

Лекция

ПЕСТИЦИДЫ

Пестициды - 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), предуборочного подсушивания растений (десиканты).

ФЗ «О БЕЗОПАСНОМ ОБРАЩЕНИИ С ПЕСТИЦИДАМИ И АГРОХИМИКАТАМИ» от 24.06².97.

Больших блох кусают маленькие. Но у маленьких тоже есть свои блохи, и так до бесконечности. В свою очередь, у больших блох есть блохи еще больше, а у тех — еще больше, и еще, и еще...

Огастес де Морган

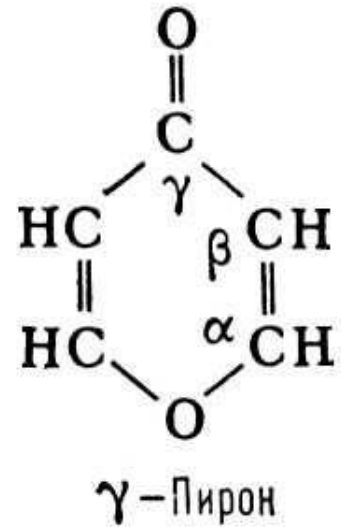
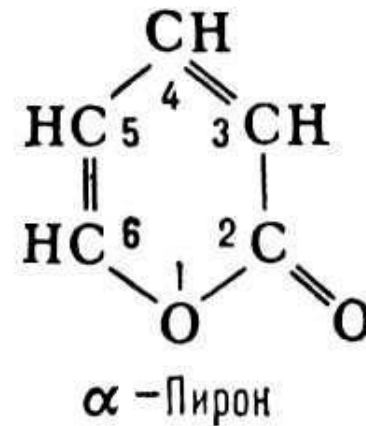
«Делайте добро с осторожностью»

Первое упоминание избавления от вредителей — более 70000 лет назад. В пещере в Южной Африке найдены следы человеческого жилища с постелями из тростника и осоки. Со временем поражается постельными клопами и вшами. Чтобы избавиться от них, древние люди выстилали свои постели листьями **криптокарии.**



**Криптокария
белая (лат.
Cryptocarya alba) —
семейство Лавровые**

Поглощая УФ-лучи, кумарины защищают молодые растения от вирусных заболеваний и их распространения в растении. Показано, что они могут действовать как инсектициды, а также как яды для поражающих растения нематод, моллюсков.



Классификация пестицидов

В зависимости от назначения:

- **Акарициды** – для борьбы с клещами
- **Альгициды** - для уничтожения водорослей и других представителей водной растительности
- **Антисептики** - для предохранения неметаллических материалов от разрушения микроорганизмами
- **Арборициды** - для уничтожения нежелательной древесной и кустарниковой растительности
- **Бактерициды** - для борьбы с бактериями и бактериальными болезнями

Классификация пестицидов

В зависимости от назначения:

- **Гербициды** - для борьбы с сорными растениями
- **Родентициды** (зооциды) - для борьбы с грызунами
- **Инсектициды** - для уничтожения вредных насекомых
- **Моллюскоциды** (лимациды) - для борьбы с моллюсками
- **Нематоциды** - для борьбы с круглыми червями (нематодами)
- **Фунгициды** - для борьбы с болезнями растений

Классификация пестицидов по способу попадания в организм и характеру действия

Группа пестицидов	Характер действия
Контактного действия	Вызывают гибель вредных насекомых / сорных растений при контакте
Кишечного действия	Вызывают гибель вредных насекомых при попадании в кишечник
Системного действия	Продвигаются по сосудистой системе растения и отравляют поедających его насекомых
Фумиганты	Действуют в газообразном состоянии через органы дыхания насекомых
Почвенного действия	Действуют на корневую систему растений или на прорастающие семена
Избирательного действия	Поражают только определенные виды растений
Сплошного действия	Уничтожают всю растительность

ГЕРБИЦИДЫ

1-е место по применяемости

- Стерилизация почвы (NaCl, бура)
- **Избирательное уничтожение растений** (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота) убивает двудольные сорняки, древесно-кустарниковую растительность, но не вредит злакам
- Уничтожение всей растительности, но без стерилизации почвы (керосин)
- **Гербициды системного действия** (губят корни растений)

ФУНГИЦИДЫ

- Неорганические вещества (сера, медь, ртуть)
- Органические соединения (формальдегид, дитиокарбаматы, стрептомицины)

Широко применяют для борьбы с плесенью (в хлеб добавляют пропионат натрия)

ИНСЕКТИЦИДЫ

- **Кишечные яды (мышьяк)**
- **Контактные яды (ротенон)**
- **Фумиганты (метилбромид)**
проникают в организм через
дыхательные пути

Химическая классификация пестицидов

- **неорганические соединения** - соли меди, мышьяка, арсениты и арсенаты
(сейчас имеют историческое значение)
- **органические соединения** - синтезированные и природного происхождения
(большинство)
- **металл-органические соединения** - органические соединения ртути и олова

Органические соединения (синтезированные и природного происхождения)

- галогенсодержащие углеводороды (хлорорганические): **ДДТ и его аналоги, ГХЦГ, гептахлор и др.**
- амины и соли четвертичных аммониевых оснований: **дикват, паракват**
- органические соединения фосфора (фосфорорганические препараты – ФОП или фосфорорганические соединения – ФОС): **метафос, карбофос, фоксим и др.**
- кетоны, спирты, нитрофенолы, простые эфиры: **ДНОК, нитрофен**

Органические соединения (Продолжение)

- алифатические, ароматические, ациклические кислоты и их производные (пиретроиды): **перметрин, дельтаметрин, фенвалерат**
- арилоксиалканкарбоновые кислоты и их производные: **2,4 – Д гербицид или 2,4 - дихлорфеноксисукусная кислота и др.**
- производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовой кислот: **карбарил**
- производные мочевины, тиомочевины и сернистой кислоты

**Классификация пестицидов по их
ТОКСИЧНОСТИ
(введение в желудок крысы)**

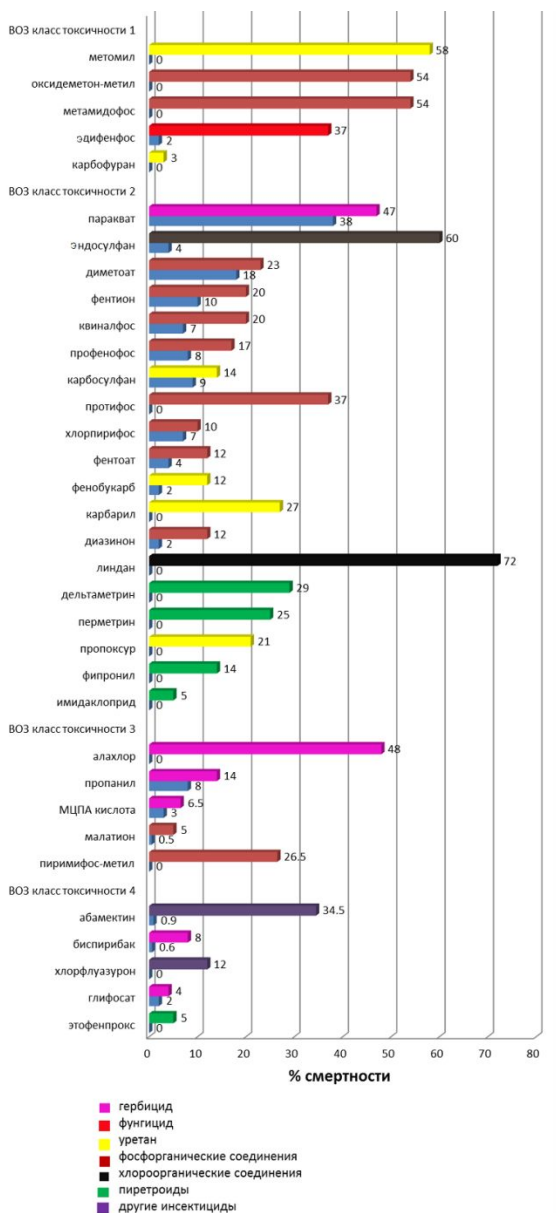
Класс	DL₅₀, мг/кг
Особо токсичные	<50
Высокотоксичные	50-200
Среднетоксичные	200-1000
Малотоксичные	>1000

Токсикологическая классификация пестицидов при введении внутри, на кожном и ингаляционном воздействии и воздействии на глаза (по ВОЗ и US EPA)

Класс Острая токсичность (крысы)

Класс	Внутри, DL50, мг/кг	Накожно DL50, мг/кг		Ингаляционно CL ₅₀ , мг/л	Воздействие на глаза		
		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 Изъязвления, рубцы	<0,05	Необратимое разрушение ткани или раздражение более 21 дня
II	СРЕДНЕТОКСИЧНЫЕ	50-500	200-2000	10-1000 эритема	400-4000 или отек	0,05-0,5	Раздражение 8-21 день
III	МАЛОТОКСИЧНЫЕ	>500	>2000	>1000	>4000	0,5-2,0	Раздражение до 7 дней
IV	НЕТОКСИЧНЫЕ	>2000	>3000	>5000 легкое раздражение		>2,0	Раздражение не более 24 часов 16

Ранжирование пестицидов разных химических классов по смертельным исходам (ВОЗ)



- некоторые пестициды, не относящиеся к классу особо токсичных и высокотоксичных соединений, но часто приводят к гибели людей.

Формы применения пестицидов

- Порошки (тальк, Al_2O_3 + пестициды)
- Гранулированные, микрокапсулированные препараты
- Растворы в воде и органических растворителях (основная форма)
- Смачивающиеся порошки (водные суспензии)
- Концентраты эмульсий (с последующим разбавлением водой)
- Аэрозоли и фумигаторы
- Пенообразующие препараты
- Приманки для грызунов с пищевыми наполнителями
- Мази и мастики для обмазки растений

Общая характеристика

Для оценки содержания пестицидов в продуктах растительного и животного происхождения после определенного периода времени применяется термин *«остаточные количества пестицидов»*. Остаточные количества должны быть ниже *допустимой остаточной концентрации (ДОК)*.

