






Т.О. Яструб*, 
О.П. Кравчук, 
А.В. Басанець, 
А.М. Яструб, 
Д.О. Шабалков 

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНСЕКТИЦИДУ МЕТОФЛУТРИНУ ТА ОЦІНКА КАНЦЕРОГЕННОГО РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ, ЗУМОВЛЕНОГО ЙОГО ХРОНІЧНИМ ІНГАЛЯЦІЙНИМ ВПЛИВОМ

ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки
імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України"

вул. Героїв Оборони, 6, Київ, 03127, Україна

SE "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety
of the Ministry of Health of Ukraine"

Heroiv Oborony str., 6, Kyiv, 03127, Ukraine

*e-mail: tatyanaastrub@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 3. С. 193-204

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(3):193-204

Ключові слова: метофлутрин, токсикологічна оцінка, критерії небезпечності, канцерогенний ризик, повітряне середовище

Key words: metofluthrin, toxicological assessment, hazard criteria, carcinogenic risk, air environment

Реферат. Токсикологічна характеристика інсектициду метофлутрину та оцінка канцерогенного ризику для здоров'я людини, зумовленого його хронічним інгаляційним впливом. Яструб Т.О., Кравчук О.П., Басанець А.В., Яструб А.М., Шабалков Д.О. Мета дослідження – токсикологічна характеристика та аналіз критеріїв небезпечності інсектицидного засобу метофлутрину з оцінкою канцерогенного ризику для здоров'я, зумовленого хронічним інгаляційним впливом речовини на рівні максимально можливих концентрацій у повітряному середовищі життєдіяльності людини. Проведено аналіз наукових звітів Агентства з охорони навколишнього середовища США (US EPA) та Європейського агентства хімічних речовин (ECHA) щодо токсикологічних властивостей метофлутрину. Оцінювання ризику розвитку канцерогенних ефектів, зумовлених хронічним інгаляційним впливом метофлутрину, проводили з урахуванням середньої добової дози речовини, що може надходити до організму людини протягом природної тривалості життя (LADD), та фактора канцерогенного потенціалу (фактора нахилу, SF) відповідно до вітчизняних методичних рекомендацій. Класифікацію рівнів канцерогенного ризику проводили з використанням вітчизняних та міжнародних підходів. Установлено, що лімітувальними критеріями небезпечності метофлутрину є середня смертельна концентрація в повітрі ($LK50=1080 \text{ мг/м}^3$) та величина зони хронічної дії ($Zch=7,46$), яка характеризує небезпеку виникнення хронічної інтоксикації внаслідок тривалого інгаляційного впливу. За цими показниками метофлутрин класифікований як небезпечна речовина (2 клас небезпечності). Визначено ключові ефекти токсичної дії метофлутрину – нейротоксичність, гепатотоксичність та нефротоксичність. Установлено пороговий онкогенний потенціал метофлутрину по фенобарбіталовому типу. Розрахований індивідуальний канцерогенний ризик за різних сценаріїв хронічного інгаляційного впливу метофлутрину. Концентрація речовини $3,54 \text{ мг/м}^3$ призводить до високого рівня ризику ($1,5 \times 10^{-3}$), який вважається неприйнятним для виробничих умов та населення. При концентраціях $0,28 \text{ мг/м}^3$ та $1,0 \text{ мг/м}^3$ ризик оцінений як середній та прийнятний для виробничих умов ($1,1 - 4,1 \times 10^{-4}$). Ризик від впливу концентрації $0,14 \text{ мг/м}^3$ класифікований як низький і допустимий для населення ($5,7 \times 10^{-5}$). Таким чином, отримані в дослідженні результати свідчать, що концентрації метофлутрину в повітрі $0,14 - 0,28 - 1,0 \text{ мг/м}^3$ є безпечними для здоров'я людини при дотриманні медико-санітарних нормативів на етапі виробництва та застосування інсектицидних засобів на основі метофлутрину за призначенням.

Abstract. Toxicological characterization of the insecticide metofluthrin and assessment of the carcinogenic risk to human health due to its chronic inhalation effect. Yastrub T.O., Kravchuk O.P., Basanets A.V., Yastrub A.M., Shabalkov D.O. The aim of the investigation is the toxicological characterization and analysis of the danger criteria of the insecticide metofluthrin with an assessment of the carcinogenic risk to health caused by chronic inhalation exposure to the substance at the level of the maximum possible concentrations in the air environment of human life. The analysis of scientific reports of the US Environmental Protection Agency (US EPA) and the European Chemicals Agency (ECHA) on the toxicological properties of metofluthrin was carried out. The assessment of the risk of the development of

carcinogenic effects due to chronic inhalation exposure to metofluthrin was carried out taking into account the average daily dose of the substance that can enter the human body during the natural life span (LADD) and the carcinogenic potential factor (SF) in accordance with domestic guidelines. Classification of levels of carcinogenic risk was carried out using domestic and international approaches. It was established that the limiting criteria for the danger of metofluthrin are the average lethal concentration in air ($LC_{50}=1080 \text{ mg/m}^3$) and the size of the zone of chronic action ($Z_{ch}=7.46$), which characterizes the danger of occurrence of chronic intoxication due to long-term inhalation exposure. According to these indicators, metofluthrin is classified as a dangerous substance (hazard class 2). The key effects of the toxic action of metofluthrin are determined – neurotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity. The threshold non-genotoxic oncogenic potential of metofluthrin according to the phenobarbital type was established. Individual carcinogenic risk under different scenarios of chronic inhalation exposure to metofluthrin was calculated. The substance concentration of 3.54 mg/m^3 leads to a high level of risk (1.5×10^{-3}), which is considered unacceptable for production conditions and the population. At concentrations of 0.28 mg/m^3 and 1.0 mg/m^3 , the risk is estimated as average and acceptable for production conditions ($1.1\text{--}4.1 \times 10^{-4}$). The risk of exposure to a concentration of 0.14 mg/m^3 is classified as low and acceptable for the population (5.7×10^{-5}). Thus, the results obtained in the study indicate that such concentrations of metofluthrin in the air as $0.14\text{--}0.28\text{--}1.0 \text{ mg/m}^3$ are safe for human health, subject to compliance with medical and sanitary regulations at the stage of production and application of insecticides based on metofluthrin as prescribed.

