

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-4>

УДК 613.63:615.285:614.7

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНОГО НОРМАТИВУ ІНСЕКТИЦИДУ ІНДОКСАКАРБУ У ПОВІТРІ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Інсектицид індоксакарб належить до класу оксадіазинів, представники якого широко використовуються у сільськогосподарській промисловості для боротьби зі шкідниками, зокрема лускокрилими комахами. Механізм дії індоксакарбу полягає в інгібуванні натрієвих каналів у нервовій системі комах, що, як наслідок, порушує нервові імпульси та викликає параліч і зрештою призводить до загибелі комах. Його селективність щодо натрієвих каналів комах і мінімальна активність щодо каналів ссавців сприяють його репутації безпечного та ефективного пестициду. Індоксакарб було ретельно оцінено, щоб мінімізувати його вплив на нецільові організми, такі як ссавці, птахи та риби.

Метою роботи є встановлення токсикологічних параметрів та характеру біологічної дії інсектициду індоксакарбу на організм лабораторних тварин із подальшим обґрунтуванням медико-санітарного нормативу – гранично допустимої концентрації у повітрі виробничих приміщень.

Токсикологічні параметри і характер біологічної дії на організм лабораторних тварин індоксакарбу надані за узагальненими даними Європейського агентства з хімічних речовин та результатами хронічного токсикологічного експерименту з інтратрахеальним введенням препарату.

Установлено, що індоксакарб за параметрами гострої токсичності за одноразового перорального введення та одноразового нанесення на шкіру відноситься до речовин помірно небезпечних (3-й клас небезпечності), за однократного інгаляційного впливу відноситься до високо небезпечних речовин (2-й клас небезпечності), проявляє помірну подразнювальну дію на слизові оболонки очей, не викликає резорбтивно-токсичного і подразнювального ефектів у разі попадання на шкіру, володіє сенсibiliзуючими властивостями.

Індоксакарб спричиняє нейротоксичний ефект, не володіє мутагенною і канцерогенною дією.

Висновки. Установлено параметри токсичності, характер біологічної дії на організм лабораторних тварин та обґрунтовано гранично допустиму концентрацію інсектициду індоксакарбу в повітрі робочої зони.

Ключові слова: інсектицид, індоксакарб, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря робочої зони.

Вступ. Інсектицид індоксакарб належить до класу оксадіазинів, представники якого широко використовуються у сільськогосподарській промисловості для боротьби зі шкідниками, зокрема лускокрилими комахами [2].

Індоксакарб був зареєстрований у 2000 р. Агентством з охорони навколишнього середовища Сполучених Штатів у формі диспергованих у воді гранул (Avaunt®) та емульгованого концентрату. Регуляторні органи в різних країнах, включаючи Сполучені Штати, Канаду та Австралію, схвалили його використання. Механізм дії індоксакарбу полягає в інгібуванні натрієвих каналів у нервовій системі комах, що, як наслідок, порушує нервові імпульси та викликає параліч і зрештою призводить до загибелі комах [6]. Його селективність щодо натрієвих каналів комах і мінімальна активність щодо каналів ссавців сприяють його репутації безпечного та ефективного пестициду. Індоксакарб було ретельно оцінено, щоб мінімізувати його вплив на нецільові організми, такі як ссавці, птахи та риби. Він демонструє швидкий метаболізм і виведення, запобігаючи накопиченню в навколишньому середовищі. Окрім того, дослідження вказують на відсутність значного впливу сполуки на ґрунтові мікроорганізми або ріст рослин. Доведено, що індоксакарб ефективний у боротьбі з тарганами, вогняними мурахами, термітами, блохами і кімнатних мухами і комерційно доступний як гелева приманка [9; 10].

В Україні ТзОВ «Джонсон Україна» використовує індоксакарб виробництва FMC Agricultural Solutions A/S (Данія) для виробництва засобу для боротьби з тарганами. Загальна кількість

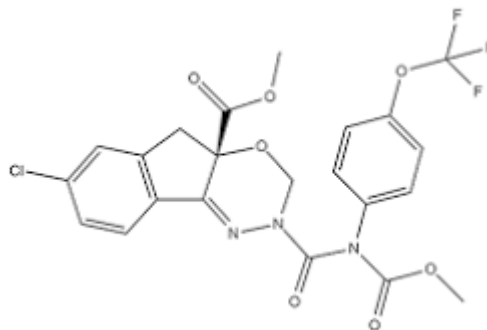
препарату, який використовується у виробництві, – 20 т на рік. Кількість задіяних у виробництві працівників – 7 осіб.

