

## REFERENCES

1. [Agricultural production in the areas contaminated due to Chernobyl catastrophe in the remote period]. Edited by B. S. Prister. K.: Atika. 2007;196. Ukrainian.
2. [20 years of the Chernobyl catastrophe. Future outlook]. Natsionalna dopovid Ukrainy. Atika. 2006;223. Ukrainian.
3. [Acceptable levels of  $^{137}\text{Cs}$  and  $^{90}\text{Sr}$  radionuclides in foodstuffs and potable water. Hygienic regulations HR 6.6.1.1-130-2006. Active from 2006–05–03]. Natsionalnyi standart Ukrainy. 2006;22. Ukrainian.
4. Dutov OI, Zamula KhP. [Radiation and ecological aspects of agricultural raw materials production in the areas contaminated due to the Chernobyl catastrophe]. Ahroekolohichniy Zhurnal. 2012;1:35-41. Ukrainian.
5. Likhtariov IA, Kovhan LM, Vasilenko VV. [General dosimetric passportization and results of radiation monitoring of a person in the centres of population of Ukraine, which were exposed to radioactive contamination after the Chernobyl catastrophe]. Uzahalneni dani za 2011. Zbirka 14. 2012;99. Ukrainian.
6. Likhtariov IA. [Retrospective-prognosticative doses of irradiation of the population and general dosimetric passportization in 1997 of the centres of population of Ukraine, which were exposed to radioactive contamination after the Chernobyl catastrophe]. Uzahalneni dani za 1986-1997. Zbirka 7. Ministry of Emergency Situations of Ukraine; 1998. Ukrainian.
7. [Press-release devoted to the 27th anniversary of the Chernobyl catastrophe for the parliamentary hearings "On the status, activities and prospects of overcoming the Chernobyl catastrophe"] Ministry of Health of Ukraine. 2013;7. Ukrainian.
8. [On additional measures to eliminate the consequences of the Chernobyl catastrophe. Decree of the President of Ukraine № 348/93 from August 21]. 1993. Ukrainian.
9. [Results of the activity of health care department: 2013]. 2014;172. Ukrainian.
10. Khomenko IM. [Studying the state of the provision of radioactively non-polluted foodstuffs for population in the areas of accidental releases of the Chernobyl nuclear power station]. Medychni perspektyvy. 2012;1:134-9. Ukrainian.



УДК 632.954:631.453:351.777.5/6

**Б.І. Шпак,  
А.М. Антоненко,  
М.М. Коршун**

## ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВИХ ІНСЕКТИЦИДІВ КЛАСУ АВЕРМЕКТИНІВ – АБАМЕКТИНУ ТА ЕМАМЕКТИНУ

*Інститут гігієни та екології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна  
Hygiene and ecology institute  
O.O. Bogomolets National Medical University  
Pobedy av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine  
e-mail: antonenko1985@ukr.net*

**Ключові слова:** інсектициди, абамектин, емаектин, токсичність, небезпечність, допустима добова доза  
**Key words:** insecticides, abamectin, emamectin, toxicity, danger, acceptable daily intake

**Реферат.** Особенности токсикодинамики и оценка опасности новых инсектицидов класса авермектинов – абамектина и эмаектина. Шпак Б.И., Антоненко А.Н., Коршун М.М. На основании экспертно-аналитического исследования данных литературы и интернет-сайтов о результатах токсикологических экспериментов различной продолжительности проведена гигиеническая оценка представителей нового класса инсектицидов – макроциклических лактонов: абамектина и эмаектина. Установлено, что абамектин по параметрам острой пероральной и ингаляционной токсичности относится к чрезвычайно опасным пестицидам (1 класс), по острой перкутанной токсичности – к умеренно опасным (3), по раздражающему и аллергенному действию – к мало опасным (4). Эмаектин по ЛД<sub>50</sub> при однократном введении в желудок и нанесении на кожу

относится к 3 классу, по острой ингаляционной токсичности и раздражению слизистых оболочек – ко 2 классу (опасные), по раздражению кожи – к 3–4 классу, не имеет аллергенного потенциала – 4 класс опасности. Мыши CF-1 являются наиболее чувствительными животными к воздействию авермектинов в связи с полиморфизмом гена *mdr 1a*, кодирующего р-гликопротеин. Основным органом-мишенью действия авермектинив признана центральная нервная система. Обоснована ДСД для человека абамектина на уровне 0,0002 мг/кг (наименьший NOAEL установлен по общетоксическому действию на родительские поколения и потомков в опыте по изучению репродуктивной токсичности на крысах – 0,12 мг кг, коэффициент запаса 600) и эмаектин на уровне 0,001 мг/кг (наименьший NOEL установлен в 16-дневном эксперименте на CF-1 мышях – 0,1 мг/кг, коэффициент запаса 100).

