

## ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА НОВОЇ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ КЛАСУ АВЕРСЕКТИНІВ – МІЛБЕМЕКТИНУ І ПРЕПАРАТУ НА ЙОГО ОСНОВІ МІЛБЕНОК 1 %, КЕ

<sup>1</sup> *Ібрагімова І.В.* <https://orcid.org/0000-0002-0404-0478>,

<sup>1</sup> *Вавріневич О.П.* <https://orcid.org/0000-0002-4871-0840>,

<sup>1</sup> *Антоненко А.М.* <https://orcid.org/0000-0001-9665-0646>,

<sup>2</sup> *Омельчук С.Т.* <https://orcid.org/0000-0003-3678-4241>,

<sup>1</sup> *Бардов В.Г.* <https://orcid.org/0000-0002-9846-318X>.

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup> Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

irynal@i.ua

**Актуальність.** Пріоритетами сучасного сільськогосподарського виробництва є застосування нових пестицидів, які мають високу ефективність, безпечні для людини та не здійснюють негативного впливу на об'єкти довкілля. Найбільш перспективним є синтез речовин із природних матеріалів або їх синтетичних аналогів (пестицидів біологічного походження). До таких відносяться авермектин мілбемектин.

**Ціль:** токсиколого-гігієнічна оцінка нової діючої речовини класу аверсектинів – мілбемектину і препарату на його основі Мілбенок 1 %, КЕ, обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) мілбемектину.

**Матеріали та методи.** При проведенні досліджень були використані експертно-аналітичні, токсикологічні і гігієнічні методи, аналіз літературних даних. Гігієнічну оцінку токсичності мілбемектину та препарату на його основі здійснено відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності».

**Результати.** Аналіз гострої токсичності препарату та його діючої речовини показав, що Мілбенок 1 %, КЕ, відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98, відноситься до 3 класу, а мілбемектин – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю.

У короткострокових та довгострокових експериментах на щурах, мишах і собаках основним ефектом впливу мілбемектину був загальнотоксичний та гепатотоксичний вплив. За канцерогенністю, репродуктивною та ембріотоксичністю мілбемектин віднесено до 3 класу небезпечності.

При обґрунтуванні ДДД мілбемектину виходили з найменшої величини NO(A)EL 3 мг/кг, встановленої по загальнотоксичній дії в експерименті по вивченню хронічної дії на собаках, і використовували коефіцієнт запасу 1000 (враховуючи відсутність дослідження з вивчення нейротоксичного впливу на потомство та обмежених даних щодо репродуктивної токсичності сполуки):  $ДДД = 3/1000 = 0,003$  мг/кг.

**Висновки.** Встановлено, що препарат Мілбенок 1%, КЕ відноситься до 3 класу, а його діюча речовина – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю. Обґрунтована величина ДДД мілбемектину на рівні 0,003 мг/кг.

**Ключові слова:** мілбемектин, токсичність, допустима добова доза.

**Актуальність.** Пріоритетами сучасного сільськогосподарського виробництва є застосування нових пестицидів, які мають високу ефективність, безпечні для людини та не здійснюють негативного впливу на об'єкти довкілля. Найбільш перспективним є синтез речовин із природних матеріалів або їх синтетичних аналогів (пестицидів біологічного походження) [1].

На ринку препаратів України зареєстровано 11 пестицидних формуляцій на основі двох діючих речовин (абамектин і емаектину бензоат), які належать до хімічної групи авермектинів і є похідними продуктами життєдіяльності бактерій [2]. Перевагами біологічних сполук є те, що вони мають короткий термін напівруйнування, відповідно, – короткий термін очікування до збирання врожаю [1].

До застосування на території України пропонується новий препарат Мілбенок 1 %, КЕ (діюча речовина мілбемектин, 10 г/л), виробництва фірми Белхім Кроп Протекшен, Бельгія. Мілбемектин – інсектицид та акарицид, ефективний проти всіх стадій розвитку кліщів та деяких інших комах при застосуванні на м'яких фруктах і ягодах, включаючи полуниці, ожину, смородину, малину, агрус, яблука, груші, вишні, сливи; а також на апельсинах, баклажанах, декоративних рослинах [3].