Метофлутрин – інсектицид з класу синтетичних піретроїдів, який використовується в біоцидних засобах з метою знищення комарів та мошок у середовищі життєдіяльності людини. Відповідно до Регламенту Європейського Парламенту та Ради (ЄС) № 528/2012 від 22 травня 2012 року «Щодо надання на ринку та використання біоцидних продуктів», метофлутрин належить до біоцидних засобів 18 типу (інсектициди, акарициди та продукти для контролю інших членистоногих) третьої групи (боротьба зі шкідниками) [1, 2, 3]. У Європейському Союзі (ЄС) Комітетом з біоцидних продуктів також розглядається питання щодо схвалення метофлутрину в якості репеленту – тип продукту 19 [4].

Застосування інсектицидів і репелентів є одним з важливих засобів боротьби з комарами – основними переносниками збудників небезпечних захворювань, таких як малярія, жовта лихоманка, японський енцефаліт, лихоманка денге, хвороба Зіка, лихоманка Західного Нілу та ін. [5, 6]. Лихоманка денге, яка передається комарами роду *Aedes*, є найшвидше поширеною вірусною хворобою, що спричиняє 390 мільйонів інфекцій щорічно та приблизно 20 000 смертей, серед яких 70% захворювань припадає на країни Азії [7]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), рівень захворюваності на лихоманку денге зростає, і близько половини населення світу наразі перебуває в зоні ризику [8].

Метофлутрин є одним з основних «просторових» репелентів, який досить швидко поширюється в повітряному середовищі завдяки високій леткості за низького рівня температур, характеризується інсектицидною або репелентною активністю (залежно від застосованої дози) та низькою токсичністю для ссавців [5, 9, 10, 11, 12]. Ці особливості полегшують його використання в різних комерційних пристроях від комарів: паперові смужки, просочені мето-

флутрином; персональні дифузори зі змінними картриджами, які прикріплюються до пояса та активуються від батарейки; картриджі для фумігатора; москітні спіралі [13, 14, 15]. Установлена його висока специфічна активність у боротьбі з основними видами комарів *Anopheles* і *Aedes* [16, 17, 18]. Наприклад, картридж з метофлутрином для фумігатора забезпечує захист від комарів на площі 30 m^2 протягом 12 годин [19]. Репелентна дія препарату «Off! Clip-on Refill» на основі метофлутрину була високоефективною (до 100%) проти комарів виду *Aedes aegypti* при експозиції протягом 60 хвилин на відстані 0,3 м від пристрою [20].

За хімічною структурою метофлутрин належить до синтетичних піретроїдів I типу, які викликають клінічні симптоми інтоксикації з ознаками нейротоксичності [21, 22, 23].

У 2006 році Агентство з охорони навколишнього середовища США (US EPA) класифікувало метофлутрин як речовину, «імовірно канцерогенну для людини» [14]. Таку ж класифікацію за неопластичними ефектами мають подібні за структурою синтетичні піретроїди – ресметрин та перметрин. Проте вже у 2015 році при повторній оцінці метофлутрину щодо його канцерогенних властивостей зроблено висновок, що за рекомендованих норм та умов застосування речовина не проявить канцерогенної активності в людей [24].

Особливістю метофлутрину є його здатність легко випаровуватися в повітряне середовище навіть при кімнатній температурі, не потребуючи при цьому зовнішнього нагрівання, що робить інсектицидні засоби на його основі надзвичайно практичними на відкритому повітрі (внутрішні дворики, кемпінги, палуби, кабінки та інші відкриті майданчики) [25]. Проте з підвищенням температури навколишнього середовища випаровування метофлутрину збільшується і виникає потенційна небезпека забруднення атмосферного повітря в концентраціях, які можуть чинити

негативний вплив на людину при надходженні до організму інгаляційним шляхом.

Як відомо, забруднене атмосферне повітря є первинною ланкою в ланцюгу формування інгаляційного навантаження хімічних речовин на організм [26, 27]. Тому важливим завданням профілактичної медицини є оцінювання небезпеки впливу біоцидних препаратів через можливе забруднення повітря і пов'язаного з цим ризику для здоров'я з метою профілактики отруєнь осіб, задіяних при їх виробництві та застосуванні, запобігання забруднень екосистем та сприяння ухваленню регулятивних рішень [28, 29].

Метою цієї роботи є токсикологічна характеристика та аналіз критеріїв небезпечності інсектицидного засобу метофлутрину з оцінкою канцерогенного ризику для здоров'я, зумовленого

хронічним інгаляційним впливом речовини на рівні максимально можливих концентрацій у повітряному середовищі життєдіяльності людини.

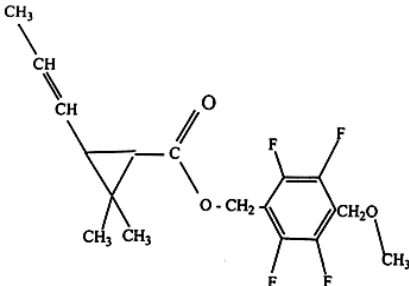
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження був інсектицид метофлутрин та його потенційний інгаляційний вплив на здоров'я людини. Основним ізомером у технічному метофлутрині, вміст якого перевищує 80%, є епсилон-метофлутрин (синоніми – RTZ-ізомер, транс-(Z)-епсилон-метофлутрин). У зв'язку з цим речовина ідентифікована як монокомпонентна під загальною назвою метофлутрин (CAS RN 240494-71-7) [2, 30].

Основні фізико-хімічні властивості метофлутрину наведені в таблиці 1 [2, 14, 31].

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості метофлутрину

Показник	Метофлутрин (RTZ-ізомер)
Емпірична формула	$C_{18}H_{20}F_4O_3$
Відносна молекулярна маса	360,35
Структурна формула	
Агрегатний стан, колір, запах	рідина блідо-жовтого кольору без запаху
Водневий показник (pH)	5,24 при 25°C (1% водний розчин)
Температура кипіння, °C	334
Температура замерзання, °C	-54
Тиск пари, Па	$9,47 \times 10^{-4}$ при 20°C, $1,96 \times 10^{-3}$ при 25°C, $6,85 \times 10^{-3}$ при 35°C, $2,6 \times 10^{-2}$ при 45°C
Коефіцієнт розподілу в системі n-октанол/вода ($\log P_{ow}$)	5,03 при 25°C

Матеріалами дослідження були наукові публікації щодо фізико-хімічних та токсикологічних властивостей метофлутрину, включаючи базу даних властивостей пестицидів (Pesticide Properties Data Base, PPDB) [31], звіти US EPA [14, 15, 24, 32, 33], Європейського агентства хімічних

речовин (European Chemicals Agency, ECHA) [30], Комітету з оцінки ризиків (Committee for Risk Assessment, RAC) [28] інтернет-сайтів [34, 35, 36].

