



Шур П.З.¹, Зайцева Н.В.¹, Редько С.В.¹, Виноградова А.И.², Фокин В.А.¹,
Бидевкина М.В.², Хасанова А.А.¹

Методические подходы к оценке риска здоровью, связанного с применением репеллентных и инсектицидных средств

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия;

²ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, 117246, Москва, Россия

Введение. Актуальность исследования обусловлена востребованностью репеллентных и инсектицидных средств на потребительском рынке и их широким применением в качестве защиты от комаров. Вместе с тем проблема воздействия на здоровье человека данных средств изучена недостаточно. В этой связи научный интерес представляет проблема изучения безопасности для здоровья человека репеллентов и инсектицидов.

Цель исследования — обоснование методических подходов к оценке риска здоровью человека, связанного с применением репеллентов и инсектицидов. **Материалы и методы.** Использованы методы анализа научной литературы; токсикологические методы исследования безопасности для здоровья; методы количественного химического анализа; биохимические методы исследования сыворотки крови; методы математического моделирования; методология оценки риска здоровью.

Результаты. Проведена оценка риска развития негативных ответов со стороны органов и систем организма при воздействии репеллентов и инсектицидов. Разработаны и апробированы методические подходы к оценке риска здоровью при различных сценариях применения репеллентов и инсектицидов.

Заключение. Особенностью предложенных методических подходов является возможность учитывать дозовые нагрузки при различных путях поступления действующих веществ в организм, продолжительность воздействия репеллента или инсектицида при штатном использовании и при вероятном использовании по режимам, превышающим стандартное применение.

В результате эксперимента установлено, что при ингаляционном поступлении инсектицида с 1% содержанием трансфлутрина уровень приемлемого риска отмечается при уровне экспозиции трансфлутрина в воздухе до 0,0272 мг/м³. При перкутанном поступлении репеллента ДЭТА 50% уровень приемлемого риска отмечен при экспозиции менее 1200 мг/кг/сутки. При перкутанном поступлении репеллента ДЭТА 7,5% уровень приемлемого риска установлен при экспозиции до 250 мг/кг/сутки.

Ключевые слова: репеллентные и инсектицидные средства; комары; безопасность для здоровья; оценка риска здоровью

Для цитирования: Шур П.З., Зайцева Н.В., Редько С.В., Виноградова А.И., Фокин В.А., Бидевкина М.В., Хасанова А.А. Методические подходы к оценке риска здоровью, связанного с применением репеллентных и инсектицидных средств. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (5): 535–540.
<https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-535-540>

Для корреспонденции: Редько Светлана Валентиновна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. методов анализа внешних рисков ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: redkosv@fcrisk.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки и выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России».

Участие авторов: Шур П.З., Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Редько С.В., Виноградова А.И., Фокин В.А., Бидевкина М.В., Хасанова А.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

Поступила 27.04.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликована 15.06.2021

Pavel Z. Shur¹, Nina V. Zaitseva¹, Svetlana V. Redko¹, Arina I. Vinogradova², Vladimir A. Fokin¹,
Marina V. Bidevkina², Anna A. Khasanova¹

Methodological approaches to the assessment of health risks associated with the use of repellent and insecticide agents

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

²Scientific Research Disinfectology Institute, Moscow, 117246, Russian Federation

Introduction. The study's relevance is due to the demand for repellent and insecticidal agents in the consumer market and their widespread use as protection against mosquitoes. At the same time, the problem of the impact on the human health of these funds has not been sufficiently studied. In this regard, analyzing the safety of repellents and insecticides for human health is of scientific interest.

The aim of the study is to substantiate methodological approaches to assessing the risk to human health associated with the use of insecticides and repellents.

Materials and methods. Authors used methods of analysis of scientific literature, toxicological methods for the study of health safety, methods of quantitative chemical analysis, biochemical methods for the study of blood serum, methods of mathematical modeling, health risk assessment methodology.

Results. The assessment of the risk of negative responses from organs and systems of the body when exposed to repellents and insecticides has been carried out. Methodological approaches to assessing health risks under various scenarios for repellents and insecticides have been developed and tested.

