

ГІГІЄНА АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ

AMBIENT AIR HYGIENE

<https://doi.org/10.32402/hygiene2022.72.011>

УДК 613.63.661.168.2

ГІГІЄНІЧНА РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ІКАРИДИНУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Туркіна В.А., Кузьмінов О.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
kuzminovborys@gmail.com

Кузьмінов Б.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

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

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

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

Мета. Обґрунтування гігієнічного регламенту допустимого вмісту репеленту ікаридину у повітрі робочої зони.

Об'єкт і методи дослідження. ікаридин (1-(1-метилпропоксикарбоніл)-2-(2-гідроксіетил)піперидин), виробництва фірми S.C. Johnson Europlant B.V. (Нідерланди). Методи досліджень – токсиколого-гігієнічні, біохімічні, імунологічні, фізико-хімічні, статистичні.

Результати дослідження та їх обговорення. Представлені результати токсиколого-гігієнічних досліджень репеленту ікаридину на лабораторних тваринах (білі миші, білі щурі, мурчаки, кролі). Встановлено, що ікаридин за параметрами гострої токсичності при одноразовому внутрішньошлунковому введенні та однократному інгаляційному впливові відноситься до помірно небезпечних речовин (3 клас небезпеки. Видова чутливість тварин до речовини відсутня. При нанесенні на шкіру ікаридин не викликає загибелі тварин та проявів місце-подразнювальної дії. Вплив на слизові оболонки характеризується незначною пошкоджуючою дією (2 бали). В субхронічному експерименті проявляє слабку кумулятивну активність. Хронічний інгаляційний вплив ікаридину упродовж 4 місяців не викликає змін гематологічних і біохімічних показників, патології респіраторних шляхів та паренхіматозних органів. Ікаридин володіє сенсibiliзуючою активністю і викликає зростання кількості циркулюючих у крові імунних комплексів. Не чинить токсичного впливу на репродуктивну функцію. Безпечний в плані розвитку канцерогенного ефекту. На підставі встановлених параметрів токсичності розраховано коефіцієнт запасу, запропоновано гігієнічний регламент допустимого вмісту ікаридину у повітрі робочої зони та розроблено методику вимірювання масової концентрації речовини у повітрі.

Висновки. Гранично допустима концентрація ікаридину у повітрі робочої зони рекомендується на рівні 10 мг/м³, пари + аерозоль, 3 клас небезпеки. Розроблено газохроматографічну методику вимірювання масової концентрації ікаридину у повітрі.

Ключові слова. Ікаридин, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря робочої зони.

HYGIENIC REGULATION OF ICARIDIN IN THE AIR OF THE WORKING AREA

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

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Objective. Substantiation of the hygienic regulations for the permissible content of the repellent icaridin in the air of the working area.

Materials and methods. Icaridin (1-(1-methylpropoxycarbonyl)-2-(2-hydroxyethyl)piperidine), manufactured by S.C. Johnson Europlant B.V. (The Netherlands). Research methods are the following: toxicological-hygienic, biochemical, immunological, physico-chemical, statistical.

Results. The results of toxicological and hygienic studies of the repellent icaridin on laboratory animals (white mice, white rats, guinea pigs, rabbits) are presented. It has been established that icaridin, in terms of acute toxicity with a single intragastric administration and a single inhalation exposure, belongs to moderately hazardous substances (hazard class 3). Species sensitivity of animals to the substance is absent. When applied to the skin, icaridin does not cause death of animals and manifestations of an irritant effect. The impact on the mucous membranes is characterized by a slight (minor) damaging effect (2 points). In the subchronic experiment, it shows a weak cumulative activity. Chronic inhalation effect of icaridine for 4 months does not cause changes in hematological and biochemical parameters, pathology of the respiratory tract and parenchymal organs. Icaridin has sensitizing activity and causes an increase in the number of immune complexes circulating in the blood. It does not have a toxic effect on reproductive function and is safe in terms of the development of a carcinogenic effect. Based on the established toxicity parameters, a safety factor was calculated, a hygienic regulation for the permissible content of icaridin in the air of the working area was proposed, and a method for measuring the mass concentration of a substance in the air was developed.

Conclusions. The maximum allowable concentration of icaridin in the air of the working area is recommended at the level of 10 mg/m³, vapors + aerosol, hazard class 3. A gas chromatographic technique for measuring the mass concentration of icaridin in air has been developed.

Keywords. Icaridin, toxicity parameters, maximum allowable concentration, control of the working area.