ДОК – концентрация пестицидов в пищевых и фуражных продуктах, почве и других природных объектах.

ХТА

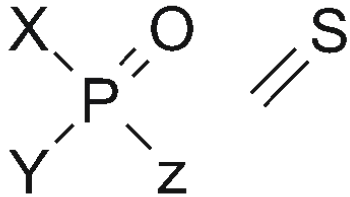
Изолирование пестицидов из биологических материалов наиболее часто осуществляется экстракцией различными органическими растворителями: пентан, н-гексан, гептан, хлороформ и т.д.

Методы очистки экстрактов включают перегонку с водяным паром, экстракцию, кристаллизацию, хроматографические методы, в частности ТСХ и ГХ.

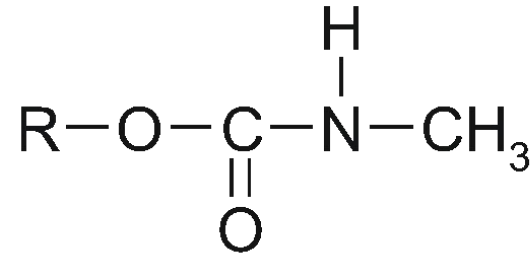
Качественный анализ и количественное определение пестицидов не всегда проводят по нативному веществу. Часто пестициды подвергаются превращению в более простые вещества, которые и обнаруживаются химико-токсикологическим анализом. Для определения пестицидов по нативному соединению наиболее широкое применение получили хроматографические и биохимические методы анализа.

1. Антихолинэстеразные препараты

Фосфорорганические эфиры



Карбаматные эфиры



X { алкил
алкокси
амидо

Z { арил
алкил
алкокси

R { арил
алкил

На мировом рынке существует около 200 различных инсектицидных препаратов - фосфорорганических эфиров, 25 из которых - на основе эфиров карбаминовых кислот.

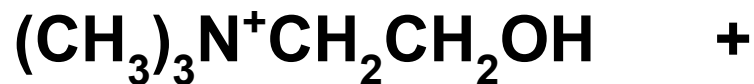
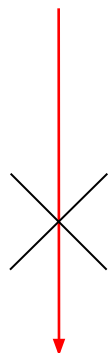
Инсектициды на основе фосфорорганических эфиров и эфиров карбаминных кислот проявляют свою токсичность путем ингибирования ацетилхолинэстеразы, фермента, ответственного за разрушение и прекращение биологической активности медиатора ацетилхолина.

Ацетилхолинэстераза

Инсектицид
антихолинэстеразного
действия



Ацетилхолин



Холин

Уксусная к-та

Воздействие на организм

При воздействии на организм препараты этой группы дают **стойкий нейротоксический эффект**, могут нарушать нервно-психические, опознавательные и нервно-мышечные функции. Вызывают желудочно-кишечные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, признаки преждевременного старения, снижение потенции и либидо. Эти органно-неврологические нарушения могут развиваться и сохраняться в течение 5-10 лет.

Симптомы острой интоксикации карбаматными инсектицидами

- отличаются от описанных для фосфорорганических соединений (ФОС) по *продолжительности и интенсивности токсического действия*. Карбаматные инсектициды являются *обратимыми ингибиторами* ацетилхолинэстеразы нервной ткани с быстрой биотрансформацией в организме.
- *ФОС необратимо ингибируют холинэстеразу.*

Биотрансформация антихолинэстеразных препаратов

Первая стадия, включающая окислительно-восстановительные и гидролитические процессы.

Вторая стадия - конъюгация с глутатионом, глюкуроновой кислотой, глицином обнаружены в растениях, у беспозвоночных и позвоночных животных.

При отравлении АХЭ веществами наблюдаются следующие эффекты:

- *Мускариновый эффект*

Проявляется в виде чувства стеснения в груди, бронхоспазма, усиления бронхиальной секреции, потери аппетита, тошноты и рвоты, боли в желудке, гиперсаливации, усиленной потливости, слезотечения, бледности, брадикардии, миоза.

При отравлении АХЭ веществами наблюдаются следующие эффекты:

- ***Никотиновый эффект***

Возбуждение Н-холинорецепторов выражается в мышечных фибриллярных подергиваниях, особенно век, языка, лицевых мышц, мышц шеи и наружных глазных мышц. В тяжелых случаях подергивания приобретают генерализованный характер.

- ***Центральные эффекты***

Выражаются головными болями, нарушением сна, спутанностью сознания, в тяжелых случаях наблюдаются судороги, коматозное состояние.

Лечение отравлений АХЭ веществами

основано на следующих основных принципах:

- прекращение дальнейшего поступления яда в организм;

- **антидотная терапия** - назначении атропина или другого эффективного холинолитика (атропинизации) и применении реактиваторов ХЭ;

- **искусственное дыхание;**

- **симптоматическая терапия** - вводят триметин, тиопентал натрия или пентобарбитал натрия.

Для стимулирования сердечной деятельности и борьбы с гипотонией вводят норадреналин.

1.1.Фосфорорганические соединения

Фосфорорганические инсектициды, имеющие широкий спектр применения, представляют собой эфиры фосфорной, фосфоновой и тиофосфорной кислот.

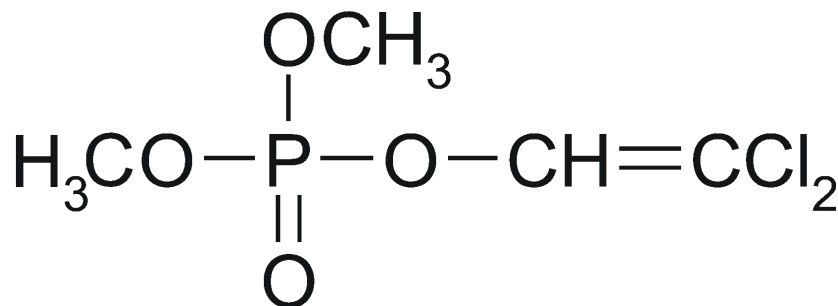
По химической классификации они относятся к эфирам алкантиолов с тиофосфорными кислотами (карбофос, фосфамид), к сложным эфирам фенолов, их нитропроизводных и тиофосфорной кислоты (метафос, метилнитрофос).

Химическая классификация ФОС

1.1.1.Производные ортофосфорной кислоты

Дихлофос (ДДВФ), О – (2,2 – дихлорэтинил)-
диметил -фосфат (для борьбы с кишечными
паразитами животных)

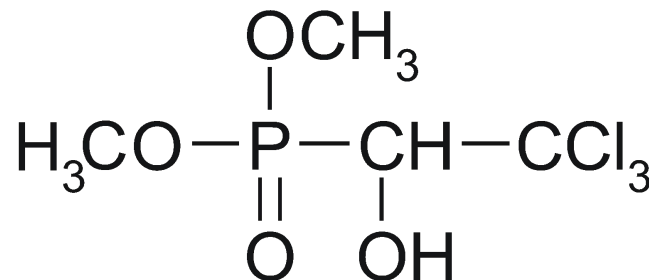
$DL_{50}=80$ мг/кг



1.1.2.Производные фосфоновой кислоты

Хлорофос (трихлорфон) – 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил-О,О-диметилфосфонат (инсектицид)

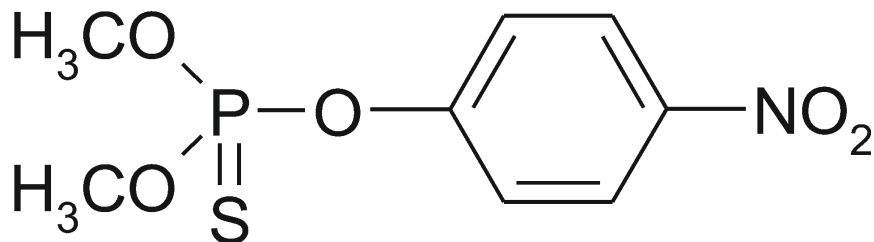
$DL_{50}=560$ мг/кг



1.1.3.Производные тиофосфорной кислоты

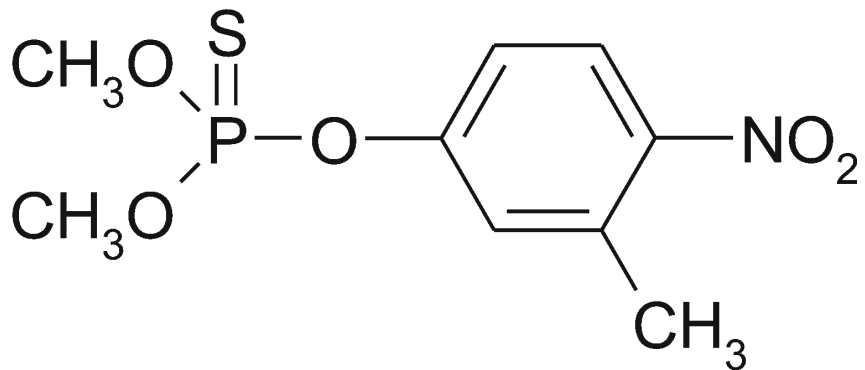
Метафос - О,О-диметил-О,п-нитрофенилтиофосфат – инсектицид (для защиты бобовых, ягодных культур и риса)

$DL_{50}=25-50$ мг/кг



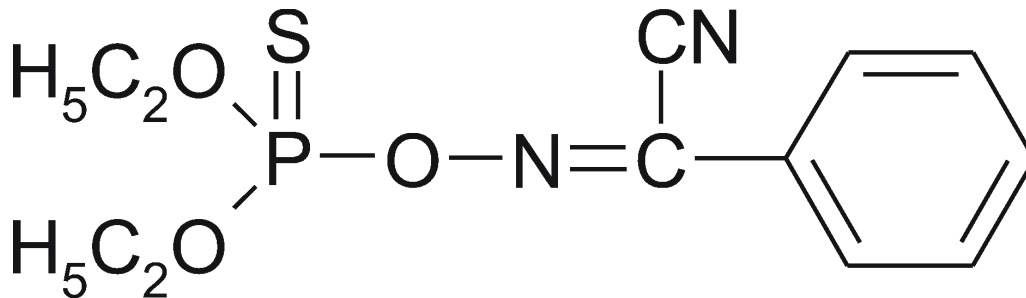
Метилнитрофос (сумитион) - диметил 3-метил-4-нитрофенил фосфоротионат (инсектицид)