Conclusion. A feature of the proposed methodological approaches is the ability to take into account dose loads for various routes of entry of active substances into the body, the duration of exposure to a repellent or insecticide during regular use, and possible use in regimes exceeding normal use. As a result of the experiment, it was found that with the inhalation of an insecticide with 1% transfluthrin, the level of acceptable risk is observed at a level of exposure of transfluthrin in the air up to 0.0272 mg/m³. Under a percutaneous intake of the 50% DEET repellent, the acceptable risk level was noted at exposure less than 1200 mg/kg/day. In case of percutaneous arrival of the DETA repellent 7.5%, the level of acceptable risk is established under exposure up to 250 mg/kg/day.

Keywords: repellent and insecticides; mosquitoes; health safety; health risk assessment

For citation: Shur P.Z., Zaitseva N.V., Redko S.V., Vinogradova A.I., Fokin V.A., Bidevkina M.V., Khasanova A.A. Methodological approaches to the assessment of health risks associated with the use of repellent and insecticide agents. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2021; 100 (5): 535–540. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-535-540> (In Russ.)

For correspondence: Svetlana V. Redko, MD, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Environmental Risk Analysis Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: redkosv@fcrisk.ru

Information about authors:

Shur P.Z., <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>; Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>; Redko S.V., <https://orcid.org/0000-0002-2736-5013>; Vinogradova A.I., <https://orcid.org/0000-0002-3253-4571>; Fokin V.A., <https://orcid.org/0000-0002-0539-7006>; Bidevkina M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6433-899X>; Khasanova A.A., <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study did not have any sponsorship and was carried out as part of the sectoral research program of the Federal Service for supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing (Rosпотребнадзор) for 2016–2020 «Hygienic scientific substantiation of minimizing risks to the health of the population of Russia».

Contribution of the authors: Shur P.Z., Zaitseva N.V. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Redko S.V., Vinogradova A.I., Fokin V.A., Bidevkina M.V., Khasanova A.A. — collection and processing of material, statistical processing, writing text.

Received: April 24, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: June 15, 2021

Введение

Высокая антропогенная нагрузка в виде хозяйственного освоения и застройки территорий вокруг городов, увеличение рекреационного прессинга приводят к значительному росту контактов человека с природными очагами инфекционных заболеваний, насекомые-переносчики которых, обитая в определённых биогеоценозах и природных ландшафтах, представляют серьёзную опасность для здоровья человека [1, 2]. Хозяйственная деятельность человека в комплексе с климатическими факторами приводит к сокращению площадей мест обитания кровососущих насекомых, что способствует круглогодичному выплоду отдельных видов комаров в подвалах жилых домов и подземных коммуникациях [3]. Массированные атаки кровососущих насекомых наносят ущерб здоровью человека, делают работы на открытом воздухе без средств индивидуальной защиты небезопасными. В современных условиях мероприятия по предотвращению разрастания и распространения популяции комаров в первую очередь включают использование средств неспецифической индивидуальной и коллективной защиты — специальных отпугивающих репеллентов, а также инсектицидных средств. Подобные мероприятия являются важнейшими и потому, что в настоящее время отсутствуют средства иммунизации против большинства инфекций, возбудители которых передаются комарами [4, 5]. Наиболее часто применяемым репеллентом является ДЭТА (N,N-диэтилтолуамид, CAS 134-62-3) [6], а также инсектициды на основе трансфлутрина (CAS 118712-89-3). Например, длительные испытания применения репеллентного мыла, содержащего ДЭТА, проведённые в некоторых странах Азии и Африки, показали эффективность препарата в ограничении распространения случаев малярии [7, 8]. Вместе с тем многочисленными исследованиями установлено, что вследствие низкой летучести ДЭТА довольно продолжительное время остаётся на обработанных участках тела человека, что может привести к развитию аллергических дерматозов или другим реакциям, негативно влияющим на здоровье [9]. Кроме того, режимы применения репеллентных средств требуют повторного нанесения после абсорбции на коже, что ограничивает их практическую и привлекательность для потребителя [10]. Повреждающее действие трансфлутрина на клетки лёгких, печени, крови и почек лабораторных мышей установлено экспериментальными исследованиями по изучению воздействия ингаляционного аэрозоля трансфлутрина. У подопытных животных зафиксированы снижение уровня эритроцитов и гематокрита, что свидетельствует о развитии анемии [11]. Таким образом, результаты изучения и анализа опубликованных научных данных свидетельствуют, что наряду с действием, профилактирующим инфекционные заболевания, репелленты и инсектициды способны негативно воздействовать на здоровье человека, что обуславливает необходимость научного поиска методических подходов к оценке риска здоровью населения при применении этих средств.

