов обуславливают специфику механизма токсического действия и их высокую биологическую эффективность. Так же как и для фосфорорганических соединений (ФОС), для неоникотиноидов характерно действие на нервную систему насекомых. Однако, в отличие от ФОС, они действуют не на холинэстеразу, а связываются с постсинаптическими никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами центральной нервной системы насекомых (nAChR) [1], в результате чего у них развиваются конвульсии и параличи с последующей гибелью.

Химическая структура молекул и различная чувствительность рецепторов насекомых и млекопитающих обуславливают избирательность токсического действия. Терминальная электронодонорная группа хорошо связывается с постсинаптическими никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами насекомых и плохо связывается с соответствующими рецепторами млекопитающих [2-5]. Вследствие этого неоникоти-

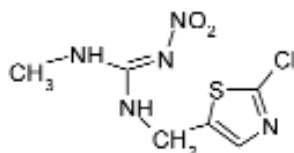
ноиды очень токсичны для насекомых и средне- или малотоксичны для млекопитающих.

Цель настоящего исследования заключалась в гигиенической регламентации применения клотианидида на картофеле и томатах для борьбы с колорадским жуком, листовой тлей, белокрылкой, трипсами.

В соответствии с поставленной целью проведены:

- токсиколого-гигиеническая оценка действующего вещества и препаративной формы, обоснование ДСД клотианидина для человека;
- гигиеническая оценка поведения клотианидина в различных объектах окружающей среды;
- обоснование величин гигиенических нормативов;
- разработка методов химико-аналитического определения остаточных количеств клотианидина в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе, почве, воде, картофеле, томатах и томатном соке.

Химическое название клотианидина: (Е)-1-(2-хлор-1,3-тиазол-5-илметил)-3-метил-2-нитрогуанидин (IUPAC). Структурная формула:



Эмпирическая формула: $C_6H_8ClN_5O_2S$. Относительная молекулярная масса: 249,7. Технический продукт (чистота не менее 95,0%) представляет собой твердое вещество без цвета и запаха. Действующее вещество хорошо растворимо в воде и органических растворителях. Коэффициент распределения в системе н-октанол/вода при 25°C составляет $\log P_{OW} = 0,7$. Вещество стабильно в кислой и нейтральной среде.

Токсикологическая оценка, проведенная в соответствии с ДСанПиН 8.8.1.002-98 [6], показала, что клотианидин можно отнести к малотоксичным веществам (4 класс опасности) по критериям острой пероральной и дермальной токсичности для крыс, раздражающему действию на кожу кроликов и сенсибилизирующему действию на организм морских свинок.

По острой ингаляционной токсичности для крыс, раздражающему действию на слизистые оболочки глаз кроликов действующее вещество умеренно опасно и относится к 3 классу опасности.

У животных картина острого отравления характеризовалась снижением двигательной активности, тремором, а также снижением массы тела, что свидетельствует об общетоксическом и нейротоксическом действии на организм.

В хронических экспериментах, проведенных на крысах и собаках, NOAEL для крыс составил — 500 ppm (27,4 мг/кг для самцов) и 150 ppm (9,7 мг/кг для самок), NOEL для собак 325 ppm (для самцов — 7,8 мг/кг, для самок — 8,5 мг/кг).

При многократном поступлении в организм теплокровных животных вещество оказывает политропное действие, вызывая преимущественно повреждение печени, почек и иммунной системы.

При исследовании токсикокинетики и метаболизма у животных установлено, что при пероральном введении в дозах 2,5-25 мг/кг действующее вещество быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, период полувыведения из крови (T_{50}) составляет 7,1-13,3 часа. Через 72 ч с мочой выводилось 89,1-94,6 %, с фекалиями — 3,3-8,6 % радиоактивности от введенной дозы вещества. Вещество не накапливается в органах и тканях крыс. Основной путь метаболизма — окис-

лительное деметилирование и расщепление нитрокарбоновой связи.

Клотианидин и его метаболиты не обладают мутагенной активностью. По канцерогенному эффекту, репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности клотианидин относится к веществам третьего класса опасности.

Исходя из лимитирующего NOEL в хроническом эксперименте на собаках 7,8 мг/кг, обоснована величина ДСД клотианидина для человека — 0,08 мг/кг массы тела (коэффициент запаса 100).

