

*В.В. Кирсенко, к.м.н., Т.А. Яструб, к.м.н.*

## **СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИЧНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ И ВВЕДЕНИИ *PER OS***

*Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев*

Необходимость обоснования допустимого уровня воздействия пестицидов на работающих (ДУВПР) в Украине возникает во время регистрации новых пестицидов (препаративных форм) при их использовании в типичных формах применения (штанговые, вентиляторные или ранцевые опрыскивания) и нормах расхода (максимальные для данного вида опрыскиваний). Для этих целей в обосновании ДУВПР используются величины NOAEL в субхроническом (подостром) опыте при соответствующем пути введения (ингаляционно, наочно, *per os*). Если использование NOAEL при введении ингаляционным способом или при накожной аппликации не требует каких-либо дополнительных процедур, то использование недействующей дозы при введении *per os* требует специальной адаптации результатов. В практике применения экспозиционных моделей при обосновании ДУВПР при накожной аппликации такой адаптацией является использование фактора кожной абсорбции, увеличивающего NOAEL *per os* в 10 раз; доза при обосновании ДУВПР при ингаляционном воздействии остается равной NOAEL *per os*. Как представляется, такая практика не отражает истинной картины взаимоотношений токсичности и безопасных уровней воздействия при разных путях введения яда и носит условный характер. В действительности, ингаляционная токсичность очень редко равна токсичности *per os* в эквивалентных дозах, равно как и токсичность *per cutis* 10-ти кратному значению токсичности при введении внутрь. Следствием таких условностей яв-

ляются неверные результаты оценки риска, что особенно важно при повышенных значениях расчетных NOAEL (занижении токсичности) при разных путях введения.

Современные токсикологические доось содержат данные по токсичности пестицидов обычно при 10-ти кратных нанесениях на кожу и очень редко — при многократных ингаляциях. Последнее является следствием того, что большинство пестицидов — вещества нелетучие или низко летучие, а низкая летучесть вещества делает невозможным реализацию его ингаляционной токсичности. Несмотря на это, расчет риска ингаляционного действия проводится для всех веществ, а недостающие данные (NOAEL<sub>subchron</sub> при ингаляционном введении) замещаются (экстраполируются) из экспериментальных данных по токсичности *per os*.

Экстраполяция одного пути поступления вещества в организм к другому ("путь к пути") определяется как прогнозирование эквивалентной дозы или дозового режима, продуцирующего такой же конечный эффект или ответ, как и полученный при другом пути введения для данной дозы или режима [1]. Общий принцип экстраполяции "путь к пути" представляется простой 2-х шаговой процедурой: шаг (1) состоит в переводе "внешней" дозы NOAEL во "внутреннюю" системную дозу путем коррекции количества вещества, которое не может поступить в организм в течение воздействия в результате неполноты абсорбции *per os*, и шаг (2), состоящий в трансформации "внутренней" дозы во "внешнюю" для воздействий тем или иным путем (накожным или

ингаляционным), принимая во внимание неполноту абсорбции при ингаляционном или накожном воздействии [2].

Четкого понимания сути закономерностей и условностей, связанных с применением экстраполяций "путь к пути" в систематизированном виде все ещё нет. Существуют, однако, некоторые общие обязательные условия, которые должны быть выполнены для того, чтобы экстраполяция "путь к пути" могла быть применима для оценки риска здоровью при ингаляционном или чрескожном пути поступления вещества [3-6]:

- доступные токсикологические данные оцениваются как адекватные и соответствующие;
- критические эффекты для определенного пути поступления являются системными, а на абсорбцию и токсичность не оказывают влияния возможные местные эффекты;
- обоснованные эффекты не зависят от путей воздействия.

Другими факторами, влияющими на надежность экстраполяции, являются [5,6]:

- эффективность абсорбции при разных путях поступления одинакова, а если существуют различия, то они хорошо известны и могут быть легко учтены;
- период полураспада химического соединения должен быть достаточно продолжительным;
- эффект первопрохождения печени должен быть минимальным;
- не должно иметь место существенное влияние на судьбу веществ фактора кишечной микрофлоры и легочных макрофагов;
- химическое вещество относительно хорошо растворимо в жидкостях организма.