Цель — научное обоснование методических подходов к оценке риска здоровью, связанного с применением репеллентных и инсектицидных средств.

Материалы и методы

Использован метод изучения и критического анализа отечественных и зарубежных релевантных научных источников в отношении возможных эффектов воздействия на здоровье человека репеллентов и инсектицидов с применением теоретических приёмов научного познания — гипотетико-дедуктивного метода и общелогических методов анализа, синтеза, аналогии, абстрагирования, обобщения, системного подхода [12]. Экспериментальные исследования выполнены на базе аккредитованного испытательного лабораторного центра ФБУН «НИИ дезинфектологии» Роспотребнадзора. Для изучения и оценки функционального состояния органов и систем лабораторных животных использованы токсикологические и биохимические методы исследования. Токсикологический эксперимент проведён в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях¹.

Объектами исследования являлись репеллент с содержанием ДЭТА 7,5% жидкость-спрей и репеллент с содержанием ДЭТА 50% — жидкость-спрей, предназначенные для нанесения на кожу, а также инсектицидное средство на основе 1% трансфлутрина — жидкость в комплекте с электрофумигатором.

Исследование кожно-резорбтивного действия репеллентов и ингаляционной опасности летучих компонентов при работе электрофумигирующего средства на основе трансфлутрина проводили на беспородных белых крысах. Кожно-резорбтивное действие репеллентов изучали открытым способом в течение 3 нед. Репеллентное средство с содержанием ДЭТА 7,5% изучали в дозах от 50 до 250 мг/кг (по действующему веществу (ДВ)) на половозрелых животных с исходной массой тела 19–22 г. Средство с содержанием ДЭТА 50% исследовали в дозах от 450 до 1700 мг/кг (по ДВ) на половозрелых крысах-самках с исходной массой тела 250–300 г. Статистические группы состояли из 8–10 особей. Минимальные дозы соответствовали 10 нормам расхода средств при нанесении на кожу детей (1 г на 15 кг, или 5 мг/кг ДЭТА) или взрослых (7 г на 70 кг, или 50 мг/кг ДЭТА). Площадь обрабатываемой поверхности кожи половозрелой особи составляет 5 см², половозрелой особи — 30 см², что сопоставимо с обработкой 5000 см² тела человека и соответствует 30% всей поверхности тела². Ингаляционному воздействию

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Available at: <https://base.garant.ru/70350564/> (дата обращения: 16.03.2021 г.).

² Методы лабораторных исследований и испытаний медико-профилактических дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020; 490 с.

трансфлутрина подвергали крыс от их рождения и в течение последующих 4 мес. Группы состояли из 12 особей разного пола. Использовали затравочные камеры объемом 500 л; электрофумигатор работал в камерах 6; 60; 300 и 1440 мин в сутки. Содержание в воздухе трансфлутрина увеличивалось в зависимости от времени работы электрофумигатора: при экспозиции 6 мин/сутки среднее содержание трансфлутрина в воздухе составило $0,0017 \pm 0,0004$ мг/м³; 60 мин/сутки – $0,0158 \pm 0,0042$ мг/м³; 300 мин/сутки – $0,0272 \pm 0,0053$ мг/м³; 1440 мин/сутки – $0,0430 \pm 0,0071$ мг/м³. Животных обследовали через 14 и 20 нед от начала воздействия: у крыс измеряли массу тела, оценивали функциональное состояние внутренних органов и систем. Для изучения функции нервной системы применяли комплекс методов оценки поведенческих реакций, наиболее часто используемых для тестирования химических продуктов (горизонтальная и вертикальная активность, норковый рефлекс, ориентировочная реакция)³. Исследование поведения крыс проводили поочередно из опытной и контрольной групп через 30–60 мин после ингаляционного воздействия.

В сыворотке крови крыс измеряли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и др. Исследования проводили на автоматическом биохимическом фотометре (Австрия). Общие гематологические показатели (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин и др.) в периферической крови определяли на гематологическом анализаторе (США). В лейкограмме подсчитывали общее количество лейкоцитов и относительное количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и базофилов (в %). Проводили макроскопическое патоморфологическое исследование внутренних органов, определяли их массовые коэффициенты.

Для количественного определения трансфлутрина в воздухе при работе электрофумигатора с жидкостью инсектицида применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием в режиме градиентного элюирования с чувствительностью метода $0,001$ мг/м³ и погрешностью измерения 15% [18].

