

<https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-26-7>

УДК 615.285.7:614.71:613.6].001.36

ОБГРУНТУВАННЯ ГРАНИЧНО ДОПУСТИМОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕМПЕНТРИНУ У ПОВІТРІ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ

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

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація. На підставі параметрів токсичності інсектициду емпентрину, які наведені в науковій літературі, запропоновано гранично допустиму концентрацію в повітрі виробничих приміщень на рівні 0,3 мг/м³ (аерозоль+пари) 2 клас небезпечності.

Ключові слова: емпентрин, інсектицид, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря виробничих приміщень.

Вступ. Емпентрин розроблений фірмою «Сумітомо» (Японія) та зареєстрований у 1993 році. Відноситься до інсектицидів широкого спектру дії з високою вибірковою біологічною активністю і високоефективний для боротьби з хутряною міллю (*Monopis rusticella*), міллю платтяною (*Tineola bisselliella* Hum), міллю шубною (*Tinea pellionella*), міллю килимової (*Trichophaga*), шкіроїдом килимовим (*Attagenus unicolor*), шкіроїдом колекційним (*Anthrenus*). Емпентрин має не тільки контактну інсектицидну, але й ларвіцидну та антифідантну дію, знищуючи не тільки метеликів, а й гусениць (личинок) різних видів молі та шкіроїду. Основним у механізмі токсичної дії емпентрину є вплив на нервову систему комах. Він порушує процес обміну іонів натрію, деполяризує мембрану та пролонгуючи відкриття каналів для натрію. Препарат дестабілізує обмін іонів кальцію, призводячи до виділення великої кількості ацетилхоліну при проходженні нервового імпульсу через синаптичну щілину, що супроводжується блокадою передачі сигналів до нервових закінчень, внаслідок чого порушується харчування та настає загибель комах. На основі емпентрину виробляють засоби у формі аерозолів, фумігуючих препаратів, таблеток [1].

Вітчизняний виробник ТОВ «СК Джонсон» (м. Київ) використовує емпентрин для виготовлення подушечек «Raid Лаванда», що обумовлює необхідність здійснення контролю за безпечним вмістом сполуки у виробничих приміщеннях.

Мета дослідження. Аналіз наукової літератури за допомогою інтернет-ресурсів систем пошуку PubMed, Google для визначення токсикологічної характеристики емпентрину, з подальшим обґрунтуванням гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі виробничих приміщень.

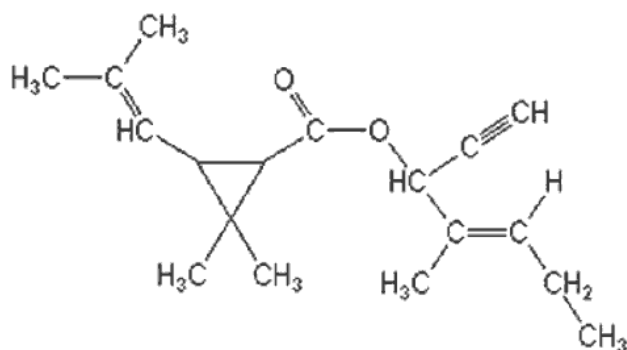
Матеріали і методи досліджень.

Хімічна назва за IUPAC: 1-етиніл-2-метилпент-2-еніл 2,2-диметил-3-(2-метилпроп-1-еніл)циклопропанкарбоксилат.

Реєстраційний номер за CAS: 54406-48-3

Емпірична формула: $C_{18}H_{26}O_2$

Структурна формула:



Синоніми: empenthrin, d-empenthrin, Vaporthrin, S 2852F, S-2852F. За агрегатним станом емпентрин – рідина блідно-жовтого кольору з слабким характерним запахом. Ступінь чистоти речовини 99,65 %. Щільність 0,931 г/см³ (при 20°C). Відносна молекулярна маса 274,4. Точка кипіння 295,5° при 760 мм рт.ст. Тиск пари 0,01 Па при 20 °C і 0,0154 Па при 25 °C. Емпентрин розчиняється у воді (0,861 мг/л при 20 °C), добре розчинний у н-гептані, дихлорметані, метанолі, ацетоні, толуолі, етилацетаті, н-октанолі: > 250 г/л при 20 °C [2].