DL₅₀=470-516 мг/кг



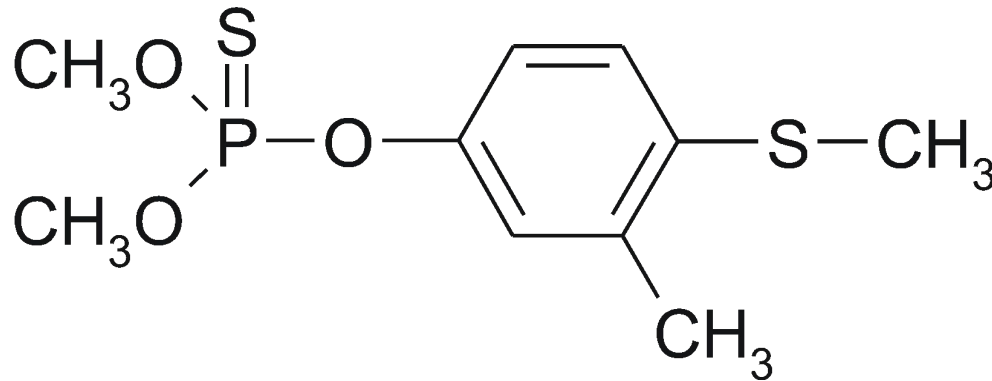
Фоксим - 2-(диэтокситиофосфиноилоксиамино)-2-фенилацетонитрил (инсектицид)

DL₅₀=2000 мг/кг



Байтекс (фентион) – О,О-диметил О-3-метил-4-метилтиофенил фосфоротионат (инсектицид)

DL₅₀=341 мг/кг

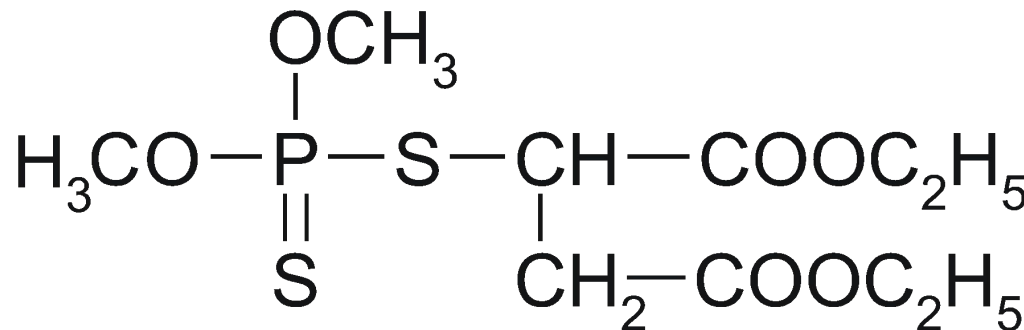


1.1.4.Производные дитиофосфорной

кислоты

Карбофос - О,О-диметил-S-(1,2-диэтоксикарбонилэтил) дитиофосфат (малатион) (инсектицид, акарицид)

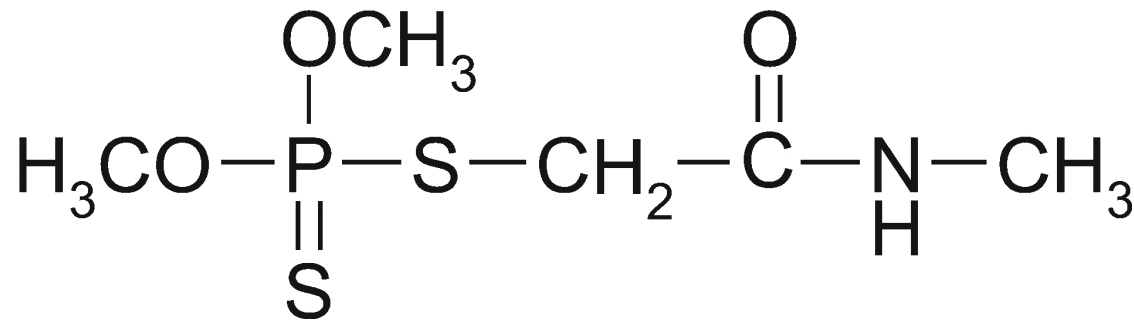
DL₅₀=1375 мг/кг



**Фосфамид – О,О-диметил-S-(N-метилкарбамоилметил)
дитиофосфат**

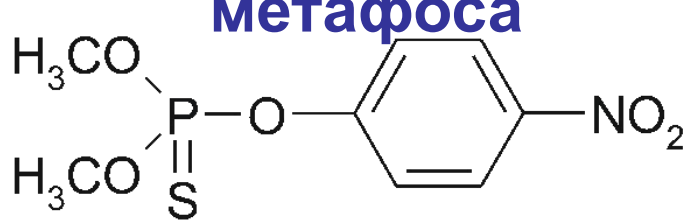
**(для борьбы с вредными насекомыми, в частности, с
клещами и жуками)**

DL₅₀ = 250 мг/кг

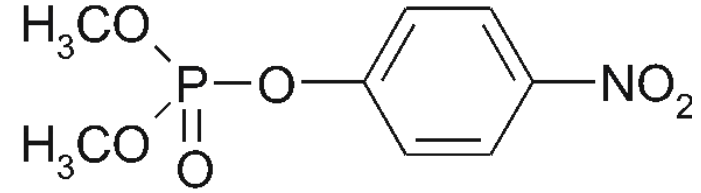
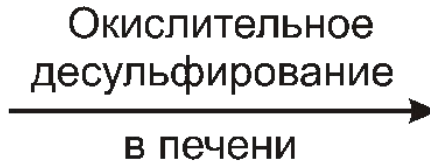


**Фосфорорганические инсектициды ядовиты для
насекомых и для человека, необходима разработка
безопасных инсектицидов других классов.**

Биотрансформация ФОР на примере метафоса

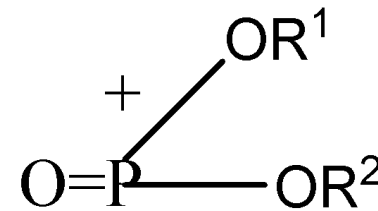
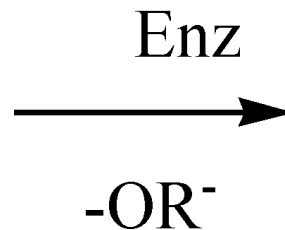
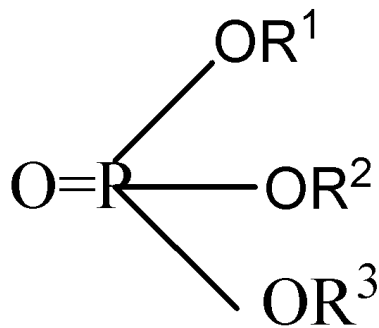
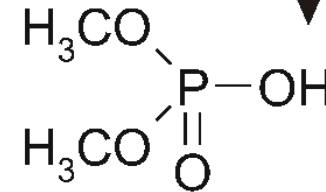
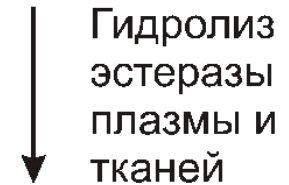
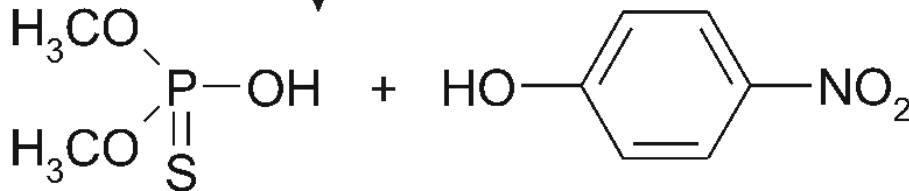


Метафос



Метаксон

(более токсичен, чем метафос)



Холинэстеразная проба является общей для обнаружения большинства фосфорсодержащих ядохимикатов, которые понижают активность ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолин под влиянием ацетилхолинэстеразы разлагается с образованием уксусной кислоты, в результате этого изменяется рН смеси. Эти изменения можно зафиксировать с помощью раствора бромтимолового синего или других индикаторов. При изменении рН среды (от нейтральной до кислой) **синяя окраска** бромтимолового синего переходит в **желтую**.

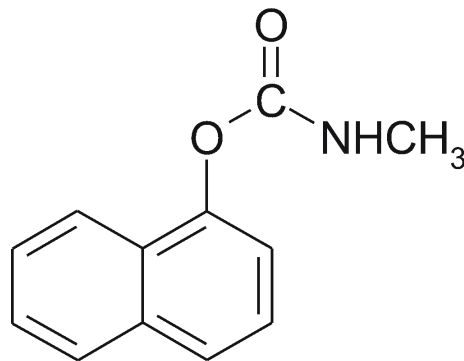
Холинэстеразная проба (Продолжение)

Если к смеси растворов ацетилхолина и бромтимолового синего прибавить ацетилхолинэстеразу и фосфорсодержащее органическое соединение, то ацетилхолин не разлагается ацетилхолинэстеразой и окраска индикатора не изменится. При выполнении холинэстеразной пробы к смеси реагирующих веществ можно прибавлять не ацетилхолинэстеразу, а плазму крови, содержащую этот фермент.

1.2.Эфиры карбаминовой

КИСЛОТЫ

Эфиры моно-N-алкилзамещенной карбамиловой кислоты с фенолами и нафтолами проявляют инсектицидные свойства, один из них - карбарил (севин), α -нафтил-N-метилкарбамат:



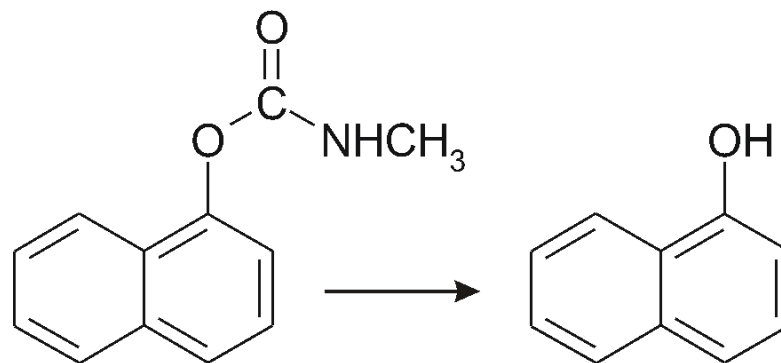
Карбарил

Для животных (крысы) $DL_{50} = 310 - 550$ мг/кг.