В основу разработки методических подходов положены этапы методологии оценки риска здоровью человека [13–15]. Для характеристики риска ориентировались на систему критериев приемлемости риска⁴. В качестве уровня приемлемого риска принималась величина, равная или меньшая $1 \cdot 10^{-4}$. Для оценки достоверности полученных результатов применяли *t*-критерий, статистически значимыми считали различия при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

В рамках предложенных подходов идентификация опасности включала анализ научно-технической литературы о воздействии репеллентов и инсектицидов на здоровье человека, оценку их гигиенической опасности с выявлением приоритетных агентов воздействия и способов их поступления в организм человека, которые могут вызвать неблагоприятные последствия для здоровья при хроническом и/или субхроническом воздействии.

Оценка зависимости «доза/экспозиция – ответ (эффект)» проводилась на основе анализа данных о токсикологических и гигиенических критериях вредности при установлении воздействия химических соединений на организм и имеющихся отношении к приоритетным репеллентам и инсектицидам, а также других источников, содержащих информацию о

дозозависимых ответах при разных экспозициях; устанавливались уровни дозы/экспозиции, соответствующие приемлемому риску и зависимости «доза/экспозиция – ответ («эффект») со стороны критических органов и систем организма.

Для моделирования зависимостей «доза/экспозиция – ответ (эффект)» использовали биохимические показатели и показатели, отражающие поведенческие реакции, полученные в токсикологическом эксперименте, с применением принципа выбора показателей выше средних уровней, определенных у контрольной группы.

Для оценки возможности прогнозирования риска негативных эффектов в виде нарушений функций органов и систем организма, связанных с дозой или экспозицией репеллентов и инсектицидов, применяли метод математического моделирования.

Для проведения оценки зависимости использовали логистическую регрессионную модель, содержащую параметры для оценки риска (1):

$$y = 1 / 1 + \exp(a - bx), \quad (1)$$

где *y* – риск развития негативных эффектов; *x* – уровень экспозиции (величина поступающей дозы репеллента или экспозиции воздействия инсектицида); *a* и *b* – параметры модели, рассчитанные с использованием программного средства Statistic v. 6.0.

Оценка экспозиции заключалась в определении выраженности, частоты, продолжительности и путей воздействия репеллентов и инсектицидов. В процессе проведения этапа оценки экспозиции устанавливались особенности путей ингаляционного и перкутанного поступления средств в организм. К неопределенностям, связанным с оценкой экспозиции, отнесли исключение из оценки риска других возможных путей воздействия репеллентов и инсектицидов, например, путь поступления через загрязненные руки или при заглатывании. Неопределенностью также считали неполноту научных сведений о безопасности для здоровья воздействия репеллентов и инсектицидов, метаболизме действующих веществ, условность выбранных сценариев воздействия, не учитывающих разные специфические аспекты деятельности населения.

Характеристика риска включала оценку ожидаемых неблагоприятных эффектов для здоровья человека как проявление ответа на экспозиционные нагрузки. Критерием отсутствия риска здоровью считали выявление уровня приемлемого риска развития неблагоприятного эффекта, оцениваемого как незначительный по отношению к рискам, существующим в повседневной деятельности и жизни человека.

Оценка риска здоровью позволила определить соотношение между уровнем дозы/экспозиции соответствующему приемлемому риску репеллента или инсектицида и вероятностью развития негативных ответов со стороны разных органов и систем организма. В качестве негативного ответа со стороны организма принимали функциональные отклонения и синдромы. Показатель тяжести заболеваний оценивали в соответствии с её величинами, предложенными для определения допустимого риска продукции для здоровья человека⁵.

Для оценки риска здоровью, обусловленного различными негативными ответами, использовали количественные показатели риска, при которых риск здоровью рассматривался как вероятность причинения вреда здоровью с учётом тяжести этого вреда⁶. При этом (2):

$$R_{\text{(риск здоровью)}} = P \cdot G, \quad (2)$$

где *P* – вероятность причинения вреда здоровью; *G* – тяжесть ответа со стороны органа или системы.

³ Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования: Методические рекомендации № 2166-80, утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР. Киев, 1980; 48 с.

⁴ Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду; Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора. 2004; 144 с.

⁵ Патент РФ № 2008101258/14, 09.01.2008 г. Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Трусов П.В., Шевырева М.П., Гончарук Н.Н. Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека. Патент России № 2368322. 2009. Бюл. № 27.

⁶ Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ.