**Ціль:** токсиколого-гігієнічна оцінка нової діючої речовини класу аверсектинів – мілбемектину і препарату на його основі Мілбенок 1 %, КЕ, обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) мілбемектину.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При проведенні досліджень були використані експертно-аналітичні, токсикологічні та гігієнічні методи, методи аналізу, синтезу, дедукції та індукції. Експертно-аналітичний аналіз проведено на підставі вивчення літературних даних щодо токсичного впливу мілбемектину [3-7] та препарату Мілбенок 1 %, KE [8].

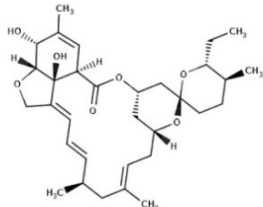
Гігієнічну оцінку токсичності мілбемектину здійснено відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98 «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності» [9]. ДДД досліджуваної речовини для людини обґрунтовували відповідно до чинних нормативних документів [10, 11].

Мілбемектин – інсекто-акарицид, що складається із продуктів ферментації стрептоміцет, мілбімецину А3 (метил) та мілбімецину А4 (етил) у співвідношенні 30:70±5 %. Мілбімецин А3 та мілбімецин А4 структурно практично ідентичні та мають однакові характеристики метаболізму та кінетики у тварин, а також однакові токсикологічні властивості [3, 5].

Хімічна назва (CAS): (6R,25R)-5-О-деметил-28-деокси-6,28-епокси-25-етилмілбецидин В суміш із (6R,25R)-5-О-деметил-28-деокси-6,28-епокси-25-метилмілбецидин В, CAS RN: 51596-10-2 [5].

Емпірична формула: C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> (мілбімецин А3) + C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub> (мілбімецин А4) [5].

Структурна формула [5]:



Основні фізико-хімічні властивості [5]: відносна молекулярна маса: 535,7; агрегатний стан,

колір, запах: білий кристалічний порошок; температура плавлення: 205,2 °С; тиск пари: 1,3×10<sup>-2</sup> мПа (20 °С); розчинність у воді: 3,6 мг/дм<sup>3</sup>; розчинність в органічних розчинниках, г/л: етилацетат – 243, гептан – 5,06, метанол – 251, ксилол – 284; коефіцієнт октанол/вода: log Ков = 6,8 (20 °С).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз гострої токсичності препарату [8] Мілбенок (табл. 1) показав, що він, відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98 [9], за параметрами гострої пероральної токсичності відноситься до 4 класу небезпеки, інгаляційної та дермальної токсичності – до 3 класу, слабо подразнює шкіру (3 клас) та слабо подразнює слизові оболонки очей (3 клас), не володіє сенсibiliзуючими властивостями (4 клас). Оцінка параметрів токсикометрії діючої речовини препарату [3-7] дозволила мілбемектин віднести за параметрами гострої пероральної токсичності до 3 класу небезпечності, дермальної токсичності – до 4 класу, інгаляційної – до 2 класу, за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу, слизові оболонки – до 3 класу, алергенній дії – до 4 класу небезпечності (табл. 1).

Таким чином, препарат Мілбенок 1%, KE відноситься до 3 класу, а його діюча речовина – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю.

У короткострокових експериментах (28 днів і 13 тижнів) на щурах, мишах і собаках [4, 6] основним ефектом був загальнотоксичний та гепатотоксичний вплив: зниження маси тіла, зміни в біохімічному аналізі крові, макро- та мікроскопічні зміни в печінці. У всіх тварин, особливо у собак, були виражені клінічні прояви загальнотоксичного впливу мілбемектину [4, 6].

Величини недіючих і діючих доз та лімітуючі ефекти наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

### Параметри гострої токсичності препарату Мілбенок та його діючої речовини мілбемектину [3-8]

Показники, шлях надходження	Вид тварин	Препарат Мілбенок 1 %, KE	Діюча речовина мілбемектин
ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, перорально	щури	5300	762 (♂), 456 (♀)
	миші	-	324 (♂), 313 (♀)
ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, нашкірно	щури	2000	<5000
ЛК <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup> , інгаляційно	щури	6750	1900 (♂), 2800 (♀)
Подразнююча дія на шкіру	кролі	слабо виражена	відсутня
Подразнююча дія на слизові оболонки	кролі	слабо виражена	слабо виражена
Алергенна дія	морські свинки	відсутня	відсутня
Клас небезпечності ДСанПін 8.8.1.002-98 [9]		3	2

Примітки: ♂ – самці; ♀ – самки; «-» – дослідження не проводили; ЛД<sub>50</sub> – середньосмертельна доза; ЛК<sub>50</sub> – середньосмертельна концентрація.