Для контроля содержания можно использовать косвенный метод - определение холинэстеразы в крови. Применяют также различные аналитические методы - ГЖХ и ГХ-МС, ВЭЖХ, ТСХ.

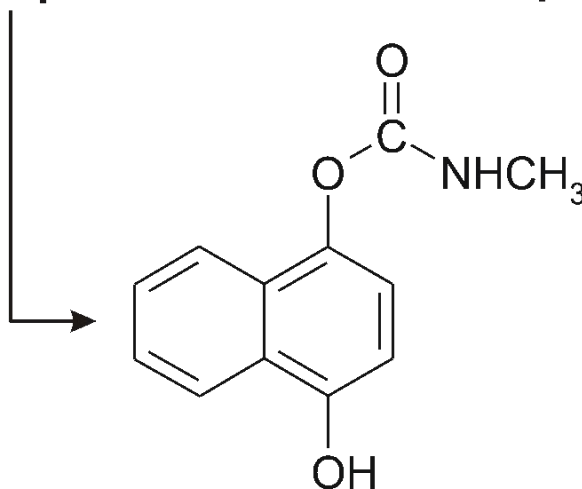
Биотрансформация

Протекает по двум направлениям – гидролиз эфирных связей и введение гидроксильной группы в пара-положение:



Карбарил

1 - нафтол



p - гидроксикарбарил

2.Производные

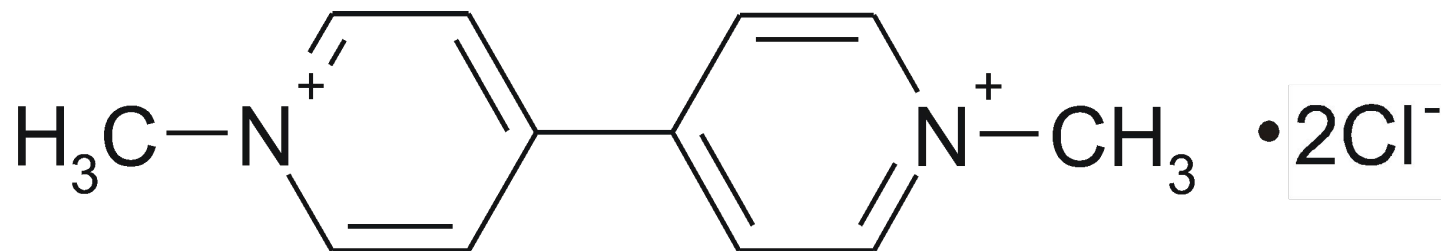
би-пиридина
Синтетические гербициды пиридинового ряда -
пакват и дикват

Пакват и дикват –
контактные гербициды
неизбирательного действия, они
уничтожают наземную часть сорняка.

Дикват обладает также свойствами
дефолианта (удаляет листву деревьев).

Параква

- **1,1'-диметил-4',4'-бипиридилдихлорид**
- Внешний вид: бесцветные или белые кристаллы, без запаха. Продается в виде темно-красного раствора с запахом аммиака.
- Температура плавления (в): 300 °С
- Хорошо растворим в воде и этаноле
- DL_{50} – 57 мг/кг (высокотоксичный)



- 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 вскрытии у животных обнаруживают геморрагии и отек легких, легочный фиброз, некроз печени и почечных канальцев. Масса легких значительно увеличивается, несмотря на уменьшение массы тела.
- Паракват имеет низкую абсорбцию при введении внутрь и в тканях млекопитающих метаболизируется незначительно.
- Выводится преимущественно с мочой.

Паракват концентрируется в легких в альвеолярных клетках.

Далее паракват подвергается НАДФН-зависимому одноэлектронному восстановлению до свободных радикалов, действующих на мембранные липиды.

Затем следуют разрушение альвеолярных клеток, потеря эластичности легочной ткани и неэффективный газообмен.

Окислительный процесс способствует индукции фиброза.

Фатальный итог наступает спустя несколько недель.

Неблагоприятные эффекты состоят также в изъязвлениях кожи и кровоизлияниях в местах контакта.

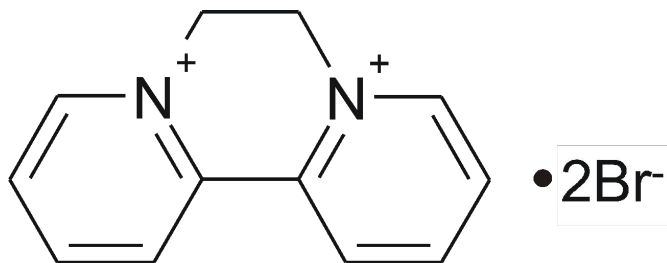
Поглощение внутрь ведет к болям в поджелудочной области, рвоте, дизурии, желтухе.

Основные поражения затрагивают легкие, печень, почки, сердце с развитием экстенсивных фиброзных изменений в легких и почечной недостаточностью, что и становится первичной причиной смерти.

Лечение отравления паракватом остается, главным образом, поддерживающим и направлено на модификацию токсикокинетики яда. В настоящее время нет реальных фармакологических антагонистов параквата и никаких хелатирующих агентов, способных связывать яд в крови или других тканях. Новшества в лечении отравлений паракватом направлены на использование антиоксидантов.

Диква

- **1,1- этилен - 2, 2' - дитиридиний дибромид**
- **Внешний вид: белые с желтоватым кристаллы. Продается в виде водного раствора красновато-коричневого цвета**
- **Растворим в воде, щелочных растворах, устойчив в кислых растворах. Нерастворим в неполярных органических растворителях (хлороформ, диэтиловый эфир, петролейный эфир. Немного растворим в спирте**
- **Разрушается под действием света**
- **Температура плавления – 335-340 °С**
- **LD₅₀ – 231 мг/кг (среднетоксичный)**



Дикват

Дикват — быстродействующий контактный гербицид, менее токсичный, чем паракват. Гербицид мало абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Основные органы-мишени: желудочно-кишечный тракт, печень и почки.

Отравление дикватом может вызвать серьезное раздражение рта, горла, пищевода и желудка, сопровождаемого тошнотой, рвотой, диареей, серьезное обезвоживание тканей, желудочно-кишечного дискомфорта, боли в груди, повреждения почек печени.

Очень большие дозы гербицида могут привести к конвульсиям.

Также вызывает раздражение глаз.

Дикват способствует образованию свободных радикалов, некроз тканей связан с пероксидным окислением липидов, как при действии параквата.

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.

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

Биотрансформация производных бипиридила

Дикват и паракват - гербициды, **плохо биотрансформирующиеся в организме человека**. Вследствие хорошей растворимости в воде они легко выводятся в неизменном виде с мочой.

У рабочих, подвергшихся действию параквата, его концентрация в моче оказывается ниже предела, доступного методам анализа (0,01 мг/л);

в то же время, в тропических странах после неправильно проведенной обработки паракватом, концентрация свыше 0,73 мг/л может быть определена.

Концентрация диквата в моче определяется ниже предела, доступного аналитическим методам (0,047 мг/л) у людей, подвергшихся воздействию химиката через кожу (в дозе 0,17-1,82 мг/ч) и через дыхательные пути (ниже 0,01 мг/ч).

- **В идеале пробы мочи для анализа должны быть собраны в течение 24 часов после прекращения воздействия.**
- **Уровень параквата в сыворотке крови в случае сильного отравления позволяет оценить прогноз: пациенты, в сыворотке которых уровень параквата спустя 24 часа после воздействия составляет более 0,1 мг/л, вероятно, обладают благоприятным прогнозом для жизни.**

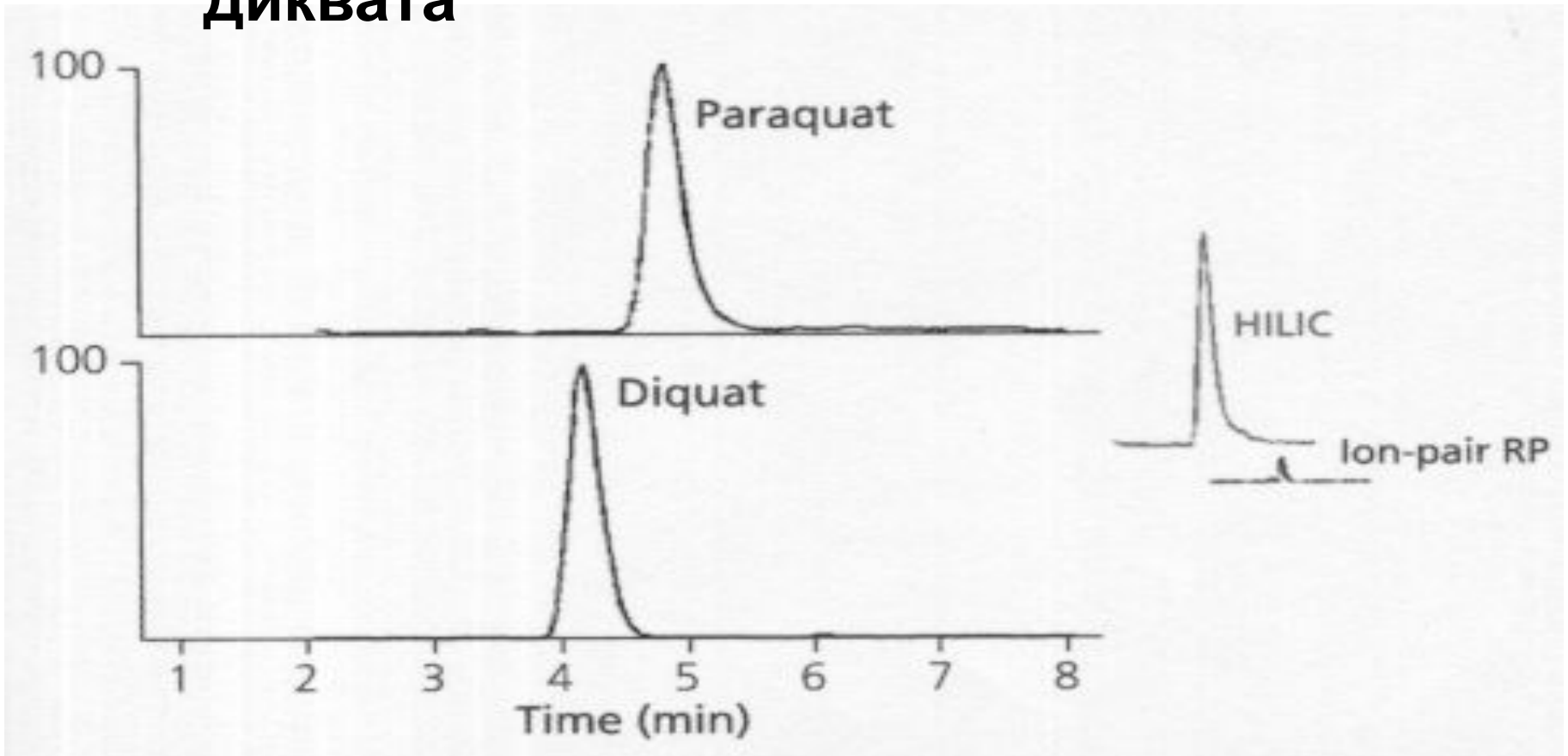
Методы идентификации и количественного определения производных бипиридила

