

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Пестициды (от лат. *pestis* - «зараза» и *cido* - «убиваю») - химические или биологические препараты, используемые для борьбы с вредителями и болезнями растений, сорными растениями, вредителями хранящейся сельскохозяйственной продукции, бытовыми вредителями и внешними паразитами животных, а также для регулирования роста растений, предуборочного удаления листьев (дефолианты) и предуборочного подсушивания растений (десиканты) (ФЗ № 109 от 19.07.1997 г. «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами»).

Пестициды начали применять задолго до нашей эры. Так, в Китае в качестве фумиганта использовали порошок серы (за 1000 лет до н.э.). В Европе серу использовали в XVIII-XIX вв. как фунгицид. Уксусная кислота (иногда в композиции с мышьяком), настои листьев табака и рвотного ореха, бордоская смесь [CuSO_4 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и вода] - достаточно эффективные и безопасные инсектициды и используются с XVI в. (в Японии, Китае) до наших дней. Эра современных пестицидов, синтезируемых химическим путем, началась в 30-е гг. XX в.

Не существует таких пестицидов, мишенью которых является определенный вид вредителей и которые при этом быстро инактивируются в окружающей среде. Практически все агрохимикаты в той или иной мере опасны для человека (рис.1). Источниками отравления могут быть как нативные пестициды, так и их метаболиты. Опасность представляют также вода и продукты питания, загрязненные агрохимикатами.

В мире используется более 1500 пестицидов, в РФ - около 200, и некоторые из них имеют судебно-химическое значение.

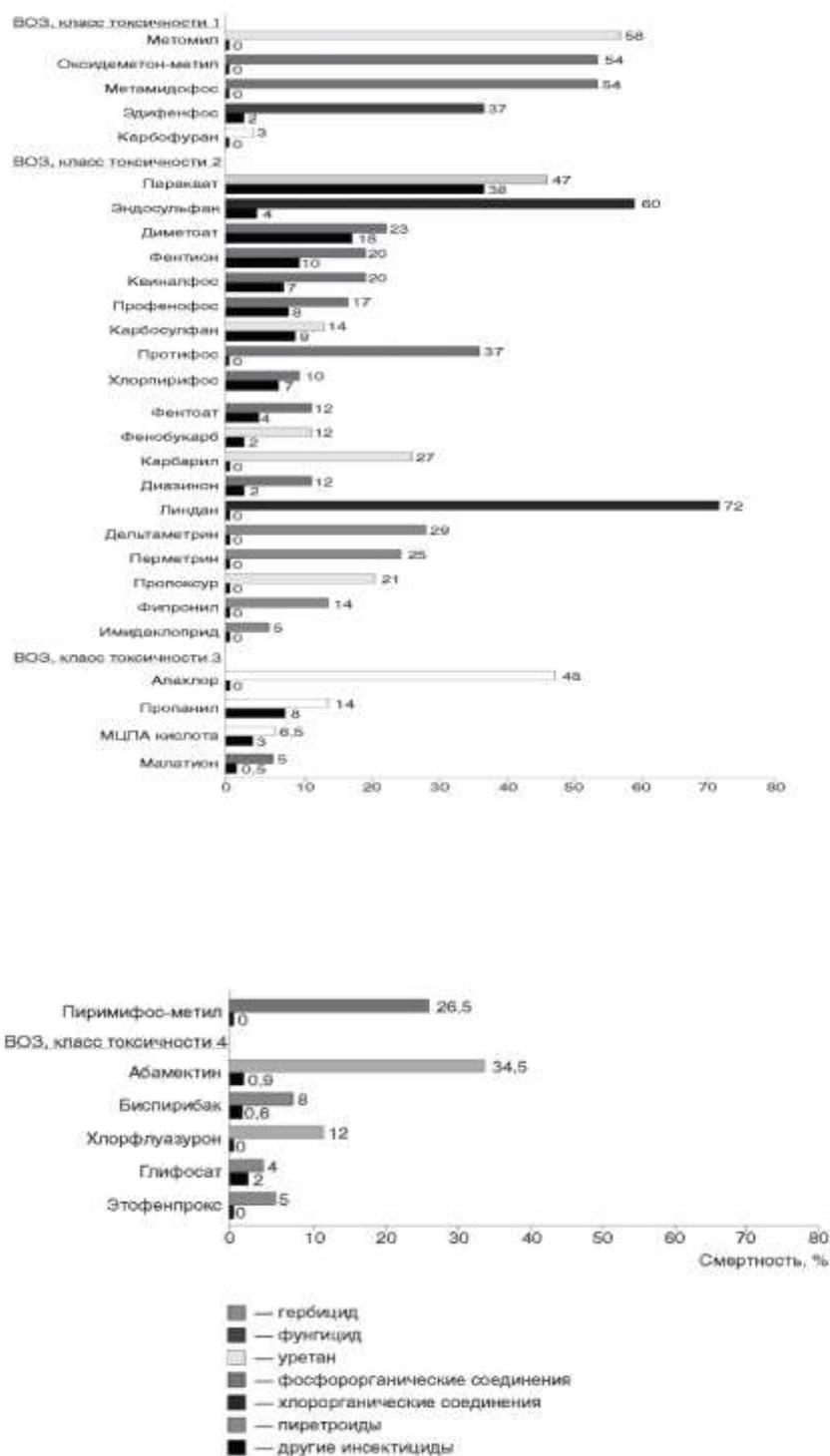


Рис.1. Ранжирование доли смертельных исходов от общего числа отравлений пестицидами разных химических классов (*Dawson A.H. et al., 2010*)

Из данных ВОЗ следует (см. рис..1), что некоторые пестициды, не относящиеся к классу особо токсичных и высокотоксичных соединений, часто приводят к гибели людей.

Обращение и практическое использование пестицидов регулируются международными соглашениями:

- Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях;
- Роттердамской конвенцией о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле;
- Базельской конвенцией о контроле за трансграничной перевозкой опасных отходов;
- Международным кодексом по распространению и использованию пестицидов.

В разных странах надзор за использованием пестицидов осуществляют государственные органы. Например, в США с 1972 г. все вопросы, связанные с контролем токсического воздействия пестицидов, были переданы Агентству по охране окружающей среды США (US EPA). Законом определены условия регистрации и исследования химического, токсикологического и экологического воздействия пестицидов, требования к их маркировке, ограничения по использованию, допустимые остаточные количества в необработанных сельскохозяйственных продуктах, а также установлена ответственность за нарушение норм содержания пестицидов в пищевых продуктах. FDA, контролирующее качество пищевых продуктов и лекарственных средств, мониторирует остаточные количества пестицидов в пищевых продуктах и ликвидирует те из них, которые не соответствуют официальным требованиям. Перед внедрением пестицида на рынок его безопасность контролируют по целому ряду токсикологических параметров (табл.1).