Токсикологічні параметри емпентрину надані за даними літератури та узагальнених даних Європейського агенства по хімічним речовинам (ЕСНА),

Результати та їх обговорення. Емпентрин при пероральному надходженні в організм відноситься до речовин помірно небезпечних. Середньосмертельна доза (DL₅₀) для білих щурів-самок перевищує 3500 мг/кг, для самців – понад 5000 мг/кг, для мишей самців та самок – більше 3500 мг/кг. Відмінності у чутливості тварин до впливу емпентрину не виражені. Коефіцієнт варіабельності видової чутливості (КВЧ) становить 1,4. Клінічна картина отруєння лабораторних тварин характеризується фібриляцією м'язів, тремором, гіперчутливістю, зниженням спонтанної активності, атактичною ходьбою, паралічем кінцівок, порушенням дихання, рідким стільцем та нетриманням сечі. Симптоми інтоксикації проявляються через 2 години після введення препарату та зникають у тварин, що вижили, через 4 доби [3].

Інгаляційна дія емпентрину вивчена на двох видах тварин: мишах і щурах. Вплив емпентрину на щурів лінії Sprague Dawley через органи дихання в концентраціях 2290 і 4610 мг/м³ (діаметр частинок 1,02-1,12 мкм) протягом 4 годин викликає порушення дихання, м'язову фібриляцію, рясну слинотечу. При інгаляційному надходженні в організм лабораторних тварин препарату в концентрації 4610 мг/м³ відзначаються тонічні судоми. Не спостерігалось загибелі тварин у жодній серії дослідів. Гістопатологічні дослідження не

виявили патології в дихальних шляхах та внутрішніх органах. Результати досліджень свідчать, що середньосмертельна концентрація (CL_{50}) емпентрину для щурів самців і самок становить понад 4610 мг/м^3 , для мишей самок 2300 мг/м^3 , для самців 2700 мг/м^3 . Міжвидова чутливість тварин до дії емпентрину не виражена. КВЧ становить 2,0.

При епідермальному впливі емпентрин відноситься до помірно небезпечних речовин. DL_{50} препарату при епідермальному нанесенні становить понад 2000 мг/кг . Не було відмінностей у чутливості тварин до впливу емпентрину. Шкірно-оральний коефіцієнт - 0,57, що свідчить про малу небезпеку препарату при нанесенні його на покрити шкіри.

Емпентрин при одноразовій аплікації на шкіру самців та самок кроликів породи New Zealand у кількості 0,5 мл не викликав появу симптомів подразнення.

Одноразове внесення 0,1 мл препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроликів породи New Zealand викликає слабо виражену подразнювальну дію на слизові оболонки очей. Спостерігалася гіперемія кон'юнктиви упродовж 48 годин.

В умовах багаторазового (13 тижнів) надходження в організм щурів лінії Sprague-Dawley через органи дихання токсичні властивості емпентрину встановлювали при рівнях впливу препарату $21,9 \text{ мг/м}^3$ та 344 мг/м^3 .

Діаметр частинок препарату становив від 227 до 307 мкм. Експозиція дії була 5 днів на тиждень протягом 6 годин. Симптоми інтоксикації при інгаляційному надходженні емпентрину в організм тварин у концентрації 344 мг/м^3 проявляються порушенням дихання, зниженням рухової активності, саливацією, лакримацією, частим сечовипусканням. Загибель щурів не спостерігалася. Токсичний ефект проявлявся також збільшенням вмісту фосфоліпідів, загального холестеролу, сечовини в крові у самців та зниженням активності холінестерази у самок. Зниження маси тіла у самців відзначалося при дії концентрації $94,6 \text{ мг/м}^3$ та 344 мг/м^3 , у самок – при 344 мг/м^3 .