Для характеристики інгаляційної небезпеки метофлутрину використовували методичні підходи, традиційні в токсикометрії хімічних

речовин [37]. Визначали поріг гострої інгаляційної дії (Lim_{ac} , mg/m^3) – мінімальну порогову концентрацію, яка викликає зміни показників життєдіяльності організму, що виходять за межі пристосувальних фізіологічних реакцій.

Реальну небезпеку розвитку гострих інгаляційних отруєнь оцінювали за зоною гострої дії (Z_{ac}), яка представляє собою відношення середньосмертельної концентрації ($CL_{50\ inhal}$, mg/m^3) до Lim_{ac} ($Z_{ac} = CL_{50\ inhal} : Lim_{ac}$). Чим менша Z_{ac} , тим небезпечніша речовина.

Ступінь небезпеки розвитку гострих інгаляційних отруєнь метофлутрином оцінювали за коефіцієнтом можливого інгаляційного отруєння (КМІО), який розраховували як відношення максимально можливої концентрації парів речовини в повітрі (леткість) при температурі $20^\circ C$ (C_{max} , mg/m^3) до $LK_{50\ inhal}$ ($КМІО = C_{max} : CL_{50\ inhal}$). Чим вищий показник КМІО, тим небезпечніша речовина за можливістю виникнення гострих інгаляційних отруєнь.

Для більш повного уявлення про патогенез змін, які відбуваються в організмі при тривалому впливі метофлутрину, визначали поріг хронічної дії (Lim_{ch} , mg/m^3) – мінімальну концентрацію речовини, що викликає біологічний ефект при хронічному впливі на організм, та зону хронічної дії (Z_{ch}), як відношення Lim_{ac} до Lim_{ch} . Зона Z_{ch} показує розрив між концентраціями, що викликають початкові явища інтоксикації при однократному та тривалому надходженні до організму. Чим ширше Z_{ch} , тим небезпечніша речовина.

Ступінь вираження кумулятивних ефектів визначали за величиною зони біологічної дії (Z_{biol}), яка виражається відношенням $CL_{50\ inhal}$ до Lim_{ch} ($Z_{biol} = CL_{50\ inhal} : Lim_{ch}$). Чим ширше Z_{biol} , тим більш виражена здатність речовини до кумуляції.

Клас небезпечності метофлутрину за різними показниками (критеріями) визначали відповідно до Гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони (Наказ МОЗ України від 14.07.2020 року № 1596) [38] та Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.2.002-98) [39].

Оцінювання ризику розвитку канцерогенних ефектів, зумовлених хронічним інгаляційним впливом метофлутрину, проводили з урахуванням середньої добової дози протягом життя (Lifetime average daily dose, LADD) та фактора канцерогенного потенціалу або фактора нахилу (slope factor, SF) [24]. Розрахунки індивідуального канцерогенного ризику (carcinogenic risk, CR) проводили відповідно до методичних рекомендацій [40]. Класифікацію рівнів канцерогенного

ризиків проводили за системою критеріїв, рекомендованих US EPA, з використанням апробованих міжнародних підходів [27, 41, 42, 43].

Результати досліджень використані при обґрунтуванні гранично допустимої концентрації (ГДК) метофлутрину в повітрі робочої зони виробничих приміщень.

Дослідження схвалені комісією з питань етики медичних та біологічних досліджень Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України (протокол від 06.03.2024 № 25).

Токсикологічну характеристику метофлутрину та оцінювання ризику його потенційного впливу на здоров'я людини здійснено за допомогою бібліосемантичного, системного, структурно-логічного, аналітичного методів, нормативно-пошукового, порівняльного аналізу та напівкількісного методу оцінювання ризику.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що за умови одноразового впливу метофлутрину на організм лабораторних тварин (щурів) лімітувальним критерієм небезпечності є гостра інгаляційна токсичність: середньосмертельна концентрація (LK_{50}) для щурів самців та самок становить відповідно $1080\ mg/m^3$ та $1960\ mg/m^3$ [14].

Речовина на рівні досліджених одноразових доз при всіх шляхах надходження (пероральний, дермальний та інгаляційний) викликала нейротоксичні ефекти, які виникали впродовж 2-6 годин після введення метофлутрину і проявлялися тремором, слиновиділенням, атаксичною ходою, клонічними судомою, гіперчутливістю, підвищеною руховою активністю [14, 24].

Токсичність метофлутрину підвищується при його одноразовому пероральному введенні в кукурудзяній олії. Так, у дослідженні гострої токсичності при пероральному введенні до організму щурів нерозведеної речовини в дозі $2000\ mg/kg$ зафіксована загибель однієї тварини (16,7% від загальної кількості тварин в експерименті). Проте при введенні речовини в значно меншій дозі ($100\ mg/kg$) у розчині кукурудзяної олії (експеримент з вивчення гострої нейротоксичності на щурах) летальність тварин становила 35% [3, 14, 30].

За даними літератури [14, 24] встановлено, що в режимі тривалих (субхронічних та хронічних) експозицій метофлутрином ознаки нейротоксичності спостерігали у щурів і собак, гепатотоксичність – у щурів і мишей та нефротоксичність – у щурів (табл. 2).

Ключові ефекти токсичної дії метофлутрину

Ефект	Вид тварин (несприятливі ефекти)	NOAEL* (найчутливіший вид тварин)
Нейротоксичність	Щури (тремор, підвищене слиновиділення). Собаки (тремор, блювота, підвищене слиновиділення). Миші (тремор)	10 мг/кг (собаки)
Гепатотоксичність	Щури, миші (центрилобулярна гепатоцелюлярна гіпертрофія, зміна маси органа)	(8,2/10,1 мг/кг, (щури, ♂ / ♀)
Нефротоксичність	Щури (відкладання ліпофусцину ♂ / ♀**), інтерстиціальний фіброз (♀), вакуолізація трубчастих каналців (♂)	38 мг/кг (щури)

Примітки: * NOAEL – no observed adverse effect level (рівень, при якому відсутній шкідливий ефект, але спостерігаються ефекти, що не мають пошкоджувального характеру); ** – ♂ – самці, ♀ – самки.