Таблица.1. Токсикологические параметры, исследуемые при регистрации нового пестицида

| Воздействие | Способ введения пестицида (модели животных) |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Острая токсичность | Внутрь, ингаляционно (крысы) |
| Раздражение | Инстилляция в глаз (кролики), накожно (кролики, свиньи) |
| Нейротоксичность | Зондирование через зоб (куры) |
| Субхроническая токсичность | 90-дневное исследование при введении с пищей - грызуны (крысы, мыши), негрызуны (собаки); накожно, ингаляционно - нагрузка при профессиональном воздействии |
| Хроническая токсичность | Одно- или двухлетнее исследование при приеме внутрь- грызуны (обычно крысы), негрызуны (собаки); онкогенетическое исследование (крысы или мыши) |

| | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Репродуктивная токсичность | Мутагенность <i>in vitro</i> (микроорганизмы); воздействие на потомство - тератогенность (крысы, мыши, кролики) |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

В РФ функции контроля за токсичностью пестицидов и их остаточных количеств в лекарственном растительном сырье, продуктах питания и воде разделены между соответствующими организациями. Например, при Министерстве сельского хозяйства РФ действует Государственная химическая комиссия по ядохимикатам, на которую возложены функции официальной регистрации пестицидов. Центром по испытанию пестицидных препаратов является ФГПУ «Всероссийский НИИ химических средств защиты растений». На территории РФ действует официальный документ (СанПиН 1.2.2584-10), регламентирующий все действия, связанные с оборотом пестицидов: «Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов». Случайные и суицидальные отравления пестицидами сложно предотвратить с помощью законодательных мер. Однако профессиональные воздействия (производство, загрузка, применение, сбор урожая и обработка зерновых культур) и отравления при использовании продуктов питания, содержащих остаточные количества пестицидов выше допустимого уровня, могут регулироваться законодательством. Например, законодательно утвержденные требования по защите от воздействия пестицидов кожи рук (5,6% поверхности тела) специальными химически стойкими перчатками уменьшают воздействие пестицида на 33-86% в зависимости от способа распыления.

Для характеристики содержания пестицидов в продуктах растительного и животного происхождения после определенного периода времени применяют термин «остаточные количества пестицидов». Остаточные количества должны быть ниже допустимой остаточной концентрации в пищевых и фуражных продуктах, почве и других природных объектах.

Пестициды можно классифицировать по видам организмов вредителей, на которые они воздействуют. Например, акарициды - вещества для борьбы с клещами, инсектициды - для уничтожения насекомых, фунгициды - для уничтожения грибов, гербициды - для уничтожения сорных растений и т.д. Инсектициды составляют около 75% всех пестицидов.

Представляет интерес токсикологическая классификация пестицидов при разных способах воздействия на организм (табл.2).

Пестициды производят и применяют в виде порошков, гранулированных, микрокапсулированных препаратов, растворов в воде и органических растворителях (основная форма), смачивающихся порошков (водных суспензий), концентратов эмульсий (с последующим разбавлением водой), аэрозолей и фумигантов, пенообразующих препаратов, приманок с

пищевыми наполнителями для грызунов, мазей и мастик для обмазки растений.

Таблица 2. Токсикологическая классификация пестицидов при введении внутрь, накожном и ингаляционном воздействии и воздействии на органы зрения (по данным ВОЗ и US EPA)

| Класс | Острая токсичность (крысы) | | | | | Ингаляционно, СХ ₅₀ , мг/л | Воздействие на органы зрения |
|---------------------------------------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|----------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|
| | Внутри, DL ₅₀ , мг/кг | | Накожно, DL ₅₀ , мг/кг | | | | |
| | порошок | раствор | порошок | раствор | | | |
| Ia Особо токсичные | <5 | <20 | <10 | <40 | <0,05 | - | |
| Ib Высокотоксичные | 5-50 | 20-200 | 10-100 Изъязвления, рубцы | 40-400 | <0,05 | Необратимое разрушение ткани или раздражение более 21 дня | |
| II Среднетоксичные | 50-500 | 200-2000 | 100-1000 Эритема или отек до 72 ч | 400-4000 | 0,05-0,5 | Раздражение 8-21 день | |
| III Малотоксичные | >500 | >2000 | >1000 Умеренная эритема до 72 ч | >4000 | 0,5-2,0 | Раздражение до 7 дней | |
| IV Нетоксичные при правильном использовании | >2000 | >3000 | >5000 Легкое раздражение | | >2,0 | Раздражение не более 24 | |

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕСТИЦИДОВ

ХАРАКТЕРИСТИКА

По химической классификации пестициды делят:

- на неорганические - сера, соли меди, мышьяка (арсениты и арсенаты), цинка, серебра (микробиоциды и фунгициды), алюминия;
- органические (синтетические и природного происхождения);
- металлоорганические (органические производные ртути и олова).

Наиболее многочисленный класс - органические синтетические пестициды. В него входят следующие соединения:

- хлорсодержащие углеводороды: дихлордифенилтрихлорметилметан (ДДТ, дуст), гексахлорциклогексан (ГХЦГ, гексахлоран, линдан), гептахлор и др.;
- амины и соли четвертичных аммониевых оснований: дикват, паракват;

- органические соединения фосфора (фосфорорганические соединения - ФОС): метафос, карбофос, фоксим и др.;
- кетоны, спирты, нитрофенолы, простые эфиры: динитроортокрезол (ДНОК), нитрофен;
- алифатические, ароматические, алициклические кислоты и их производные (пиретроиды): перметрин, дельтаметрин, фенвалерат;
- арилоксикарбоновые кислоты и их производные: 2,4-Д-гербицид (2,4-дихлорфеноксисукусная кислота);
- производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовой кислот: карбарил;
- производные мочевины, тиомочевины и сернистой кислоты: диурон, линурон, небурон (N-бутил-N'-3,5-дихлорфенил-N-метилмочевина); сульфонилмочевина;
- пятичленные и шестичленные гетероциклы: кумарины, триазины.

Хлорорганические пестициды

Хлорорганические пестициды - большой класс галогенопроизводных алициклических и ароматических соединений. Они обладают высокой термостабильностью, устойчивостью к действию концентрированных кислот, плохой растворимостью в воде, но легко растворяются в жирах (высоколипофильные соединения).

