



Ракитский В.Н., Михеева Е.Н., Гречина М.С.

Биологический мониторинг как метод гигиенической оценки воздействия пестицидов на работающих

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Россия

Введение. При проведении регистрационных испытаний действующих веществ пестицидов важно оценить риск для работающих, применяющих эти препараты в натурных экспериментах, где происходит непосредственное взаимодействие человека с потенциально опасным веществом. Использование средств индивидуальной защиты и строгое соблюдение регламентов применения препаратов не могут гарантировать полную защиту от контакта с агрессивными компонентами. Особое место при проведении исследований по оценке экспозиции работающих с пестицидами занимает биомониторинг, позволяющий оценивать фактическую, а не потенциально возможную абсорбцию биологически активного вещества.

Цель работы — исследование биоматериала (мочи) сотрудников, участвующих в натурных экспериментах при проведении работ с препаратами на основе действующих веществ группы неоникотиноидов для определения их следовых количеств методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектором и оценка риска для работающих с данными пестицидами.

Материалы и методы. Подготовка образцов мочи и их последующий анализ на содержание остаточных количеств ацетамиприда, имидаклоприда, тиаметоксама и его метаболита клотианидина выполнены в соответствии с аттестованной методикой «Измерение концентраций действующих веществ пестицидов класса неоникотиноидов в моче». Измерения проводили с использованием метода, основанного на тандеме высокоэффективной жидкостной хроматографии с тройным квадрупольным масс-детектором, позволяющим оценивать минимальные уровни действующих веществ по двум переходам материнских ионов (для количественного расчёта и подтверждения по ионному соотношению). В качестве источника ионизации использовали электростатическое распыление, измерения проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM).

Результаты. Обнаруженные уровни имидаклоприда в моче исследователей соответствуют данным по оценке экспозиции воздействия, полученной по результатам измерения концентрации данного действующего вещества в воздухе рабочей зоны, а также в смывах с кожных покровов работающих в сельском хозяйстве. Максимальное содержание имидаклоприда выявлено при проведении работ по высеву протравленного семенного материала.

Заключение. На основе полученных данных сделан вывод о том, что биомониторинг является предпочтительным методом в производственных условиях благодаря своей простоте и достаточной информативности.

Ключевые слова: неоникотиноиды; биомониторинг; имидаклоприд; воздух рабочей зоны; кожа; моча; аналитический контроль; ВЭЖХ-МС/МС

Для цитирования: Ракитский В.Н., Михеева Е.Н., Гречина М.С. Биологический мониторинг как метод гигиенической оценки воздействия пестицидов на работающих. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (9): 1004–1008. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-1004-1008>

Для корреспонденции: Михеева Елена Николаевна, науч. сотр. отд. гигиены труда ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 140014, Мытищи. E-mail: mikheevaen@fferisman.ru

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Ракитский В.Н. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Михеева Е.Н. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Гречина М.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, сбор литературных данных.

Поступила 15.06.2021 / Принята к печати 17.08.2021 / Опубликовано 20.09.2021

Valerii N. Rakitskii, Elena N. Mikheeva, Marina S. Grechina

Biological monitoring – as a method of hygienic assessment of the effects of pesticides on workers

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Mytishchi, 141014, Russian Federation;

Introduction. When conducting registration tests of the active substances of pesticides, it is essential to assess the risk for workers using these pesticide preparations in field experiments, where there is a direct human interaction with a potentially hazardous substance. The use of personal protective equipment and strict adherence to the regulations for the use of pesticide preparations cannot guarantee complete protection against contact with aggressive components. Biomonitoring occupies a special place in studies on the assessment of exposure of workers with pesticides, which makes it possible to assess the actual, rather than potential, absorption of a biologically active substance.

Purpose of the work. Study of biomaterial (urine) of employees participating in field experiments when working with drugs based on active substances of the neonicotinoid group to determine their trace amounts by high performance liquid chromatography with a mass detector and risk assessment for those working with these pesticides.

Materials and methods. Preparation of urine samples and their subsequent analysis for the content of residual amounts of acetamiprid, imidacloprid, thiamethoxam and its metabolite clothianidin were performed in accordance with the certified method “Measurement of the concentration of active substances of pesticides of the neonicotinoid class in urine”. The measurements were carried out using a method based on a tandem high performance liquid chromatography with a triple quadrupole mass detector, which makes it possible to estimate the minimum levels of active substances by two transitions of the parent ions (for quantitative calculation and confirmation by the ionic ratio). Electrostatic sputtering was used as a source of ionization; measurements were carried out in the multiple reaction monitoring mode.