Нетрудно убедиться, что соблюдение этих условий нереально: одни из них требуют специальных исследований и поэтому малодоступны; другие невыполнимы из-за свойств вещества. По нашему мнению, для оценки риска профессионального воздействия необходимо иметь хотя бы общее представление о точности обычно используемой экстраполяции и, если это возможно, дать (полу)количественную оценку вводимым поправочным коэффициентам (факторам неопределенностей). Этому подходу на данном этапе в

полной мере соответствует метод корреляционно-регрессионного анализа баз данных, имеющих отношение к обсуждаемому вопросу.

В Украине существует уникальная база данных по нормированию пестицидов в воздухе рабочей зоны. ПДКр.з. является тем нормативом, который как нельзя лучше вписывается в определение ДУВПр по признаку ингаляционного действия пестицидов. Поэтому, целью настоящей работы было изучить связь параметров токсичности при введении  $per\ os$  при однократных и многократных повторных аппликациях с острой токсичностью при ингаляционных воздействиях и гигиеническим нормативом (ПДКр.з.) с перспективой использования полученных данных для обоснования действующих уровней при повторных ингаляционных аппликациях. Как представляется, анализ взаимоотношений  $LD_{50}$  и  $LK_{50}$ , а также  $NOELs$  (NOAELs) при субхроническом введении с ПДКр.з. даст ответ на вопрос о возможности такого анализа для прогнозирования ДУВПр при ингаляционном воздействии по доступным данным.

#### Материалы и методы исследования

К анализу были привлечены данные по острой токсичности  $per\ os$  ( $LD_{50}$ ) и ингаляционной токсичности ( $LK_{50}$ ) для белых крыс, значения  $NOELs$  в режиме субхронических воздействий  $per\ os$  и величины ПДКр.з..

Для этих целей были использованы такие источники и базы данных:

- материалы "Pesticide residues in food. Toxicology evaluations". Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. International Programme on Chemical Safety;
- EXTOKNET. Extension Toxicology Network. Pesticide Information Profile <http://extoxnet.orst.edu/pips/>;
- US EPA. Federal Register Environmental Documents;
- RTECS. Register of Toxic Effects of Chemical Substances/Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 1999;
- справочник по пестицидам: Гигиена применения и токсикология — К.: Урожай, 1986. — 432 с ;
- ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001 Допустимі дози, концентрації,

кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті. — Київ, 2001.

Для расширения данных по пестицидам были использованы также источники из информационных систем MEDLINE и TOXLINE.

Всего в обработку было включено 66 пестицидов, для которых имелась соответствующая информация по значениям  $LD_{50}$  и  $LK_{50}$ ,  $NOAELs$  и ПДКр.з.. Информация по каждому пестициду включала: название вещества, детали воздействия (уровень доз, растворитель, продолжительность воздействия и др.),  $NOEL$  ( $NOAEL$ ) по системному действию, критические эффекты и др.

Параметры токсичности при ингаляционном воздействии и величины ПДКр.з. были нормированы с использованием формулы Флори [7] из допущения 100% поглощения вещества из воздуха и стандартных значений вентиляции легких для разных лабораторных животных и человека, которые приводятся в справочной литературе в соответствии с массой тела. В частности, для белых крыс с массой тела 0,3 кг объем дыхания составляет 0,24 л/мин, для человека с массой тела 70 кг — 20,8 л/мин.

Для характеристики связей показателей токсичности пестицидов при введении белым крысам ингаляционным путем и  $per\ os$  с гигиеническими нормативами был проведен корреляционно-регрессионный анализ с использованием программы "Регрессия" Microsoft® Excel 2000 (9.0.32812) Microsoft Windows Professional.