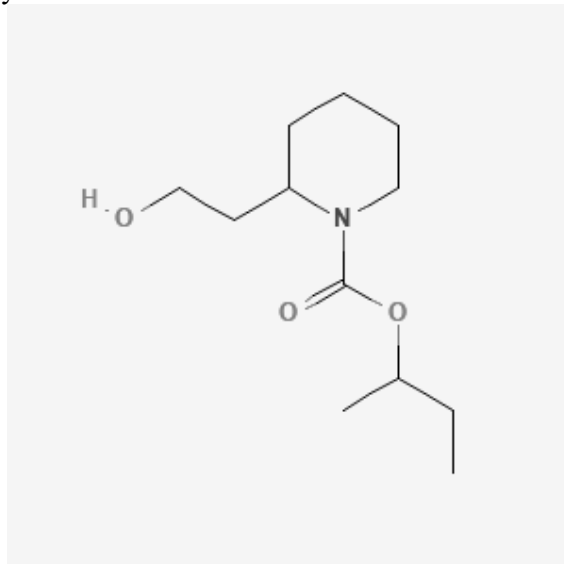
Вступ. Ікаридин (1-(1-метилпропоксикарбоніл)-2-(2-гідроксіетил)піперидин) – циклічний амін, похідне піперидину, був синтезований компанією Bayer у 1980-х роках на основі молекулярного моделювання та призначений для відлякування комах, таких як комарі, мухи, кліщі та блохи, шляхом місцевого застосування або поверх одягу. Ікаридин офіційно ліцензований для використання в США у 2001 році та в Канаді у 2012 році. Канадський консультативний комітет з тропічної медицини та подорожей Агентства охорони здоров'я Канади вважає його репелентом першого вибору для мандрівників віком від шести місяців до 12 років. Повідомляється, що ступінь подразнювальної дії ікаридину менше ніж діетилтолуаміду – ще одного поширеного репеленту від комах, і продукти, що містять до 20% ікаридину, вважаються безпечними для тривалого застосування у дорослих [1].

В Україні розпочато випуск «Raid пластины від мух для електрофумігатора» з використанням ікаридину, виробництва фірми S.C. Johnson Europlant B.V. (Нідерланди), що обумовлює необхідність здійснення контролю за безпечним вмістом сполуки у повітрі робочої зони виробничих приміщень.

Мета роботи. Обґрунтування гігієнічного регламенту допустимого вмісту репеленту ікаридину у повітрі робочої зони.

Об'єкт і методи досліджень. Об'єктом дослідження був репелент ікаридин. Хімічна назва 1-(1-метилпропоксикарбоніл)-2-(2-гідроксіетил)піперидин. Реєстраційний номер за CAS: 119515-38-7. Емпірична формула: $C_{12}H_{23}NO_3$.

Структурна формула:



За агрегатним станом ікаридин – рідина, без запаху, від безбарвного до світло-жовтого кольору. Ступінь чистоти речовини становить 98,7%. Густина: 1,07 г/см³ (при 20°C). Відносна молекулярна маса 229,320. Точка кипіння: 296°C при 760 мм рт. ст. Точка плавлення 170°C. Тиск пари: $3,4 \times 10^{-4}$ гПа при 20°C; $5,9 \times 10^{-4}$ гПа при 25°C; $7,1 \times 10^{-3}$ гПа при 50°C. Розчинність у воді (г/100 см³) при 20°C – 0,82. Розчинність в ацетоні – 752 г/100 см³).

Дослідження проводились на лабораторних тваринах (білі миші, білі щурі, мурчаки, кролі), які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальні тварини отримували стандартний гранульований корм з необмеженим доступом до питної води. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» [2] та «Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлення параметрів токсичності при пероральному надходженні ікаридину здійснювалось в гострому досліді на 36 білих мишах, яким у шлунок за допомогою зонда вводили препарат в дозах 1000-4000 мг/кг. Характер токсичної дії визначали за показником виживання, поведінкою тварин, споживанням їжі та води. Спостереження за тваринами здійснювали упродовж 14 діб.

Клінічні прояви отруєння характеризувались нетривалим періодом збудження, яке змінювалось зниженням рухової активності упродовж 1-2 годин після введення. Загибель тварин відбувалась упродовж першої доби. Середньосмертельна доза (DL_{50}) ікаридину становить 4700 мг/кг, що відповідає 3 класу небезпеки – речовини помірно токсичні.

Однократну інгаляційну дію ікаридину вивчали шляхом інтраназального введення препарату білим щурам в кількості, що відповідала концентраціям 1000,0 мг/м³ і 2000,0 мг/м³. При цьому загибелі тварин не зафіксовано упродовж всього періоду спостереження (14 діб). Після введення речовини у білих щурів спостерігалось збільшення рухової активності, яке змінювалось адинамією. Через 30-60 хвилин стан тварин нормалізувався. Загибелі тварин упродовж 14 днів спостереження не відмічено.