При пероральному надходженні препарату в дозах 10 мг/кг , 100 мг/кг , 300 мг/кг , 1000 мг/кг упродовж 13 тижнів у щурів (самці та самки) лінії Sprague Dawley виявлялися симптоми інтоксикації, які свідчать про вплив емпентрину на центральну нервову систему (тремор, активність). Відзначалося також зниження споживання корму тваринами, внаслідок чого уповільнювався приріст маси тіла при надходженні препарату у високих дозах. У щурів у крові при впливі емпентрину в дозах 300 мг/кг та 1000 мг/кг значно знижувалася активність аспартат- та амінотрансферази, зменшувалась кількість гемоглобіну, збільшувався вміст загального холестеролу, фосфоліпідів, загального білка. Виявлено збільшення як абсолютної, так і відносної маси нирок та печінки при дії емпентрину в дозах 100 мг/кг , 300 мг/кг та 1000 мг/кг . При пероральному надходженні в організм у субхронічному

експерименті найбільший рівень, що не викликав видимих несприятливих змін організму (NOEL) становив 10 мг/кг.

Величина NOEL також була визначена на собаках породи Beagle, які протягом 13 тижнів отримували емпентрин у желатинових капсулах у кількості 10 мг/кг, 100 мг/кг та 1000 мг/кг. Протягом усього періоду досліджень не встановлено загибелі, зниження споживання тваринами корму, їхньої маси тіла. Вплив препарату на організм тварин у дозі 1000 мг/кг спричиняв збільшення активності гамма-глутамінтрансферази, підвищення активності лужної фосфатази та збільшення абсолютної маси печінки у самців при надходженні препарату у кількості 100 та 1000 мг/кг. NOEL для собак при пероральному субхронічному надходженні становить 10 мг/кг.

Токсичні властивості емпентрину у хронічному експерименті були досліджені при пероральному впливі в дозах 10 мг/кг, 100 мг/кг та 300 мг/кг. Препарат вводили щодня упродовж 26 тижнів. При надходженні препарату в організм у кількості 300 мг/кг у самців та самок щурів лінії CD змінювалося вміст білка в сечі, загального білка та альбумінів у сироватці крові, загального холестеролу, тригліцеридів та глюкози. Зміни гематологічних показників не спостерігалось. Збільшувалася абсолютна та відносна маса печінки у щурів при дії доз 100 мг/кг та 300 мг/кг. Не виявлено патологію очей під час офтальмологічного обстеження тварин. Органи мішені - печінка та нирки. NOEL емпентрину при хронічному пероральному впливі для самців і самок щурів - 10 мг/кг. Поріг хронічної дії емпентрину при інгаляційному надходженні становить $3,73 \text{ мг/м}^3$ [1].

Встановлено, що емпентрин проявляє слабкі сенсibiliзуючі властивості в дослідах на мурчаках методом Buechler. В якості позитивного контролю при цьому використовували 2,4-дінітро-хлорбензол.

У дослідженні гострої нейротоксичності у щурів спостерігалось зниження дослідницької поведінки та рухової активності і тимчасовий тремор. В дослідах з визначенням субхронічної нейротоксичності у щурів спостерігалася дуже висока швидкість збудження. Клінічні ознаки нейротоксичності також спостерігалися в інших дослідженнях токсичності (субхронічні та хронічні пероральні дослідження на собаках, дослідження токсичності для розвитку у щурів та кроликів, 21-денні шкірні та 28-денні інгаляційні дослідження у щурів). Нейротоксичні ефекти у щурів при виявленні хронічної токсичності не спостерігалися [3].

У дослідженні на собаках тваринам давали болюсну дозу (капсулу) емпентрину один раз на добу протягом 52 тижнів. Щодня фіксували клінічні ознаки токсичного впливу та смертність. На 4 тижні найнижчий рівень (LOAEL), який викликав тремтіння в однієї собаки становив 5 мг/кг/добу. У тієї ж собаки судоми та тремтіння спостерігалися на 19 тижні.

Судоми, задишку, слиновиділення, швидке моргання та посмикування м'язів спостерігалися через 5 годин після прийому дози. Смерть собаки наступила на 44 тижні.

При наступній найвищій дозі 10 мг/кг/добу частота тремтіння значно збільшилася, причому спостерігалась у 5 собак понад 40 разів. Крім того, ефекти були помітні набагато раніше (упродовж 1 тижня). При дозі 20 мг/кг/добу всі собаки [4] уражалися з підвищеною частотою. При 10 мг/кг/добу і 20 мг/кг/добу тремтіння супроводжувалося дозозалежним швидким морганням, згорбленою поставою, виділенням слини та задишкою [5].