Накапливаясь в тканях живых организмов, хлорорганические пестициды способны очень долго (десятки лет) сохраняться в неизменном виде, т.е. это стойкие органические загрязнители. Особая опасность, которую они представляют, объясняется следующими свойствами пестицидов этой группы:

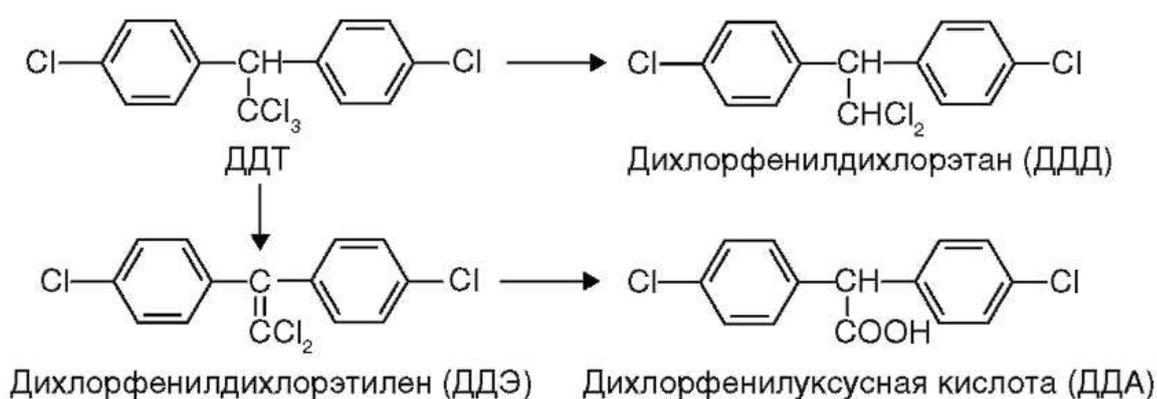
- способностью к биоаккумуляции в пищевых цепях за счет высокой липофильности;
- неограниченной миграцией, вплоть до территорий, удаленных на тысячи километров от ближайшего источника использования;
- чрезвычайной устойчивостью к физическим, химическим и биологическим воздействиям;
- высокой токсичностью в низких концентрациях для живых организмов всех иерархических уровней.

Для всех хлорорганических пестицидов характерны высокая персистентность, продолжительное сохранение ксенобиотиком биологической активности в окружающей среде: почве, атмосфере, гидросфере, растениях - и в тканях животных и человека. Персистентность характеризуется периодом полураспада соединения, который для некоторых хлорорганических пестицидов измеряется десятками лет.

Для определения хлорорганических пестицидов и продуктов их биотрансформации в биоматериалах и объектах окружающей среды применяют хроматографические и спектральные методы.

Хлорорганические пестициды используются в основном в качестве инсектицидов. Они действуют на нервную систему организма-мишени. Действие инсектицидов неселективно и распространяется на разные виды насекомых. Инсектициды воздействуют на транспортные системы переноса через мембраны ионов натрия, калия, кальция и хлора, ингибируют ферменты и влияют на высвобождение медиаторов в нервных окончаниях.

ДДТ применяли в качестве инсектицида в течение нескольких десятилетий, начиная с 40-х гг. XX в. Это белый порошок, содержащий 67-85% п,п'-ДДТ [1,1-ди(4-хлор)фенил-2,2,2-трихлорэтана] и 8-21% о,п-ДДТ [1-(2-хлор)фенил-1-(4-хлор)фенил-2,2,2-трихлорэтана]. В организме ДДТ подвергается биотрансформации:



ДДТ - высокотоксичное вещество: DL₅₀ (крысы, внутрь) - 113 мг/кг, минимальная летальная доза для человека - 30 г. Почти все продукты метаболизма липофильны. Содержание п,п -ДДТ и ДДЭ в жировой ткани при отравлении составляет 129-159 и 1-142 мг/кг соответственно.

При отравлении ДДТ возможны незначительные нарушения ЦНС, но основные патологические изменения наблюдаются в печени и репродуктивных органах. После воздействия высоких концентраций отмечены гипертрофия гепатоцитов и клеточных органелл - митохондрий, пролиферация гладкой эндоплазматической сети, появление опухолей печени. У крыс-самцов ДДТ задерживает развитие яичек, а у крыс-самок возникает угроза прерывания беременности.

У насекомых и млекопитающих, отравленных веществами типа ДДТ, периодически возникают продолжительный тремор и/или приступы конвульсий, которые свидетельствуют о повторяющихся разрядах в нейронах. Токсическое действие ДДТ происходит по 4 различным механизмам, причем одновременно (рис. 2). ДДТ снижает транспорт калия через мембрану, влияет

на каналы, по которым переносятся ионы натрия. Эти каналы активируются (открываются) как в норме, но медленно инактивируются (закрываются), мешая таким образом активному транспорту натрия из аксона во время реполяризации. ДДТ ингибирует АТФазу нейронов, особенно Na^+ , K^+ -АТФазу и Ca^{2+} -АТФазу, которые играют жизненно важную роль в нейронной реполяризации. ДДТ также ингибирует способность кальмодулина осуществлять транспорт ионов кальция.