Таблица 1 / Table 1

Параметры математических моделей оценки зависимости «экспозиция – вероятность ответа (эффекта)»
Parameters of mathematical models for assessing the relationship «exposure – probability of response (effect)»

Анализируемый показатель Analyzed indicators	Направление связи Communication direction	Параметры модели Model parameters		Коэффициент детерминации Determination coefficient R^2	Уровень статистической значимости Level of statistical significance p
		a	b		
Трансфлутрин – норковый рефлекс Transfluthrin – rat mink reflex	Прямая Straight	13.30524	–0.00462	0.9	0.05
ДЭТА 50% – аланинаминотрансфераза DEET 50% – alanine aminotransferase	Прямая Straight	15.09801	–0.00501	0.8	0.003
ДЭТА 7.5% – массовый коэффициент внутренних органов (печень) DEET 7.5% – mass coefficient of internal organs (liver)	Прямая Straight	18.80984	–0.00840	0.5	0.01

Процесс моделирования позволил выявить статистически значимые достоверные зависимости между дозами/экспозициями, соответствующими уровню приемлемого риска исследуемых репеллентов и инсектицидов, и негативными ответами со стороны различных органов и систем с учётом тяжести заболевания. Расчёт параметров логистической регрессионной модели проводили по показателям, априори рассчитанным с учётом тяжести ответа, что создаёт возможность визуализировать зависимость уровня риска от различных доз/экспозиций.

Таким образом, методические подходы к оценке риска здоровью, связанного с применением репеллентных и инсектицидных средств, предложено изложить в виде алгоритма:

1. Идентификация опасности должна включать анализ научной литературы с оценкой актуальности проблемы и выявление приоритетных агентов воздействия (средств, действующих веществ).

2. Оценка зависимости «доза/экспозиция – ответ» должна проводиться на основе анализа отечественных и/или международных данных о токсикологических и гигиенических критериях вредности при установлении воздействия химических соединений на организм и имеющих отношение к приоритетным агентам воздействия.

3. Оценка экспозиции должна заключаться в определении и характеристике путей воздействия приоритетных агентов с учётом экспонируемых групп в популяции.

Для реализации двух предыдущих этапов целесообразно проведение токсикологического эксперимента с целью изучения особенностей путей поступления в организм репеллентов и инсектицидов, а также их количественных характеристик, при которых наблюдаются негативные ответы со стороны различных органов и систем.

4. На этапе характеристики риска уровень риска следует рассчитывать с применением метода построения логистической регрессионной модели с учётом тяжести негативных ответов.

При апробации предложенных методических подходов в ходе этапа идентификации опасности изучены данные релевантной научной литературы о наиболее часто применяемых репеллентах и инсектицидах. Для включения в дальнейшую оценку риска выбраны наиболее токсичные соединения, вероятно, представляющие угрозу для здоровья человека и характеризующиеся реальным или малоизученным риском для здоровья. По данным зарубежных авторов, для борьбы с комарами наиболее распространено применение ДЭТА 7,5%, 50%, так как защита, обеспечиваемая ими после аппликации на кожу, является максимальной [6, 16, 17]. Одним из наиболее эффективных профилактических мероприятий по борьбе с комарами в

закрытых помещениях является применение инсектицидных электрофумигирующих средств с действующим веществом трансфлутрином [18]. При проведении оценки риска в случае, если данные об аэрозольном поступлении отдельных компонентов инсектицида отсутствуют, эксперты ВОЗ рекомендуют считать, что при вдыхании этих компонентов в организм поступает 100% химических веществ, что соответствует наихудшему сценарию [19]. Для разработки методических подходов к этапам оценки зависимости «доза/экспозиция – ответ (эффект)» и оценки экспозиции изучены особенности путей поступления в организм репеллентов и инсектицидов, а также их количественные характеристики, при которых наблюдаются негативные ответы со стороны различных органов и систем.

С целью апробирования методических подходов проведён токсикологический эксперимент. В качестве зависимых ответов зафиксированы изменения в поведенческих реакциях (усиление «норкового рефлекса») при ингаляционном воздействии электрофумигатора с трансфлутрином, повышение уровня АЛТ при воздействии ДЭТА 50% и увеличение массового коэффициента внутренних органов (печень) при воздействии ДЭТА 7,5%. Этап характеристики риска выполнен с применением метода математического моделирования. Расчёт параметров логистической регрессионной модели проводился по биохимическим показателям, полученным в токсикологическом эксперименте (табл. 1).