Найбільш чутливим видом лабораторних тварин щодо спричиненої метофлутрином нейротоксичності виявилися собаки: NOAEL у хронічному експерименті становить 10 мг/кг за нейротоксичною ознакою (тремор) [24].

Ознаки нефротоксичності (табл. 2) спостерігалися у щурів у дослідженні хронічного впливу метофлутрину на рівні найвищої випробуваної дози (78 мг/кг для самців та 96 мг/кг – для самок) [3, 14].

Гепатотоксичність у щурів та мишей проявлялася змінами біохімічних показників сироватки крові (підвищення рівня сечовини, холестерину, гамма-глутамілтранспептидази, тригліцеридів, фосфоліпідів, активності аспартатамінотрансферази), підвищеною частотою гепатоцелюлярної гіпертрофії [24]. Більшість цих біохімічних змін були зворотними, що може вказувати на прояви метаболічної адаптації у відповідь на дію ксенобіотика.

При впливі речовини в дозі 47,4 мг/кг маси тіла у щурів спостерігалось поєднання випадків підвищеного рівня холестерину і фосфоліпідів, які розглядаються як індикатори порушення метаболізму печінки, та гепатоцелюлярної гіпертрофії, що слід вважати маркером токсичності для печінки [14]. У зв'язку з цим, ця доза прийнята експертами US EPA та Євросоюзу як мінімальний рівень, при якому спостерігався токсичний вплив на печінку (lowest observed adverse effect level, LOAEL) [3, 24].

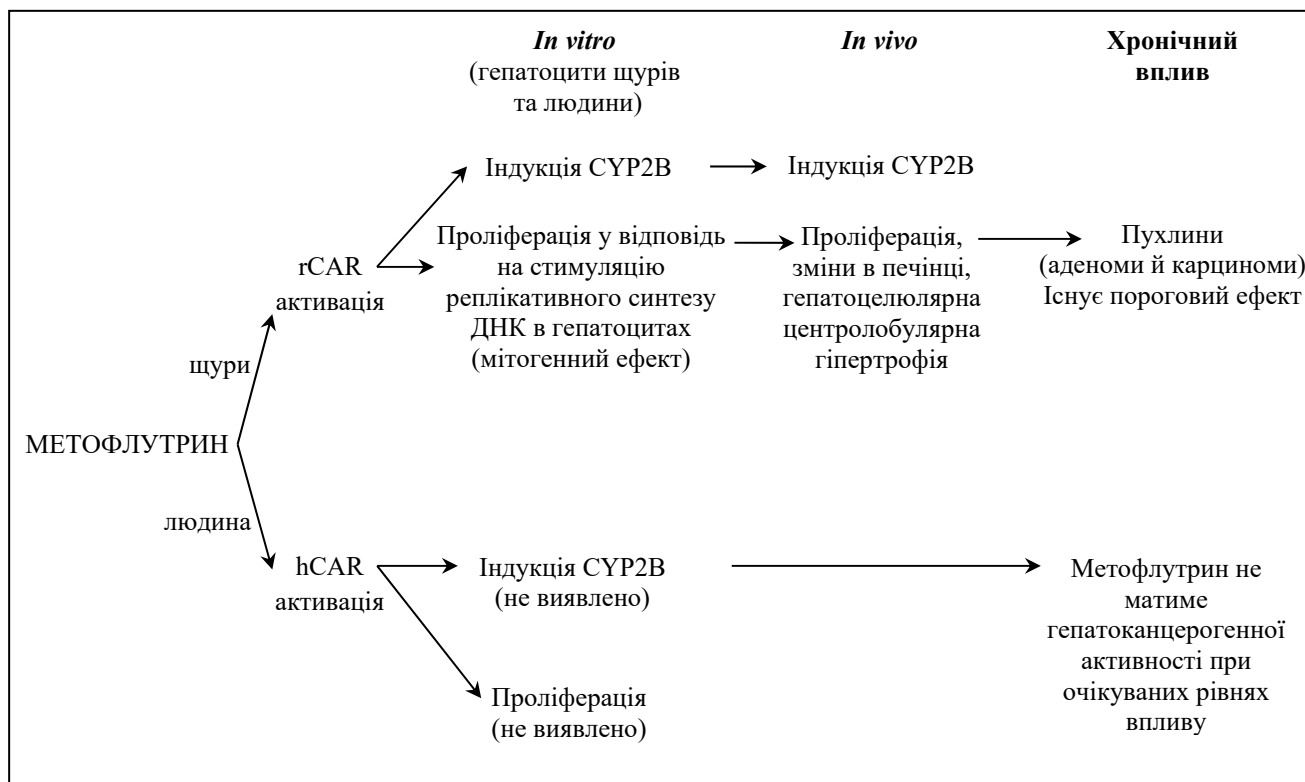
За результатами досліджень, проведених на щурах та кролях з вивчення тератогенної активності та ембріотоксичності, метофлутрин не чинив негативного впливу на ембріофетальний розвиток, ознак підвищеної чутливості у плодів чи дитинчат до дії речовини не спостерігалось [3, 24].

У дослідженні репродуктивної токсичності, проведеному на щурах в тесті двох поколінь, метофлутрин не впливав на фертильність і репродуктивну функцію [14, 24]. Водночас результатами нещодавно проведеного дослідження *in vitro* було показано вплив низьких концентрацій (мікромолі) метофлутрину на передачу сигналів Ca²⁺ у клітинах сперматозоїдів людини через активацію Ca²⁺-каналу CatSper, що є життєво важливим для нормальної чоловічої фертильності [44].