Вплив емпентрину на час сну, викликаного пентобарбіталом (ПТБ), досліджували на мишах і щурах. У мишей попередня обробка емпентерином подовжувала час сну, викликаного ПТБ, залежно від дози. Максимальний ефект на час сну ПТБ був відмічений, коли мишам перорально вводили емпентрин за 2-4 години до ін'єкції ПТБ. Однак емпентрин не змінював час сну, викликаного діетиловим ефіром, який майже не метаболізується в печінці. Емпентрин пригнічував кліренс сироваткового ПТБ у мікроорганізмах, але не змінював концентрацію ПТБ у сироватці, при якій тварини відновлювалися після сну. Щоб дослідити вплив ПТБ на метаболічні ферменти в печінці миші, ПТБ інкубували в аеробних умовах з печінковою мікросомальною фракцією в присутності NADPH при 37 градусах С. Емпентрин пригнічував метаболізм ПТБ *in vitro* залежно від дози. У щурів емпентрин не змінював час сну ПТБ і не пригнічував кліренс ПТБ сироватки. Не спостерігалось жодного інгібуючого ефекту емпентрину на метаболізм ПТБ *in vitro* з використанням мікросомальної фракції печінки щурів. Ці результати вказують на те, що емпентрин подовжує час сну ПТБ у мишей через інгібування ферменту(ів), що метаболізує ПТБ, у печінці, ефект, який не спостерігається у щурів. Крім того, існує чітка видоспецифічність інгібуючої дії емпентрину на фермент(и), що метаболізує ПТБ [6].

Емпентрин не має вибіркової ембріотоксичної та тератогенної дії. Це підтверджується дослідженнями, проведеними на щурах породи CrL CDR. У тварин спостерігалися клінічні симптоми інтоксикації: салівація, тремор, скуйовджена шерсть, зміна рухової активності при впливі препарату з 6 по 15 день вагітності в дозах 500 і 750 мг/кг, при цьому відзначалася і летальність. Дія 50 мг/кг не викликала загибелі самок. Не виявлено збільшення загибелі плодів у щурів, які отримували 50 мг/кг, 150 мг/кг, 500 мг/кг та 750 мг/кг емпентрину. У плодів при дії високих доз спостерігалися порушення процесу осифікації. NOEL для лактуючих самок – 500 мг/кг, для плоду NOEL – 500 мг/кг.

Емпентрин не проявляв тератогенної дії в експериментах на кроликах, яким внутрішньошлунково вводили препарат з 7 по 19 день вагітності в дозах 100 мг/кг, 300 мг/кг, 750 мг/кг та 1000 мг/кг. У вагітних самок при дії високих доз були ознаки інтоксикації (салівація, тремор, скуйовджена шерсть, зміна рухової активності) і летальність. Так, при

надходженні препарату в дозі 1000 мг/кг загинуло 3 самки із 8 тварин. NOAEL для лактуючих самок – 300 мг/кг, для плоду NOEL – 300 мг/кг.

Вплив емпентрину на репродуктивну функцію досліджувався на щурах лінії Charles River CD методом 2 поколінь при пероральному шляху надходження в організм препарату в кількості 50, 150, 500 мг/кг. При дії високої дози у тварин з'являлися симптоми інтоксикації через 4-5 годин після надходження речовини до організму. Спостерігалось дозозалежне зниження маси тіла. Показники плодючості та фертильності не змінювалися.

Генних мутацій і хромосомних аберацій при дослідженні генотоксичної активності емпентрину на тест-об'єктах *in vitro* та *in vivo*: на бактеріях (тест Еймса), на дріжджах (рекомбінантний тест), клітинах китайського хом'ячка (тест, сестринські хроматидні обміни), лімфоцитах людини (наявність хромосомних аберацій) на гепатоцитах щурів (незапланований синтез ДНК), у мишей – мікроядерний тест (незапланований синтез ДНК у гепатоцитах) не виявлено.