За даними літератури середньосмертельна концентрація (CL_{50}) ікаридину для самців щурів перевищує 4364 мг/м³ [4]. Коефіцієнт видової чутливості дорівнює 2,1 і свідчить про відсутність видової чутливості тварин до речовини.

З метою визначення порогової концентрації ікаридину при однократному інгаляційному впливі (Lim_{ac}) речовину вводили інтраназально білим щурам в дозах 2 мг, 5 мг і 15 мг, що відповідало концентраціям 64 мг/м³, 160 мг/м³ та 480 мг/м³.

Як критерії токсичного впливу визначали біохімічні та гематологічні показники.

За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив ікаридину в усіх досліджених концентраціях не викликав загибелі піддослідних тварин. Клінічні симптоми інтоксикації характеризувалися зниженням рухової активності упродовж 2-3 годин від початку експерименту.

Як величина Lim_{ac} ікаридину при однократному інгаляційному впливові прийнята концентрація 160 мг/м³, при дії якої у піддослідних тварин через 2 години спостерігалось статистичне збільшення процентного вмісту еозинофілів, нейтрофілів і лімфоцитів та збільшення рівнів циркулюючих імунних комплексів. Решта досліджуваних показників суттєво не відрізнялись у порівнянні з контролем.

Зона гострої дії ікаридину становить 27 (3 клас небезпеки).

Однократне занурювання хвостів білих мишей у нативну речовину впродовж 2 годин не викликало загибелі тварин та симптомів резорбтивного ефекту. Водночас змін на шкірі не відмічено.

Внесення 50 мг ікаридину у кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало незначну пошкоджуючу дію: 2 бали за класифікацією А. Mayda і К. Chrusaielska (виділення – 1 бал, набряк – 0 балів, гіперемія – 1 бал). Відновлення офтальмостатусу спостерігалось на 2 добу без проведення медикаментозного лікування.

Кумулятивну активність ікаридину визначали в субхронічному експерименті за методикою Ліма і співавторів. Речовину вводили щоденно білим щурам у поступово (через кожні 4 дні) наростаючих дозах. Початковий рівень впливу становив 1/10 DL_{50} . Клінічна картина інтоксикації розвивалась на 18-20 добу і проявлялась у зменшенні рухової активності. Загибелі тварин не відмічене. Коефіцієнт кумуляції перевищує 8,0 і свідчить про слабку кумулятивну активність ікаридину.

Для встановлення порогової концентрації ікаридину при хронічному інгаляційному впливові (Lim_{ch}) проводили інтраназальне затруєння білих щурів упродовж 4 місяців в дозах, що відповідали концентраціям 16 мг/м³; 40 мг/м³; 120 мг/м³.

Для визначення токсичної дії ікаридину на організм тварин у хронічному експерименті обрано наступні критерії: загальний стан та вага тварин, морфологічні показники внутрішніх органів, зміни гематологічних та біохімічні показників.

Вплив препарату упродовж експерименту не викликав вірогідних змін біохімічних показників у порівнянні з контрольною групою. Патології респіраторних шляхів та паренхіматозних органів не виявлено.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу речовини в концентраціях 120 мг/м³ і 40 мг/м³, статистично достовірно зменшувалася маса тіла.

Рівень впливу препарату 16 мг/м³ не викликав змін маси тіла у тварин.

За величину Lim_{ch} прийнята концентрація ікаридину 40 мг/м³.

Оцінку сенсibilізуючих властивостей ікаридину проводили на мурчаках. Для дослідження алергочутливості та імунотолерантності був обраний метод одноразового введення речовини у внутрішню поверхню вуха морських свинок з подальшими щоденними аплікаціями на депільовані ділянки бокової поверхні шкіри упродовж 10 днів з метою посилення ймовірної сенсibilізації.

Для виявлення алергічної реакції сповільненого типу визначали зміни показників периферичної крові (еритроцити, лейкоцити, гемоглобін та лейкоцитарна формула). Окрім цього для кількісної оцінки сенсibilізації використовували метод з виявлення реакції клітин крові на алерген «in vitro» – реакцію специфічної агрегації лейкоцитів (РСАЛ) і реакцію специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ).

У сенсibilізованих тварин відмічене достовірне збільшення абсолютної кількості і вмісту еозинофілів, нейтрофілів і абсолютної кількості лімфоцитів у порівнянні з

показниками тварин контрольної групи. Індeksi співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ) та співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ), лейко-Т-клітинного та лейко-В-клітинного індeksiв достовірно змінилися у сенсibilізованих тварин у порівнянні з контрольною групою. Проведені алерготести (РСЛЛ, РСАЛ, ППН) дали достовірні зміни у сенсibilізованих тварин. Також зросла кількість циркулюючих в крові імунних комплексів у сенсibilізованих тварин у порівнянні з контрольною групою.