**Abstract. Peculiarities of toxicodynamics and evaluation of hazard of the new avermectin class insecticides – abamectin and emamectin. Shpak B.I., Antonenko A.M., Korshun M.M.** Based on the expert-analytical study of literature and websites on the results of toxicological experiments of varying duration, a hygienic evaluation of the new class of insecticides – macrocyclic lactones: abamectin and emamectin was done. It was found that by the parameters of acute oral and inhalation toxicity abamectin is referred to a highly dangerous pesticides (class 1), by acute percutaneous toxicity – to moderately dangerous (3), by irritating and allergenic action – to low dangerous (4). According to LD<sub>50</sub> emamectin in single administration into the stomach and on the skin belongs to class 3, by acute inhalation toxicity and irritation of the mucous membranes – to class 2 (dangerous), by skin irritation – to 3-4 class, having allergenic potential – 4 class of danger. CF-1 mice are animals most sensitive to the effects of avermectins due to polymorphism of their *mdr 1a* gene, coding P-glycoprotein. The main target organ to avermectin action was recognized to be the central nervous system. ADI of abamectin for humans was established at the level of 0,0002 mg/kg (the lowest NOAEL by systemic toxicity for parent and offspring generation was set in the experiment studying reproductive toxicity on rats – 0,12 mg/kg, a safety factor – 600) and emamectin – 0,001 mg/kg (the lowest NOEL was established in 16-day experiment on CF-1 mice – 0,1 mg/kg and a safety factor – 100).

На сьогодні у світі близько 842 мільйонів осіб страждає від хронічного недоїдання. Це означає, що кожна восьма людина не споживає достатню кількість харчових продуктів, щоб бути здоровою та вести активний спосіб життя [15]. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є підвищення врожайності сільськогосподарських культур для забезпечення всього населення планети продуктами харчування рослинного походження та забезпечення тваринництва кормами для отримання необхідної кількості продуктів тваринного походження.

З цією метою в останні роки широко застосовують різноманітні засоби захисту рослин. Не слід забувати, однак, що хімічні засоби, які на сьогодні використовують найбільше, можуть бути небезпечними для людини та навколишнього середовища. Саме тому виробники пестицидів активно розробляють альтернативні варіанти засобів захисту рослин [4, 5, 7].

Авермектини – порівняно новий клас макроциклічних лактонів, які є продуктами біологічного синтезу. У природних та виробничих умовах вони синтезуються ґрунтовим мікроорганізмом *Streptomyces avermitilis*. Механізм дії речовин цього класу (абамектину та емаектину) на комах полягає у блокуванні передачі нервового імпульсу, що призводить до необоротного паралічу та смерті лускокрилих комах [3, 11]. Оскільки зазначені речовини, потрапляючи в організм людини, можуть також впливати на функціонування центральної нервової системи,

їх токсиколого-гігієнічна оцінка та регламентація є вельми актуальною.

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нових інсектицидів із класу авермектинів абамектину і емаектину та наукове обґрунтування їх допустимої добової дози.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі на підставі експертно-аналітичного дослідження даних літературних джерел та інтернет-сайтів щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості наведено гігієнічну оцінку представників нового класу інсектицидів – макроциклічних лактонів: абамектину та емаектину.

Абамектин представляє собою суміш, що містить 80% авермектину В<sub>1а</sub> та 20% авермектину В<sub>1б</sub>. Емаектин, у свою чергу, містить 90% емаектину В<sub>1а</sub> та 10% емаектину В<sub>1б</sub> (табл. 1).