Results. The detected levels of imidacloprid in the urine of the researchers correspond to the data on the exposure assessment obtained from the results of measuring the concentration of this active substance in the air of the working area, as well as in washes from the skin of workers in agriculture. The maximum content of imidacloprid was revealed during the sowing of the etched seed material.

Conclusion. Based on the data obtained, it was concluded that biomonitoring is the preferred method in a production environment due to its simplicity and sufficient information content.

Keywords: neonicotinoids; biomonitoring; imidacloprid; work area air; skin; urine; analytic control; HPLC-MS/MS

For citation: Rakitskii V.N., Mikheeva E.N., Grechina M.S. Biological monitoring - as a method of hygienic assessment of the effects of pesticides on workers. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100 (9): 1004–1008. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-1004-1008> (In Russ.)

For correspondence: Elena N. Mikheeva, MD, researcher of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F. Erisman, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Mytishchi, 141014, Russian Federation. E-mail: mikheevaen@fferisman.ru

Information about authors:

Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>

Mikheeva E.N., <https://orcid.org/0000-0002-9633-5686>

Grechina M.S., <https://orcid.org/0000-0003-3324-5090>

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Contribution: Rakitskii V.N. — concept and design of the study. Mikheeva E.N. — research concept and design. Grechina M.S. — collection and processing of material, statistical analysis, writing of the manuscript, collection of literature data. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Received: June 15, 2021 / Accepted: August 17, 2021 / Published: September 20, 2021

Введение

Система профилактики негативного воздействия пестицидов базируется на гигиеническом нормировании, оценке риска для работающих с пестицидами и регламентации их применения, осуществляемых на этапе регистрационных испытаний, а также при проведении текущего санитарного надзора [1, 2].

Одним из важных разделов регистрационных испытаний пестицидов является гигиеническое изучение условий труда при их применении и оценке риска неблагоприятного воздействия на работающих, которое проводится в соответствии с методическими указаниями МУ 1.2.3017-12 [2], включающими определение экспозиционных уровней действующих веществ в пробах воздуха рабочей зоны, смывов с кожных покровов работающих в натурном эксперименте при применении пестицидов в сельском хозяйстве.

В соответствии с положениями Организации Экономического Сотрудничества и Развития особое место при проведении исследований по оценке экспозиции работающих с пестицидами во время сельскохозяйственного применения отводится биомониторингу, позволяющему охарактеризовать фактическую поглощённую дозу биологически активного вещества, а не потенциальную абсорбцию, рассчитанную на основании установленных уровней вещества в воздухе и на коже [3]. Биомониторинг позволяет измерять экспозицию, являющуюся результатом всех видов воздействия: дермального, ингаляционного, а также возможного первичного и вторичного перорального поступления.

В настоящей статье биологический мониторинг рассмотрен на примере действующих веществ пестицидов, относящихся к химическому классу неоникотиноидов-инсектицидов/акарицидов.

Увеличение объёмов производства и использования новых групп химических веществ средств защиты растений, в частности неоникотиноидов, активное внедрение их в сельскохозяйственную практику при высоком экономическом потенциале препаратов повышают риск воздействия остаточных количеств пестицидов, накапливающихся в продуктах питания, кормах, воде, воздухе, на организм животных и человека [4].

Список разрешённых к применению в РФ пестицидов этого химического класса включает более 60 препаратов на основе пяти действующих веществ: имидаклоприда, тиаклоприда, тиаметоксама, ацетамиприда и клотианидина, которые широко применяются для предпосевной обработки зерна (протравливание), штангового тракторного опрыскивания полевых культур и ранцевого опрыскивания садовых культур в личных подсобных хозяйствах.

В токсикологическом отношении неоникотиноиды являются нейротропными ядами, агонистами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов постсинаптических мембран [5, 6].

В экспериментальной работе Calderon-Segura [7], выполненной на лимфоцитах периферической крови человека методом ДНК-комет и жизнеспособности клеток, было показано генотоксическое и цитотоксическое действие тиаклоприда, клотианидина и имидаклоприда. Авторы в своей работе указывают на существующий риск генетической опасности, которую представляют неоникотиноиды, и подчёркивают важность защитных мер и правил техники безопасности при работе с ними.