Таблиця 2

**Величини недіючих доз мілбемектину в субхронічних експериментах [4, 6]**

Тривалість, шлях введення, вид тварин, дози (ppm)	NO(A)EL, ppm (мг/кг)	LO(A)EL, ppm (мг/кг)	Ефекти при LO(A)EL
90 днів з кормом, щури F344, 0, 375, 750, 1500, 3000	375 (24,96 ♂ та 27,80 ♀)	750	зменшення маси тіла, споживання корму, відхилення в загальному та біохімічному аналізах крові, зміна маси органів, мікроскопічні відхилення
90 днів з кормом, миші SPF ICR (C <sub>7</sub> :CD-1), 0, 500, 1000, 2000 та 4000	2000 (790 ♂ і 766 ♀)	4000	зменшення маси тіла, споживання корму, відхилення в загальному та біохімічному аналізах крові, зміна маси органів, макроскопічні відхилення
90 днів перорально, собаки Бігль, 0, 3, 10 та 30 мг/кг	3	10	зменшення маси тіла, споживання корму, відхилення в біохімічному аналізі крові, зміна маси органів

Примітки: NO(A)EL – no observed (adverse) effect level / рівень не спостережуваних (пошкоджуючих) ефектів; LO(A)EL – lowest observed (adverse) effect level / найменший рівень виявлення (пошкоджуючих) ефектів; ♂ – самці; ♀ – самки.

В експериментах по вивченню хронічної токсичності і канцерогенності на щурах і мишах [4, 6] було виявлено зниження маси тіла, приросту маси тіла у самок при високій концентрації, зміни маси органів (печінки і нирок) при максимальній концентрації.

В досліді на щурах [4, 6] кількість випадків хронічної помірної нефропатії була достовірно збільшена у самців при максимальній концентрації; кількість випадків зниження мінералізації була підвищена у самок при максимальній концентрації. У самок-щурів виявлено збільшення кількості випадків сумарно аденокарцином матки із проліферацією ендометрію та поліпами [4, 6].

Єврокомісія зробила заключення, що кількість поліпів та аденокарцином при максимальній концентрації дещо перевищує історичний контроль поточної лабораторії Sankyo, але знаходиться в межах історичного контролю лабораторії BRC, Японія [6].

Пов'язаних з дією речовини неопластичних змін у мишей виявлено не було [4, 6].

За канцерогенністю мілбемектин віднесено до 3 класу небезпечності, згідно [9].

Величини NO(A)EL в досліді по вивченню хронічної токсичності і канцерогенності наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Величини недіючих доз мілбемектину в хронічних експериментах [4, 6]**

Тривалість, шлях введення, вид тварин, дози (ppm)	NO(A)EL, ppm (мг/кг)	LO(A)EL, ppm (мг/кг)	Ефекти при LO(A)EL
104 тижні, з кормом, щури F344, 0, 15, 150 та 1500	за загально-токсичними ефектами 150 (♂ 6,81 і ♂ 8,77)	1500	відхилення маси тіла у самок, змін біохімічних показників крові, збільшення маси печінки у самців, нирок у самців і самок, збільшення кількості випадків помірної хронічної нефропатії
	по канцерогенності 150 (♂ 6,81 і ♂ 8,77)	1500	незначне перевищення показників історичного контролю кількості поліпів ендометрію та аденокарцином матки
96 тижнів, миші SPR ICR (C <sub>7</sub> :CD-1), 0, 20, 200 та 2000 ppm	за загальнотоксичними ефектами 200 (♂ 18,9 і ♀ 19,6)	2000	відхилення маси тіла та споживання корму, зміни показників загального аналізу крові, відхилення маси органів, макро- та мікроскопічних змін
	по канцерогенності 2000 (♂ 193,0 і ♀ 231,0)	-	-
52 тижні, собаки Бігль, 0, 3, 10 та 30 мг/кг	3	10	зниження маси тіла у самок та збільшення маси печінки у самців, клінічних симптомів

Примітки: NO(A)EL – no observed (adverse) effect level / рівень не спостережуваних (пошкоджуючих) ефектів; LO(A)EL – lowest observed (adverse) effect level / найменший рівень виявлення (пошкоджуючих) ефектів; ♂ – самці; ♀ – самки.