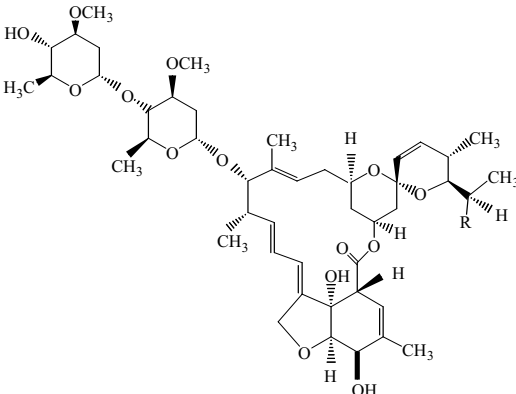
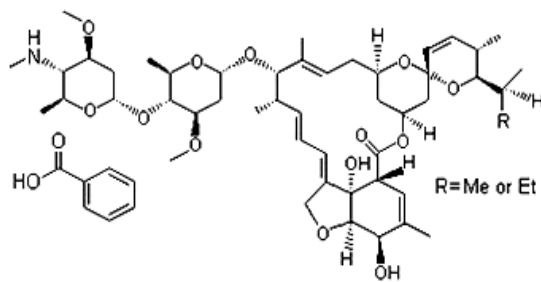
Оцінку токсичності абамектину та емаектину для теплокровних лабораторних тварин та їх небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98). Особливість її полягає в тому, що на відміну від класифікації ВООЗ, яка враховує лише гостру токсичність речовини при пероральному та перкутанному надходженні в організм, вона передбачає також оцінку гострої інгаляційної токсичності, подразнюючої та

сенсibiliзуючої дії, кумулятивних властивостей та віддалених наслідків дії пестициду. Допустиму добову дозу (ДДД) абабектину та емабектину для людини обгрунтовували відповідно до

методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [6].

Таблиця 1

**Фізико-хімічні властивості абабектину та емабектину [1, 8–10]**

Показник	Значення для кожної зі сполук	
	абабектин	емабектин
CAS №	авербектин V <sub>1a</sub> : 65195-55-3 авербектин V <sub>1b</sub> : 65195-56-4	119791-41-2
Емпірична формула	авербектин V <sub>1a</sub> : C <sub>48</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub> , авербектин V <sub>1b</sub> : C <sub>47</sub> H <sub>70</sub> O <sub>14</sub>	емабектин V <sub>1a</sub> : C <sub>49</sub> H <sub>75</sub> NO <sub>13</sub> емабектин V <sub>1b</sub> : C <sub>48</sub> H <sub>73</sub> NO <sub>13</sub>
Відносна молекулярна маса	авербектин V <sub>1a</sub> : 873,11 авербектин V <sub>1b</sub> : 859,08	емабектин V <sub>1a</sub> : 886,1 емабектин V <sub>1b</sub> : 872,1
Структурна формула:	 <p>V<sub>1a</sub>: R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> V<sub>1b</sub>: R = -CH<sub>3</sub></p>	 <p>V<sub>1a</sub>: R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> V<sub>1b</sub>: R = -CH<sub>3</sub></p>
Агрегатний стан, запах	твердий порошок білого або жовтого кольору, без запаху	кристалічний порошок, білого чи брудно-білого кольору з органічним запахом
Тиск пари, мПа	< 3,7×10 <sup>-3</sup> (25 °C)	4×10 <sup>-3</sup> (21 °C)
Розчинність у воді, мг/дм <sup>3</sup>	1,21 (20 °C)	31,0 (дистильована вода, рН 6,5, 25 °C)
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм <sup>3</sup>	При 20 °C: октанол – 83 ацетон – 72 дихлорметан – 470 етилацетат – 160 метанол – 13 толуол – 23 гексан – 0,11	При 25 °C: октанол – 48 ацетон – 140 дихлорметан – > 500 етилацетат – 81 метанол – 270 толуол – 26 гексан – 0,077
Коефіцієнт розподілу n-октанол/вода (log K <sub>o/w</sub> )	4,4±0,3 (рН 7,2)	3,0 (рН 5) 5,0 (рН 7) 5,9 (рН 9)
Температура плавлення, °C	161,8–169,4	141–147

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз даних літератури та інтернет-сайтів [1, 8–10, 12] дозволив узагальнити дані первинної токсикологічної оцінки авербектинів (табл. 2) та

встановити, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності абабектин за параметрами гострої пероральної та інгаляційної токсичності відноситься до 1 класу

(надзвичайно небезпечні), за гострою перкутанною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки та алергенністю – до 4 класу (мало небезпечні). Емаектин за середньою смертельною дозою при одноразовому введенні у шлунок

та нанесенні на шкіру відноситься до 3 класу, за гострою інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – до 2 класу (небезпечні), шкіру за даними різних джерел або не подразнює, або подразнює слабо (3–4 клас) та не має алергенного потенціалу – 4 клас небезпечності.