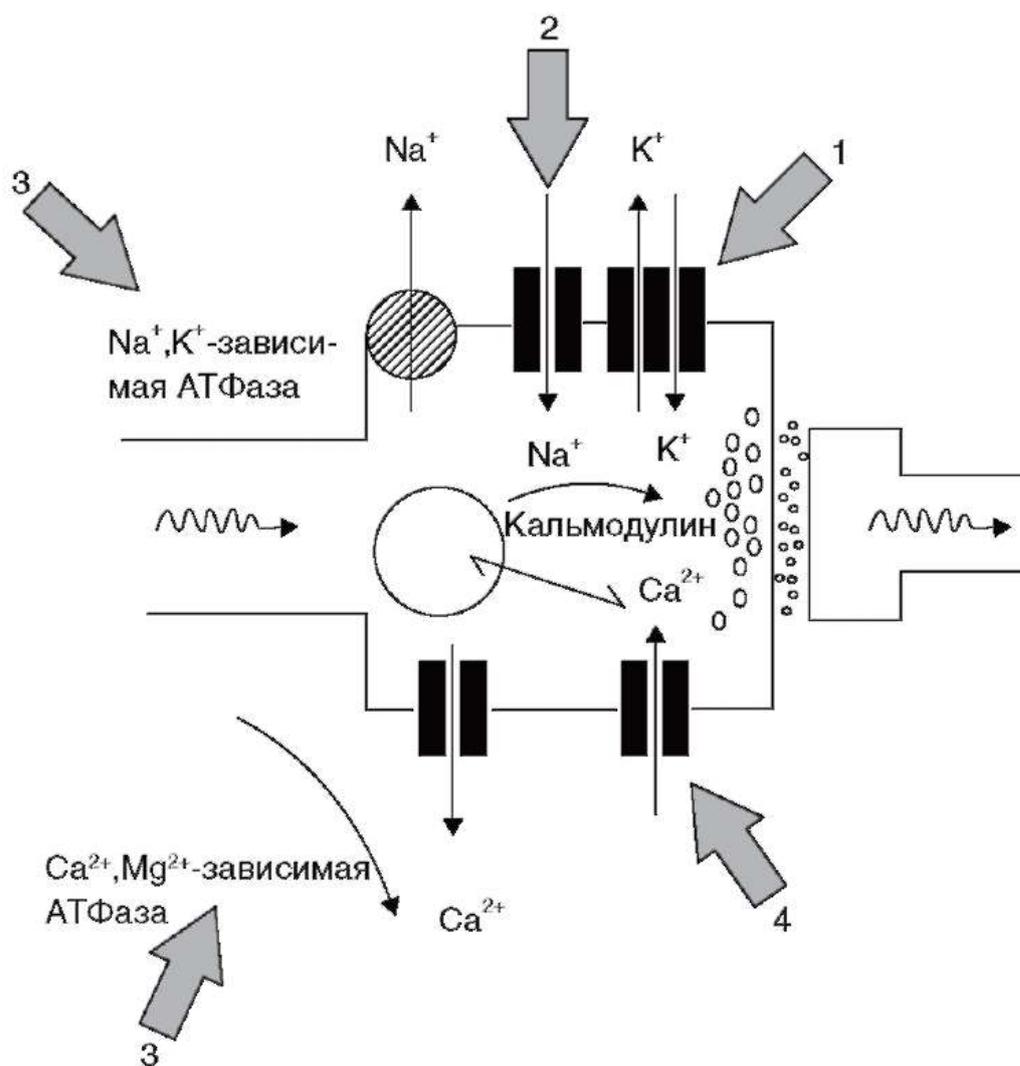


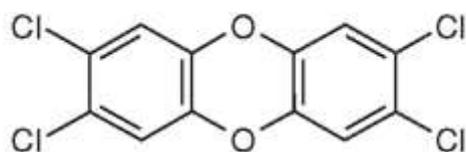
Рис.2. Возможные центры воздействия ДДТ: 1 - уменьшение транспорта ионов калия через поры; 2 - инактивация закрытия натриевых каналов; 3 - ингибирование Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} -зависимых АТФаз; 4 - ингибирование связывания ионов кальция с кальмодулином и высвобождения нейромедиатора (Klaassen C.D., Watkins J.B., 2003)

Гексахлоран (γ -ГХЦГ, линдан) - хлорорганический инсектицид. Используется для борьбы с саранчой и другими насекомыми. Гексахлоран эффективен для защиты животных от насекомых, например клещей. Этот

Используется как гербицид, а в небольших концентрациях - как регулятор роста. Его токсичность (DL_{50}) составляет 350-560 мг/кг массы тела, летальная доза - 17-22 г.

Около 90% пестицида выводится из организма в неизменном виде, остальная часть - в виде продуктов метаболизма: 2,4-дихлорфенола, фенола и конъюгатов.

Диоксины - производные полихлорпроизводных дибензо[b,e]1,4-диоксина. Название происходит от сокращенного названия тетрахлорпроизводного - 2,3,7,8-тетрахлордибензо[b,e]-1,4-диоксина (2,3,7,8-ТХДД). Соединения с другими заместителями-галогенами также относятся к диоксинам. Химическая формула 2,3,7,8-тетрахлордибензон-диоксина:



Диоксин

Диоксины образуются в качестве побочного продукта при производстве гербицидов хлорфенольного ряда (прежде всего производных 2,4-дихлорфеноксисукусной и 2,4,5-трихлорфеноксисукусной кислот, а также их эфиров).

Диоксины - экотоксиканты, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриоток-

сическим действием. Они слабо расщепляются и накапливаются как в организме человека, так и в биосфере, воздухе, воде и пище. Летальная доза для этих веществ достигает 10^{-6} г/кг массы тела, что меньше аналогичной величины для некоторых боевых отравляющих веществ, например, зомана, зарина и табуна ($\approx 10^{-3}$ г/кг). Диоксин относится к особо токсичным веществам (табл. 3).

Таблица 3. Токсичность 2,3,7,8-ТХДД для различных видов животных

| Животные | DL_{50} , мкг/кг массы тела |
|----------------|-------------------------------|
| Морские свинки | 0,6 |
| Кролики | 115 |
| Крысы | 22-45 |
| Мыши | 114-280 |
| Обезьяны | 2-70 |

Диоксины обладают высокой персистентностью: период полураспада достигает 10 лет. Диоксин как техническая примесь к гербициду, применявшемуся США во время войны во Вьетнаме, - *agent orange*, вызывал отравления местного населения. Последствия токсического действия диоксина отмечены в Италии в 1976 г. после значительного выброса этого вещества в окружающую среду во время аварии химического реактора.

Наибольшее содержание диоксина как липофильного соединения обнаружено в жировой ткани - 1,86 мг/кг массы тела. Диоксины чрезвычайно медленно выводятся из организма, период полувыведения у человека - 5-7 лет. Опасность действия диоксина состоит в увеличении количества хромосомных мутаций и врожденных уродств.

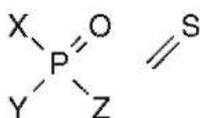
Случайные и/или профессиональные интоксикации диоксинами сопровождаются острым раздражением кожи, глаз и дыхательных путей; возникают головная боль, головокружение, тошнота, угревые высыпания на коже (хлоракне), сильные мышечные боли в грудной клетке, плечах и конечностях, усталость, нервозность, одышка, снижение либидо.

Антихолинэстеразные препараты

На мировом рынке существует около 200 различных инсектицидных препаратов - фосфорорганических эфиров и эфиров карбаминовых кислот (рис. 3).

кислот

Фосфорорганические эфиры



Карбаматные эфиры

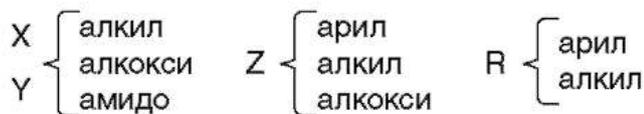
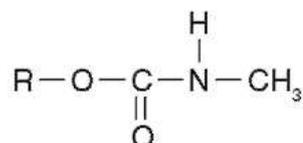
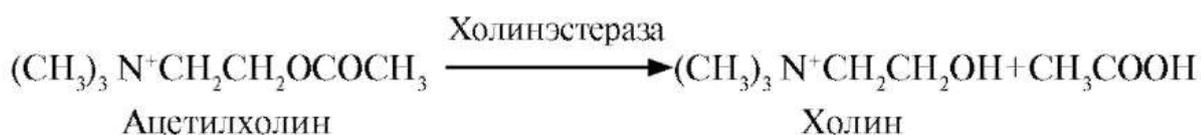


Рис. 3. Основные структуры двух типов инсектицидов - ингибиторов ацетилхолинэстеразы класса фосфорорганических эфиров и эфиров карбаминовых

Инсектициды на основе фосфорорганических эфиров и эфиров карбаминовых кислот проявляют токсичность, ингибируя ацетилхолинэстеразу - фермент, ответственный за разрушение и прекращение биологической активности медиатора ацетилхолина:



Реакция между фосфорорганическим эфиром и активным центром фермента ацетилхолинэстеразы (остаток фосфорила взаимодействует с ОН-группой активного центра серина) приводит к формированию переходного комплекса («фосфорил-фермент»), который частично гидролизуется с потерей Z-групп заместителя, образуя устойчивый фосфорилированный и нереакционно-способный ингибированный фермент ФОС-холинэстеразу (рис. 4). Ацетилхолинэстераза теряет активность, поэтому прекращается гидролиз ацетилхолина. Фосфорилированная холинэстераза может гидролизироваться с восстановлением ферментативной активности, но очень медленно.