Репродуктивна токсичність мілбемектину вивчена в тесті двох поколінь на щурах [4, 6]: у самок батьківських поколінь при максимальній концентрації була знижена маса тіла та споживання корму; аналогічних ефектів при менших концентраціях не було виявлено.

Пов'язаних із дією досліджуваної сполуки відхилень показників естрального циклу, спарювання, індексу фертильності, гестації, тривалості гестації, кількості народжених потомків, співвідношення статей, індексу виживання не було в F0 поколінні [4, 6]. В поколінні F1 було збільшення смертності нащадків [4, 6]. Відхилень інших показників не виявлено.

При народженні ні у одного з плодів не було виявлено пов'язаних з дією речовини відхилень; спорадичні відхилення були спонтанними [4, 6].

Мілбемектин не володіє вибірковою репродуктивною токсичністю і за даним критерієм може бути віднесений до 3 класу небезпечності згідно [9].

При вивченні ембріотоксичності і тератогенності на щурах та кролях [4, 6] випадків загибелі або клінічних симптомів загальнотоксичної дії, пов'язаних з дією речовини, не було. Пов'язаних із впливом сполуки зовнішніх, скелетних та вісцеральних аномалій і варіацій виявлено не було [4, 6].

Мілбемектин не володіє тератогенною активністю, не токсичний для потомства у концентраціях, що не токсичні для самок, і тому за ембріотоксичністю його віднесено до 3 класу небезпечності згідно [9].

Інформація по величинах недіючих доз і основні прояви дії речовини в експериментах з вивчення ембріотоксичності та репродуктивної токсичності наведена в таблиці 4.

Виявлені в досліді з вивчення гострої нейротоксичності [4, 6] відхилення показників функціональної батареї тестів та рухової активності пов'язують більше із загальнотоксичним впливом речовини та виснаженням тварин, ніж з її впливом безпосередньо на нервову систему. В субхронічному досліді з вивчення нейротоксичності [4, 6] специфічного впливу на нервову систему не було виявлено в жодній з вивчених доз.

З огляду на відсутність аномалій розвитку нервової системи в експериментах з вивчення репродуктивної токсичності та ембріотоксичності на двох видах тварин, а також в субхронічних дослідженнях на щурах, мишах і собаках, дослідження ембріонейротоксичності не проводили.

В країнах Євросоюзу (ЄС) при обґрунтуванні ADI (acceptable daily intake = допустиме добове надходження) був використаний коефіцієнт запасу

Таблиця 4

**Величини недіючих доз мілбемектину в експериментах з вивчення віддалених ефектів дії [4-6]**

Експеримент, вид тварин, дози, ppm/мг/кг	NOEL NOAEL, ppm (мг/кг)	LO(A)EL, ppm (мг/кг)	Ефекти при LO(A)EL
Тест 2-х поколінь, щури СД, 0, 50, 200, 800 ppm	ЗТ 200 (♂ 12,4 і ♀ 14,8)	800	зменшення приросту маси тіла F0 та F1 поколінь самок, зниження споживання корму F1 самців, F0 та F1 самок
	ТП 200 (♂ 12,4 і ♀ 14,8)	-	зменшення розміру приплоду та індексу виживання F2 потомства, зменшення маси тіла F1 та F2 потомства
	РТ 2000 (♂ 53,3 і ♀ 60,5)	-	-
Ембріо-токсичність щури SD (CD) 0, 6, 20, 60мг/кг	самки, 20	60	зменшення маси тіла та споживання корму
	плоди, 60	-	-
Ембріо-токсичність, Японські білі кролики, 0, 160, 400, 1000 мг/кг	самки -	160	випадки абортів при 1000 мг/кг; клінічні ознаки загально-токсичної дії, зменшення маси тіла та споживання корму у окремих самок в усіх піддослідних групах
	плоди -	160	зменшення маси плодів у самок із зменшенням маси тіла та споживання корму, аномалій в результаті дії сполуки не виявлено
Ембріо-токсичність, Японські білі кролики, 0, 5, 50, 500 мг/кг	самки 50	500	одна смерть, два аборти та зменшення маси тіла і споживання корму у окремих самок
	плоди 50	500	загибель плодів, зменшення маси тіла плодів у самок із зменшенням маси тіла та споживання, аномалій в результаті дії сполуки не виявлено