Онкогенний ефект у мишей не спостерігався [24]. У комбінованому дослідженні на щурах з вивчення хронічної токсичності/канцерогенної активності метофлутрину відмічено підвищену частоту гепатоцелюлярної аденоми (доброякісної) і карциноми (злоякісної) у самців при дії речовини в дозі 900 мг/кг корму (на 8% порівняно з контролем) й обох статей – при 1800 мг/кг корму (на 14% порівняно з контролем). Величина NOAEL за канцерогенною активністю для щурів встановлена на рівні 200/900 мг/кг корму (8,2/47,4 мг/кг маси тіла для самців/самок відповідно) [24, 30].

На основі досліджень, проведених на гепатоцитах щурів і людини (*in vitro*) та на щурах (*in vivo*), а також зважаючи на відсутність у метофлутрину мутагенної активності, експерти US EPA зробили висновок про індукований метофлутрином негенотоксичний мітотичний гепатоканцерогенез у щурів [24].

Механізм розвитку пухлин печінки у щурів та основні відмінності в чутливості щурів і людини до впливу метофлутрину представлені нами у вигляді схеми (рис.).



Механізм гепатоканцерогенезу у щурів та міжвидова чутливість у відповідь на вплив метофлутрину

Цей механізм базується на активації конститутивного андростанового рецептора (constitutive androstane receptor, CAR) та виникненні плейотропної реакції, яка призводить до підвищення рівня ферментів CYP2B (фенобарбіталоподібні індуктори цитохрому P450), гіпертрофії печінки, посилення проліферації клітин (мітогенний ефект), змін у печінці, розвитку аденоми та карциноми [45].

Порівняння впливу метофлутрину на гепатоцити щура і людини продемонструвало важливу різницю видів. Так, речовина викликала залежну від концентрації стимуляцію реплікативного синтезу ДНК в гепатоцитах щурів, однак подібний ефект не проявився в гепатоцитах людини [46, 47]. Гіпертрофія гепатоцитів визначена як найбільш чутливий маркер гепатотоксичності метофлутрину для щурів. У досліджах *in vitro* на гепатоцитах людини індукції CYP2B та гіпертрофії гепатоцитів не виявлено [48].

Відсутність будь-якого пухлинного ефекту в інших видів лабораторних тварин (миші, собаки), наявність порогового ефекту у щурів, значний діапазон доз між потенційним впливом метофлутрину на людину та дозою, яка викликає цей ефект у щурів, дозволяють зробити висновок про не тільки якісну різницю у відповіді між

клітинами печінки щура та людини на активатори CAR щодо індукції пухлин, але й помітну кількісну різницю в рівнях та режимах впливу.

Таким чином, за результатами токсикологічних досліджень, проведених у різних за тривалістю експериментах на різних видах лабораторних тварин, можна зробити висновок про відсутність у метофлутрину мутагенної, тератогенної активності, ембріо- та репродуктивної токсичності, канцерогенних властивостей у коротко- та середньострокових тестах на тваринах, малоймовірний канцерогенний потенціал для людини.

Результати проведеного експертно-аналітичного дослідження наукових публікацій з токсикологічних властивостей метофлутрину дозволили нам провести розрахунки кількісних параметрів токсикометрії, які поряд з показниками гострої токсичності дають можливість оцінити ступінь розвитку гострих та хронічних отруєнь, потенційну і реальну інгалаційну небезпеку речовини (табл. 3).

З даних таблиці 3 випливає, що можливість розвитку гострого отруєння від одноразового інгалаційного впливу метофлутрину є мало-вірогідною, що підтверджується величинами Z_{ac} та КМІО (47,18 та 0,0001 відповідно).

Таблиця 3

Критерії інгаляційної небезпеки впливу метофлутрину

Показник (критерій) небезпечності	Значення
Limac, мг/м ³	22,89
Limch, мг/м ³	3,07
Zac	47,18
Zch	7,46
Zbiol	352
КМЮ	< 3 (0,0001)

На реальну небезпеку розвитку хронічного інгаляційного отруєння метофлутрином вказує низька величина Lim_{ch} (3,07 мг/м³) та достатньо великий розрив між пороговими концентраціями, встановленими при одноразовій та хронічній дії речовини на організм (Z_{ch}=7,46).

Z_{biol} становить 352, що вказує на виражені кумулятивні властивості та здатність речовини до накопичення в організмі.

Визначені експериментальні та розрахункові параметри токсикометрії, а також результати досліджень віддалених ефектів дії метофлутрину дозволили нам встановити класи небезпечності речовини за кожним з досліджених критеріїв.

Узагальнена інформація за класами небезпечності метофлутрину, які визначені за різними показниками (критеріями), наведена в таблиці 4.

Таблиця 4

Класи небезпечності метофлутрину за різними показниками (критеріями) небезпеки

Найменування показника (критерію)	Клас небезпечності відповідно до:	
	[38]	[39]
Середня смертельна доза в разі введення в шлунок	3	4
Середня смертельна доза в разі нанесення на шкіру	3	3
Середня смертельна концентрація в повітрі	2	2
КМЮ	4	–
Z _{ac}	3	–
Z _{ch}	2	–
Мутагенна активність	–	4
Канцерогенність	–	3
Тератогенність	–	4
Ембріотоксичність	–	4
Репродуктивна токсичність	–	3

Примітка: * «←» – показник не класифікується.

Як видно з наведених у таблиці 4 даних, лімітувальними критеріями небезпечності метофлутрину є середня смертельна концентрація в повітрі ($LC_{50\text{ inhal}}$ для щурів самців – 1080 мг/м^3) та величина зони хронічної інгалаційної дії ($Z_{ch}=7,46$). Величина Z_{ch} характеризує безпеку виникнення хронічної інтоксикації: чим ширше зона, тим небезпечність більша. За величинами $LC_{50\text{ inhal}}$ та Z_{ch} метофлутрин належить до 2 класу небезпечності [38, 39]. Виражені кумулятивні властивості речовини ($Z_{biol}=352$) підвищують ризик розвитку хронічного отруєння.

Як зазначалося, метофлутрин здатний випаровуватися в повітряне середовище навіть при кімнатній температурі. З підвищенням температури зростає потенціал леткості речовини. Нами встановлено, що при тиску пари $9,47 \times 10^{-4}$ Па (20°C), $1,96 \times 10^{-3}$ Па (25°C), $6,85 \times 10^{-3}$ Па (35°C), $2,6 \times 10^{-2}$ Па (45°C) максимально можливі концентрації парів метофлутрину в повітрі при визначених температурах навколишнього середовища будуть становити відповідно $0,14\text{ мг/м}^3$, $0,28\text{ мг/м}^3$, $1,00\text{ мг/м}^3$ та $3,54\text{ мг/м}^3$.