#### Результаты и их обсуждение

Результаты корреляционного анализа связей острой токсичности  $LD_{50}$  и  $LK_{50}$  пестицидов между собой и связи  $NOAELs$  с гигиеническим нормативом ПДКр.з., а также соотношения их абсолютных величин приведены в табл. 1, 2.

Как следует из данных анализа, корреляционная связь между параметрами острой токсичности  $per\ os$  и ингаляционной токсичности практически отсутствует ( $r=0,04$ ). Распределение отношений  $LD_{50\ per\ os}/LK_{50\ inhal}$  относительно 1 и уровень предельных (min — max) значений соотношений свидетельствует о том, что в 38% случаев ингаляционная токсичность в эквивалентном отношении по дозе оказалась ниже токсичности  $per\ os$  в 1,02 — 50 раз с пределом колебаний от 0,02 (карбарил) до 0,98 (диквата). В 62% случаев токсичность при ингаляционном введении была выше, чем при введении  $per\ os$  в диапазоне от 1,06 (для

Таблица 1  
Анализ связей между параметрами острой пероральной и ингаляционной токсичности пестицидов и их гигиеническими нормативами в воздухе рабочей зоны (ПДКр.з.)

Отклики (Y)	Предикторы (X)	Множественный R	Наблюдения, n
$LK_{50}$	$LD_{50}$	0,04	66
ПДКр.з.	$LD_{50}$	0,29	57
ПДКр.з.	$LK_{50}$	0,012	42
ПДКр.з.	$NOEL_{subchr}$	0,35	23

Таблица 2  
Анализ соотношений абсолютных значений острой пероральной и ингаляционной токсичности пестицидов

$LD_{50\ per\ os} / LK_{50\ inhal}$			
> 1		< 1	
n (%)	min — max	n (%)	min — max
41 (62)	1,06 — 39,06	25 (38)	0,02 — 0,98

дитианола) до 39,06 раз (для метамитрона). Это свидетельствует о том, что анализируемые пары представляют набор случайных величин, не объединенных сколь угодно общей внутренней связью.

Анализ отношений недействующих (безопасных) уровней при двух способах введения в условиях повторных воздействий и распределение этих отношений проведен на примере связи ПДК<sub>р.з.</sub> и NOELs при субхроническом воздействии пестицидов *per os* (табл. 3). Величины NOELs приведены к толкованию безопасного уровня для человека (ДУВПР) с использованием коэффициента "запаса" 25, как это рекомендовано в "немецкой" экспозиционной модели.

Несмотря на существенно меньшую выборку ( $n = 23$  вследствие недостаточности данных ПДК<sub>р.з.</sub>), можно наблюдать столь же несущественную корреляционную связь ( $r = 0,35$ ) и такое же распределение отношений NOELs/ ПДК<sub>р.з.</sub>, как это имело место в случае отношений острой токсичности: в 32% случаев безопасный уровень ингаляционного воздействия оказывался выше уровня NOELs в 1,12– 25 раз с пределами отношений от 0,04 (диазином) до 0,89 (фосмет); в 68% случаев наблюдались обратные зависимости (от 0,33 — диметипин до 115 — глифосат раз).

Следует также отметить, что порядок пестицидов в выборках отношений острой ингаляционной токсичности и токсичности *per os* и в выборках отношений NOELs/ПДК<sub>р.з.</sub> был разным. Это ещё раз подтверждает суждение о том, что связи между парами величин носят случайный характер.

Предметом настоящей статьи является изучение возможности прогнозирования данных по ингаляционной безопасности (ДУВПР)

на основании данных, полученных в опытах *per os* (острых и подострых). Несмотря на понятный алгоритм и условия экстраполяции "путь к пути", систематическое выполнение их не представляется возможным. Это касается практически каждого из условий экстраполяции; одни из них не могут быть выполнены из-за недостатка наших знаний (одинаковость эффектов при разных путях поступления вещества, отсутствие трансформации вещества под воздействием кишечной микрофлоры или активности легочных макрофагов, достаточность и адекватность токсикологических данных и т.д.); другие не могут быть выполнены из-за собственных свойств вещества (растворимость в биологических жидкостях организма, период полураспада и др.). Выходом из такой ситуации может быть (полу)количественный анализ, который даёт возможность интегральной оценки данных, не вдаваясь в тонкости внутренних связей факторов. Примером такого подхода является корреляционный анализ связей между токсичностью или недействующими уровнями при разных путях введения вещества в организм.