Мета дослідження. Установлення токсикологічних параметрів та характеру біологічної дії інсектициду індоксакарбу на організм лабораторних тварин із подальшим обґрунтуванням медико-санітарного нормативу – гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі виробничих приміщень.

Матеріали та методи досліджень.

Хімічна назва за IUPAC: метил (4aS)-7-хлор-2-({(метоксикарбоніл)[4-(трифторметокси)феніл]аміно}карбоніл)-2,5-дигідроіндено[1,2-е][1,3,4] оксадіазин-4a(3H)-карбоксилат. Хімічний клас – оксадіазини. Міжнародна непатентована назва – індоксакарб. CAS № 173584-44-6. За агрегатним станом індоксакарб – білий без запаху порошок. Ступінь чистоти речовини – >99,7%. Щільність – 1,44 г/см³ (при 20°C). Відносна молекулярна маса – 527,84. Емпірична формула – C₂₂H₁₇ClF₃N₃O₇.

Структурна формула:



Температура плавлення – 88,1°C. Тиск пари: 9,8 x 10⁻⁹ Па при 20°C, 2,5 x 10⁻⁸ Па при 25°C. Розчинність у воді: 0,2 мг/л при 25°C. Розчинність у розчинниках при 25°C: 1,72 мг/мл у н-гептані; 14,5 мг/мл в 1-октанолі; 103 мг/мл у метанолі; 117 мг/мл в о-ксилолі; 139 мг/мл в ацетонітрилі; 160 мг/мл в етилацетаті [7; 11].

Токсикологічні параметри і характер біологічної дії на організм лабораторних тварин індоксакарбу надані за узагальненими даними Європейського агентства з хімічних речовин (ЕСНА) та результатами хронічного токсикологічного експерименту з інтратрахеальним введенням препарату.

Результати та їх обговорення. Установлення параметрів гострої пероральної токсичності індоксакарбу проведено на самцях та самках білих щурів (по 5 у групі), яким препарат вводили через зонд. Дози індоксакарбу для щурів-самців становили 400 мг/кг, 640 мг/кг, 1000 мг/кг, 1953 мг/кг, для щурів-самок – 123 мг/кг, 192 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг. Період спостереження тривав 14 діб. Клінічні ознаки токсичності спостерігалися у обох статей і включали адинамію, атаксію, тремор, зміну частоти дихання, фарбування, матування і випадіння шерсті. Уведення індоксакарбу в дозі 400 мг/кг викликало 100% загибель щурів-самок. У щурів-самців за цього рівня впливу індоксакарбу смертність становила 20%. Під час розтину загиблих тварин виявлено патоморфологічні зміни в легенях та шлунково-кишковому тракті. Середня смертельна доза (DL₅₀) індоксакарбу становить для щурів-самців 843 мг/кг, для щурів-самок – 179 мг/кг [3]; речовини помірно небезпечні (3-й клас небезпечності [1]).

У іншому дослідженні [5] групи з п'яти самців і п'яти самок щурів лінії CrI:CD BR отримували перорально індоксакарб (чистота 94,5%) у дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг або 5000 мг/кг маси тіла у кукурудзяній олії. Дві додаткові групи з 10 самок отримували препарат у дозах 100 мг/кг або 250 мг/кг. За тваринами спостерігали щодня на предмет смертності та клінічних

ознак упродовж 24 днів після введення речовини. Маса тіла реєструвалася щодня. Усі щурі при введенні індоксакарбу в дозах 3000 мг/кг і 5000 мг/кг загинули. Загибель реєструвалась упродовж 20 днів після введення препарату. До кінця відновного періоду вижили двоє з п'яти самців та самка, яким препарат увели в дозі 1000 мг/кг. Тварини, що залишилися в живих, набрали вагу до кінця періоду відновлення. Клінічні ознаки токсичності включали атаксію, скуйовджене хутро, згорблену поставу та забарвлену промежину. Симптоми, які виникали після 5-го дня, включали спазми, виділення з очей, адинамію, млявість, пілоерекцію, вологу промежину, тремор, слиновиділення та плями на голові чи обличчі. Патологічні дослідження не виявили ознак специфічної токсичності.