Для клотианидина обоснованы ориентировочно безопасные уровни воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе в соответствии с общепринятыми методиками [7-10]. Для расчета величины ОБУВ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест использованы параметры его острой токсичности при пероральном, ингаляционном и дермальном путях поступления в организм, расчетный *Limch*, расчетная пороговая доза, а также физико-химические свойства клотианидина.

Обоснованы ОБУВ клотианидина в воздухе рабочей зоны — 1,5 мг/м³ (предел количественного определения методом ВЭЖХ — 0,1 мг/м³); в атмосферном воздухе — 0,02 мг/м³ (предел количественного определения методом ВЭЖХ — 0,01 мг/м³).

При разработке предельно допустимой концентрации (ПДК) клотианидина в воде водоемов изучалось влияние клотианидина 99,2% (техн.) на органолептические свойства воды и общий санитарный режим водоемов в соответствии с принципами, изложенными в [11,12]. Исследование влияния соединения на органолептические свойства воды (запах при 20 и 60°C, цветность, мутность, способность водных растворов к пенообразованию) проводили в диапазоне концентраций 270–8,44 мг/дм³ (по действующему веществу).

На основании пороговых уровней, установленных по лимитирующим критериям вредности, проведено обоснование ПДК клотианидина в воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения. Принимая во внимание лимитирующие концентрации по основным признакам вредности: органолептическому, общесанитар-

ному и санитарно-токсикологическому, рекомендована ПДК клотианидина в воде на уровне 0,004 мг/дм³ (лимитирующий признак вредности — общесанитарный). Предел количественного определения клотианидина в воде методом ВЭЖХ составляет 0,002 мг/дм³.

В ходе исследований по гигиенической регламентации содержания инсектицида в почве установлены величины показателей безопасного содержания клотианидина: транслокационный 0,03 мг/кг; водно-миграционный 0,06 мг/кг; фитотоксический 0,03 мг/кг; воздушно-миграционный 0,06 мг/кг.

Из этого следует, что лимитирующими показателями безопасного, с позиций гигиены, содержания клотианидина в почве являются транслокационный и фитотоксический. С учетом их величины ПДК клотианидина в почве составляет 0,03 мг/кг (предел количественного определения методом ВЭЖХ 0,02 мг/кг).

Обоснование величин максимально допустимых уровней (МДУ) клотианидина в картофеле, томатах и томатном соке проведено на основании изучения динамики содержания остаточных количеств (ОК) клотианидина в этой сельскохозяйственной продукции после обработки препаратом.

Препарат применяли на картофеле с нормой расхода 125 г/га (1,25 г/0,01 га), однократно с помощью штангового и ранцевого опрыскивателей. Обработки проводились в различных агроклиматических зонах Украины. Пробы исследуемых объектов были отобраны и доставлены в лабораторию в соответствии с [13].

Изучение динамики остаточных количеств клотианидина в картофеле и почве проведено методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием в соответствии с МУ №390-2003 [14] и №389-2003 [15]. Пределы количественного определения вещества указанными методами составляют в картофеле — 0,025 мг/кг; ботве картофеля — 0,1 мг/кг; почве — 0,02 мг/кг.

Как свидетельствуют полученные результаты (рисунок), в Киевской области остатки клотианидина в клубнях картофеля в день обработки, а также в последующие дни не обнаружены, в ботве картофеля в день обработки составляли 1,4 мг/кг,

на 7 сутки — 0,10 мг/кг, в последующие сутки — не обнаружены. В почве ОК клотианидина не обнаружены во все исследуемые сроки.

В Запорожской и Кировоградской областях ОК клотианидина в клубнях картофеля на 7, 29 сутки и в период сбора урожая (58-61 сутки) не обнаруживались.

Обоснована величина МДУ клотианидина в картофеле — 0,05 мг/кг (предел количественного определения методом ВЭЖХ — 0,025 мг/кг) и срок ожидания до сбора урожая — 20 суток.

На томатах препарат применялся с нормой расхода 0,95 г/0,01 га, однократно с помощью ранцевого опрыскивателя.

Изучение содержания клотианидина в томатах, томатном соке и почве проводилось методом ВЭЖХ/УФ в соответствии с МУ №389-2003 [14], №390-2003 [15], №545-2005 [16]. Пределы количественного определения в почве — 0,02 мг/кг, в ботве томатов — 0,1 мг/кг, томатах — 0,05 мг/кг, томатном соке — 0,05 мг/кг.