На наступному етапі досліджень визначали величини LADD – середньодобові дози метофлут-

рину, які можуть надійти до організму людини інгалаційним шляхом через забруднене повітря протягом природної тривалості життя. Розрахунок CR проведений із застосування фактора SF, який для метофлутрину становить $1,62 \times 10^{-2} (\text{мг/кг} \times \text{доба})^{-1}$ на основі збільшення частоти виникнення пухлин печінки у щурів [24]. SF є верхньою межею оцінки ризику на приріст дози, яку можна використовувати для характеристики ступеня збільшення ймовірності розвитку раку за різних рівнів впливу [40, 41].

Для розрахунків експозицій та ризику від хронічного інгалаційного впливу метофлутрину нами використаний такий сценарій застосування інсектицидних засобів на його основі: передбачалося, що повітряне середовище життєдіяльності людини забруднене максимально можливими концентраціями речовини з тривалістю їх впливу протягом 12 годин на добу; засоби будуть використовуватись 90 разів на рік (улітку) протягом 50 років із 70-річною тривалістю життя.

Стандартні дескриптори хронічного інгалаційного впливу метофлутрину наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Стандартні дескриптори експозиції метофлутрином

Параметр	Характеристика	Значення	
C_{max}	Максимальні концентрації (мг/м^3) в атмосферному повітрі при температурі навколишнього середовища	20°C	0,14
		25°C	0,28
		35°C	1,00
		45°C	3,54
V	Середній об'єм повітря (м^3), з яким речовина надходить до організму за 12 годин експозиції	10	
EF	Частота впливу, днів на рік	90	
ED	Тривалість впливу, років	50	
BW	Середня маса тіла дорослої людини, кг	70	
AT	Період осереднення експозиції, років	70	
365	Днів у році	365	

За визначених у таблиці 5 сценаріїв хронічного інгалаційного впливу на рівні максимально можливих концентрацій метофлутрину

в повітрі нами розраховані величини LADD та CR та проведена оцінка встановлених рівнів ризику (табл. 6).

Величини LADD та CR при хронічному інгаляційному впливі метофлутрину на рівні максимально можливих концентрацій у повітрі

C_{max} , мг/м ³	LADD, мг/(кг×добу) LADD = $C_{max} \times V \times EF \times ED$; $W \times AT \times 365$	CR CR=LADD×SF	Оцінка ризику
0,14	0,0035	$5,7 \times 10^{-5}$	низький
0,28	0,007	$1,1 \times 10^{-4}$	середній
1,00	0,025	$4,1 \times 10^{-4}$	середній
3,54	0,09	$1,5 \times 10^{-3}$	високий

Відповідно до наведених у таблиці 6 даних, хронічний вплив речовини в найвищій з досліджених концентрацій 3,54 мг/м³ призводить до ризику протягом життя на рівні $1,5 \times 10^{-3}$. Цей рівень, відповідно до класифікації рівнів канцерогенного впливу [40], вважається високим ($>10^{-3}$) і неприйнятним для виробничих умов та населення.

При впливі концентрацій 0,28 мг/м³ та 1,0 мг/м³ рівні CR становлять відповідно $1,1 \times 10^{-4}$ та $4,1 \times 10^{-4}$. Визначені рівні ризику протягом життя оцінені як середні ($10^{-3} - 10^{-4}$) та прийнятні для виробничих умов, але неприйнятні для населення, оскільки потребують постійного контролю та поглибленого вивчення можливих наслідків шкідливої дії з метою ухвалення регулятивних рішень щодо їх зниження.

Концентрація метофлутрину 0,14 мг/м³ призводить до CR на рівні $5,7 \times 10^{-5}$. Встановлений рівень ризику оцінений як низький ($10^{-4} - 10^{-6}$) і допустимий (рівень, на якому встановлюються медико-санітарні нормативи для населення) [40].

Таким чином, отримані в дослідженні результати дозволили дати комплексну оцінку токсикологічних властивостей інсектициду метофлутрину з обґрунтуванням лімітувального критерію шкідливості.

Установлено, що метофлутрин за параметрами гострої пероральної токсичності належить до 4 класу небезпечності, гострої дермальної токсичності – до 3 класу, гострої інгаляційної токсичності – до 2 класу, величиною зони хронічної інгаляційної дії – до 2 класу; за мутагенною активністю, ембріотоксичністю та тератогенною активністю – до 4 класу, канцерогенною активністю та репродуктивною токсичністю – до 3 класу [38, 39]. З урахуванням критеріїв найбільшої небезпеки визначений інтегральний клас небезпечності метофлутрину – 2 (небезпечний).

За величинами індивідуального канцерогенного ризику оцінена ймовірність розвитку не-

гативних наслідків для здоров'я населення від хронічного інгаляційного впливу метофлутрину на рівні максимально можливих концентрацій у повітряному середовищі життєдіяльності людини.

Це дозволило визначити безпечні концентрації речовини в повітрі виробничих приміщень та провести її медико-санітарне регламентування [49]. Обґрунтована та затверджена величина ГДК метофлутрину – 0,2 мг/м³ забезпечить безпеку для людини на етапі виробництва препаратів на його основі.

Кількісні показники ризику сприяють встановленню залежності «доза-час-ефект» та розробці відповідних медико-санітарних заходів.

ВИСНОВКИ

1. Проведене експертно-аналітичне дослідження наукової інформації з токсикологічних властивостей метофлутрину дозволило дослідити механізм токсичної дії, визначити клас небезпечності за різними показниками (критеріями) небезпечності та основні прояви шкідливого впливу на організм.

2. Установлено, що лімітувальними критеріями небезпечності метофлутрину є середня смертельна концентрація в повітрі та зона хронічної інгаляційної дії. Нейротоксичність є ключовим ефектом для здоров'я після гострої та середньої за тривалістю експозиції. Органамі-мішенями токсичної дії метофлутрину визначені також печінка та нирки.