Також у науковій літературі [12] наведено інформацію про DL_{50} індоксакарбу для самців і самок щурів – відповідно 1730 мг/кг і 267 мг/кг. Після введення індоксакарбу спостерігалось порушення координації рухів і прострації. Іншими симптомами, що спостерігалися, були періодичні клонічні судоми, енергійне перекочування, нахил голови, слиновиділення, почастищення пульсу і дихання, неспокій, утрата сили зчеплення та кусання. У мишей розвиток клінічної картини гострого отруєння починався через 30–45 хв після введення препарату, тоді як у щурів симптоми токсичного впливу спостерігалися через 40–60 хв від початку експерименту. За більш високих рівнів впливу індоксакарбу відзначалися порушення з боку центральної нервової системи (моторне порушення координації, клонічні судоми та нахил голови). Максимальне зниження маси тіла до 25% у мишей спостерігалось на 8-й день і у щурів – до 15% на 6-ту добу. Під час дослідження відзначено загибель однієї миші на 12-й і 13-й дні після введення препарату, тоді як усі щури гинули впродовж 7 днів після введення індоксакарбу.

У дослідженнях гострої інгаляційної токсичності групи з п'яти самців і п'яти самок щурів лінії Crl:CD BR однократно піддавалися в камері впливу індоксакарбу в концентраціях 3300 мг/м³ або 5500 мг/м³. Додаткові групи з 10 самок піддавалися впливу індоксакарбу в концентраціях 450 мг/м³, 2300 мг/м³ або 4000 мг/м³ упродовж 4 год. За тваринами спостерігали 14 днів після інгаляційного впливу і зважували щодня. За впливу індоксакарбу в концентраціях 5400 мг/м³ або 3300 мг/м³ відзначено загибель трьох із п'яти і двох із п'яти самок відповідно і жодної загибелі у самців щурів. За впливу індоксакарбу в концентраціях 450 мг/м³, 2300 мг/м³ та 4000 мг/м³ загибелі тварин не зафіксовано.

У тварин обох статей упродовж 14 днів періоду спостереження спостерігалися виділення з носа/очей і забарвлена/волога промежина. У самок спостерігалися алопеція, згорблена постава, аномальна хода та млявість. Патологічне дослідження внутрішніх органів не виявило проявів специфічної токсичності у жодного щура [5].

За даними паспорту безпеки від виробника [11] середня смертельна концентрація (CL_{50}) індоксакарбу для білих самок дорівнює 4200 мг/м³ – речовини високонебезпечні (2-й клас небезпечності [1]).

Із метою визначення місцево-подразнювального та резорбтивно-токсичного ефектів індоксакарбу (чистота 94,5%) зволожений до стану пасти водою, наносили однократно в дозі 500 мг/кг на поголену неушкоджену шкіру шести новозеландських білих самців кроликів. Після оклюзії на 4 год досліджувану речовину видаляли і шкіру промивали теплою водою. Тестові ділянки шкіри тварин досліджували через 1, 24, 48 і 72 години після видалення пластирів і спостерігали за клінічними ознаками токсичності. Не було жодних доказів еритеми або набряку в будь-який момент часу у жодної тварини. Індоксакарб не є подразником шкіри у кроликів [11 (2), 5(6), 3(8)].

Середня смертельна доза за нанесення на шкіру (DL_{50cut}) індоксакарбу перевищує 5000 мг/кг [4] – речовини помірно небезпечні (3-й клас небезпечності [1]).

Індоксакарб у кількості 48 мг вносили в кон'юнктивальний мішок правого ока шести самок зеландських білих кроликів. Ліве око служило контролем. За ознаками подразнення та клініч-

ними ознаками спостерігали через 1, 24, 48 та 72 год після інокуляції досліджуваної речовини. Ознаки подразнювальної дії індоксакарбу з'являлися упродовж 1 год від початку експерименту і проявлялися помутнінням рогівки, іритом і почервонінням кон'юнктиви, хемозом і виділеннями, утворенням пухирів на кон'юнктиві в усіх кроликів. Подразнення очей зникало через 72 год. Таким чином, індоксакарб вважається помірним подразником очей у кроликів [3; 5; 11].