Таблиця 2

**Первинна токсикологічна оцінка авермектинів [1, 8–10, 12]**

Дослід, вид тварин, токсикометричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин		
	абамектин	емаектин	
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	8,7	>73 та < 92 >83 та <105 (емаектин бензоат) 53–237 (емаектин бензоат) 58 (емаектин бензоат гідрат) 67–88 (емаектин гідрохлорид)	[9] [12]
Гостра перкутанна токсичність, щури, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	>330 >2000 (кролі)	>439 та <877 500–1000 (самці) 1893 (самки)	[9] [12]
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup>	> 34 и < 51	582 >1049 (самці), 663 (самки)	[9] [12]
Подразнююча дія на слизові, кролі	Не виявлена	Помірна	
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Не виявлена	Не виявлена [9] – слабка [12]	
Алергенна дія, мурчаки	Не виявлена*	Не виявлена*#	

Примітка: \* – в максимізаційному тесті Магнуссона та Клігмана; # – в тесті локального лімфатичного вузла.

Встановлено, що при одноразовому пероральному введенні абамектину та емаектину міжвидова та статева чутливість відсутні. У той же час виявлено, що миші CF-1 більш чутливі до впливу обох речовин, ніж миші CD-1. Зокрема, ЛД<sub>50</sub> абамектину для CD-1 мишей становить 107–120 мг/кг, для CF-1 мишей – 22–31 мг/кг [14]. Зазначене пов'язано з неоднорідністю популяції мишей CF-1 та наявністю серед них субпопуляції з неповноцінною експресією гена *mdr 1a* р-глікопротеїну (гетерозиготи «+/-», гомозиготи «-/-») [9, 10, 14].

Так, встановлено, що при одноразовому введенні абамектину в дозі 0,8 мг/кг у 17% CF-1 мишей речовина викликала розвиток клінічних симптомів ураження нервової системи, тоді як у 83% CF-1 та всіх CD-1 мишей ознак нейротоксичності не спостерігали. Тобто близько 17% популяції CF-1 мишей більш чутливі до дії абамектину. Доведено, що ця чутливість зумовлена відсутністю р-глікопротеїну в тканинах

(зокрема в головному мозку та кишківнику). У спеціальному експерименті показано, що розподілення та виведення емаектину та абамектину у CF-1 мишей «-/-» відбувається повільніше, концентрація в мозку в 150 разів вище, ніж у мишей «+/-», у зв'язку з чим миші «-/-» менш резистентні до дії авермектинів [9, 10, 12, 14].

Відомо, що р-глікопротеїн є важливим компонентом плацентарного та гематоенцефалічного бар'єрів. Встановлено, що у новонароджених щурят вміст р-глікопротеїну в головному мозку та мозочку нижчий, ніж у дорослих тварин. Р-глікопротеїн вперше виявляється в тканинах мозку на 7 добу постнатального розвитку та досягає рівня, притаманного дорослим щурам, на 20 добу після народження. Саме тому новонароджені щури мають підвищену чутливість до абамектину [10, 14]. Зокрема, ЛД<sub>50</sub> абамектину для дорослих SD щурів становить 11 мг/кг, для SD щурів у неонатальному віці – 1,5 мг/кг [16].