Примітки: NO(A)EL – no observed (adverse) effect level / рівень не спостережуваних (пошкоджуючих) ефектів; LO(A)EL – lowest observed (adverse) effect level / найменший рівень виявлення (пошкоджуючих) ефектів; ♂ – самці; ♀ – самки; ЗТ – загальнотоксична дія; ТП – токсичність для потомства; РТ – репродуктивна токсичність.

100 і мінімальний NO(A)EL, встановлений по загальнотоксичної дії в експерименті з вивчення хронічної дії на собаках (3 мг/кг) [4-6]:

$ADI = NO(A)EL / \text{коєфіцієнт запасу} = 3/100 = 0,03 \text{ мг/кг.}$

На нашу думку, при обґрунтуванні ДДД мілбемектину необхідно також виходити з найменшої величини NO(A)EL 3 мг/кг, встановленої по загальнотоксичній дії в експерименті по вивченню хронічної дії на собаках [4, 6] і використовувати коефіцієнт запасу 1000 (враховуючи відсутність дослідження з вивчення нейротоксичного впливу на потомство та обмежених даних щодо репродуктивної токсичності сполуки):  $ДДД = 3/1000 = 0,003 \text{ мг/кг.}$

Таким чином, рекомендовано величину ДДД мілбемектину на рівні 0,003 мг/кг [12]. При такій величині ДДД коефіцієнт запасу щодо NOAEL по ембріофетотоксичності (щури-кролики) складе 1666,7-2000, щодо NOEL по репродуктивній токсичності – 1766,7, канцерогенності (миші-щури) – 6433,3-227.

Порівняльний аналіз величин ДДД і ADI пестицидів класу аверсектинів наведено в таблиці 5

Обґрунтована нами величина ДДД мілбемектину корелює з обґрунтованими раніше величинами даного показника для діючої речовини класу аверсектинів, проте є на порядок нижче від обґрунтованої величини ADI в країнах ЄС, що зумовлено відмінностями у національних підходах до аналізу токсичних властивостей пестицидів, які значно жорсткіші, за прийняті в інших країнах, в тому числі європейських, і є орієнтованими на попередження небезпеки, а не ризик-орієнтовані, як в інших країнах.

Варто зазначити, що величина ДДД пестициду є одним із критеріїв, який слід враховувати при вирішенні питання необхідності проведення моніторингу пестицидів в ґрунті, воді, повітрі та сільськогосподарській сировині. Враховуючи рекомендації [13, 14], величина даного показника менше 0,001 мг/кг є одним із показів до проведення моніторингу сполук класу аверсектинів у об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині. Остаточний висновок щодо необхідності

проведення моніторингу і об'єкту дослідження можливо зробити після проведення натурних досліджень з вивчення поведінки нової діючої речовини в ґрунті, повітрі та оцінки ризику міграції у ґрунті та поверхневій воді.

## ВИСНОВКИ

Встановлено, що препарат Мілбенок 1%, КЕ відноситься до 3 класу, а його діюча речовина – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю. Мілбемектин не чинить нейротоксичної дії, не мутаген, не володіє вибірковою репродуктивною і ембріотоксичністю, не канцероген для людини.

Обґрунтована величина ДДД мілбемектину на рівні 0,003 мг/кг, виходячи із NOAEL 3 мг/кг, встановленого за загальнотоксичною дією в експерименті по вивченню хронічної дії на собаках, і коефіцієнту запасу 1000.