У 28-денному дослідженні дермальної токсичності щури отримували індоксакарб у дозах 50 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг або 2000 мг/кг. Вплив препарату у найвищій дозі викликав статистично значуще зниження виживання тварин та частоти кількох неспецифічних клінічних ознак токсичності. Усі зміни гематологічні показників та гістологічні зміни у внутрішніх органах тварин були мінімальними та не вважалися токсикологічно значущими при дозах, випробуваних у цьому дослідженні. Найбільший рівень, що не викликав змін (NOEL), становив для самців щурів 1000 мг/кг і 50 мг/кг для самок щурів на основі зниження маси тіла та споживання їжі [8].

У 28-денному дослідженні інгаляційної токсичності на щурах найнижчий рівень речовини, що викликав видимі несприятливі зміни організму (LOAEL), становив 290 мг/м³, а NOAEL – 230 мг/м³. Ефекти, що спостерігалися при LOAEL включали збільшення ваги селезінки, пігментацію та кровотворення в селезінці, гематологічні зміни, виразки та запалення носа, а також смертність [8].

Мишей упродовж 28 днів піддавали впливу індоксакарбу у дозах 12 мг/кг, 59 мг/кг, 118 мг/кг, 235 мг/кг, 400 мг/кг, 1225 мг/кг і 2450 мг/кг. Ознаки токсичності індоксакарбу проявлялися за рівнів впливу 2450 мг/кг і 1225 мг/кг. Збільшення маси тіла та зниження споживання були у самців і самок зі рівнів впливу препарату 235 мг/кг і 400 мг/кг і у самців – за рівня впливу 118 мг/кг. Вплив індоксакарбу в дозах 235 мг/кг і 400 мг/кг викликав ознаки нейротоксичності (аномальна хода, нахил голови та тремтіння). NOEL у цьому дослідженні становив 10,8 мг/кг для самців і 21,5 мг/кг/день для самок. Уведення до раціону щурів індоксакарбу у концентраціях 12, 29, 59, 118, 235 або 400 ppm упродовж 28 днів призводило до смерті 3/5 самок при 400 ppm і 2/5 самок при 235 ppm. Індоксакарб у концентрації 400 ppm викликав у самок аномальну ходу та зневоднення, а за концентрації 235 ppm у самок було скуйовджене хутро. Клінічних ознак токсичності у самців не було. У самців щурів за концентрацій індоксакарбу 400 ppm та 235 ppm і у самок за концентрацій 59, 118, 235 і 400 ppm знижувався приріст маси тіла. NOEL у цьому дослідженні становив 118 ppm (8,85 мг/кг/день) для самців і 29 ppm (2,61 мг/кг/день) для самок [8].

У дослідженні з визначенням токсичності діапазону доз собакам додавали індоксакарб у раціон упродовж 21 дня в концентраціях 900 ppm або 1280 ppm, що еквівалентно 26 мг/кг і 43 мг/кг для самців і 15 мг/кг і 29 мг/кг для самок. Як при 900 ppm, так і при 1280 ppm вага тіла та споживання їжі зменшувалися упродовж усього періоду експерименту. Були ознаки гемолізу (зниження еритроцитів і підвищення кількості тромбоцитів, ретикулоцитів, тілець Гейнца) і збільшення маси печінки [8].

Для встановлення порогової концентрації при хронічному інгаляційному впливі (Lim_{ch}) проведено експериментальні дослідження за умов хронічного надходження індоксакарбу. Критеріями для визначення токсичної дії на організм тварин у хронічному експерименті були: загальний стан та вага тварин, морфологічні показники внутрішніх органів, особливості впливу препарату на гематологічні та біохімічні показники, поведінкові реакції.

Затруєння білих щурів-самців (по 10 особин у кожній експериментальній групі) проводилося інтратрахеально упродовж 4 місяців у дозах, що відповідали концентраціям 1 мг/м³; 5 мг/м³; 25 мг/м³.

За дії препарату в усіх концентраціях упродовж усього терміну дослідження загибелі тварин не спостерігалося. Поведінка, зовнішній вигляд щурів, споживання їжі і води у дослідних групах суттєво не відрізнялися від таких у групі контролю.

Під час патоморфологічних досліджень значимих відмінностей у гістологічній картині досліджуваних тканин контрольної та експериментальних груп тварин не виявлено.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 25 мг/м³, статистично достовірно зменшувалася маса тіла, знижувалися кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну, збільшувалася активність у сироватці крові аланінамінотрансферази, знижувався сумарний пороговий показник (СПП).