Как свидетельствуют полученные результаты, остаточные количества клотианидина в ботве томатов в день обработки обнаруживались в количестве 1,7 мг/кг (рисунок), в томатах не обнаруживались во все сроки исследования, а именно на 10, 20 и 34 сутки. В томатном соке клотианидин не обнаруживался. В почве в день обработки остаточные количества составляли 0,04 мг/кг, на 34 сутки — не обнаруживались.

Рекомендованы величины МДУ клотианидина в томатах — 0,1 мг/кг (предел количественного определения методом ВЭЖХ — 0,05 мг/кг); томатном соке — не допускается (предел количественного определения методом ВЭЖХ — 0,05 мг/кг); срок ожидания до сбора урожая — 14 суток.

В соответствии с [7] проведены расчеты возможного суточного поступления клотианидина в организм человека. При величине ДСД клотианидина, равной 0,08 мг/кг/сутки, возможное комплексное поступление клотианидина в организм человека с сельскохозяйственной продукцией, водой и атмосферным воздухом может составить около 10% его допустимого суточного поступления.

При применении инсектицида

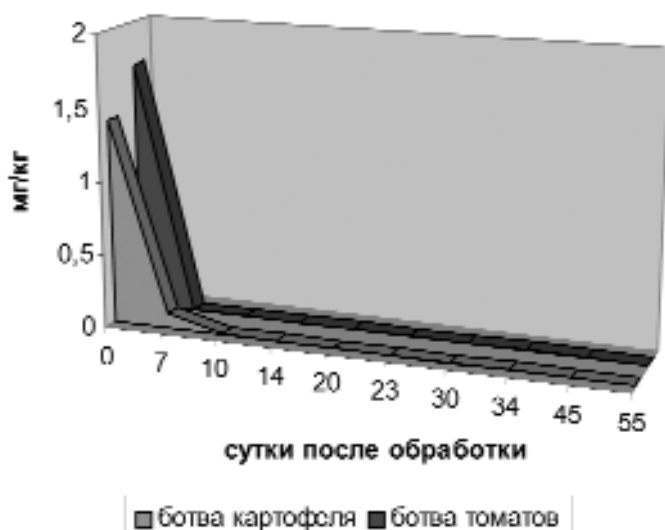


Рисунок. Содержание остаточных количеств клотианидина в ботве картофеля и томатов.

на картофеле с использованием штангового опрыскивателя с нормой расхода препарата 125 г/га (применение в агропромышленном секторе) и ранцевого опрыскивателя с нормой расхода препарата 1,25 г/0,01 га (применение в условиях личных подсобных хозяйств) клотианидин не обнаружен в воздухе рабочей зоны, за пределами обрабатываемого участка, а также над участком после обработки. Следовательно, производственная среда при использовании инсектицида в доста-

точной степени безопасна для работающих на этапах защиты и возделывания культуры.

При рекомендуемой норме расхода препарата на картофеле 125 г/га (применение в агропромышленном секторе) и 1,25 г/0,01 га (применение в условиях личных подсобных хозяйств) рассчитанные величины риска комплексного воздействия клотианидина на работающих в течение рабочей смены не превышали допустимый уровень, равный 1 [17].

После применения инсектицида на

полевых культурах (картофель, томаты) срок выхода для проведения ручных работ составляет 3 суток (применение в агропромышленном секторе и в условиях личных хозяйств). Для проведения механизированных работ срок выхода устанавливать не требуется.