Відомо, що механізм дії всіх авермектинів пов'язаний з високою спорідненістю з глутаматними воротами хлорид-іонних каналів нервових та м'язових клітин хребетних, що веде до паралічу і смерті. У комах цей ефект реалізується через специфічний високоафінний ( $10^{-10}$  М) зв'язок з чутливими ділянками. Дослідження на хребетних показали зв'язок між авермектин-зв'язуючими ділянками та гамма-аміномаслянокислотними (ГАМК)-бензодіазепінорецепторними комплексами, функціонально пов'язаними з потенціал-залежними хлоридними каналами. Авермектини діють як ГАМК-агоністи, тобто підвищують проникність мембрани для хлорид-іонів, збільшуючи їх надходження всередину нейронів, що підвищує гальмівний постсинаптичний потенціал і знижує збудливість нейронів. Цей механізм дії схожий на дію бензодіазепінових заспокійливих препаратів. На цій основі вважають, що клінічні симптоми нейротоксичності авермектинів є результатом надмірної фармакологічної активності [3, 9].

В усіх коротко- та довгострокових експериментах на мишах, щурах та собаках у тварин, які отримували максимальні дози абабектину та емабектину, спостерігали клінічні симптоми токсичного впливу на центральну нервову систему: слинотечу, мідріаз, блювання, відсутність знічного рефлексу, тремор, судоми, атаксію, брадикардію, конвульсії. Відповідно, основним органом-мішенню впливу авермектинів визнано центральну нервову систему [9, 10, 12, 13].

За даними додаткових експериментів, результати яких наведені в [10, 14], видно, що середня смертельна доза та мінімальна токсична доза абабектину для макаки резус та людини значно вища, ніж для інших лабораторних тварин. Зокрема, ЛД<sub>50</sub> абабектину для SD щурів становить 11 мг/кг, для макаки резус – більше 24 мг/кг.

Все вищесказане дозволяє віднести авермектини швидше до нейроактивних, ніж до нейротоксичних речовин. Іншим підтвердженням цієї гіпотези є й те, що при випадкових або суїцидальних отруєннях авермектинами, навіть дуже серйозних, у більшості випадків видужання проходило без особливих ускладнень або пізніх залишкових явищ [12].

Однак існує певна відмінність у характері впливу на нервову систему абабектину та емабектину. Якщо в першому випадку в жодному з експериментів на щурах, в яких спостерігали клінічні прояви нейротоксичної дії речовини, не було виявлено гістологічних змін у тканинах як центральної, так і периферичної нервової сис-

теми, навіть у дуже чутливих р-глікопротеїн-дефіцитних CF-1 мишей [10, 13], то в ряді експериментів з емабектином вони були виявлені [9, 12]. Зокрема, в субхронічних та хронічних експериментах у щурів та собак було виявлено цитоплазматичну вакуолізацію головного мозку, дегенерацію білої речовини спинного мозку та в окремих тварин – дегенерацію мієлінового шару сідничного нерва [9, 12].

Враховуючи зазначене вище та керуючись OECD 418, спеціальні експерименти з вивчення постнатальної нейротоксичності абабектину не проводили. У той же час у 2007 році з'явилась інформація щодо представлених у таблиці 3 значень NOAEL абабектину в гострому та субхронічному досліді з вивчення нейротоксичності на щурах [10].

Нейротоксичність же емабектину була вивчена в додаткових дослідіах: гостра пероральна нейротоксичність на щурах, перкутанна – на кролях; підгостра пероральна токсичність на мишах; субхронічна – на щурах та собаках; постнатальна – на щурах. Клінічні симптоми нейротоксичності та гістологічні відхилення в органах нервової системи, виявлені в цих експериментах, були аналогічними описаним вище [9, 12].

Також при аналізі даних літератури [9, 10, 12, 14] було встановлено, що в субхронічних та хронічних експериментах найбільш чутливим видом тварин до дії обох речовин є собаки (табл. 3).

У достатньому наборі тестів як *in vitro* (тест Еймса, тест на точкові мутації в культурі клітин V-79 китайського хом'ячка, тест на позаплановий синтез ДНК у культурі клітин гепатоцитів щурів, цитогенетичний тест на хромосомні аберації в культурі клітин китайського хом'ячка), так і *in vivo* (мікронуклеарний тест на кістковому мозку мишей) встановлено, що обидві досліджувані речовини не мають генотоксичного потенціалу. Отже, згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів, за цим критерієм вони можуть бути віднесені до 4 класу небезпечності [9, 10, 12].

Обидві речовини не проявили канцерогенної активності в дослідіах на щурах та мишах і можуть бути за цим критерієм також віднесені до 4 класу небезпечності [9, 10, 12].