Паракват и дикват в человеческой цельной крови и моче можно анализировать с помощью высокоэффективной жидкой хроматографией с масс-спектрометрией (HPLC/MS/MS).

Селективный контроль реакции показал высокую чувствительность метода для обоих веществ. Обнаружение параквата и диквата составляет 80.8-95.4 % для цельной крови и 84.2-96.7 % для мочи.

Пределы чувствительности: 10 нг/мл для параквата и 5 нг/мл для диквата в обеих биожидкостях.

Хроматограммы параквата и диквата



Параметры колонки: 2.1*150 мм, 3.5 мкм
Мобильная фаза: 40% ацетонитрил, 60% буферный раствор Рн 3.7

Применение жидкостной хроматографии совместно с УФ-спектрофотометрией

Ultra Quat HPLC Column

particle size: 5 μ m, spherical

pH range: 2.5 to 7.5

pore size: 100Å

temperature limit: 80°C

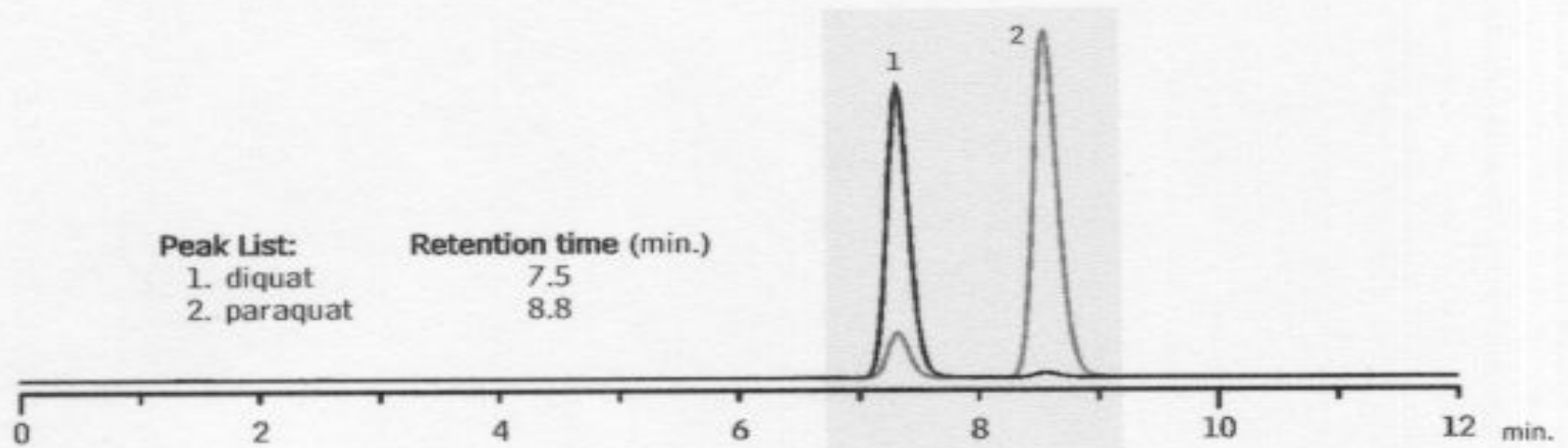


Разделение проводится на колонке Ultra Quat HPLC

Мобильная фаза – раствор реагента Ultra Quat (диметилдихлорсилан), ацетонитрил (95:5)

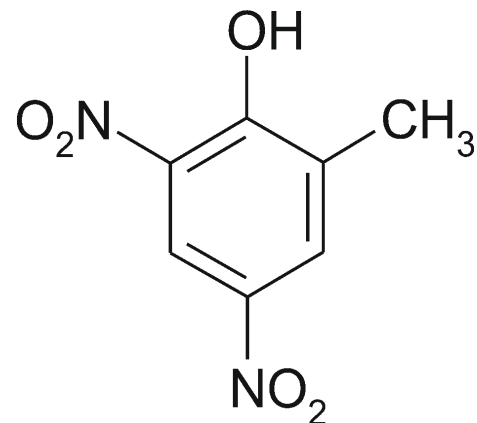
Определение – спектрофотометрия в УФ области (дикват - 308 нм, паракват – 257 нм)

Хроматограммы параквата и диквата



3. Нитросоединения

**ДНОК, 2- метил - 4, 6 –
динитрокрезол
(арборол)**

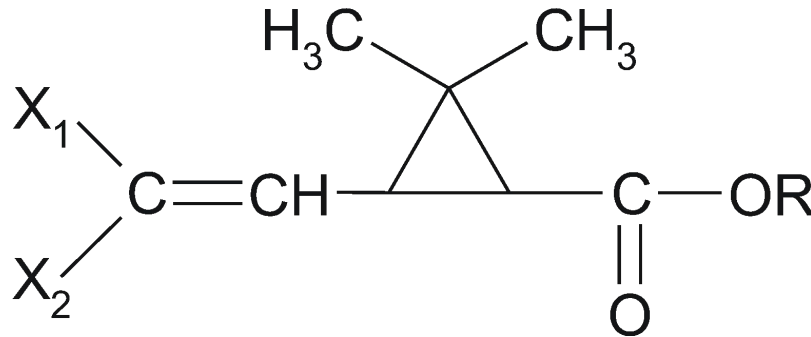


ДНОК

Обладает как гербицидными, так и рострегулирующими свойствами. Применяется для прореживания цветков и плодов у яблонь. DL_{100} для человека - 0,35 - 2 г. Концентрация в крови при появлении признаков интоксикации составляет 50 мкг/мл. Метаболические превращения сопровождаются восстановлением нитрогрупп до аминогрупп и частичным ацетилированием. Полярные продукты легко выводятся с мочой. **Для определения содержания используют методы: ТСХ, ВЭЖХ (УФ-детектор), ГЖХ с предварительной дериватизацией.**

4.Производные 2,2- диметилциклопропанкарбоновой кислоты - *пиретроиды*

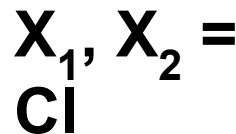
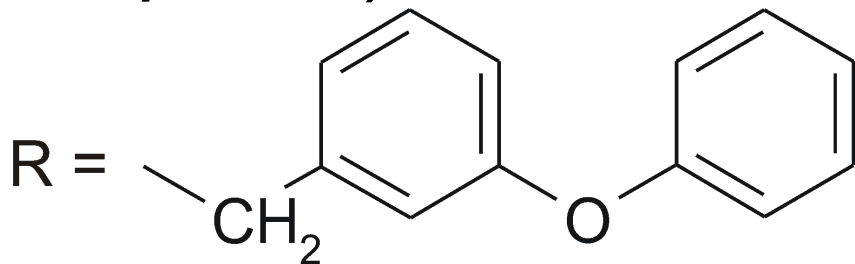
Циклопропанкарбоновые кислоты (хризатемовая, пиретриновая) в виде сложных эфиров образуют группу природных контактных инсектицидов – пиретроидов:



Препараты природных пиретринов получают экстракцией из цветков далматской ромашки (*Pyrethrum cinerariifolium*).

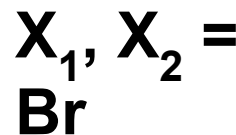
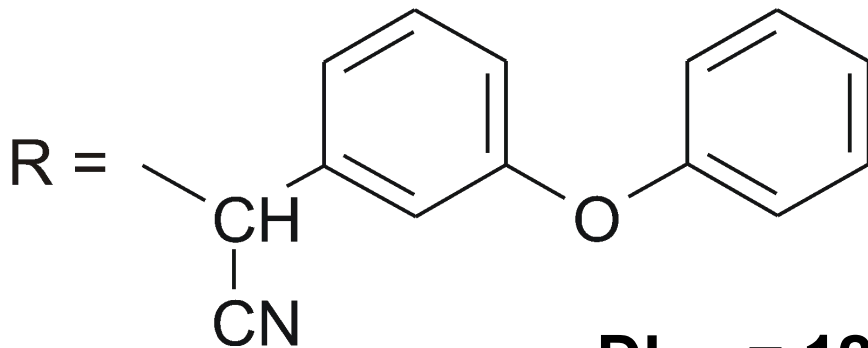
В настоящее время разработаны промышленные методы получения пиретроидов – аналогов природных соединений.