Канцерогенна активність препарату не виявлена на щурах-самцях та самках лінії CD, які протягом 26 тижнів перорально отримували емпентрин у дозах 10 мг/кг, 100 мг/кг та 300 мг/кг. NOEL емпентрину при пероральному впливі для щурів із системної токсичності - 10 мг/кг [1].

Висновок. Враховуючи параметри токсичності препарату та нейротоксичний ефект при всіх шляхах надходження в організм доцільно застосувати коефіцієнт запасу 10 і рекомендувати в якості гранично допустимої концентрації у повітрі робочої зони (E)-(RS)-цис, транс-2,2-диметил-3-(2-метилпроп-1-еніл) циклопропанкарбоксилату рівень 0,3 мг/м³, пари+аерозоль, 2 клас небезпеки. Гігієнічний норматив допустимого вмісту емпентрину в Європейському Союзі та США не встановлений (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. GESTIS International Limit Value).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ/ REFERENCES

1. Воронина В.М. Токсикологическое обоснование гигиенических нормативов эмпентрина в воздушной среде. *Український журнал сучасних проблем токсикології*. 2016. №4 (76). С. 28-37.
2. Empenthrin Product type: 18 – ECHA March 2019 (revised version)
[https://www.google.com/search?q=EMPENTHRIN+Product-Type+18+\(Insecticide\)&aq=EMPENTHRIN+Product-Type+18+\(Insecticide\)&aq=chrom](https://www.google.com/search?q=EMPENTHRIN+Product-Type+18+(Insecticide)&aq=EMPENTHRIN+Product-Type+18+(Insecticide)&aq=chrom) (дата звернення 28.12.2022).
3. Empenthrin [(EZ)-(1R)-isomers] (316). The e-Pesticide Manual (Fifteenth Edition) Version 5.0. The British Crop Protection Council

4. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN> (дата звернення 11.01.2023).
5. Empenthrin ist ein insektizider und insektenabweisender Wirkstoff aus der Gruppender Pyrethroide. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Empenthrin> (дата звернення 12.01.2023).
6. Tsuji R., Isobe N., Kawasaki H. Mechanism of prolongation of pentobarbital-induced sleeping time by empenthrin in mice. *Toxicology*. 1996. 3(108). P. 185-190.

REFERENCES

- 1 Voronina VM. Toxicological substantiation of hygienic standards for empentrin in the air. *Ukrainian Journal of Current Problems of Toxicology*. 2016;4(76):28-37.
2. Empenthrin Product type: 18 – ECHA March 2019 (revised version)
[https://www.google.com/search?q=EMPENTHRIN+Product-Type+18+\(Insecticide\)&oq=EMPENTHRIN+Product-Type+18+\(Insecticide\)&aqs=chrom](https://www.google.com/search?q=EMPENTHRIN+Product-Type+18+(Insecticide)&oq=EMPENTHRIN+Product-Type+18+(Insecticide)&aqs=chrom)
(application date 28.12.2022).
3. Empenthrin [(EZ)-(1R)-isomers] (316). The e-Pesticide Manual (Fifteenth Edition) Version 5.0. The British Crop Protection Council
4. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN> (application date 11.01.2023).
5. Empenthrin ist ein insektizider und insektenabweisender Wirkstoff aus der Gruppender Pyrethroide. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Empenthrin> (application date 12.01.2023).
6. Tsuji R, Isobe N, Kawasaki H. Mechanism of prolongation of pentobarbital-induced sleeping time by empenthrin in mice. *Toxicology*. 1996; 3(108):185-190.

JUSTIFICATION OF THE MAXIMUM PERMISSIBLE EMPENTRINE CONCENTRATION IN THE AIR OF PRODUCTION PREMISES

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

Abstract. On the basis of the toxicity parameters of the insecticide empentrin, which are given in the scientific literature, the maximum permissible concentration in the air of industrial premises is proposed at the level of 0.3 mg/m³ (aerosol + vapors), 2nd hazard class.

Key words: empentrin, insecticide, toxicity parameters, maximum permissible concentration, air of industrial premises.

Кузьмінов Борис Павлович ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>, +38 098196889, kuzminovborys@gmail.com

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>

Надійшла до редакції / Receiv: 30.03.2023