Абабектин та емабектин не мають вибіркової репродуктивної токсичності, а емабектин – ще й ембріотоксичності (3 клас небезпечності згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів) [9, 10, 12]. Оскільки в дослідіах з вивчення ембріотоксичності та тератогенності абабектину на щурах виявлено, що в дозах, нетоксичних для самок, у

поодиноких нащадків проявлялись окремі вади розвитку (розщеплення твердого піднебіння, екзенцефалія, гастрошизис) [10], то його було віднесено за вказаним критерієм до 2 класу небезпечності.

На основі аналізу підпорогових (максимально недіючих) та порогових (мінімально діючих)

рівнів, що були встановлені в різних токсикологічних експериментах (табл. 3), нами проведено наукове обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) абабектину та емабектину – найбільш інтегрованого токсикологічного показника, покладеного в основу комплексного гігієнічного нормування пестицидів.

Таблиця 3

**Величини недіючих доз абабектину та емабектину в субхронічних та хронічних дослідках [9, 10, 12, 14]**

Вид експерименту	Вид тварин (тривалість експозиції)	NO(A)EL, мг/кг	
		абабектин	емабектин
Субхронічний	Собаки	0,25 (18 тижнів)	0,25 (14 тижнів)
	Щури SD (13 тижнів)	0,4	0,5
	Миші CD (13 тижнів)	4,0	0,5
Хронічний	Собаки (1 рік)	0,25	0,25
	Щури SD (2 роки)	1,5	0,25
	Миші CD (1,5 роки)	4,0	2,5
Канцерогенність	Щури SD (2 роки)	2,0*	2,5*
	Миші CD (1,5 роки)	8,0*	5,1*
Ембріотоксичність і тератогенність	Щури SD	1,6* (самки) 0,8 (плоди)	2,0 (самки) 2,0 [9]; 4,0 [15] (плоди)
	Кролі	1,0 (самки) 1,0 (плоди)	3,0 (самки) 6,0 (плоди)
	Миші CF-1	0,05 (самки) 0,2 (плоди)	–
	Щури	0,4* (за репродуктивною токсичністю) 0,12 (за токсичністю для батьків і нащадків)	0,6 (за репродуктивною токсичністю та токсичністю для батьків та нащадків)
Репродуктивна токсичність	Щури	0,4* (за репродуктивною токсичністю) 0,12 (за токсичністю для батьків і нащадків)	0,6 (за репродуктивною токсичністю та токсичністю для батьків та нащадків)
Нейротоксичність	Щури (одноразово)	0,5	5,0
	Собаки, щури (багаторазово)	1,6 (щури, 13 тижнів)	0,5 (собаки, 5 тижнів)
	Щури (ембріотоксичність)	–	0,6 (самки) 0,6 (плоди)

Примітки: 1. NOEL – no observed effect level, рівень відсутності пошкоджуючих ефектів, 2. мг/кг – доза речовини в мг на 1 кг маси тіла тварини, 3. \* – максимальна доза, що вивчалась.

На думку закордонних фахівців, миші CF-1, поліморфні за наявністю р-глікопротеїну у тканинах, не є адекватною моделлю для екстраполяції отриманих в експерименті результатів на організм людини [9, 10, 12, 14]. У той же час в Україні при гігієнічному нормуванні пестицидів спираються на результати, отримані на найбільш чутливих видах тварин [6]. Тому при обґрун-

туванні ДДД досліджуваних авермектинів ми враховували обидва підходи.

Найменший NOAEL абабектину при тривалому надходженні в організм встановлено за загальнотоксичною дією для батьківських поколінь та нащадків у досліді з вивчення репродуктивної токсичності на щурах – 0,12 мг/кг (табл. 3). Враховуючи відсутність даних з вивчення

репродуктивної токсичності абабектину на CF-1 мишах, як найбільш чутливих до його дії, беручи до уваги більшу чутливість вагітних самок та плодів мишей CF-1 порівняно з вагітними самками та плодами щурів (табл. 3) при екстраполяції результатів, отриманих на лабораторних тваринах, на організм людини нами було використано коефіцієнт запасу 600. Цей коефіцієнт враховує можливі міжвидові розбіжності у чутливості (10), індивідуальну резистентність (10) та додатковий фактор надійності (від 1 до 10), у випадку абабектину – 6. Таким чином, ДДД абабектину становить 0,0002 мг/кг.