Концентрацію індоксакарбу 5 мг/м³ за показниками зміни СПП та зменшення маси тіла визначено як Lim_{ch} .

Рівень індоксакарбу 1 мг/м³ не викликав змін досліджуваних показників.

Із метою оцінки ембріотоксичної дії індоксакарбу (S-ізомер) у поліетиленгліколі 400 (технічний ПЕГ) вводили через зонд групам із 20 спарених щурів із 6-й по 20-й день вагітності в дозах 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг або 3,5 мг/кг. Смертельних випадків або клінічних ознак токсичності, пов'язаних із досліджуваною речовиною, не зафіксовано. Фетальних варіацій не відзначалося за винятком випадків появи надлишкового ребра за впливу індоксакарбу в дозі 3,5 мг/кг (23 плоди в 13 послідах проти 10 плодів у 7 послідах у контрольній групі), що вважалося випадковим, оскільки відсоток уражених плодів на послід не був статистично значущим порівняно з контрольною групою. Окрім того, спостереження за надлишковими ребрами складалося з додаткових ділянок окостеніння точного розміру, які не є постійними і, як правило, не вважаються ознаками токсичності для розвитку. NOEL для матері та розвитку для щурів становив 2 мг/кг [8].

Для визначення сенсibilізуючої активності індоксакарбу групі з 20 самців мурчаків Хартлі наносили відповідні індукційні та провокаційні дози (0,1 мл у воді) індоксакарбу. На 8-й день 500 мг індоксакарбу (DPX-MP062; чистота 94,5%), зволоженого пропіленгліколем, вводили внутрішньошкірно. Ділянки були закриті поліетиленовою плівкою та стрічкою на 48 годин. Після видалення стрічки місце очищали водою та пропіленгліколем. У 14 із 20 тварин, які були сенсibilізовані індоксакарбом, на шкірі спостерігалось легке до помірного почервоніння через 28 год або 48 год. В однієї тварини зафіксовано інтенсивне почервоніння шкіри через 48 год. За результатами тесту індоксакарб вважається сенсibilізуючим шкірним агентом [5].

Нейротоксичність індоксакарбу досліджували в експерименті на мишах, які отримували препарат упродовж 90 днів у концентраціях 35, 75, 150 або 300 ppm. Клінічні ознаки, які свідчили про нейротоксичність (ненормальна постава/хода/рухливість) з'являлися у самок за впливу індоксакарбу в концентрації 150 ppm та 300 ppm у самців. У самців та самок за концентрації індоксакарбу 300 ppm знижувалася маса тіла і спостерігалось зменшення споживання їжі. Відзначалися ознаки помірного гемолізу за впливу індоксакарбу в концентрації 75 ppm і вище (підвищення кількості ретикулоцитів, лейкоцитоз і збільшення кількості тілець Гейнца), помірного збільшення частоти відкладень гемосидерину та еритропоезу в селезінці та печінці, а також ознаки лімфоїдного виснаження в селезінці та печінці. NOEL становив 35 ppm (5,5 мг/кг для самців і 7 мг/кг для самок) на основі збільшення кількості ретикулоцитів та мікроскопічних ознак гемолізу за вищих доз. У щурів-самок, які отримували індоксакарб у концентраціях 10 ppm і 25 ppm та у щурів-самців, які отримували індоксакарб у концентраціях 50 ppm, 100 ppm або 200 ppm упродовж 90 днів, спостерігалось зниження споживання їжі та втрата маси тіла протягом перших двох тижнів. У самок за впливу індоксакарбу в концентрації 100 ppm відзначалися слабкість і атаксія упродовж 1–3 тижнів. У самців щурів при ≥ 50 ppm індоксакарбу і самок за всіх рівнів концентрацій препарату спостерігалися ознаки гемолітичної анемії. Під час гістопатологічних досліджень виявлено підвищення рівня гемосидерину в макрофагах у печінці та/або селезінці з ознаками гемопоезу в селезінці. Індоксакарб у концентрації 100 ppm викликав загибель самок щурів. Патоморфологічними дослідженнями встановлено атрофію селезінки, тимуса та/або кісткового мозку внаслідок втрати лімфоїдних і гемопоетичних клітин. Пігмент гемоглобіну також спостерігався в нирках щурів, які загинули раніше, що свідчить про те, що фактором міг бути гемоліз, тоді як у щурів, що вижили, спостерігався фагоцитоз еритроцитів макрофагами печінки та селезінки [8].