Величини ДДД діючих речовин класу аверсектинів є показом до проведення моніторингових досліджень в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині (<0,01 мг/кг).

Перспективою подальших досліджень є проведення натурних експериментів щодо поведінки мілбемектину у ґрунті, повітрі, воді, сільськогосподарських культурах та математичний аналіз ризиків для населення та професійних контингентів.

**Подяка.** Висловлюємо подяку керівництву Інституту гігієни та екології за можливість проведення досліджень.

**Конфлікти інтересів.** Конфлікту інтересів під час виконання дослідження немає.

**Джерела фінансування.** Робота виконана відповідно до науково-дослідної роботи Інституту гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Наукові дослідження препарату Мілбенок 1%, КЕ». Номер держреєстрації 0119U102201.

## REFERENCES

- [Formulations of natural origin. Syngenta, Ukraine]. [in Ukrainian].

Таблиця 5

### Порівняльний аналіз величин ДДД і ADI пестицидів класу аверсектинів

Показник (країна)	Діюча речовина		
	абамектин	емаектину бензоат	мілбемектин
ДДД (Україна) [11, 12]	0,0002	0,001	0,003
ADI (країни ЄС) [5]	0,0012	0,0005	0,03

Примітки: ДДД – допустима добова доза; ADI – acceptable daily intake = допустиме добове надходження.

- View at:  
URL: <https://www.syngenta.ua/news/zahist-gorodu-sadu-gazonu/preparati-prirodnogo-pohodzhennya>
2. [State Register of Pesticides and Agrochemicals Approved for Use in Ukraine]. Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine. 2022. [in Ukrainian].  
View at:  
URL: <https://mepr.gov.ua/content/derzhavniy-reestr-pesticidiv-i-agrohimiaktiv-dozvoleni-dovikorisannya-v-ukraini-dopovnennya-z-01012017-zgidno-vimog-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-vid-21112007--1328.html>
  3. Risk assessment of the insecticide/acaricide Milbeknock with the active substance milbemectin. VKM Report 2012: 03. 2012  
View at:  
URL: <https://vkm.no/download/18.175083d415c86c573b5d7c1a/1500733763707/9bc8a8b26f.pdf>
  4. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance emamectin. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal*. 2012. 10 (11). 2955. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2955  
View at:  
Publisher Site: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2955>  
Onlinelibrary: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2955>
  5. Milbemectin. BPDB: Bio-Pesticides DataBase.  
View at:  
URL: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/Reports/472.htm#none>
  6. Public consultation on the active substance milbemectin EFSA.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/171011>
  7. Safety data sheet. Milbemectin: Safety data SH. According to Regulation (EC) No. 1907/2006 as amended by (EC) No. 1272/2008.  
View at:  
URL: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/22003m.pdf>
  8. Evaluation of the plant protection product Milbeknock-milbemectin regarding application for authorisation. For the Norwegian Scientific Committee on Food Safety. October 2011. 79 p.  
View at:  
URL: [https://www.mattilsynet.no/planter\\_og\\_dyrking/plantevernmidler/godkjenning\\_av\\_plantevernmidler/rapport\\_milbeknock.3503/BINARY/Rapport%20Milbeknock](https://www.mattilsynet.no/planter_og_dyrking/plantevernmidler/godkjenning_av_plantevernmidler/rapport_milbeknock.3503/BINARY/Rapport%20Milbeknock)
  9. [Hygienic classification of pesticides by degree of danger]: State Standard 8.8.1.002-98. [Approval 28.08.98]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 1998. 20 p. [in Ukrainian].  
View at:  
Publisher Site: <https://mozdocs.kiev.ua/View.php?id=4164>
  10. [Methodological guidelines for hygienic assessment of new pesticides]: Guidelines No. 4263-87. [Approved 13.03.87]. Kyiv: Ministry of Health of the USSR, 1988. 210 p. [in Russian].
  11. [On approval of changes to hygienic standards and regulations for the safe use of pesticides and agrochemicals]. Order of the Ministry of Health of Ukraine 22.12.2021. No. 2850. [in Ukrainian].  
View at:  
Publisher Site: <https://xn--80aagahqwyibe8an.com/ukrajini-moz-nakaz/nakaz-vid-22122021-2850-prozatverdzhennya-zmin-2021-97305.html>
  12. [On the approval of hygienic standards and regulations for the safe use of pesticides and agrochemicals]. Order of the Ministry of Health of Ukraine 02.02.2016. No. 55. [in Ukrainian].  
View at:  
Publisher Site: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0207-16#Text>
  13. Antonenko AM, Vavrinevych OP, Omelchuk ST, Bardov VH, Borysenko AA. [Hygienic substantiation of selection criteria for monitoring pesticides in agricultural raw materials, food products and soil using the example of fungicides]. *Actual problems of modern medicine = Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2019;19(3):104-108. [in Ukrainian]. DOI: 10.31718/2077-1096.19.3.104  
View at:  
Publisher Site: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/View/130>  
NBUV: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm\\_2019\\_19\\_3\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2019_19_3_24)
  14. Vavrinevych OP. [Hygienic substantiation of selection criteria for monitoring fungicides in the agro-industrial complex of Ukraine]. *Dovkillya ta zdorov'ya = Environment & health*. 2019;1(90):4-9. [in Ukrainian]. DOI: 10.32402/dovkil2019.01.004  
View at:  
Publisher Site: <http://www.dovkil-zdorov.kiev.ua/Publ/dovkil.nsf/all/article?opendocument&styp=D9CD9CFCBB8D2DFA2C2258397004A5115>  
NBUV: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtz\\_2019\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtz_2019_1_3)