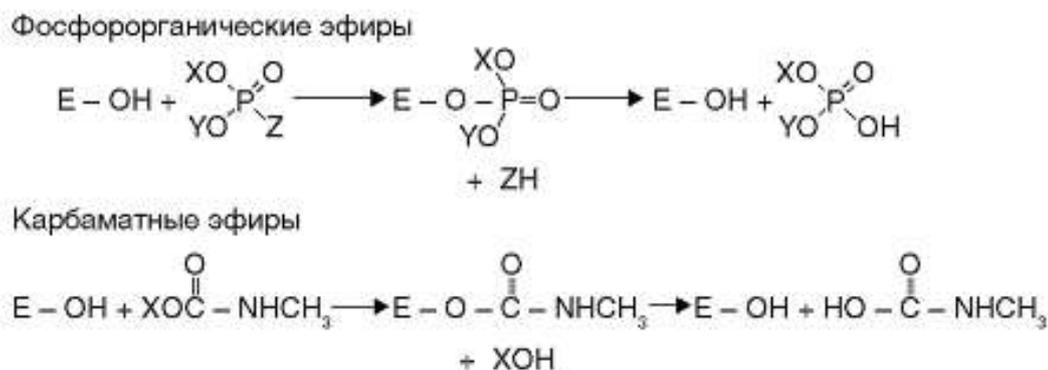


Рис. 4. Взаимодействие фосфорорганического или карбаматного эфира и гидроксильных групп серина в активном центре фермента ацетилхолинэстеразы (E-OH)

Карбаматные инсектициды, напротив, являются обратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы нервной ткани с быстрой биотрансформацией в организме. Эфиры карбаминовой кислоты, которые связываются с активным участком ацетилхолинэстеразы, подвергаются двухстадийному гидролизу: первая стадия - удаление X-заместителя (арили или алкил-) с формированием карбамилированного фермента, вторая - декарбамилирование ингибированного фермента с образованием свободного, активного фермента (см. рис. 4).

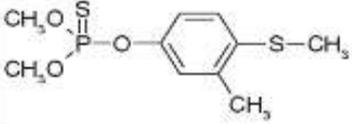
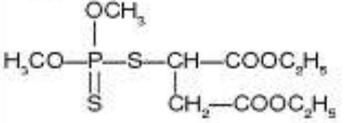
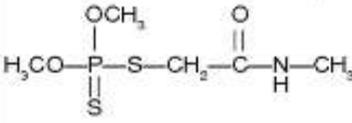
Таким образом, скорость дефосфорилирования фосфорорганических эфиров чрезвычайно мала, тогда как карбаматные эфиры, являющиеся обратимыми ингибиторами, декарбамилируются очень быстро. В связи с этим симптомы острой интоксикации карбаматными инсектицидами отличаются по продолжительности и интенсивности от наблюдаемых при воздействии фосфорорганических соединений.

Инсектициды на основе фосфорорганических или карбаматных эфиров подвергаются биотрансформации, которая специфична для отдельных представителей этого класса. Первая стадия, включающая окислительно-восстановительные и гидролитические процессы, и вторая - конъюгации с глутатионом, глюкуроновой кислотой, глицином - протекают в организмах и растений, и животных.

Фосфорорганические пестициды, имеющие широкий спектр применения, представляют собой эфиры фосфорной, фосфоновой и тиофосфорной кислот (табл. 4). Среди них встречаются эфиры тиофосфорной кислоты и алкантиолов (карбофос, фосфамид) или нитропроизводных фенолов (метафос, метилнитрофос).

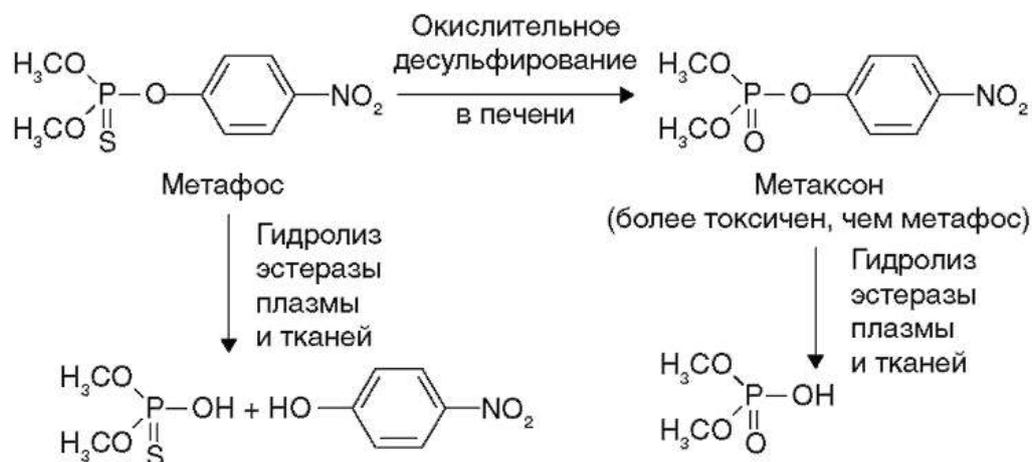
Таблица 4. Токсичность фосфорорганических пестицидов

| Название, формула (применение) | DL_{50} , мг/кг массы тела (внутри) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Производные ортофосфорной кислоты H_3PO_4</i> | |
| Дихлофос (ДДВФ), О-(2,2-дихлорэтинил)-диметилфос- фат (для борьбы с кишечными паразитами животных) $\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{CO}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}=\text{CCl}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$ | Мыши — 61 Крысы — 18 |
| <i>Производные фосфоновой кислоты</i> | |
| Хлорофос (трихлорфон), 1-гидрокси-2,2,2-трихлор- этил-О,О-диметилфосфонат (инсектицид) $\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{CO}-\text{P}-\text{CH}-\text{CCl}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$ | Мыши — 300 Крысы — 450 |
| <i>Производные тиофосфорной кислоты</i> | |
| Метафос, О,О-диметил-О-(4-нитрофенил)тиофосфат (инсектицид для защиты бобовых, ядных культур и риса) $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO} \\ \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \quad \text{S} \\ \text{H}_3\text{CO} \end{array} \text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ | Мыши — 17,8 Крысы — 6,01 |
| Метилнитрофос (сумитион), О,О-диметил-О-4-нитро- 3-метилфенилтиофосфат (инсектицид) $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \text{P} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array} \text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)(\text{CH}_3)$ | Мыши — 229 Крысы — 250 |
| Фоксим, 2-(диэтокситиофосфиноксимино)-2- фенилацетонитрил (инсектицид) $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2\text{O} \text{P} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2\text{O} \end{array} \text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{CN})-\text{C}_6\text{H}_5$ | Мыши — 1050 Крысы — 300 |