Перметрин - 3-феноксипбензил (1*RS*)-цис, транс-3-(2,2-дихлоровинил)- 2,2-диметилциклопропан-карбоксилат (амбуш)



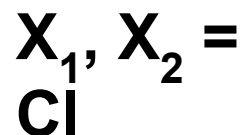
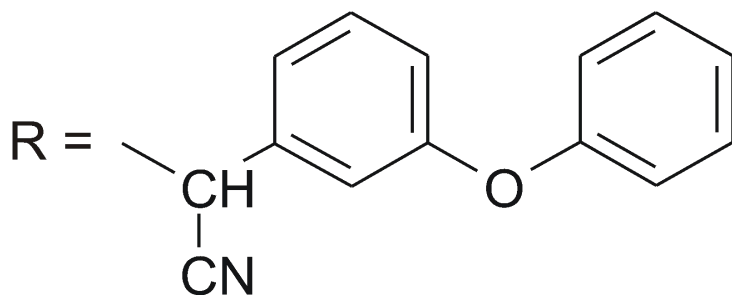
Является феноксипбензиловым эфиром перметриновой кислоты. Применяется главным образом для борьбы с листогрызущими насекомыми, например, гусеницами. DL₅₀ = 500 - 4000 мг/кг.

Дельтаметрин - (*S*)-α-циано-3-феноксипбензил (1*R*, цис)-2,2-диметил-3-(2,2-дибромовинил) циклопропанкарбоксилат



DL₅₀ = 128
мг/кг

**Циперметрин - (RS)- α -циано-3-феноксипензил(1RS)-
цис-, транс-3-(2,2-дихлоровинил)-2,2-
диметилциклопропанкарбоксилат (цимбуш)**



DL₅₀ = 250-300
мг/кг

Свойства пиретроидов

- **Природный пиретрум состоит из смеси 6 эфиров. Он является контактным и желудочным ядом с высокой эффективностью действия. Синтетические эфиры селективны к определенным видам насекомых.**
- **Несмотря на незначительную токсичность для млекопитающих, пиретрум может вызывать контактный дерматит, приступы удушья, анафилактические реакции и коллапс. Токсичность природных пиретринов для человека связана с их аллергенными свойствами, но сведения об аллергических реакциях у человека, вызываемых синтетическими эфирами пиретроидов, недостаточны.**

Общая схема исследования биологического материала при отравлении дельтаметрином

	Биологический объект (трупный материал)	
		Настаивание с диоксаном Фильтрование через безв. Na_2SO_4 Упаривание при 18-22°C
Гидрофильная фаза ←	Упаренный фильтрат разбавляют водой (водно-диоксановый экстракт)	Экстракция этилацетатом
	Органический экстракт	Упаривание Растворение в смеси гексан-диоксан-пропанол-2 (150:5:1)
	Элюат	Хроматография в Кл Сг L 40/100μ
	Сухой остаток	Растворение в ацетонитриле
ИК-СФМ	Раствор	ВЭЖХ
	ТСХ; УФ-СФМ	

5. Хлорорганические пестициды (ХОП)

Большой класс химических веществ, представленный галогенпроизводными алициклических и ароматических соединений. Они обладают высокой термостабильностью, устойчивостью к действию концентрированных кислот, плохой растворимостью в воде, но хорошей растворимостью в жирах и липидах (высокой липофильностью).

ХОП – чрезвычайно персистентные соединения, т.е. они способны мигрировать в биосфере, долго оставаясь в неизменном состоянии.

Большинство синтетических органических соединений появилось в XX столетии. В настоящее время описано свыше 18-миллионов синтетических соединений. Накапливаясь в тканях живых организмов, они способны очень долго (десятки лет) сохраняться в неизменном виде (они относятся к *стабильным органическим загрязнителям – СОЗ*) и вызывать самые различные токсические эффекты. В организме каждого из нас содержится приблизительно 500 антропогенных химических веществ – потенциальных ядов, которые не существовали до 1920 года. Многие из них – СОЗ.

СОЗ, так называемая «грязная дюжина», включает в себя следующие вещества:

- 1. алдрин**
- 2. диэлдрин**
- 3. дихлор-дифенил-трихлорэтан (ДДТ)**
- 4. эндрин**
- 5. хлордан**
- 6. гептахлор**
- 7. мирекс**
- 8. токсафен**
- 9. гексахлорбензол (ГХБ)**
- 10. полихлорированные бифенилы (ПХБ)**
- 11. полихлорированные дибензофураны (ПХДФ)**
- 12. полихлорированные дибензо-п-диоксины (ПХДД)**

Признаки СОЗ

Эти вещества относятся к классу хлорорганических соединений и обладают рядом специфических признаков:

- **биоаккумулируют – за счет высокой растворимости в жирах и липидах;**
- **глобально распространены - переносятся на большие расстояния, причем даже в районы, удаленные на тысячи километров от ближайшего источника СОЗ;**
- **чрезвычайно стойки к физическим, химическим и биологическим изменениям;**
- **оказывают токсическое воздействие на среду обитания и организмы на чрезвычайно низком уровне.**

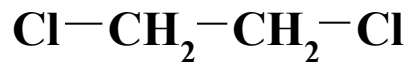
Химическая классификация

ХОП

1. Производные алифатических углеводородов

Дихлорэтан,
дхэ

[1,2-дихлорэтан]

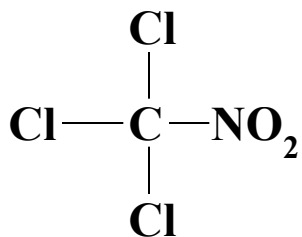


Бесцветная прозрачная легко летучая жидкость с сильным запахом, напоминающим хлороформ. Мало растворим в воде, растворяет жиры. Огнеопасен.

Инсектицид (применялся для обработки зерна).

Хлорпикрин

[1-нитро-1,1,1-трихлорметан]



Бесцветная подвижная жидкость, легко испаряющаяся, с резким характерным запахом, вызывает слезотечение. Смешивается с хлороформом.

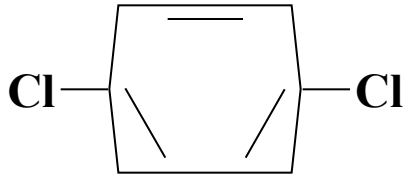
Инсектицид (фумигант), зооцид, фунгицид; в прошлом – БОВ.

2.Производные

бензола

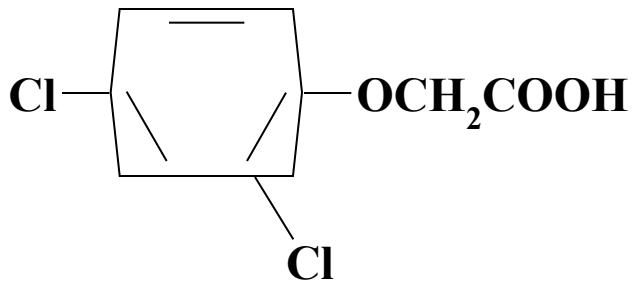
Парадихлорбензол

[1,4-дихлорбензол]



Акваклин (2,4 Д)

[2,4-дихлорфенокси-уксусная кислота]



Мелкокристаллический порошок светло-бурого цвета со сладковато-эфирным запахом, практически не растворим в воде.

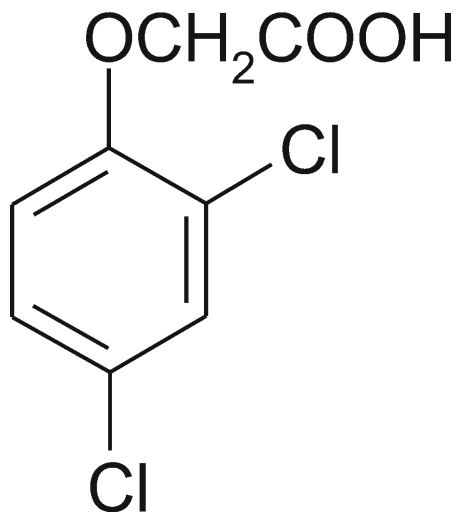
Контактный инсектицид (фумигант).

Мелкокристаллический порошок зеленоватого цвета с характерным запахом, мало растворим в воде, легко растворим в растворах щелочей.

Инсектицид, гербицид.

Препарат 2,4-Д

2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, акваклин



Представитель большой группы агрохимических препаратов, относящихся к простым эфирам хлорзамещенных фенолов гидроксиуксусной или гидроксипропионовой кислоты.

Используется как гербицид, а в небольших концентрациях как регулятор роста.

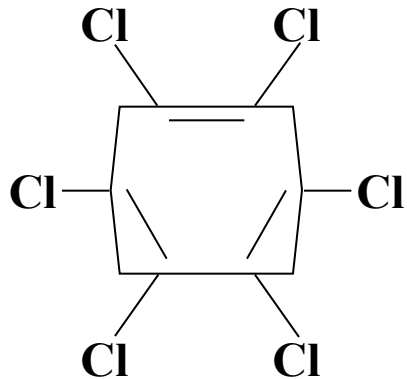
DL50 - 350 - 560 мг/кг, летальная доза - 17 - 22 г.

90% препарата выводится в неизменном виде, остальная часть - в виде продуктов метаболизма:

2, 4 - дихлорфенола и фенола (в виде конъюгатов).

Для определения применяют ГЖХ, ГХ-МС (после дериватизации), УФ-спектрофотометрию, ТСХ и ВЭЖХ.

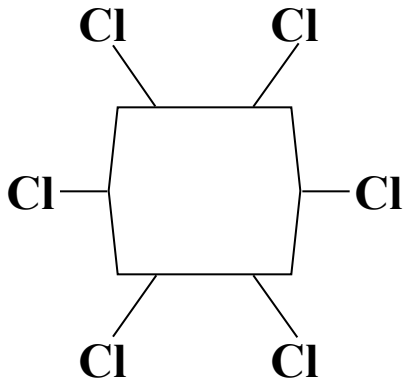
Гексахлорбензол, ГХБ [1,2,3,4,5,6-гексахлорбензол]



Кристаллический порошок белого цвета с характерным сладковатым запахом, практически не растворим в воде. На огне плавится и сгорает зеленоватым пламенем.

Контактный инсектицид.