Из представленных данных анализа следует, что отношения между острой токсичностью *per os* и ингаляционной токсичностью, а также отношения безопасных уровней воздействия пестицидов при этих путях поступления в организм носят характер случайных связей. Об этом свидетельствуют низкие значения коэффициентов корреляции в парах ЛД<sub>50</sub>/ЛК<sub>50</sub>, ЛД<sub>50</sub>/ПДК<sub>р.з.</sub>, ЛК<sub>50</sub>/ПДК<sub>р.з.</sub>, а также NOEL<sub>субхрон</sub>/ПДК<sub>р.з.</sub>.

Это кажущееся нелогичным заключение на самом деле подтверждается данными литературы. В критическом обзоре [8] на основании анализа отношений значений NOELs, установленных экспери-

ментальным путем, и "ингаляционных" значений NAELs, экстраполированных из значений недействующих уровней при разной длительности воздействия *per os*, показано, что, несмотря на разный сценарий поглощения вещества, распределение отношений этих величин приблизительно в половине случаев равнялось или было меньшим 1 и в половине случаев — было большим 1. При этом, в зависимости от выбранного сценария поглощённой дозы (50%, 75% или 100%), разброс колебаний (от минимума до максимума) абсолютных значений отношений NAEL/ NOAEL составлял 0,03– 326 (100% поглощенной дозы *per os* и 100% поглощенной ингаляционной дозы); 0,04 — 424 (100% — *per os* и 75% — ингаляционной дозы); и 0,02 — 163 (50% — *per os* и 100% ингаляционной дозы). Ещё одним доказательством случайного распределения полученных в этом исследовании данных служит анализ их отношений в зависимости от выбранного критерия в зависимости от выбранного критического эффекта, вида животных, уровня воздействия (LOAELs или NOAELs) характер отношений не изменился: распределение отношений относительно 1 оказывалось приблизительно одинаковым.

Сходные данные были получены в исследовании, выполненном на большой и убедительной по достоверности выборке отношений острой токсичности при введении внутрь и ингаляционным путем [9]. Высокая достоверность этих результатов обусловлена исключительно специальным целям исследования, проведенном в авторитетной лаборатории (Haskell Lab, du Pont de Nemours & Co., Inc., Newark) на линейных крысах и при соблюдении условий GLP. Несмотря на положительную корреляцию в парах ЛД<sub>50</sub> и ЛК<sub>50</sub> ( $r = 0,53$ ;  $P < 0,001$ ), авторами сделан вывод о невозможности прогнозирования острой токсичности при одном из путей введения на основании другого.

Наконец, нельзя не упомянуть отечественный опыт в этом отношении [10]: на основании анализа соотношений параметров токсичности более 100 химических соединений сельскохозяйственного и промышленного назначения в острых опытах *per os* и при ингаляционном воздействии на организм белых

Таблица 2

**Анализ соотношений абсолютных значений NOELs пестицидов при субхроническом воздействии *per os* и их гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны (ПДК<sub>р.з.</sub>)**

NOELs/ПДК <sub>р.з.</sub>			
> 1		< 1	
n (%)	min — max	n (%)	min — max
17 (68)	1,33 — 114,8	8 (32)	0,04 — 0,89