| Название, формула (применение) | DL_{50} , мг/кг массы тела (внутри) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Байтекс (фентион), O-диметил-O-(4-метилмеркапто-3-метилфенил)тиофосфат (инсектицид)  | Мыши — 88,1 Крысы — 180,0 |
| <i>Производные дитиофосфорной кислоты</i> | |
| Карбофос (малатион), O,O-диметил-S-(1,2-дизетоксикарбонилэтил)дитиофосфат (инсектицид, акарицид)  | Мыши — 190 Крысы — 290 |
| Фосфамид, O,O-диметил-S-(N-метилкарбамоилметил) дитиофосфат (для борьбы с вредными насекомыми, в частности с клещами и жуками)  | Мыши — 60 Крысы — 60 |

Основные пути поступления ФОС в организм: ингаляционный, *per os*, трансдермальный. Симптомы отравления: миоз, бронхоспазм, гиперсаливация, тремор мышц, постепенно переходящий в паралич.

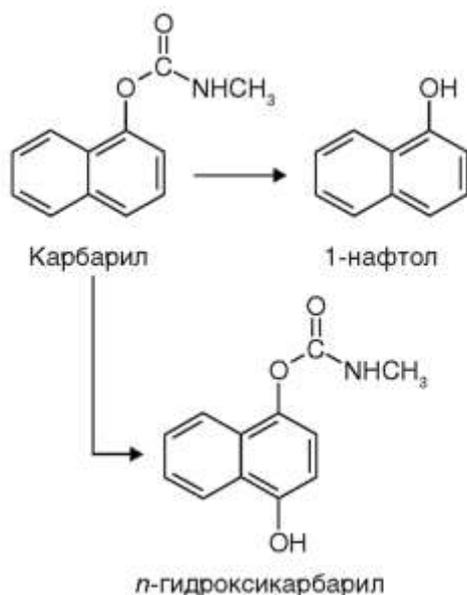
В качестве примера биотрансформации фосфорорганических пестицидов рассмотрим механизм превращения метафоса:



Эфиры карбаминной кислоты, в частности эфиры моно-N-алкилзамещенной карбамилновой кислоты с фенолами и нафтолами, проявляют инсектицидные свойства. Один из них - карбарил (севин), а-нафтил-N-метилкарбамат, проявляет значительную токсичность: для крыс DL₅₀ - 310-550 мг/кг массы тела.



Биотрансформация карбарила протекает по двум направлениям: гидролиз эфирной связи (основной метаболит - 1-нафтол) и введение гидроксильной группы в пара-положение (образование *p*-гидроксикарбарила):



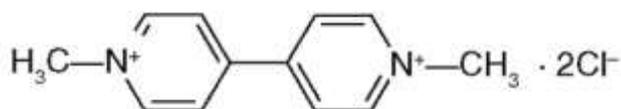
Для контроля за содержанием антихолинэстеразных средств можно использовать косвенный метод: определение активности ацетилхолинэстеразы в крови. Холинэстеразная проба - анализ крови по методу Хестрина в модификации Эйдельмана. Методика основана на изменении окраски индикатора (бромтимолового синего) при выделении уксусной кислоты (гидролизе ацетилхолина) в пробе. В присутствии антихолинэстеразных средств гидролиза ацетилхолина не происходит, реакция среды не меняется, цвет индикатора остается синим.

В качестве антидотов используют м-холиноблокаторы, например, атропина сульфат и/или реактиваторы ацетилхолинэстеразы (оксимы: дипироксим, диэтиксим).

Производные бипиридила

С середины прошлого века широко используются синтетические гербициды пиридинового ряда *паракват* и *дикват*. Это контактные гербициды неизбирательного действия, они уничтожают (высушивают) наземную часть сорняка. Дикват обладает также свойствами дефолианта (удаляет листву деревьев).

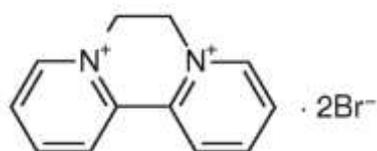
Паракват (1,1'-диметил-4',4-бипиридил дихлорид):



Паракват используется для уничтожения сорняков и посадок марихуаны более чем в 100 странах и является одним из наиболее специфических легочных токсикантов. Отравления вызывают гипоксию, одышку, тахикардию, диарею, атаксию, чрезмерную возбудимость и конвульсии и сопровождаются высокой смертностью при отравлениях. При вскрытии у животных обнаруживают гемorragии и отек легких, легочный фиброз, некроз печени и почечных канальцев. Масса легких значительно увеличивается, несмотря на уменьшение массы тела. Гистопатологическая картина легких идентична у мышей, крыс, собак и людей. Паракват имеет низкую абсорбцию при введении внутрь. Биотрансформация в тканях млекопитающих незначительна. Выводится преимущественно с мочой. Паракват концентрируется в легких из-за уникальной диамин/полиамин-транспортной системы в альвеолярных клетках. Пестицид подвергается НАДФН-зависимому одноэлектронному восстановлению до свободных радикалов, действующих на мембранные липиды (см. ч. II, гл. 8). Последующие разрушение альвеолярных клеток и потеря эластичности легочной ткани приводят к неэффективному газообмену.

При пероральном отравлении наблюдается раздражение и жжение во рту и горле, возникает тяжелый гастроэнтерит с поражениями пищевода и желудка, болью в груди и животе, развиваются одышка, кислородное голодание. Как правило, отравление заканчивается смертью. Сведения по смертельным токсическим дозам противоречивы: DL_{50} для крыс находится в интервале 57-283 мг/кг массы тела.

Дикват (1,1-этилен-2,2'-дипиридиний дибромид):



Дикват

Дикват - быстродействующий контактный гербицид, менее токсичный, чем паракват. Гербицид мало абсорбируется из ЖКТ. Основные органы-мишени: ЖКТ, печень и почки. Дикват способствует образованию свободных радикалов и некрозу тканей, связанному с пероксидным окислением липидов, как и при действии параквата.

Для крыс при введении диквата внутрь $DL_{50} = 282$ мг/кг.

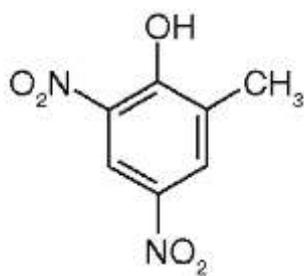
Распределение в органах и тканях животных следующее: кровь - 0,6 мг/кг, легкие - 0,56 мг/кг, печень - 0,33 мг/кг, почки - 1,19 мг/кг массы тела.