Індоксакарб не був генотоксичним у таких тестах: тест зворотної мутації *S. typhimurium* та *E. coli* у концентраціях до 5000 мкг/планшет (з і без метаболічної активації); аналіз генної

мутації ссавців (CHO/HGPRT) до 1000 мкг/мл (з або без метаболічної активації); позаплановий синтез ДНК у первинних гепатоцитах щурів (до 200 мкг/мл); мікроядерний аналіз кісткового мозку миші (1000-4000 мкг/кг) [8].

У 2-річному дослідженні індоксакарбу на щурах NOAEL становить 1,04 мг/кг на основі гемолітичних ефектів і відповідних гістопатологічних змін у печінці та селезінці. У 18-місячному дослідженні на мишах NOAEL становив 2,63 мг/кг на основі зниження маси тіла, споживання їжі та клінічних ознак нейротоксичності. Експерти дійшли висновку, що індоксакарб малоімовірно є канцерогенним [8].

Ураховуючи параметри токсичності (DL_{50} , CL_{50} , DL_{50cut} , Lim_{ch}) індоксакарбу та приймаючи до уваги високу небезпечність за інгаляційного впливу, нейротоксичність та сенсibilізуючі властивості в якості ГДК у повітрі виробничих приміщень рекомендовано рівень 0,05 мг/м³, 1-й клас небезпечності, пари+аерозоль.

Висновки. Інсектицид індоксакарб за параметрами гострої токсичності за одноразового перорального введення та одноразового нанесення на шкіру відноситься до речовин помірно небезпечних (3-й клас небезпечності), за однократного інгаляційного впливу відноситься до високонебезпечних речовин (2-й клас небезпечності), проявляє помірну подразнювальну дію на слизові оболонки очей, не викликає резорбтивно-токсичного, подразнювального ефектів у разі попадання на шкіру, володіє сенсibilізуючими властивостями.

Індоксакарб спричиняє нейротоксичний ефект, не володіє мутагенною і канцерогенною дією.

ГДК індоксакарбу у повітрі виробничих приміщень 0,05 мг/м³, 1-й клас небезпечності, пари+аерозоль.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічні регламенти допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони (затверджені Наказом МОЗ від 14.07.2020 № 1596, зареєстрованим у Мін'юсті 03.08.2020 за № 741/35024). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>
2. Каталог засобів захисту рослин 2024. https://admin.fmc.com.ua/media/fmc_%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B3_2024.pdf
3. Annex VI – harmonized classification and labelling indoxacarb and indoxacarb (Enantiomeric reaction mass S: R 75:25). <https://echa.europa.eu/documents/10162/85def842-b077-974f-fcb6-c9450a76031b>.
4. Directive 98/8/EC. Assessment Report INDOXACARB <https://echa.europa.eu/documents/10162/4ca30c3d-0a7b-435c-fc23-f8ddac0fb4e4>
5. INDOXACARB. <https://incem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr13.pdf>.
6. Lapied B., Grolleau F., Sattelle D.B. Indoxacarb, an oxadiazine insecticide, blocks insect neuronal sodium channels. *Br J Pharmacol*. 2001. Vol. 132(2). P. 587–595.
7. Pesticide Fact Sheet Name of Chemical: Indoxacarb. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-067710_30-Oct-10.pdf
8. Public Release Summary on Evaluation of the new active INDOXACARB in the product DuPont Steward Insecticide. <https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13831-prs-indoxacarb.pdf>.
9. (R)-Indoxacarb. <https://www.scbt.com/p/r-indoxacarb-185608-75-7>.
10. (R)-Indoxacarb. <https://www.benchchem.com/product/b195296>
11. Safety data sheet Indoxacarb technical (MP062 MUP) <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#search/%D0%94%D1%83%D0%BB%D1%96%D0%BD/QgrcJHrhvWgXrcLZQbxjFvV VvmvXkPFlnsQ?projector=1&messagePartId=0.2>.
12. Shit S.P., Panghal R.S., Kumar V., Rana R.D. Acute toxicity and gross behavioural effects of indoxacarb in laboratory animals. *Haryana Vet*. 2008. Vol. 47. P. 49–51.