Як вже зазначалось, миші CF-1 є найбільш чутливими до дії авербектинів тваринами. Саме тому при обґрунтуванні величини ДДД для людини нами було використано найменший NOEL емабектину, встановлений у 16-денному експерименті на CF-1 мишах – 0,1 мг/кг. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими при токсикологічній оцінці емабектину, то при екстраполяції результатів, отриманих на лабораторних тваринах, на організм людини нами використано коефіцієнт запасу 100, який враховує міжвидові (10) та внутрішньовидові (10) розбіжності у чутливості. Таким чином, ДДД емабектину становить 0,001 мг/кг.

Слід зазначити, що ДДД абабектину та емабектину бензоату, які були обґрунтовані та затверджені в Україні, знаходяться в межах аналогічних регламентів, що були прийняті в США, ЄС та Росії. Так, експертами US EPA встановлено ChRfD (Chronic reference dose) емабектину на рівні 0,075 мг/кг [8]; в ЄС – ADI (Acceptable Daily Intake) на рівні 0,0005 мг/кг [8, 9, 12]; у Російській Федерації – ДСД (допустимая суточная доза) 0,003 мг/кг [2]. Для абабектину експертами US EPA встановлено ARfD (Acute reference dose) на рівні 0,005 мг/кг [1]; в ЄС – ADI на рівні 0,0025 мг [10]; у Російській Федерації – ДСД 0,0001 мг/кг [2].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абабектин [Електронний ресурс]: Каталог пестицидов – PPDB. – Режим доступу: <http://www.rupest.ru/ppdb/abamectinl.html>. – Назва з екрану.
2. Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень): ГН 1.2.3111-13. – Режим доступу: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_154632/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_154632/). – Назва з екрану.
3. Жуленко В.Н. Авербектины и ивербектины / В.Н. Жуленко, М.И. Рабинович, Г.А. Таланов // Ветеринарная токсикология. – 2011. – С. 50–92.
4. Капранов С.В. Принципиальная схема влияния факторов среды жизнедеятельности на организм чело-

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності абабектин за параметрами гострої пероральної та інгаляційної токсичності відноситься до 1 класу (надзвичайно небезпечні), за гострою перкутанною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки та алергенністю – до 4 класу (мало небезпечні). Емабектин за середньою смертельною дозою при одноразовому введенні у шлунок та нанесенні на шкіру відноситься до 3 класу, за гострою інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – до 2 класу (небезпечні), шкіру за даними різних джерел або не подразнює, або подразнює слабо (3–4 клас) та не має алергенного потенціалу – 4 клас небезпечності.

2. Показано, що миші CF-1 дещо більш чутливі до впливу емабектину та абабектину, ніж миші CD-1, що пов'язано з неоднорідністю їх популяції та наявністю субпопуляції з неповноцінною експресією гена *mdr 1a* р-глікопротеїну, який виконує «бар'єрні» функції (зокрема є важливим компонентом кишкового, плацентарного та гематоенцефалічного бар'єрів) та забезпечує захист від токсикантів.

3. Основним органом-мішенню впливу авербектинів визнано центральну нервову систему та віднесено їх до нейроактивних речовин.

4. Обґрунтовано ДДД для людини: абабектину на рівні 0,0002 мг/кг (найменший NOAEL встановлено за загальнотоксичною дією на батьківські покоління та нащадків у досліді з вивчення репродуктивної токсичності на щурах – 0,12 мг/кг, коефіцієнт запасу 600) та емабектину – на рівні 0,001 мг/кг (найменший NOEL встановлено в 16-денному експерименті на CF-1 мишах – 0,1 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

- века / С.В. Капранов // Довкілля та здоров'я. – 2011. – № 2. – С. 23–26.

5. Мельник П.П. Інноваційна діяльність в сфері захисту рослин / П.П. Мельник // Агринком. – 2007. – № 9–10. – С. 63–65.

6. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: МЗ СССР, 1988. – 210с.