крыс и мышей установлено, что в 73% случаев (крысы) и в 43% случаев (мыши) значения отношений ЛД50/ЛК50 существенно (>3) выше 1, т.е. ингаляционная токсичность значительно превышает токсичность per os; причем, почти в 54% (крысы) и 30% (мыши) такое превышение составляло один-два порядка. На пороговых значениях (в форме ПДК<sub>воде</sub>/ПДК<sub>р.з.</sub>) подобные отношения существенно отличались от результатов, полученных при анализе данных по острой токсичности, имея почти "зеркальный" характер: в 82% случаев значение отношений ПДК<sub>воде</sub>/ПДК<sub>р.з.</sub> было меньше 0,32, что указывает на значительно большую токсичность per os в сравнении с ингаляционной токсичностью. Кстати, последнее очень тесно совпадает с большим массивом данных анализа подобных отношений (ПДК<sub>воде</sub>/ПДК<sub>р.з.</sub>), представленных в современной литературе [11].

Выяснению причин относительной слабости связей между параметрами токсичности химических веществ при ингаляционном поступлении и введении внутрь посвящено большое количество исследований. Наиболее общей причиной считаются разные пути метаболизма ксенобиотиков, причем выводы эти делаются, главным образом, на односторонней оценке — на знании метаболизма ксенобиотиков при одном пути поступления в организм — per os. Так, после введения внутрь гексахлорциклопентадиена (ГХЦПД) происходит усиленная деградация его в содержимом кишечника до полярных метаболитов и поэтому большая часть поступившего per os ГХЦПД не всасывается в кровь. Такого эффекта "первопрохождения" печени не существует при поступлении ГХЦПД ингаляционным путем [12]. По этой же причине для дихлорвеса [13] и окрезола [14], усиленно деградирующих в печени после введения внутрь, не могут быть использованы одинаковые подходы при введении ингаляционным путем, где подобные превращения не имеют места.

Однако, не только общее представление о поглощенной дозе является надежным критерием в экстраполяции "путь к пути". Даже если есть возможность более или менее точного определения поглощенной

дозы при том или ином пути поступления химического вещества в организм, экстраполяция может оказаться затруднительной. В исследовании подострой токсичности 1,4-дихлорбензола [8] было установлено, что значение NOAELs при подостром введении внутрь и ингаляционным путем составили, соответственно, 37,5 и 58 мг/кг/день (экспозиционные дозы), т.е. токсичность при введении per os в 1,5 раза выше ингаляционной токсичности. Если значения NOELs были рассчитаны на основании данных о биодоступности из площади под кривой (AUS), то они составили, соответственно, 34 и 17 мг/кг/день, т.е. токсичность 1,4-дихлорбензола при ингаляционном воздействии оказывается в 2 раза выше токсичности per os. Однако эти значения основаны на разных критических эффектах. Когда значения NOAELs установлены на одних и тех же критических эффектах при разных путях поступления вещества в организм, прогнозирование токсичности кажется очень простым. Внутренняя доза per os (34 мг/кг/день) основана на увеличении содержания холестерина в плазме и патологических изменениях в печени; внутренняя ингаляционная NOAEL по этим признакам составила 138 мг/кг/день, указывая на то, что 1,4-дихлорбензол в 4 раза менее токсичный для печени при ингаляционном воздействии, чем при действии per os. Внутренняя ингаляционная NOAEL=17 мг/кг/день основана на увеличении содержания белка в моче (как свидетельство нефротоксического действия); аналогичный этому уровню NOAEL при действии per os составляет 540 мг/кг/день (на основе обратного эффекта — снижения уровня белка в моче), что указывает на почти в 32 раза большую токсичность для почек при ингаляционном воздействии по сравнению с действием per os. Как видно из представленных данных, уровень колебаний различий между внутренними недействующими дозами колеблется в широких пределах в зависимости от критических эффектов или интегрального выражения токсичности, как в одну, так и в другую сторону. По мнению [8], это свидетельствует о том, что ингаляционная токсичность не может быть определена из данных по токсичности per os даже в тех слу-

чаях, когда результаты хорошо документированы.

Что касается фактора "неопределенности", который мог бы "перекрывать" имеющиеся место различия в отношениях связей, то уже при первом взгляде на диапазон различий, составляющих почти четыре (!) порядка величин, становится очевидным бесполезность использования такого поправочного коэффициента.