REFERENCES

1. Hiihiienichni rehlyamenty dopustymoho vmistu khimichnykh i biolohichnykh rehovyn u povitri robochoi zony (zatverdzhenni nakazom MOZ vid 14.07.2020 r. №1596, zareiestrovanyim u Miniusti 03.08.2020 r. za №741/35024). [Hygienic regulations on the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area (approved by the order of the Ministry of Health dated 14.07.2020 No. 1596, registered in the Ministry of Justice on 03.08.2020 under No. 741/35024)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>.

2. Kataloh zasobiv zakhystu roslyn 2024. https://admin.fmc.com.ua/media/fmc_%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B3_2024.pdf
3. Annex VI – harmonized classification and labelling indoxacarb and indoxacarb (Enantiomeric reaction mass S: R 75:25). <https://echa.europa.eu/documents/10162/85def842-b077-974f-fcb6-c9450a76031b>.
4. Directive 98/8/EC. Assessment Report INDOXACARB <https://echa.europa.eu/documents/10162/4ca30c3d-0a7b-435c-fc23-f8ddac0fb4e4>
5. INDOXACARB. <https://inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr13.pdf>.
6. Lapiéd B., Grolleau F., Sattelle D.B. Indoxacarb, an oxadiazine insecticide, blocks insect neuronal sodium channels. *Br J Pharmacol*. 2001, 132(2): 587–595.
7. Pesticide Fact Sheet Name of Chemical: Indoxacarb. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-067710_30-Oct-10.pdf.
8. Public Release Summary on Evaluation of the new active INDOXACARB in the product DuPont Steward Insecticide. <https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13831-prs-indoxacarb.pdf>.
9. (R)-Indoxacarb. <https://www.scbt.com/p/r-indoxacarb-185608-75-7>.
10. (R)-Indoxacarb. <https://www.benchchem.com/product/b195296>
11. Safety data sheet Indoxacarb technical (MP062 MUP) <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#search/%D0%94%D1%83%D0%BB%D1%96%D0%BD/QgrcJHrhvWgXrcLZQbxjFvV VvmvXkPFlnsQ?projector=1&messagePartId=0.2>.
12. Shit S.P., Panghal R.S., Kumar V., Rana R.D. Acute toxicity and gross behavioural effects of indoxacarb in laboratory animals. *Haryana Vet*. 2008, 47: 49–51.

SCIENTIFIC JUSTIFICATION OF THE MEDICAL AND SANITARY REGULATION OF INDOXACARB INSECTICIDE IN THE AIR OF WORKING AREA

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Kuzminov O.B.

Abstract. Indoxacarb insecticide belongs to the class of oxadiazines, which are widely used in the agricultural industry for crop pest control, particularly lepidopteran insects. The mechanism of action of indoxacarb consists in the inhibition of sodium channels in the nervous system of insects, which, as a result, disrupts nerve impulses and causes paralysis and ultimately leads to the death of insects [4]. Its selectivity for insect sodium channels and minimal activity for mammalian channels contribute to its reputation as a safe and effective pesticide. Indoxacarb has been thoroughly evaluated to minimize its effects on non-target organisms such as mammals, birds and fish.

An experimental setting toxicity parameters of indoxacarb with determination of the nature of the biological action on the body of laboratory animals and justification for maximum permissible concentration in the air of the working area were the purpose of the study.

Toxicological parameters and the nature of the biological action of indoxacarb on the body of laboratory animals are provided according to the summarized data of the European Chemicals Agency and the results of a chronic toxicological experiment with intratracheal administration of the drug.

It was found that indoxacarb, according to the parameters of acute toxicity, with a single oral administration and a single application to the skin, belongs to moderately dangerous substances (hazard class 3), with a single inhalation exposure, it belongs to highly dangerous substances (hazard class 2), exhibits a moderate irritating effect on mucous membranes eyes, does not cause resorptive-toxic, irritating effects when it comes into contact with the skin, has sensitizing properties.

Indoxacarb causes a neurotoxic effect, does not have a mutagenic or carcinogenic effect.

Conclusions. The parameters of toxicity, the nature of the biological effect on the body of laboratory animals were established, and the maximum permissible concentration of the insecticide indoxacarb in the air of the working area was justified.

Key words: insecticide, indoxacarb, toxicity parameters, maximum permissible concentration, air of the working area.

Кузьмінов Борис Павлович <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Зазуляк Тетяна Степанівна <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Кузьмінов Олександр Борисович <https://orcid.org/0000-0002-0786-8676>

Надійшла до редакції / Receiv: 04.07.2024