7. Торопова Е.Ю. Пестициды в интегральной защите растений / Е.Ю. Торопова, В.А. Чулкин, Г.Я. Слепов // Агрехимия. – 2008. – № 11. – С. 29–33.

8. Эмабектин [Електронний ресурс]: Каталог пестицидов – PPDB. – Режим доступу:

<http://www.rupest.ru/ppdb/ememectin.html>. – Назва з екрану.

9. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance emamectin // EFSA J. – 2012. – N 10 (11). – P. 2955. – 2989 p. – Режим доступу: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2955.pdf>. – Назва з екрану.

10. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin // EFSA Scientific Report. – 2008. – Vol. 147. – 106 p. – Режим доступу: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/147r.pdf>. – Назва з екрану.

11. Ecological risk assessment for emamectin benzoate use as a tree injection insecticide to control arthropod pests / Memorandum; United States Environmental Protection Agency. – 2009. – 31 p. – Режим доступу:

[http://www.epa.gov/pesticides/chem\\_search/cleared\\_reviews/csr\\_PC-122806\\_13-Jan-09\\_a.pdf](http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-122806_13-Jan-09_a.pdf). – Назва з екрану.

12. Emamectine benzoate // FAO Report. – 2011. – P. 85–112. – Режим доступу: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf). – Назва з екрану.

13. Fisher M.H. Recent advances in avermectin research / M.H. Fisher // Pure Appl. Chem.–1990.–Vol.62, N7.–P.1231–1240.

14. Jim Stevens. The avermectins: Insecticidal and antiparasitic agents / Jim Stevens, Charles B. Breckenridge // Handbook of pesticide toxicology. – Orlando, Florida: Academic Press, 2001. – Vol. 1. – P. 1157–1169.

15. The State of Food Insecurity in the World. Food and agriculture Organization of the United Nations Rome, 2013. – 52 p. – Режим доступу: <http://www.fao.org/3/a-i3434e.pdf>. – Назва з екрану.

## REFERENCES

1. [Abamectin] [Internet]: Katalog pestitsidov. PPDB. Available from: <http://www.rupest.ru/ppdb/abamectin.html>. Russian.

2. [Hygienic standards of pesticide content in the environment (a list): HS 1.2.3111-13]. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_154632/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_154632/). Russian.

3. Zhulenko VN. [Avermectins and invermectins]. Veterinarnaya toksikologiya. 2011;50–92. Russian.

4. Kapranov SV. [Schematic diagram of the influence of environmental factors on the human vital activity]. Dovykillya ta zdorov'ya. 2011;2:23–26. Russian.

5. Mel'nik PP. [Innovation activities in the field of plant protection]. Agrinkom. 2007;9–10:63–65. Ukrainian.

6. [Methodological guidelines for the hygienic assessment of new pesticides: MG № 4263-87]. 13.03.87. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR. 1988;210. Russian.

7. Toropova EYu. [Pesticides in the integrated plant protection]. Agrokhimiya. 2008;11:29–33. Russian.

8. [Emamectin] [Internet]. Katalog pestitsidov. PPDB. Available from: <http://www.rupest.ru/ppdb/ememectin.html>. Russian.

9. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance emamectin. EFSA

Journal. 2012;10(11):2955. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2955.pdf>.

10. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin. EFSA Scientific Report, 2008;147:106. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/147r.pdf>.

11. Ecological risk assessment for emamectin benzoate use as a tree injection insecticide to control arthropod pests. Memorandum. United States Environmental Protection Agency, 2009;31. Available from: [http://www.epa.gov/pesticides/chem\\_search/cleared\\_reviews/csr\\_PC-122806\\_13-Jan-09\\_a.pdf](http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-122806_13-Jan-09_a.pdf).

12. Emamectine benzoate. FAO Report. 2011;85–112. Available from: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf).

13. Fisher MH. Recent advances in avermectin. Pure and Appl. Chem. 1990;62(7):1231–40.

14. Stevens J, Charles BB. The avermectins: Insecticidal and antiparasitic agents. Handbook of pesticide toxicology. 2001;1:1157–69.

15. The State of Food Insecurity in the World. Food and agriculture Organization of the United Nations Rome, 2013;52. Available from: <http://www.fao.org/3/a-i3434e.pdf>.