Международные данные статистики по отравлениям людей свидетельствуют о существовании проблемы, связанной с применением неоникотиноидов в сельском хозяйстве [8, 9]. В частности, Mohamad и соавт. [8] приводят данные по 68 случаям острого отравления имидаклопридом людей (61 случай перорального употребления и 7 — кожного воздействия), проанализированные в трёх госпиталях Шри-Ланки.

В исследованиях на животных установлено, что основной путь выведения имидаклоприда проходит через почки, при этом после перорального и внутривенного введения препарата через 48 ч выводится 90–97% (73–80% с мочой и 17–25% с фекалиями) [6]. При этом в моче крыс обнаружены 6-хлорникотиновая кислота и её конъюгат с глицином, другие продукты биотрансформации незначимы. Показано, что после абсорбции имидаклоприда происходит достаточно быстрый метаболизм соединения до 6-хлорникотиновой кислоты при участии цитохрома P-450 [10].

Таким образом, неоникотиноиды представляют потенциальную опасность не только для вредных насекомых, но и для нецелевых объектов живой природы, включая животных и человека.

В связи с этим необходимы исследования, дополняющие и расширяющие сведения о потенциальной опасности пестицидов, относящихся к классу неоникотиноидов.

Объективным методом оценки экспозиционных уровней, которые может получить потенциальный пользователь препаратов, содержащих неоникотиноиды, является биомониторинг физиологической жидкости человека — мочи — на содержание используемых пестицидов и их метаболитов.

Цель исследования — применение биологического мониторинга как метода гигиенической оценки воздействия пестицидов на работающих с ними (на примере действующих веществ, относящихся к химическому классу неоникотиноидов).

Материалы и методы

Отбор и исследование проб мочи представляют собой предпочтительный метод биологического мониторинга в производственных условиях, поскольку способ является неинвазивным, а процесс сбора мочи — достаточно простым. Учитывая особенности токсикокинетики неоникотиноидов, 73–80% которого выводится из организма теплостойкими с мочой [6], используемый метод биологического мониторинга достаточно информативен.

Более точная оценка абсорбируемой дозы обеспечивается биологическим мониторингом при условии его интерпретируемости и проведении по плану, разработанному надлежащим образом. Такое исследование также может подтвердить значимость результатов исследования по установлению экспозиционных уровней пестицидов, используемых при оценке рисков воздействия для работающих [2].

Для оценки экспозиции пестицида с целью биомониторинга анализ образцов мочи на содержание остаточных количеств ацетамиприда, имидаклоприда, тиаметоксама и его метаболита клотианидина выполнен в соответствии с МУК 4.1.3506-17 «Измерение концентраций действующих веществ пестицидов класса неоникотиноидов в моче»*.

Мониторинговое исследование проб мочи, отобранных в 2020 г. у исследователей (сотрудников ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»), осуществляющих гигиеническую оценку условий применения пестицидов химического класса неоникотиноидов в сельскохозяйственных организациях Московской области, проводилось при следующих технологиях применения: при протравливании зерна пшеницы с нормой расхода препарата 0,8–2 л/т (масса обработанного зерна 5 т, время работы 1 ч) и высеве протравленного зерна; при наземном штанговом опрыскивании полевых культур с нормой расхода 0,25 л/га (время работы 1 ч); в личных подсобных хозяйствах (ЛПХ) при ручном ранневом опрыскивании высоких и низких садовых культур с нормой расхода препарата 3 мл/10 л — 5 мл/10 л (время работы 1 ч).

Все работы выполнялись исследователями с использованием спецодежды из смесовой или плотной хлопчатобумажной ткани, головного убора, средств индивидуальной защиты: респиратора типа РПГ-67 или РУ-60М с патронами А, защитных очков типа ЗФ2 (2Н), резиновых перчаток промышленного или технического назначения, резиновых сапог или другой плотной обуви с повышенной стойкостью к действию пестицидов.

Суточную пробу мочи отбирали от первого опорожнения мочевого пузыря после работы с пестицидом до первого опорожнения мочевого пузыря на следующее утро. Собранную суточную пробу перемешивали и отбирали образцы объемом 100 см³, которые замораживали в пластиковых контейнерах и хранили до анализа при температуре не выше минус 18 °С.