Article history:

Received: 06.09.2022

Revision requested: 18.09.2022

Revision received: 25.08.2022

Accepted: 27.09.2022

Published: 30.09.2022

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF THE NEW ACTIVE INGREDIENT  
OF THE AVERSECTINS CLASS – MILBEMECTIN AND THE FORMULATION BASED ON IT MILBEKNOK 1%, CE

<sup>1</sup>Ibrahimova I.V., <sup>1</sup>Vavrinevych O.P., <sup>1</sup>Antonenko A.M., <sup>2</sup>Omelchuk S.T., <sup>1</sup>Bardov V.H.

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Hygiene and Ecology Institute of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

iryndal@i.ua

**Relevance.** The priorities of modern agricultural production are the application of new pesticides that are highly effective, safe for humans and do not have a negative impact on environmental objects. The most promising is the synthesis of substances from natural materials or their synthetic analogues (pesticides of biological origin). These include avermectin class substance – milbemectin.

**Objective** of the work was the toxicological and hygienic evaluation of the new active ingredient of the aversectins class – milbemectin and the formulation based on it Milbeknok 1%, CE, substantiation of the acceptable daily dose (ADD) of milbemectin.

**Materials and methods.** Expert-analytical, toxicological and hygienic methods, analysis of literature data were used during the research. The hygienic assessment of the toxicity of milbemectin and the formulation based on it was carried out in accordance with State Standard 8.8.1.002-98 «Hygienic classification of pesticides by degree of hazard».

**Results.** The analysis of the acute toxicity of the formulation and its active ingredient showed that Milbeknok 1%, CE, according to State Standard 8.8.1.002-98, belongs to the 3rd class of hazard, and milbemectin – to the 2nd class, according to the limiting criterion – acute inhalation toxicity.

In short-term and long-term experiments with rats, mice and dogs, the main effect of milbemectin exposure was general toxicity and hepatotoxicity. According to carcinogenicity, reproductive and embryotoxicity, milbemectin is pertained to the 3rd class of hazard.

Substantiating the ADD of milbemectin we used the smallest NO(A)EL value of 3 mg/kg, established for the general toxic effect in the experiment to study the chronic effect on dogs and safety factor of 1000 (taking into account the lack of a study of developmental neurotoxicity and limited data on reproductive toxicity of the compound):  $ADD = 3/1000 = 0.003$  mg/kg.

**Conclusions.** It was established that the Milbeknok 1%, CE pertains to the 3rd class, and its active substance – to the 2nd class of hazard, according to the limiting criterion – acute inhalation toxicity. The substantiated ADD value of milbemectin is 0.003 mg/kg.

**Key words:** milbemectin, toxicity, acceptable daily dose.