Дослідження впливу ікарідину на репродуктивну функцію проведено на двох поколіннях щурів з нанесенням речовини на шкіру в дозах 50, 100 або 200 мг/кг щотижня, починаючи з 10 тижнів до спарювання і продовжуючи до відлучення дитинчат. Результати дослідження показали, що хронічна дія ікарідину на шкіру в дозах до 200 мг/кг не призводить до репродуктивної токсичності [4].

Дослідження канцерогенних властивостей ікарідину проведено у хронічних експериментах (18 місяців) на мишах при надходженні його з кормом. Доказів канцерогенності не отримано [4].

Для обґрунтування гранично допустимої концентрації ікарідину у повітрі робочої зони на підставі встановлених параметрів токсичності було розраховано коефіцієнт запасу за методикою К.К. Сидорова [5], який становить 4 (табл. 1).

Таблиця 1. Розрахунок коефіцієнта запасу по К.К. Сидорову (2 варіант) для обґрунтування ГДК ікарідину.

Параметр	Значення	Бали
Lim_{ac} , мг/м ³	160	2
Lim_{ch} , мг/м ³	40	2
Z_{ch}	4	4
КВЧ	2,1	4
Сума		12
Коефіцієнт		4

Як гранично допустиму концентрацію ікарідину у повітрі робочої зони рекомендовано рівень 10 мг/м³, пари + аерозоль, 3 клас небезпеки.

Для контролю за вмістом ікарідину у повітрі розроблено методику вимірювання масової концентрації речовини (МВ №78-00146137:2022) методом газо-рідинної хроматографії з використанням електронно-захоплювального детектора за допомогою капілярної кварцової колонки DB-5. Аналізування проводять шляхом аспірації парів та аерозолі речовини з концентруванням на послідовно з'єднанні фільтр АФА-ХП-20 та швидкісний поглинач Ріхтера, заповнений ацетоном. Масову концентрацію ікарідину обчислюють за градуальною характеристикою залежності величини аналітичного сигналу від кількості речовини у градувальних розчинах. Час виконання методики – 2 години, робочий діапазон – від 5,0 мг/м³ до 20,0 мг/м³.

Висновки

Ікарідин за параметрами гострої токсичності при одноразовому внутрішньошлунковому введенні та однократному інгаляційному впливові відноситься до помірно небезпечних речовин, при однократному нанесенні на шкіру – до малонебезпечних речовин, не володіє резорбтивно-токсичною і місцево-подразнювальною дією при нанесенні на шкіру, проявляє слабку подразнювальну дію при попаданні на слизові оболонки, може викликати сенсibilізацію організму, безпечний в плані розвитку віддалених ефектів впливу. Гранично допустима концентрація ікарідину у повітрі робочої зони рекомендується на рівні 10 мг/м³, пари + аерозоль, 3 клас небезпеки. Розроблено методику вимірювання масової концентрації ікарідину у повітрі.

Внески авторів:

Кузьмінов Б.П. – розробка дизайну дослідження, визначення аспектів, що становлять найбільший науковий та практичний інтерес, затвердження остаточного варіанта статті.

Зауляк Т.С. – розробка методики вимірювання масової концентрації ікарідину у повітрі, оформлення тексту рукопису.

Туркіна В.А. – проведення дослідження.

Кузьмінов О.Б. – проведення дослідження.

Фінансування. Дослідження проведено за фінансування ТзОВ «Джонсон Україна», м. Київ.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

REFERENCES

1. U.S. National Library of Medicine [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2004 [cited 2022 Jan 15]. PubChem. Icaridin. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Icaridin>
2. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. [Internet]. European Treaty Series No. 123. Available from: <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
3. [The procedure for research and experiments on animals by scientific institutions: Order of the Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine dated March 1, 2012 No. 249]. [Ofitsiyniy Visnyk Ukrainy]. 2012;24:82. Ukrainian.
4. U.S. United States Environmental Protection Agency. Pesticides [Internet]. Fact Sheet for Picaridin; 2005 [cited 2022 Jan 15]. Available from: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-070705_01-May-05.pdf
5. [Methodical guidelines for establishing indicative safe exposure levels of harmful substances in the air of the working area: approved by the Ministry of Health of the USSR from 15.09.85 №4000-85]. 1985:34. Ukrainian.

Надійшла до редакції / Received: 14.09.2022