В качестве аналитических стандартов были использованы стандартные образцы действующих веществ ацетамиприда, имидаклоприда, тиаметоксама и клотианидина с содержанием основных компонентов более 99,5%. Для приготовления градуировочных растворов и проведения пробоподготовки использовали реактивы высокой степени чистоты фирм Panreac (ацетонитрил, вода, формиат аммония, муравьиная и уксусная кислоты) и J.T. Baker (метанол).

Для проведения подготовки образцов мочи использовали картриджи для твердофазной экстракции на основе октадецилсилана Ser Pak C18 Classic (масса сорбента 360 мг). Размороженный образец мочи объемом 5 мл предварительно разбавляли 0,1%-ным раствором муравьиной кислоты до 10 мл, а затем пропускали через картридж, подготовленный последовательной промывкой метанолом и водой, со скоростью 2–3 капли в секунду. После дополнительной промывки 2 мл воды

и сушки в течение 1 мин потоком воздуха с использованием вакуумной установки действующие вещества элюировали с картриджа 1 мл метанола непосредственно в вials.

Содержание действующих веществ в пробах определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с применением тандемной системы, представленной жидкостным хроматографом Agilent Infinity 1290 и масс-селективным детектором Agilent Triple Quad 6460 (тройной квадруполь). В качестве источника ионизации использовано электростатическое распыление (электроспрей).

Работа масс-спектрометра проводилась в режиме регистрации дочерних положительных ионов после разрушения материнских ионов (регистрация «перехода»). Регистрируемые масс-переходы 223,1 → 126,0*; 223,1 → 56,0 — для ацетамиприда, 256,1 → 175,1*; 256,1 → 209,0 — для имидаклоприда, 292,2 → 211,0*; 292,2 → 181,0 — для тиаметоксама и 250,0 → 169,1*; 250,0 → 132,1 — для клотианидина. Ион, отмеченный звездочкой, использовали для количественного расчета, второй — в качестве подтверждающего. Работа масс-детектора осуществлялась при следующих параметрах: время сканирования масс-перехода 200 мс, давление на распылителе 35 psi, скорость осушающего газа 1 (азот) — 10 дм³/мин, температура газа 1 — 250 °С, скорость газа 2 (азот) — 11 дм³/мин, температура газа 2 — 340 °С, напряжение на капилляре 4500 В, напряжение в сопле (форсунке) — 500 В, температура квадрупольей (1 и 3) — 100 °С.

Градуировочная характеристика для каждого действующего вещества (с коэффициентом корреляции более 0,99) построена в диапазоне концентраций 0,0005–0,01 мкг/мл, линейный диапазон детектирования 1–20 пг. Чёткие и симметричные пики тиаметоксама, имидаклоприда, клотианидина и ацетамиприда формируются в смеси 0,05% раствора формиата аммония + 0,01% муравьиной кислоты в воде с 0,01% раствором муравьиной кислоты в метаноле — подвижная фаза при скорости подачи растворителя 0,4 мл/мин и градиентном режиме элюирования.

Количественное определение выполнено методом абсолютной калибровки, идентификация проведена по временам удерживания данных пестицидов на хроматографической колонке ZORBAX Eclipse Plus C18 фирмы Agilent Technologies длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм, зернением 1,8 мкм. Времена удерживания действующих веществ находятся в диапазоне с 3-ю по 6-ю минуту проведения анализа.

Нижний предел количественного определения исследуемых пестицидов в моче — 0,0001 мг/л.

Результаты

При мониторинговом исследовании проб суточной мочи, отобранных в 2020 г. у исследователей (сотрудников), выезжавших на различные виды гигиенических оценок применения пестицидов, относящихся к химическому классу неоникотиноидов (предпосевная обработка зерна (протравливание и высев), наземное штанговое опрыскивание полевых культур, ручное ранневое опрыскивание садовых культур в личных подсобных хозяйствах), установлено, что в 5 пробах мочи из 11 исследованных имидаклоприд идентифицирован в количестве 0,000104–0,000566 мг/дм³ (нижний предел количественного определения — 0,0001 мг/дм³). При высевах протравленного семенного материала имидаклоприд идентифицирован в максимальном количестве — 0,000566 мг/дм³, что превышает нижний предел количественного определения действующего вещества примерно в 6 раз.