3. За результатами оцінки ймовірності розвитку негативних наслідків для здоров'я населення від хронічного інгаляційного впливу метофлутрину на рівні максимально можливих концентрацій у повітряному середовищі життєдіяльності людини встановлено, що концентрації метофлутрину в повітрі 0,14-0,28-1,0 мг/м³ є безпечними для здоров'я людини при дотриманні медико-санітарних нормативів на

етапі виробництва та застосування інсектицидних засобів на основі метофлутрину за призначенням.

Внески авторів:

Яструб Т.О. – концептуалізація, методологія, дослідження, перевірка, написання;

Кравчук О.П. – курація даних, формальний аналіз, ресурси;

Басанець А.В. – рецензування та редагування, ведення, візуалізація;

Яструб А.М. – збір, аналіз даних, дослідження, написання;

Шабалков Д.О. – аналіз даних, редагування.

Фінансування. Дослідження виконано за власні кошти ДП «Науковий центр превентивної

токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» в рамках НДР: «Наукове обґрунтування безпеки для здоров'я людини пестицидів і агрохімікатів, нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об'єктів навколишнього середовища, харчових продуктів і продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників (санітарних і епідеміологічних); санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування» (номер державної реєстрації 0123U102087).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Regulation (eu) no 528/2012 of the european parliament and of the council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 16];L167/1. EUR-Lex. Access to European Union law. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>
2. Metofluthrin. Product-type 18 (Insecticides, acaricides and products to control other arthropods). Assessment Report (UK). Finalised in the Standing Committee on Biocidal Products at its meeting in May 2010 in view of its inclusion in Annex I to Directive 98/8/EC [Internet]. 2010 [cited 2024 Mar 16]; 70 p. Available from: https://dissemination.echa.europa.eu/Biocides/ActiveSubstances/0045-18/0045-18_Assessment_Report.pdf
3. Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-[(1Z)-prop-1-en-1-yl] cyclopropanecarboxylate; Epsilon-metofluthrin. CLH-O-0000001412-86-111/F. ECHA [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/7d6db581-36a4-7a2a-a21e-5c3a5d39be4c>
4. Biocidal Active Substances. Information on biocides. ECHA. European Chemicals Agency [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>
5. Bibbs CS, Tsikolia M, Bernier UR, Bloomquist JB, Xue RD, Kaufman PE. Vapor toxicity of five volatile pyrethroids against *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, *Culex quinquefasciatus*, and *Anopheles quadrimaculatus* (Diptera:Culicidae). *Pest Manag Sci*. 2018 Dec;74(12):2699-706. doi: <https://doi.org/10.1002/ps.5088>
6. Parker C, Ramirez D, Connelly CR. State-wide survey of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera:Culicidae) in Florida. *J Vector Ecol*. 2019;44(2):210-5. doi: <https://doi.org/10.1111/jvec.12351>
7. Tian N, Zheng JX, Guo ZY, Li LH, Xia S, Lv S, et al. Dengue incidence trends and its burden in major endemic regions from 1990 to 2019. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Aug;7(8):180. doi: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080180>
8. reuters.com [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/who-warns-dengue-risk-global-warming-pushes-cases-near-historic-highs-2023-07-21>
9. Sugano M, Ishiwatari T. The biological activity of a novel pyrethroid: metofluthrin. *Top Curr Chem*. 2012;314:203-20. doi: https://doi.org/10.1007/128_2011_259
10. Zarella O, Ekwomadu U, Romer Y, Kirstein OD, Che-Mendoza A, Gonzarlez-Olvera G, et al. Experimental evaluation of a metofluthrin passive emanator against *Aedes albopictus*. *PLoS ONE*. 2022;17(5):e0267278. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267278>
11. Kim D-Y, Leepasert T, Bangs MJ, Chareonviriyaphap T. Dose-Response Assay for Synthetic Mosquito (Diptera: Culicidae) Attractant Using a High-Throughput Screening System. *Insects*. 2021;12:355. doi: <https://doi.org/10.3390/insects12040355>
12. Sukkanon C, Bangs MJ, Nararak J, Hii J, Chareonviriyaphap T. Discriminating lethal concentrations for transfluthrin, a volatile pyrethroid compound for mosquito control in Thailand. *J Am Mosq Control Assoc*. 2019 Dec;35(4):258-66. doi: <https://doi.org/10.2987/19-6832.1>
13. World Health Organization. Manual for Monitoring Insecticide Resistance in Mosquito Vectors and Selecting Appropriate Interventions [Internet]. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2022 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051089>
14. Pesticide Fact Sheet. Metofluthrin. U.S. Environmental Protection Agency. [Internet]. 2006 [cited 2024 Mar 16]. 29 p. Available from: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_action/s/registration/fs_PC-109709_01-Sep-06.pdf