Скрытый период при отравлении составляет 2-3 дня, поэтому спасти пострадавшего очень трудно.

Нитросоединения

Пестициды класса нитросоединений обладают гербицидным и рострегулирующим эффектами.

ДНОК(арборол) (динитро-о-крезол-2-метил-4,6-динитрокрезол):



ДНОК

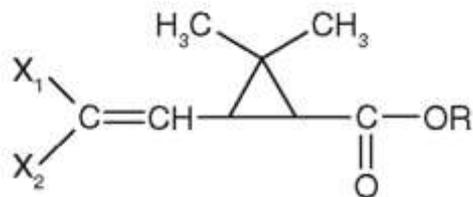
ДНОК используют для прореживания цветков и плодов у яблонь. Токсичные дозы этого пестицида различны для разных видов животных. При введении внутрь для крыс $DL_{50} = 7$ мг/кг, для мышей - $DL_{50} = 21$ мг/кг массы тела. Для человека летальная доза при приеме внутрь колеблется от 350 мг до 2 г. Концентрация в крови при появлении признаков интоксикации достигает 50 мкг/мл.

При отравлении появляются головная боль, быстрая утомляемость, головокружение, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, жажда, гиперемия кожи, слюнотечение, одышка, повышение температуры тела, чувство стеснения в груди, бессонница, шум в ушах, нарушение зрения, двигательное возбуждение, бред, судороги, кома и смерть при явлениях отека легких и головного мозга. Возможно желтое окрашивание кожи и слизистых оболочек.

Биотрансформация сопровождается восстановлением нитрогрупп до аминогрупп и частичным ацелированием. Полярные продукты легко выводятся с мочой.

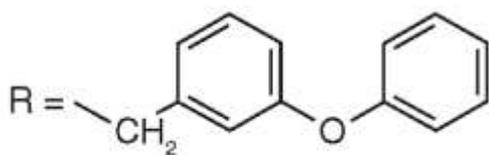
Производные 2, 2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты - пиретроиды

Циклопропанкарбоновые кислоты (хризантемовая, пиретриновая) в виде сложных эфиров образуют группу природных контактных инсектицидов - пиретринов:



Это сильнодействующие инсектициды, обладающие сравнительно низкой токсичностью для человека. Препараты природных пиретринов ранее получали экстракцией из цветков далматской ромашки (*Pyrethrum cinerariifolium*). В настоящее время разработаны промышленные методы синтеза пиретроидов - аналогов природных соединений, но со значительно большей светостойкостью. Природный пиретрум состоит из смеси шести различных соединений класса эфиров. Он является контактным и желудочным ядом с высокой эффективностью действия. Синтетические эфиры селективны к определенным видам насекомых.

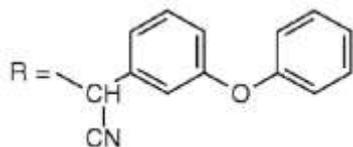
Перметрин (амбуш) [3-феноксипензил(1R)-цис-, транс-3-(2,2-дихлоровинил)-2,2-диметилциклопропан-карбоксилат].



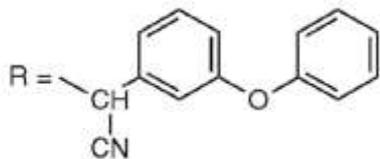
представляет собой феноксипензиловый эфир перметриновой кислоты. Применяется главным образом для борьбы с листогрызущими насекомыми, например гусеницами.

DL₅₀: мыши, внутрь - 500-4000 мг/кг; мыши, внутривенно - 31 мг/кг массы тела.

Дельтаметрин [(S)-α-циано-3-феноксипензил(1R)-цис-2,2-диметил3-(2,2-дибромовинил)циклопропанкарбоксилат].



DL_{50} (крысы, внутрь) - 128-139 мг/кг массы тела. *Циперметрин*
(цимбуш) [(RS)-*α*-циано-3-феноксипензил(1RS)-цис-, транс-3-(2,2-
дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат].



Применяются также колоночная адсорбционная и распределительная хроматография на фторосиле (фторосиликатах магния, кальция, натрия), Al_2O_3 и силикагеле.

Если проводится пробоподготовка перед определением пестицидов, устойчивых к кислотному гидролизу (ДДТ, гептахлора), то для омыления балластных веществ применяют сульфирование, обрабатывая пробу серной кислотой.

В качестве частных приемов можно использовать осаждение липидов при охлаждении, высаливание белков с применением трихлоруксусной кислоты и солей цинка ($ZnCl_2$, $ZnSO_4$).

Общая схема исследования биоматериала на примере отравления синтетическими пиретроидами включает следующие стадии:

- настаивание биологического объекта (трупного материала) с диоксаном;
- фильтрование через безводный сульфат натрия и упаривание при температуре 18-22 °С;
- разбавление фильтрата водой;
- экстракция этилацетатом (жидкость-жидкостная экстракция);
- упаривание органической фазы до сухого остатка;
- очистка экстракта методом колоночной хроматографии;
- упаривание элюата;
- растворение сухого остатка в ацетонитриле;
- идентификация с использованием ВЭЖХ, ТСХ, УФ- и ИК-спектроскопии.

Методы определения пестицидов

Для определения пестицидов в биоматериалах применяют различные методы (табл.5).

Таблица.5. Методы анализа биологических материалов при определении пестицидов

| Метод | Предел обнаружения |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Биологические методы (биологические модели, например мухи дрозофилы) | |
| Биохимические Иммуноферментные | для ФОС - 10^{-4} г 10^{-6} - 10^{-7} г 10^{-6} г |
| Химические, в т. ч. микрокристаллоскопические | |
| Фотометрические в ультрафиолетовой и видимой области | 10^{-4} - 10^{-7} г |
| Хроматографические методы | |
| ТСХ | 10^{-6} г 10^{-4} г |
| ВЭЖХ, УФ-детектор (для нелетучих пестицидов) | |
| ГЖХ с детекторами | |
| плазменно-ионизационным | 10^{-9} - 10^{-12} г 10^{-14} г 10^{-11} г |
| электронно-захватным | |
| термоионным | 10^{-6} - 10^{-9} г |
| масс-спектрометрическим (с ионизацией электронным ударом) | |

Пестициды могут быть определены в различных тканях и жидкостях человека. Для определения устойчивых соединений, таких как хлорорганические пестициды (например, ДДТ), используют кровь и грудное молоко (рис. 5).