Гексахлоран, ГХЦГ (линдан) [1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексан]



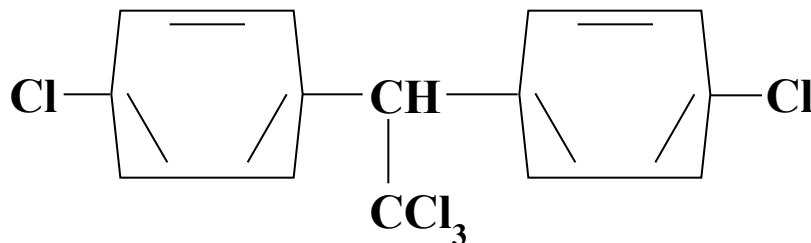
Белое кристаллическое вещество с характерным запахом. Практически не растворим в воде, растворим в хлороформе.

Контактный инсектицид. Применяется в виде дустов (20%). Используется для борьбы с саранчой, клещами.

3.Производные дифенилэтана

1,1-

ДДТ [1,1-ди(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан]



(1874 г)

Чешуйчатая комковая масса светло-серого цвета с резким характерным запахом, растворим в липидах, хлороформе, эфире.

Инсектицид (фумигант). Применялся в виде дуста (50%) и эмульсии (50%).

Широко применялся против переносчиков малярии и сыпного тифа.



Пауль Герман Мюллер (1899 – 1965)

Открыл инсектицидную активность:

1939 г. – ДДТ

1945 г. – метоксихлора, хлордена

**1948 г. – алдрина, диэлдрина,
гептахлора, токсафена**

1952 г. – эндрина

***1948 г. - Нобелевская
премия по физиологии и
медицине за открытие
инсектицидных свойств
ДДТ***



После внушительного успеха решено было прибегнуть к ДДТ в борьбе с *Anopheles* – комаром-распространителем малярии. До использования ДДТ малярия уносила от 2 до 3 млн. жизней ежегодно, число же страдающих этой тяжелой болезнью было еще больше. В результате 10-летнего применения ДДТ в ряде стран малярия перестала быть столь страшным бичом.

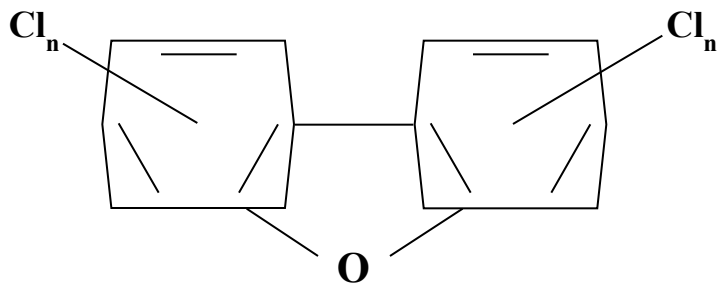
В Индии число заболеваний сократилось с 75 млн. в 1952г. до 100 тыс. в 1964г., в СССР с 35 млн. в 1956г. до 13 тыс. в 1966г.

Всемирная организация здоровья и Организация объединенных наций относят на счет этого чудодейственного препарата спасение около 50 млн. жизней, отнятых у одной только малярии.

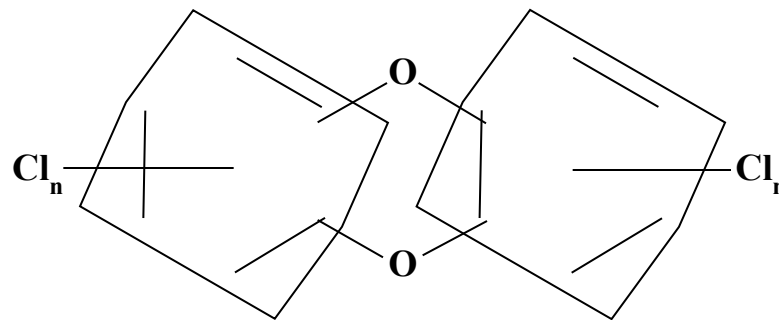
Однако впоследствии выяснилось, что именно широкий спектр действия и крайняя устойчивость привели к тому, что сейчас во всем мире отказались от использования ДДТ. Из-за широкого спектра действия вместе с вредными насекомыми уничтожались и полезные. Устойчивость приводила к тому, что ДДТ накапливался в пищевых цепях и оказывал губительное действие на их конечные звенья. Дальнейшие исследования показали, что ДДТ оказывает влияние практически на все живые организмы.

4. Полихлордибензофураны (ПХДФ) и полихлордибензо-*n*-диоксины (ПХДД)

Полихлордибензофураны (ПХДФ)
(ПХДД)



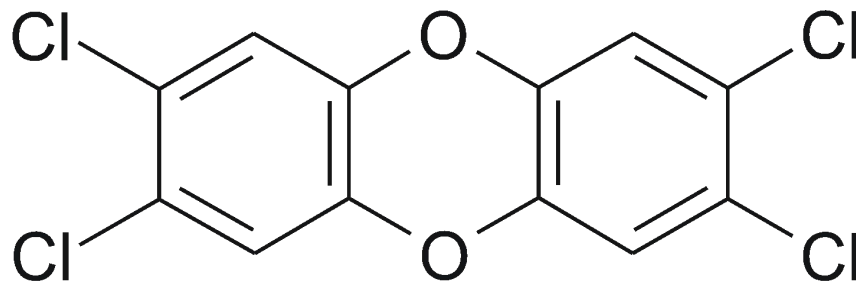
Полихлордибензо-*n*-диоксины



ПХДД и ПХДФ принято называть **«диоксины»**. Это обобщение основано не только на том факте, что они никогда не образуются, и не существуют порознь - «диоксины» всегда смесь ПХДД и ПХДФ («диоксинов и фуранов») - но самое главное, что они действуют на человека и животных по одинаковому механизму. Среди других СОЗ их выделяет необычайно высокая токсичность.

Диоксин

2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин

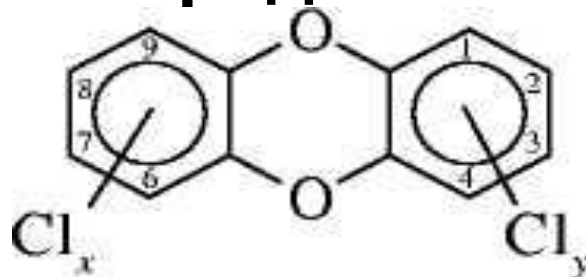


Диоксин

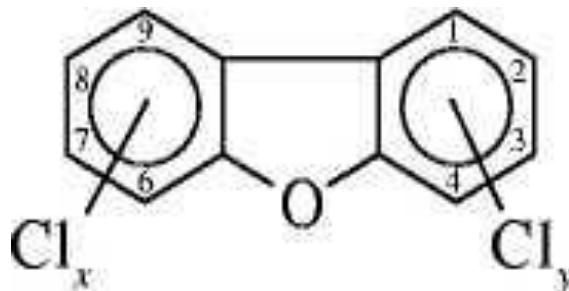
Очень устойчив, без изменений сохраняется 7-9 лет. Относится к особо токсичным веществам: ЛД₅₀ (обезьяны) - 70 мкг/кг.

Наибольшая концентрация обнаружена в жировой ткани -1,86 мг/кг.

Дибензо- *p*-диоксины относятся к гетероциклическим полихлорированным соединениям, в структуре которых присутствуют два ароматических кольца, связанные между собой двумя кислородными мостиками



Аналогичные им дибензофураны содержат один атом кислорода



Диоксин и его аналоги представляют собой бесцветные кристаллические вещества, температура плавления которых зависит от числа атомов хлора в их структуре.

Они хорошо растворимы в органических растворителях и практически нерастворимы в воде, причем с увеличением числа атомов хлора растворимость падает.

Все соединения характеризуются высокой химической устойчивостью, сохраняющейся даже при высокой температуре.

Во время войны во Вьетнаме (1962—1971 годы) американские войска, пытаясь подавить партизанское движение, широко использовали дефолиант (вызывающий ускоренное опадание листьев деревьев), называемый "agent orange" — "оранжевый реактив".

Всего над джунглями было распылено 57 тыс. т этого препарата, в котором в виде примеси содержалось около 170 кг диоксина.

Остатки тропических лесов, пораженных гербицидными препаратами в 1964-1970 гг. Вьетнам, 1982 г.



- **Случайные и/или профессиональные интоксикации сопровождаются острым раздражением кожи, глаз и дыхательных путей; возникают головная боль, головокружение, тошнота, угревые высыпания на коже, сильные мышечные боли в грудной клетке, плечах и конечностях, усталость, нервозность, одышка, снижение либидо. Для определения диоксина используют метод ГХ-МС.**

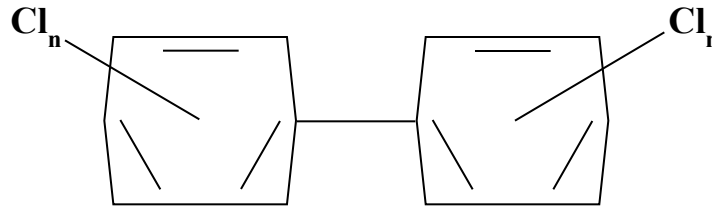
Особую опасность представляет хроническое отравление диоксинами, так как из-за общего загрязнения планеты мы непрерывно, хотя и в очень малых дозах, получаем диоксины с пищей, с воздухом и с водой.

Диоксины всегда образуются при применении хлора и при любых высокотемпературных процессах: в металлургии, при сжигании пластмасс, особенно много при работе мусоросжигающих заводов (МСЗ) и т. п.

Даже при горении сигареты выбрасывается небольшое количество диоксинов.

Опасность состоит в том, что диоксины крайне медленно распадаются в природных условиях, и, потому диоксины медленно, но постоянно, поступают в наш организм.

5. Полихлорбифенилы [ПХБ] («арохлоры»)



Полихлорбифенилы (ПХБ) в биологическом отношении являются одним из самых сильных ядов среди хлорорганических инсектицидов, еще более эффективным, чем ДДТ и, что самое главное, они практически не разрушаются.