15. Metofluthrin: Exposure and Risk Assessment for Use as a Mosquito Repellent Strip and as a Personal Outdoor Insect Repellent. PC Code: 109709, Memorandum. U.S. Environmental Protection Agency. [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-109709_14-Sep-06_a.pdf
16. Kim D-Y, Hii J, Chareonviriyaphap T. Transfluthrin and Metofluthrin as Effective Repellents against Pyrethroid-Susceptible and Pyrethroid-Resistant *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Insects*. 2023;14(9):767. doi: <https://doi.org/10.3390/insects14090767>
17. World Health Organization. Determining Discriminating Concentrations of Insecticides for Monitoring Resistance in Mosquitoes: Report of a Multi-Centre Laboratory Study and WHO Expert Consultations. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2023. p. 58-59.
18. Chen CD, Chin AC, Lau KW, Low VL, Lee HL, Lee PKY, et al. Bioefficacy evaluation of commercial mosquito coils containing metofluthrin, d-allethrin, d-trans allethrin, and prallethrin against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Malaysia. *J Med Entomol*. 2018 Oct 25;55(6):1651-5. doi: <https://doi.org/10.1093/jme/tjy130>
19. Ujihara K, Mori T, Iwasaki T, Sugano M, Shono Y, Matsuo N. Metofluthrin: a potent new synthetic pyrethroid with high vapor activity against mosquitoes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004 Jan;68(1):170-4. doi: <https://doi.org/10.1271/bbb.68.170>
20. Bibbs CS, Kaufman PE, Xue R-D. Comparative Evaluation of Metofluthrin as an Outdoor Residual Treatment for Barriers and Harborage Against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Environmental Entomology*. 2020;49(2):435-43. doi: <https://doi.org/10.1093/ee/nvz170>
21. Soderlund DM. Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: Recent advances. *Arch Toxicol*. 2012 Feb;86(2):165-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0726-x>
22. Yastrub T. [Identification of the hazard to workers from complex exposure to pyrethroid insecticides based on alpha-cypermethrin using new toxicological data]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny pratsi*. 2022;1:52-62. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.33573/ujoh2022.01.052>
23. Zhu Q, Yang Y, Zhong Y, Lao Z, O'Neill P, Hong D, et al. Synthesis, insecticidal activity, resistance, photodegradation and toxicity of pyrethroids (A review). *Chemosphere*. 2020 Sep;254:126779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126779>
24. SCJ-14-210857 (metofluthrin). U.S. Environmental Protection Agency [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 16]. 127 p. Available from: <https://www.epa.gov/nz/assets/FileAPI/hsnoar/APP202155/20d0ec9a58/APP202155-APP202155-decision-Final.pdf>
25. Devine GJ, Vazquez-Prokopec GM, Bibiano-Marin W, Pavia-Ruz N, Che-Mendoza A, Medina-Barreiro A, et al. The entomological impact of passive metofluthrin emanators against indoor *Aedes aegypti*: A randomized field trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(1):e0009036. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd>
26. Serdiuk AM, Chernychenko IO, Lytvychenko OM, Babii VF, Kondratenko OYe, Hlavachek DO. Carcinogenic substances in the atmospheric air of Dnipro and the risk to the population. *Medicni perspektivi*. 2021;1:226-31. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.228020>
27. Serdyuk AM, Gushchuk IV, Chernichenko IA, Litvichenko ON. Features of atmospheric air pollution in a non-industrial city: risk for the population. *Medicni perspektivi*. 2019;4:154-9. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.189609>
28. Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl (1R,3R)-2,2-dimethyl-3-[(1Z)-prop-1-en-1-yl] cyclopropanecarboxylate; Epsilon-metofluthrin. EC Number: - CAS Number: 240494-71-7 [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://echa.europa.eu/documents/10162/fa5dc212-bfdb-8a9b-a2a9-489168fa1d67>
29. Preliminary considerations for ECHA's guidance on the "Methodology to assess the risk to bees and other non-target arthropod pollinators from the use of biocides". Summary of consultation feedback. ECHA-20-H-24-EN [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 16]. p. 1-65. Available from: <https://op.europa.eu/ga/publication-detail/-/publication/6bbc9246-15ca-11ec-b4fe-01aa75ed71a1/language-en>
30. CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: Epsilon-metofluthrin. ECHA [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://echa.europa.eu/documents/10162/213dc625-4121-e5e9-81e7-70c2f2435b6c>
31. Pesticide Properties Data Base (PPDB) Epsilon-metofluthrin (Ref: S-1264) [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/3175.htm>
32. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. 70 FR 17765-17817. U.S. Environmental Protection Agency [Internet]. 2005. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>
33. Risk Characterization Handbook. U.S. Environmental Protection Agency [Internet]. 2000 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.epa.gov/risk/risk-characterization-handbook>
34. pubchem.ncbi [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metofluthrin>
35. oehha.ca [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnrt/101211metofluthrin.pdf>
36. drugs.ncats [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://drugs.ncats.io/substance/WZX356S299>
37. Exposure Assessment Tools by Routes – Inhalation. U.S. Environmental Protection Agency [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-routes-inhalation>

38. [Hygienic regulations for the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 2020 Jul 14, No. 1596]. [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 16]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>
39. [Pesticides. Classification by degree of danger: DSanPin 8.8.1.002-98. Approved by the Ministry of Health of Ukraine on 1998 Aug 28, No. 2]. Collection of Important official materials on sanitary and anti-epidemic issues. 2000;9(1):249-66. Ukrainian.
40. [Assessment of the carcinogenic and non-carcinogenic risk to public health from chemical air pollution: methodological recommendations approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 18.10.2023, No. 1811]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2023. 24 p. Ukrainian.
41. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. 70 FR 17765-17817. U.S. Environmental Protection Agency [Internet]. 2005 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>
42. Risk Characterization Handbook. U.S. Environmental Protection Agency [Internet]. 2000 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.epa.gov/risk/risk-characterization-handbook>
43. Lewandowska AM, et al. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Ann Agric Environ Med*. 2019 Mar 22;26(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.26444/aaem/94299>
44. Birch R, Johansen M, Skakkebaek N, Andersson AM, Rehfeld A. In vitro investigation of endocrine disrupting effects of pesticides on Ca²⁺-signaling in human sperm cells through actions on the sperm-specific and steroid-activated CatSper Ca²⁺-channel. *Environ Int*. 2022;167:107399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107399>
45. Yamada T. Case examples of an evaluation of the human relevance of the pyrethroids/pyrethrins-induced liver tumours in rodents based on the mode of action. *Toxicol Res*. 2018;7:681-96. doi: <https://doi.org/10.1039/c7tx00288b>
46. Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, Bailey J, Bars R, Bel D, et al. Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: a case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator. *Crit Rev Toxicol*. 2014 Jan;44(1):64-82. doi: <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.835786>
47. Yamada T, Kikumoto H, Lake BG, Kawamura S. Lack of effect of metofluthrin and sodium phenobarbital on replicative DNA synthesis and Ki-67 mRNA expression in cultured human hepatocytes. *Toxicol Res*. 2015 Jul;4(4):901-13. doi: <https://doi.org/10.1039/c4tx00217b>
48. Deguchi Y, Yamada T, Hirose Y, Nagahori H, Kushida M, Sumida K, et al. Mode of action analysis for the synthetic pyrethroid metofluthrin-induced rat liver tumors: evidence for hepatic CYP2B induction and hepatocyte proliferation. *Toxicol Sci*. 2009 Mar;108(1):69-80. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp006>
49. [On the approval of Amendments to the Hygienic Regulations of Chemical Substances in the Air of the Work Zone. Order of the Ministry of Health of Ukraine 2023 Aug 17, No. 1473]. [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 16]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1520-23#Text>

Стаття надійшла до редакції 03.05.2024;
затверджена до публікації 19.06.2024