Ещё одним аспектом проблемы экстраполяции является местное действие веществ. Эта тема обсуждалась многими авторами [3-6,8] Например, было показано [8], что при подостром действии фурфурила (ингаляционно и per os) по системным эффектам NOAELs были приблизительно одинаковыми: 92 мг/кг и 96 мг/кг (предполагая 100% поглощение при концентрации в воздухе 320 мг/м<sup>3</sup> 6 ч в день или 640 мг/м<sup>3</sup> — 3 ч в день, соответственно). Однако, NOAEL при местном действии фурфурила — 6 мг/кг (20 мг/м<sup>3</sup> 6 ч в день). Таким образом, по местному действию фурфурил в 16 раз более токсичный, чем при действии per os. В результате подострого изучения каптана при ингаляционном введении и per os [8] было установлено значение NOEL<sub>per os</sub> = 4 мг/кг; ингаляционное воздействие на этом уровне не вызывало никаких признаков системной токсичности. При проведении гистопатологических исследований дыхательного тракта (изменения слизистой оболочки носовой полости) значение NOEL = 0,5 мг/м<sup>3</sup>, что при условии 100% абсорбции составляет величину, в 30 раз меньшую недействующего уровня при введении per os.

Эти и многие другие факты дают возможность проводить экстраполяцию на основании местных эффектов, создавая для этого специальные методы оценки по их прогнозированию после повторных воздействий [15]. Известно, что вещества, раздражающие кожу и/или глаза, часто вызывают местные эффекты после повторного ингаляционного действия. Однако, на основе результатов обзора баз данных оказалось, что только в 65% случаев наблюдалось позитивное прогнозирование ингаляционных поражений на основе нарушения кожи или глаз. Важно, что отсутствие каких-либо признаков местного действия в любом типе исследований не иск-

лючает появление местных эффектов на повторные дермальные или ингаляционные воздействия (то есть, нет возможности предсказать обратное) [8]. Чтобы изучить потенциальное местное действие вещества, нет другой альтернативы, чем исследование токсичности специфического действия на пути поступления при многократном воздействии.

#### Заключение

Используемые методики экстраполяции "путь к пути", основанные на интегральной оценке токсичности, в общем, не могут быть признаны надежными. Количественная оценка факторов "неопределеннос-

ти", которые могли бы "перекрыть" используемые в экстраполяции "путь к пути" отношения, не может быть использована из-за большого числа трудно учитываемых "мешающих" факторов. Для того, чтобы сделать экстраполяцию "путь к пути" заслуживающей внимания и дать оценку факторов неопределенности в этой экстраполяции, необходимо большее количество экспериментальных данных. Для многих химических веществ существует недооценка токсичности, особенно когда входные "ворота" вещества являются фактором, влияющим на неё. Кроме того, для заслуживающей доверия оценки риска профессионального

здоровья необходима валидация методов скрининга для прогноза/исключения местного действия после повторных аппликаций.