Уровень риска, рассчитанный с учётом тяжести наблюдаемого ответа со стороны нервной системы («норковый рефлекс»), возрастает с увеличением экспозиции воздействия электрофумигатора, и полученные уровни риска являются приемлемыми для всех групп населения при уровне экспозиции трансфлутрина в воздухе до 0,0272 мг/м³. Повышение АЛТ в сыворотке крови, как правило, считается показателем повреждения печени при её токсических поражениях. При воздействии репеллента ДЭТА 50% уровень риска развития подобных негативных реакций возрастает с увеличением дозы воздействия от 450 до 1700 мг/кг/сутки. При экспозиции 1200 мг/кг в сутки риск становится неприемлемым для населения в целом. Превышение уровня риска для населения в целом в отношении изменения концентрации АЛТ может свидетельствовать о потенциальной возможности развития цитолиза, при этом стоит отметить, что увеличение данного показателя нельзя однозначно расценивать как маркер ответа в отношении заболеваний печени. Оценка интегрального показателя «массовый коэффициент внутреннего органа» предполагает возможность обнаружения органа-мишени токсиканта. Рассчитанный уровень риска характеризует нарастание вероятности токсического поражения

Таблица 2 / Table 2

Уровень экспозиции и соответствующие уровни риска, согласно заданным сценариям экспозиции**Exposure level and corresponding risk levels according to specified exposure scenarios**

Уровень экспозиции Exposure level	Трансфлутрин Transfluthrin	ДЭТА DEET	
		50%	7,5%
0,0017 мг/м ³ (mg/m ³)	1.0 · 10 ⁻⁶	–	–
0,0158 мг/м ³ (mg/m ³)	1.0 · 10 ⁻⁶	–	–
0,0272 мг/м ³ (mg/m ³)	3.4 · 10 ⁻⁵	–	–
0,0430 мг/м ³ (mg/m ³)	9.8 · 10 ⁻⁴	–	–
450 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	1.0 · 10 ⁻⁶	–
700 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	1.8 · 10 ⁻⁵	–
950 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	4.1 · 10 ⁻⁵	–
1200 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	2.8 · 10 ⁻⁴	–
1450 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	3.2 · 10 ⁻⁴	–
1700 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	7.9 · 10 ⁻⁴	–
50 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	–	1.0 · 10 ⁻⁶
100 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	–	1.0 · 10 ⁻⁶
150 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	–	1.2 · 10 ⁻⁵
200 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	–	5.1 · 10 ⁻⁵
250 мг/кг/сутки (mg/kg/day)	–	–	6.3 · 10 ⁻⁴

печени. При воздействии репеллента ДЭТА 7,5% при экспозиции 250 мг/кг в сутки риск становится неприемлемым для населения в целом (табл. 2).

Обсуждение

Результаты токсикологического эксперимента и применение методов математического моделирования позволили рассчитать параметры формирования негативных ответов со стороны различных органов и систем. Следует отметить, что увеличение ориентировочно-исследовательской активности, вероятно, связано с нейротоксическим действием паров трансфлутрина и, вследствие этого, с процессами перестройки высшей нервной деятельности, приспособляющими нервные центры к непривычным условиям среды [20]. Изменения, обнаруженные при биохимическом анализе крови, подтверждаются в других исследованиях. Так, по данным ряда авторов, высокие уровни АЛТ в сыворотке крови обычно считаются показателем нарушений функции печени при гепатите и заболеваниях, связанных с некрозом печени [20, 21]. Указанное предположение основано на том, что белок АЛТ особенно активно экспрессируется в клетках печени и преимущественно накапливается при цитолизе, поэтому повышение активности АЛТ в сыворотке крови можно расценивать как маркер цитолиза гепатоцитов [21].

Сравнение фактической экспозиции воздействия репеллентов и инсектицидов в ходе апробации методических подходов при штатном применении по инструкции показало, что уровень риска здоровью при штатном применении средств ниже допустимого, и использование репеллентов или инсектицидов безопасно для здоровья. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных учёных: Frances и соавт. в лабораторных исследованиях обнаружили, что 10 и 80% ДЭТА обеспечивают безопасную для здоровья защиту от комаров в течение более 8 ч [22], и экспозицию воздействия репеллента при нанесении на кожу рекомендуется учитывать на основе суточной концентрации [19].