Содержание клотианидина, тиаметоксама и ацетамиприда в образцах суточной мочи у всех работающих менее нижнего предела количественного определения — 0,0001 мг/дм³. Результаты исследований представлены в таблице, а также приведены рассчитанные величины

* Методические указания МУК 4.1.3506-17. Измерение концентраций действующих веществ пестицидов класса неоникотиноидов в моче. М., 2018: 19 с.

Оценка риска для работающих при воздействии пестицидов, относящихся к классу неоникотиноидов, при различных технологиях применения и данные мониторинговых исследований проб мочи исследователей**Risk assessment for workers when exposed to pesticides belonging to the class of neonicotinoids with various application technologies and data from monitoring studies of urine samples from researchers**

Действующее вещество Active ingredient	Работающие Working	Риск по экспозиционным уровням КБсумм Exposure level risk	Риск по поглощённой дозе КБп Dose absorbed risk	Содержание действующего вещества в пробах мочи, мг/л Content of active ingredient in urine samples, mg/l	Поглощённая доза Дп, мг/кг Absorbed dose, mg/kg
Протравливание семян зерновых культур <i>Grain seed dressing</i>					
Имидаклоприд Imidacloprid	Оператор Operator	0.0007–0.0135	0.0002–0.0086	—	0.00005
	Помощник Assistant	0.0006–0.1	0.0002–0.0283	—	0.00005
	Исследователь Researcher	—	—	0.000104	—
Клотианидин Clothianidin	Оператор Operator	0.0007	0.0001	—	0.00005
	Помощник Assistant	0.0006	0.0001	—	0.00005
Высев протравленных семян зерновых культур <i>Sowing treated seeds of grain crops</i>					
Имидаклоприд Imidacloprid	Сеяльщик Seeder	0.0127–0.0135	0.0036–0.0038	—	0.00081
	Тракторист Tractor-driver	0.0009–0.0135	0.0003–0.0038	—	0.00006
	Исследователь Researcher	—	—	0.000566	—
Клотианидин Clothianidin	Сеяльщик Seeder	0.01	0.0023	—	0.00073
	Тракторист Tractor-driver	0.0009	0.0002	—	0.00006
Наземное штанговое опрыскивание полевых культур и механизированные работы <i>Ground boom spraying of field crops and mechanized work</i>					
Имадаклоприд Imidacloprid	Оператор, опрыскивание Operator, spraying	0.01	0.003	—	0.00068
	Оператор, механизированные работы Operator, mechanized work	0.0007	0.0003	—	0.00006
	Исследователь Researcher	—	—	0.0002	—
Ручное ранцевое опрыскивание высоких и низких садовых культур в ЛПХ, ручные работы <i>Manual a backpack spraying high and low horticultural crops in LPH, handworks</i>					
Имадаклоприд Imidacloprid	Пользователь, обработка, садовые культуры User, processing, garden crops	0.0006	0.0001	—	0.0001
	Исследователь Researcher	—	—	0.000286	—
	Пользователь, обработка, низкие садовые культуры User, processing, low garden crops	0.0006	0.0001	—	0.00001
	Пользователь, ручные работы User, handworks	0.0006	0.0001	—	0.00005
	Исследователь Researcher	—	—	0.000285	—

комплексного риска воздействия КБсумм, коэффициента безопасности по поглощённой дозе КБп и поглощённая доза Дп для работающих.

Обсуждение

Проведённые исследования по изучению условий труда работающих при применении пестицидов химического класса неоникотиноидов в 2016–2020 гг. показали, что при протравливании семян зерновых культур и их высева, при тракторном штанговом опрыскивании полевых культур, а также при ручном ранцевом опрыскивании садовых культур в ЛПХ на откалиброванной и отрегулированной технике с соблюдением требований безопасности и регламентов применения риск для работающих был допустимым: величина риска комплексного (ингаляционного и дермального) воздействия КБсумм при работе с препаратами на основе неоникотиноидов колебалась в допустимых пределах, то есть была меньше 1, и составляла 0,0006–0,1, так же как и величина коэффициента безопасности по поглощённой дозе КБп при ингаляционном и дермальном поступлении – в пределах 0,0001–0,0283, данные представлены в таблице.