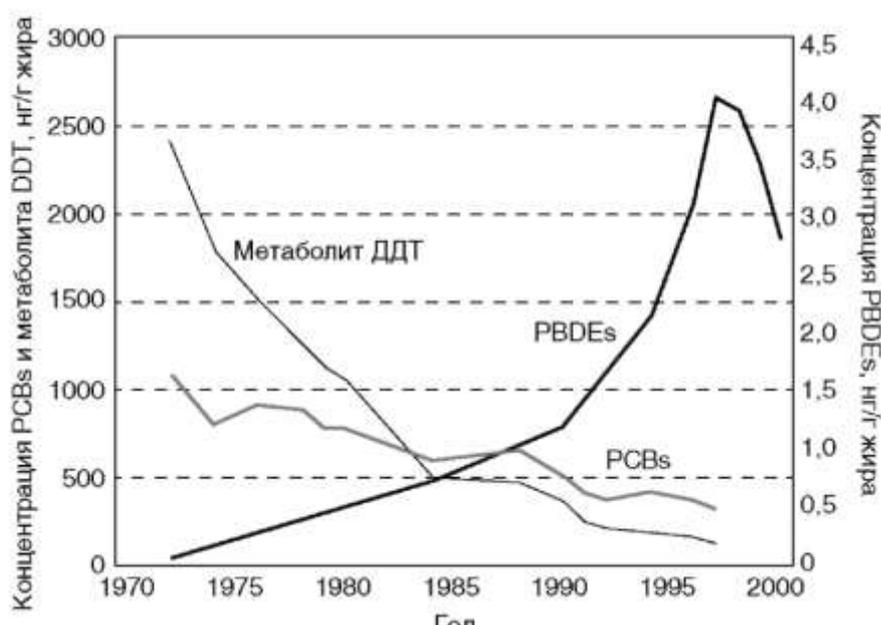


Рис.5. Уровень содержания хлорорганических пестицидов в грудном молоке (Швеция, 1970-2000 гг.): PCBs - полихлорированные дифенилы; PBDEs - полибромированные дифениловые эфиры (<http://www.panna.org/science/biomonitoring/what-is-measured>)

Эти стабильные токсиканты медленно биотрансформируются в организме с периодом полувыведения от нескольких месяцев до нескольких лет.

При исследовании проникновения пестицидов в плод из организма матери анализируют околоплодные воды и кровь новорожденного. В одном из таких исследований в организме новорожденного было обнаружено 200 токсикантов. После введения запрета на применение хлорсодержащих пестицидов в Швеции было обнаружено значительное снижение их содержания в грудном молоке, практически до допустимых значений.

Для определения фосфорорганических соединений со значительно меньшим периодом полувыведения (несколько часов или суток) используют мочу. При этом собирают мочу в течение суток или нескольких дней, чтобы оценить уровень накопления пестицида в организме.

Определение одного из опасных пиретроидов - дельтаметрина - было проведено хроматографическим методом в сочетании с масспектрометрией (рис. 6).

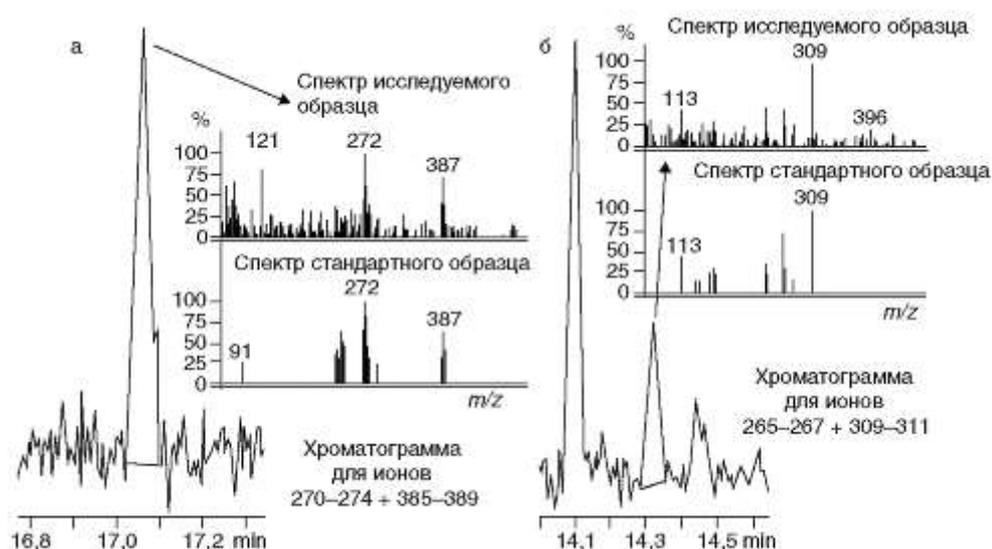


Рис. 6. Результаты хромото-масс-спектрометрического определения дельтаметрина (<http://webBook.nist.gov/chemistry>) для разных ионов (а, б)

При биомониторинге отравления в качестве маркера могут использоваться продукты биотрансформации токсиканта или нативные соединения, синтез которых может усиливаться или подавляться при попадании пестицида в организм. Например, воздействие фосфорорганических и карбаматных пестицидов подавляет образование в организме фермента холинэстеразы. Для сельскохозяйственных рабочих должен быть установлен уровень нормального содержания этого фермента. В течение вегетационного периода необходимо периодически измерять содержание холинэстеразы в крови рабочих. При снижении ее активности

должны быть приняты меры по сокращению воздействия пестицидов на рабочих.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Дайте определение пестицидам. Как осуществляют контроль за применением пестицидов в разных странах?
2. Каким требованиям должен удовлетворять пестицид, чтобы его зарегистрировали? На каких моделях животных проводят испытания по определению токсичности пестицидов?
3. Укажите способы предотвращения отравления пестицидами.
4. В чем заключается разница в терминах: «остаточные количества пестицидов» и «допустимая остаточная концентрация»?
5. Дайте классификацию пестицидов по видам организмов вредителей, на которые они воздействуют. Чем отличается от нее токсическая классификация пестицидов?
6. На чем основана химическая классификация пестицидов? Приведите примеры.
7. Какие пестициды относятся к хлорорганическим соединениям? Опишите механизм токсического действия хлорорганических пестицидов на примере ДДТ.
8. В чем особенности интоксикаций хлорорганическими пестицидами. Приведите методику проведения ХТА хлорорганических пестицидов.
9. Опишите механизм действия пестицидов - антихолинэстеразных препаратов. Приведите возможные реакции ингибирования холинэстеразы.
10. Перечислите основных представителей фосфорорганических соединений и эфиров карбаминовой кислоты. Каковы признаки отравления ими и особенности ХТА?
11. Каковы области применения и симптомы отравления производными бипиридила: паракватом и дикватом?
12. Приведите возможные реакции биотрансформации нитросоединений.
13. В чем состоит отличие пиретроидов от других групп пестицидов?
14. Как проводится определение пестицидов в биоматериалах? Опишите способы пробоподготовки и основные методы анализа.