Заключение

Разработаны методические подходы к оценке риска здоровью, связанного с применением репеллентных и инсектицидных средств, включающие этапы идентификации опасности, оценки зависимости «доза/экспозиция – ответ (эффект)», оценки экспозиции, характеристики риска. Для реализации данных методических подходов целесообразно проведение токсикологического эксперимента и по его результатам, используя методы математического моделирования, установление уровней, обеспечивающих безопасность для здоровья при ингаляционном и перкутанном поступлении репеллентов и инсектицидов в организм. Особенностью предложенных методических подходов является возможность учитывать в сценариях на этапе оценки экспозиции не только дозовые нагрузки при различных путях поступления действующих веществ в организм, но и продолжительность (протяжённость во времени) воздействия репеллента или инсектицида при штатном применении по инструкции и при вероятном использовании по режимам, превышающим стандартное применение. Расчёт уровней риска следует выполнять с использованием методов математического моделирования при различных сценариях применения репеллентов и инсектицидов, при этом расчёт параметров модели проводить по показателям, априори рассчитанным с учётом тяжести ответа.

В ходе апробирования предложенных подходов на примере репеллентов ДЭТА с 7,5 и 50% содержанием действующего вещества, а также 1% трансфлутрина в качестве зависимых ответов зафиксированы изменения в поведенческих реакциях при ингаляционном воздействии электрофумигатора с трансфлутрином, повышение уровня АЛТ при воздействии ДЭТА 50% и увеличение массового коэффициента внутренних органов (печень) при воздействии ДЭТА 7,5%.

В результате эксперимента установлено, что при ингаляционном поступлении инсектицида с 1% содержанием трансфлутрина уровень приемлемого риска отмечается при уровне экспозиции трансфлутрина в воздухе до 0,0272 мг/м³. При перкутанном поступлении репеллента ДЭТА 50% уровень приемлемого риска отмечен при экспозиции менее 1200 мг/кг в сутки. При перкутанном поступлении репеллента ДЭТА 7,5% уровень приемлемого риска установлен при экспозиции до 250 мг/кг в сутки.

Сравнение фактической экспозиции воздействия репеллентов и инсектицидов в ходе апробирования методических подходов показало, что уровень риска здоровью при штатном применении средств ниже допустимого и использование репеллентов или инсектицидов безопасно для здоровья.

Литература

(п.п. 6–11, 13, 14, 16, 17, 19, 22 см. References)

- Адишева О.С., Малхазова С.М., Орлов Д.С. Распространение лихорадки Западного Нила в России. *Вестник Московского университета. Серия 5. География*. 2016; (4): 48–54.
- Пестов С.В., Панюкова Е.В. Ландшафтно-зональное распределение кровососущих комаров и слепней (*Diptera: Culicidae, Tabanidae*) на северо-востоке Русской равнины. *Паразитология*. 2013; 47(4): 320–32.
- Хлызова Т.А. Динамика суточной активности различных видов кровососущих комаров (*Diptera, Culicidae*) на юге Тюменской области. *Экология и биология паразитов*. 2020; 14(1): 17–28.
- Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». М.; 2011.
- Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2011 году». М.; 2012.
- Лебедев С.А. *Методология научного познания: монография*. М.: Проспект; 2016.
- Доклад Всемирной организации здравоохранения. Оценка рисков для организма человека, создаваемых химическими веществами: обоснование ориентировочных величин для установления предельно допу-

- стимых уровней экспозиции по показателям влияния на состояние здоровья. М.: Медицина; 1995.
18. Прохоров Н.И., Ходыкина Т.М., Виноградова А.И., Бидевкина М.В., Иванова А.О., Андреев С.В. Оценка безопасности бытовых инсектицидных электрофумигирующих средств на основе трансфлутрина и праллетрина. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(4): 374–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-4-374-379>
 20. Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П. и соавт. *Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных*. СПб.: ЛЕМА; 2013.
 21. Кидун К.А., Литвиненко А.Н., Угольник Т.С., Голубых Н.М., Солодова Е.К. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у крыс линии Вистар, перенесших хронический стресс. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019; 62(4): 62–7.