Данные по оценке риска для работающих, полученные в ходе регистрационных испытаний пестицидов при гигиенической оценке условий труда в натурных условиях в сельском хозяйстве в 2016–2020 гг., свидетельствуют о том, что у работающих при технологии высева протравленного посевного материала фиксируется наибольшая экспозиция

воздействия, оценённая по результатам измерения концентраций действующих веществ пестицидов в воздухе рабочей зоны, а также в смывах с кожных покровов, отобранных непосредственно по её завершении, что соответствует уровням имидаклоприда в моче исследователей (сотрудников) при проведении биомониторинговых исследований в 2020 г.

Заключение

Уровни имидаклоприда в моче исследователей соответствуют данным по оценке экспозиции воздействия, определённой по результатам измерения концентрации действующих веществ пестицидов, относящихся к химическому классу неоникотиноидов в воздухе рабочей зоны, а также в смывах с кожных покровов работающих в сельском хозяйстве.

Биологический мониторинг как метод гигиенической оценки является предпочтительным в производственных условиях, так как является простым, достаточно информативным и подтверждает ранее полученные экспериментальные данные.

При работе с пестицидами, в том числе при проведении предпосевной обработки посадочного материала (зерновых культур) и его высева, только строгое соблюдение регламентов применения препаратов, использование работниками средств индивидуальной защиты, а также требований безопасности гарантируют минимальный риск неблагоприятного воздействия пестицидов на работающих и окружающую среду.

Литература

(п.п. 3, 7–10 см. References)

1. Ракитский В.Н., Березняк И.В. Российская модель оценки риска для работающих с пестицидами: В кн.: *Материалы XI Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. Часть 2*. М.; 2012: 209–12.
2. МУ 1.2.3017-12. Оценка риска воздействия пестицидов на работающих. М.; 2012.
4. Ермолова Л.В., Проданчук Н.Г., Жминько П.Г., Лепешкин И.В. Сравнительная токсикологическая характеристика новых неоникотиноидных инсектицидов. *Современные проблемы токсикологии*. 2004; (2): 4–7.
5. Еремина О.Ю., Лопатина Ю.В. Перспективы применения неоникотиноидов в сельском хозяйстве России и сопредельных стран. *Агрохимия*. 2005; (6): 87–93.
6. Бойко Т.В. Токсикокинетические особенности неоникотиноида Конфидора экстра в организме крыс. *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет)*. 2013; (1): 74–8.

References

1. Rakitskiy V.N., Berезnyak I.V. Russia risk assessment model for working with pesticides. In: *Proceedings of the XI All-Russian Congress of Hygienists and Health Officers. Part 2 [Materialy XI Vserossiyskogo s"ezda gigienistov i sanitarnykh vrachev. Chast' 2]*. Moscow; 2012: 209–12. (in Russian)
2. MU 1.2.3017-12. Assessment of risk of impact of pesticides on the working. Moscow; 2012. (in Russian)
3. OCDE/GD(97)148. Guidance document for the conduct of studies of occupational exposure to pesticides during agricultural application. Available at: [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=ocde/gd\(97\)148](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=ocde/gd(97)148)
4. Ermolova L.V., Prodanchuk N.G., Zhmin'ko P.G., Lepeshkin I.V. Comparative toxicologic characteristics of new neonicotinoid insecticides. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2004; (2): 4–7. (in Russian)
5. Eremina O.Yu., Lopatina Yu.V. Prospects for the use of neonicotinoids in agriculture in Russia and neighboring countries. *Agrokhimiya*. 2005; (6): 87–93. (in Russian)
6. Boyko T.V. Toxicokinetic features of neonicotinoid of Confidor extra in the organism of rats. *Vestnik NGAU (Novosibirskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet)*. 2013; (1): 74–8. (in Russian)
7. Calderón-Segura M.E., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Martínez-Valenzuela C., Carbajal-López Y., Calderón-Ezquerro MdC., et al. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects in human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro to neonicotinoid insecticides. *Toxicol. J.* 2012; 612647. <https://doi.org/10.1155/2012/612647>
8. Mohamed F., Gawarammana I., Robertson T.A., Roberts M.S., Palangasinghe C., Zawahir S., et al. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. *PLoS One*. 2009; 4(4): e5127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005127>
9. Zeng G., Chen M., Zeng Z. Risks of neonicotinoid pesticides. *Science*. 2013; 340(6139): 1403. <https://doi.org/10.1126/science.340.6139.1403-a>
10. Matsuda K., Buckingham S.D., Kleier D., Rauh J.J., Grauso M., Sattelle D.B. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2001; 22(11): 573–80. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01820-4](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01820-4)