В связи с этим, для создания достаточно большой базы данных по специфической токсичности при разных путях введения и развития методов скрининга местного действия химических веществ необходимо достаточно много времени. В случаях, когда нельзя исключить химическое воздействие ингаляционным или кожным путями, необходимо проводить специальные исследования токсичности при разных путях поступления вещества для предупреждения неадекватно рассчитанного риска.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Pepelko W.E., Withey J.R.* Methods for RTR extrapolation of dose // *Toxicol. Ind. Health Dec.* — 1985. — 1(4) — P.153-170.
2. *De Raat W.K., Stevenson H., hakkert B.C., Van Hemmen J.J.* Toxicological risk of worker exposure to pesticides: some general principles// *Regul. Toxicol. Pharmacol.* — 1997. — 25 (3). — P.204-210.
3. *Dethloff L.A.* Route of administration and toxicity// *Welling P.G., Iglesia de la F.A. (Eds), Drug Toxicokinetics.* - New York; Basel; Hong Kong, 1993 — P.195-219.
4. *Gerrity T.R., Henry C.J.* Principles of Route-to-Route Extrapolation for Risk Assessment// *Elsevier Science.* — 1990. — P. 322.
5. *Pepelko W.E.* Feasibility of route extrapolation in risk assessment// *Br.J.Ind.Med.* — 1987. — 44 (10) . — P. 649-651.
6. *Sharrat M.* Assessing risks from data on other exposure routes. Possibilities and limitations of using toxicity data derived from one exposure route in assessing risks from other exposure route// *Regul. Toxicol. Pharmacol.* — 1988. — 8 (3). — P. 399-407.
7. *Лазарев Н.В.* Общие основы промышленной токсикологии . — М.; Л.: Медгиз, 1938. — 338 с.
8. *Rennen, M.A.J., Bouwman, T., Wilschut, A., Bessems, J.G.M., De Heer, C.* Oral-to-inhalation route extrapolation in occupational health risk assessment: a critical assessment // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* — 2004. — 39 (1). — P.5-11.
9. *Kennedy G. Jr, Graepel G.* Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure // *Toxicol. Lett.* — 1991. — 56 (3). — P.317-26.
10. *Войтенко Г.А., Каган Ю.С., Ю.С. Томкив Ю.С., Федоренко В.И., Штабский Б.М.* О необходимости учета соотношений между оральной и ингаляционной токсичностью веществ при обосновании гигиенических нормативов // *Гиг. и сан.* — 1984. — № 6. — С.13-16.
11. *Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р.* О зависимости между гигиеническими нормативами ксенобиотиков в воздухе рабочей зоны и воде водоемов // *Токсикол. вестн.* — 1997. — № 2. — С.17-19.
12. WHO, IPCS Environmental Health Criteria — 120. Hexachloropen-todiene/ World Health Organization. — Geneva: WHO, 1991. — P. 90
13. WHO, IPCS — Environmental Health Criteria — 79. Dichlorvos/ World Health Organization. — Geneva: WHO, 1989. — P.123
14. WHO, IPCS — Environmental Health Criteria — 168. Cresols/ World Health Organization. — Geneva: WHO, 1995. — P.96
15. *Bos P.M.J., Busschers M., Arts J.H.E.* Evaluation of the Sensory Irritation Test (Alarie test) for the Assessment of Respiratory tract Irritation// *J. Occup. Environ. Med.* — 2002. — 44 (10). — P. 968-976.

*В.В. Кірсенко, Т.О. Яструб*

#### ЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ТОКСИЧНОСТІ ПЕСТИЦИДІВ ПРИ ІНГАЛЯЦІЙНІЙ ДІЇ ТА ВВЕДЕННІ PER OS

Проведений кореляційний аналіз гострої токсичності пестицидів при інгаляційній дії та введенні per os і безпечних рівнів дії при повторних апплікаціях. Показано, що зв'язок між цими параметрами носить нестійкий характер і може бути визначений як випадковий. Про це свідчать і співвідношення порівнюваних пар: їх кількісні значення становлять близько 4 порядків величин. Робиться висновок про необхідність використання в оцінці ризику прямих експериментальних даних для різних шляхів дії і подальшого розширення бази даних для екстраполяцій "шлях до шляху".

*Y.V. Kirsenko, T.A. Yastrub*

#### RELATION OF TOXICITY OF PESTICIDES AT INHALATION EXPOSURE AND EXPOSURE PER OS

The cross-correlation analysis of sharp toxicity of pesticides is performed at inhalation exposure and exposure of per os and safe levels at the multiple applications. It is showed that these parameters association carries unsteady character and can be certain as casual. The relations of the compared pair testify to it: their quantitative values occupy about 4 orders of sizes. Judgment is outspoken about reasons of weakness of connections: distinctions in directions of metabolism, use of different criteria of estimation, effects on the route of entrance. Conclusion is drawn about the necessity of the use in the risk assessment of direct experimental information for different routes of the exposure and further expansion of database for extrapolations "route-to-route".