References

1. Adishcheva O.S., Malkhazova S.M., Orlov D.S. West Nile fever in Russia. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 5. Geografiya*. 2016; (4): 48–54. (in Russian)
2. Pestov S.V., Panyukova E.V. Landscape and zonal distribution of bloodsucking mosquitoes and horse flies (*Diptera: Culicidae, Tabanidae*) in the north-eastern Russian plain. *Parazitologiya*. 2013; 47(4): 320–32. (in Russian)
3. Khlyzova T.A. Daily activity dynamics of different species (*Diptera, Culicidae*) of blood-sucking mosquitoes in the south of the Tyumen region. *Ekologiya i biologiya parazitov*. 2020; 14(1): 17–28. (in Russian)
4. State Report «On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2010». Moscow; 2011. (in Russian)
5. State Report «On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2011». Moscow; 2012. (in Russian)
6. Koren G., Doreen M., Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *JAMC*. 2003; 169(3): 20–12.
7. Rowland M., Downey G., Rab A., Freeman T., Mohammad N., Rehman H., et al. DEET mosquito repellent provides personal protection against malaria: A household randomized trial in an Afghan refugee camp in Pakistan. *Trop. Med. Intern. Health*. 2004; 9(3): 335–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01198.x>
8. Sangoro O., Kelly A.H., Mtali S., Moore S.J. Feasibility of repellent use in a context of increasing outdoor transmission: A qualitative study in rural Tanzania. *Malar. J.* 2014; 13: 347. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-347>
9. ToxFaqS™ – N,N-diethyl-meta-toluamida (DEET). Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts185.html
10. Kweka E.J., Mosha F.W., Lowassa A., Mahande A.M., Mahande M.J., Massenga C.P., et al. Longitudinal evaluation of Ocimum and other plants effects on the feeding behavioral response of mosquitoes (*Diptera: Culicidae*) in the field in Tanzania. *Parasit. Vectors*. 2008; 1(1): 42. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-1-42>
11. Juswono U.P., Wardoyo A.Y.P., Widodo C.S., Noor J.A.E. The effects of transfluthrin as the active substance of one push aerosol repellent on organs damage of mice (*mus musculus*) (case study of lung, liver, bloods, and kidney). *Int. J. Geomate*. 2019; 55(16): 113–8.
12. Lebedev S.A. *Methodology of Scientific Knowledge: Monograph [Metodologiya nauchnogo poznaniya: monografiya]*. Moscow: Prospekt; 2016. (in Russian)
13. WHO. Principles For The Assessment Of Risks To Human Health From Exposure To Chemicals: Environmental Health Criteria 210. Geneva; 1999.
14. The Report of the Scientific Steering Committees Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising the European Commission in the area of human and environmental health. First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures. Brussels: Scientific Steering Committee; 2000.
15. Report of the World Health Organization. *Assessment of the Risks to the Human Body Caused by Chemicals: Justification of the Approximate Values for Establishing the Maximum Permissible Exposure Levels in Terms of Health Effects [Otsenka riskov dlya organizma cheloveka, sozdavaemykh khimicheskimi veshchestvami: obosnovanie orientirovochnykh velichin dlya ustanovleniya predel'no dopustimyykh urovney ekspozitsii po pokazatelyam vliyaniya na sostoyanie zdorov'ya]*. Moscow: Meditsina; 1995. (in Russian)
16. Goodyer L., Schofield S. Mosquito repellents for the traveller: does picaridin provide longer protection than DEET? *J. Travel Med.* 2018; 25(1): 10–5. <https://doi.org/10.1093/jtm/tay005>
17. Fradin M.S., Day J.F. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(1): 13–8. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011699>
18. Prokhorov N.I., Khodykina T.M., Vinogradova A.I., Bidevkina M.V., Ivanova A.O., Andreev S.V. Assessment of the safety of domestic insecticide electroforming devices based on transflutrin and pralletrin. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(4): 374–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-4-374-379> (in Russian)
19. WHO. Generic risk assessment models for insecticide-treated clothing, skin-applied repellents and household insecticides; 2019. Available at: https://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/resources/who-cds-ntd-vem-2019.01/en/
20. Abrashova T.V., Gushchin Ya.A., Kovaleva M.A., Rybakova A.V., Selezneva A.I., Sokolova A.P., et al. *Guide. Physiological, Biochemical and Biometric Indicators of the Norm of Experimental Animals [Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh]*. St. Petersburg: LEMA; 2013. (in Russian)
21. Kidun K.A., Litvinenko A.N., Ugol'nik T.S., Golubykh N.M., Solodova E.K. Changes of the biochemical parameters of the blood serum of Wistar rats exposed to chronic stress. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2019; 62(4): 62–7. (in Russian)
22. Antwia F.B., Shama L.M., Peterson R.K.D. Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 51(1): 31–6. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.03.002>