При применении препарата в соответствии с разработанными гигиеническими нормативами и регламентами опасность неблагоприятного воздействия на человека и окружающую среду минимальна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts T., Huston D. Metabolic Pathway of agrochemicals. P. II. Insecticides and Fungicides. — Cornwall, UK. — 1999. — P.107-120.
2. S. D. Buckingham, B. Lapied, H. Le Corronc, F. Grolleau and D. B. Sattelle. Imidacloprid actions on insect neuronal acetylcholine receptors. // J. Experimental Biology. — 1997. — V.200. — P.2685-2692.
3. Motohiro Tomizawa, John E. Casida. Minor structural changes in nicotinoid insecticides confer differential subtype selectivity for mammalian nicotinic acetylcholine receptors. // British J. Pharmacology. — 1999. — V.127. — P.115-122.
4. Tonder J.E. Agonist at the nicotinic acetylcholine receptors: structure-activity relationships and molecular modeling // Curr. Med. Chem. — 2001. — №8. — P.651-670.
5. Rauch N., Nauen R. Identification of biochemical markers linked to neonicotinoid cross resistance in *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) // Arch. Insect. Biochem. Physiol. — 2003. — Vol. 54, №4. — P.165-176.
6. Перелік санітарно гігієнічних норм "Допустимі рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті" ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001. Постанова Гол. держ. сан. лікаря України №137 від 20.09.2001. — Киев, 2001. 244 с.
7. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — Киев, 1988. — 209 с.
8. Методические указания по установлению ориентировочно безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. — Москва, 1985. — 34 с.
9. Методические рекомендации по обоснованию ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) пестицидов в воздухе рабочей зоны при их применении в сельском хозяйстве. — Киев, 1981. — 14 с.
10. Методические рекомендации по установлению расчетных нормативов пестицидов в воде хозяйственно питьевого назначения, воздухе ра-
- бочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест с использованием ЭВМ. — Киев, 1987. — 12 с.
11. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов № 1296-75 от 15.04.75. — Москва, 1976. — 78 с.
12. Guidelines for drinking-water quality, Second Edition, Vol. 1, Recommendations. — WHO, Geneva, 1993.
13. Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов" № 2051-79 от 21.08.79. — Москва, 1980. — 30 с.
14. Методичні вказівки з визначення клотианідину в картоплі методом вискоєфективної рідинної хроматографії. МВ №390-2003.
15. Методичні вказівки з визначення клотианідину в ґрунті методом вискоєфективної рідинної хроматографії. МВ №389-2003.
16. Методичні вказівки з визначення

клотіанідину в помідорах та помідорному соку методом високоефективної рідинної хроматографії. МВ №545-2005.

17. Uniform Principles for Safeguarding the Health of Applicators of Plant Protection Products (Uniform Principles for Operator Protection);

("German Model"). — Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft. — Berlin-Dahlem, 1992. — No. 277.

*Г.В. Зварич, Л.В. Єрмолова, П.Г. Жмілько, І.В. Лепешкін,
А.П. Гринько, В.С. Михайлов*

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І ГІГІЄНИЧНЕ НОРМУВАННЯ КЛОТІАНІДИНУ В СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІЙ ПРОДУКЦІЇ ТА ОБ'ЄКТАХ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Проведена токсикологічна оцінка клотіанідину у відповідності до ДСанПіН 8.8.1.002-98, встановлена величина ДДД для людини — 0,08 мг/кг.

Обґрунтовані та встановлені гігієнічні нормативи в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді, ґрунті, картоплі, помідорах та помідорному соку. Розроблені методики визначення залишкових кількостей клотіанідину в об'єктах навколишнього середовища та сільськогосподарській продукції, вивчена динаміка залишкових кількостей інсектициду після застосування на картоплі та помідорах.

Встановлено, що можливе комплексне надходження клотіанідину в організм людини з сільськогосподарською продукцією, водою та атмосферним повітрям може скласти біля 10 % його допустимого добового надходження. При застосуванні препарату у відповідності до розроблених нормативів небезпечний вплив на людину та навколишнє середовище мінімальний.

*G.V. Zvarych, L.V. Yermolova, P.G. Zhmin'ko, I.V. Lepeshkin,
A.P. Grynko, V.S. Mykhaylov*

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT AND HYGIENIC STANDARDIZATION OF CLOTHIANIDIN IN AGRICULTURAL PRODUCTION AND OBJECTS OF ENVIRONMENT

Toxicological estimation of clothianidin is done. ADI for human is established — 0,08 mg/kg.

Hygienic standards in working zone air, atmospheric air, water, soil, potatoes, tomatoes and tomato juice are substantiated and set. Methods of detection clothianidin's residue in the objects of environment and agricultural product are developed, dynamics of insecticide residues after application on potato and tomatoes are investigated.

It is set, that possible complex clothianidin intake in the human body with agricultural production, water and atmospheric air can be near 10% of his possible day's intake. Thus, harmful effect on human and environment is minimum at application of formulation in accordance with the developed standards.