ПХБ представляют собой смесь соединений с различным содержанием хлора (от 40 до 60%), образующуюся при хлорировании бифенила. Всего возможно существование более 200 индивидуальных соединений этого типа, однако в продающихся препаратах присутствуют не более половины. ПХБ стал широко использоваться в промышленных целях в 1929 году фирмой Монсанто в США. С тех пор и до прекращения его промышленного выпуска в 1986 году в мире было произведено около 2 миллионов тонн ПХБ.

ПХБ используют в качестве диэлектрических жидкостей в трансформаторах и больших конденсаторах, в качестве пластификаторов и растворителей для пестицидов.

Полихлорбифенилы являются крайне токсичными для человека веществами, воздействуя практически на все органы. Особую опасность представляет их способность (как и диоксинов) к синергизму, то есть к усилению токсических свойств другого токсиканта. Так, было показано, что ПХБ синергетически влияет на токсические свойства такого опасного яда как метилртуть. За день человек потребляет с пищей 0,5-5 мг ПХБ на килограмм своего веса.

Отравление ПХБ

- Одним из характерных проявлений отравлением ПХБ является **Хлоракне (Chloracne)**" – это симптом развивающийся в результате воздействия некоторых циклических галогенированных органических соединений и сопровождающийся угреподобными поражениями кожи.

Локализация процессов:

- верхние веки
- скулы и щеки
- ушные раковины и заушная область
- реже туловище

Проявления в клинической картине:

Вначале преобладает синдром общей интоксикации:

- истощение и анорексия
- общее угнетение
- адинамия
- лимфопения и лейкоцитоз

Позднее симптомы органоспецифической патологии:

- гиперплазия эпидермальных производных кожи (*проявление Хлоракне*).
- поражение печени и тканей иммунокомпетентных систем и др.

Наглядный пример того, как внешне выглядит проявление Хлоракне – это президент Украины Виктор Ющенко.

До отравления



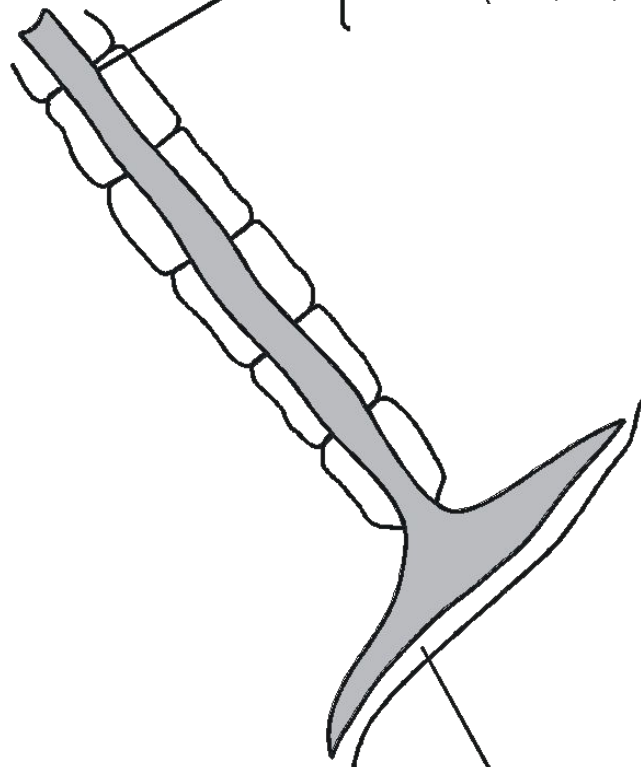
После отравления



Действие ХОП на организм

Хлорорганические
пиретроиды

Ферменты
Аксонные мембраны
Ионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-)



Фосфорорганические
соединения и
эфиры карбаматов

Ферменты
Нейромедиаторы

Множественность клеточных мишеней для ХОП в различных биологических средах определяет *широкий спектр токсических эффектов*:

- 1) Эмбриотоксические и тератогенные – повышение числа спонтанных аборт, рождение потомства с аномалиями развития**
- 2) Иммунотоксические – аналогично действию ВИЧ**
- 3) Гистопатологические – хлоракне (изменение клеток сальных желез кожи) и язвенная болезнь**
- 4) Метаболические – повышение активности ферментов**
- 5) Эндокринные – влияние на метаболизм тироксина, эстрагенов и андрогенов (подавление синтеза *тестостерона*)**
- 6) Нейрогенные – повышенная неврозность, депрессии, снижение умственного развития (особенно для диоксинов)**
- 7) Канцерогенные – образование злокачественных опухолей**

Пути поступления, распределения и выведения ХОП

В организм человека ХОП могут проникать через:

- кожу, легкие (на производстве) и желудочно-кишечный тракт (основной способ поступления с загрязненной пищей).

Из крови вещества быстро накапливаются в печени и мышцах, откуда затем, перераспределяются в жировую ткань.

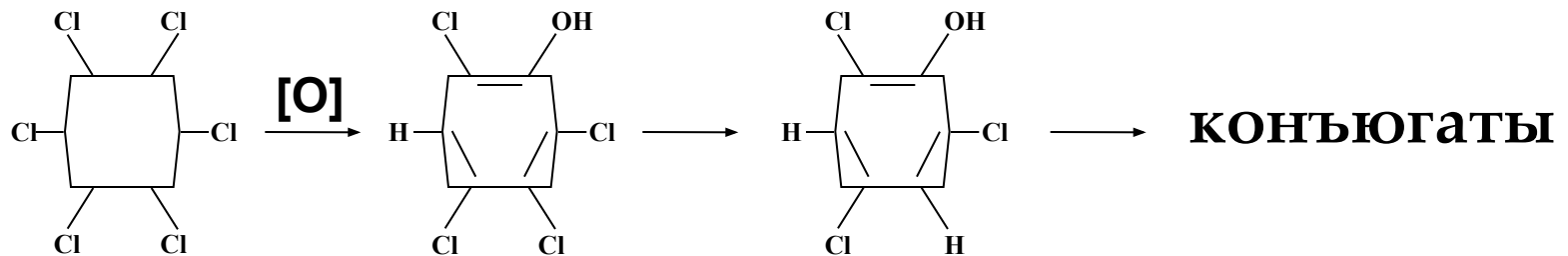
- Коэффициент распределения веществ в тканях **мозг:печень:жир** -составляет в среднем **1: 3,5 : 81**.

Выводятся:

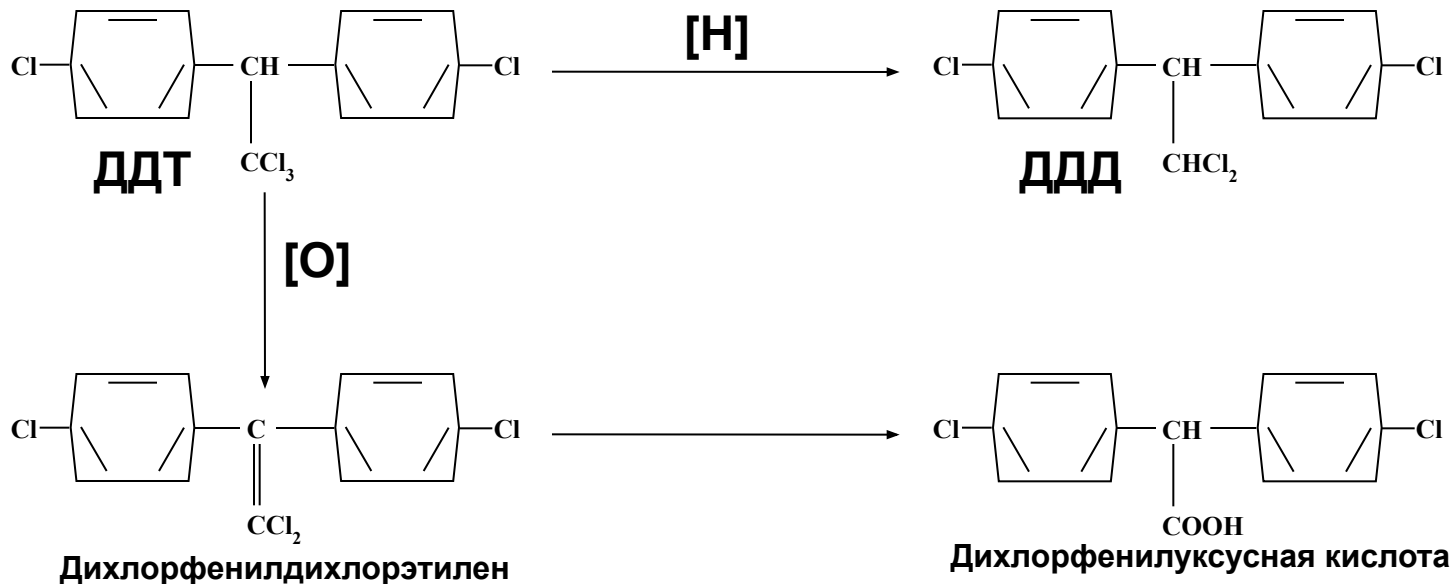
- Преимущественно через желчевыводящую систему. С желчью поступают в содержимое кишечника и выводятся через почки с мочой.
- Наиболее быстрый вывод происходит во время лактации, при этом ребенок получает около 4% от общего количества, поглощаемого человеком за всю жизнь.
- В зависимости от строения изомеров период полувыведения из организма человека колеблется от 6 - 7₀ до 33 - 34 месяцев.

Метаболизм ХОП

Биотрансформация и разрушение хлорорганических пестицидов проходят очень медленно. Эти вещества обладают высокой липофильностью и накапливаются в тканях. Основные реакции I стадии биотрансформации – реакции окисления, II стадии – конъюгация с глюкуроновой кислотой.



гексахлоран (линдан) 1,2,3,5-тетрахлорфенол 1,3,5-трихлорфенол



Пробоподготовка при определении ПХБ

В качестве биопроб для проведения анализа при отравлении ПХБ используют *плазму крови и жировую ткань различных органов.*

В моче содержание определяемых токсических веществ и их метаболитов находится ниже предела обнаружения.

Для изолирования ксенобиотиков и удаления липидов используется экстракция органическими растворителями.

Методы идентификации и количественного определения ХОП

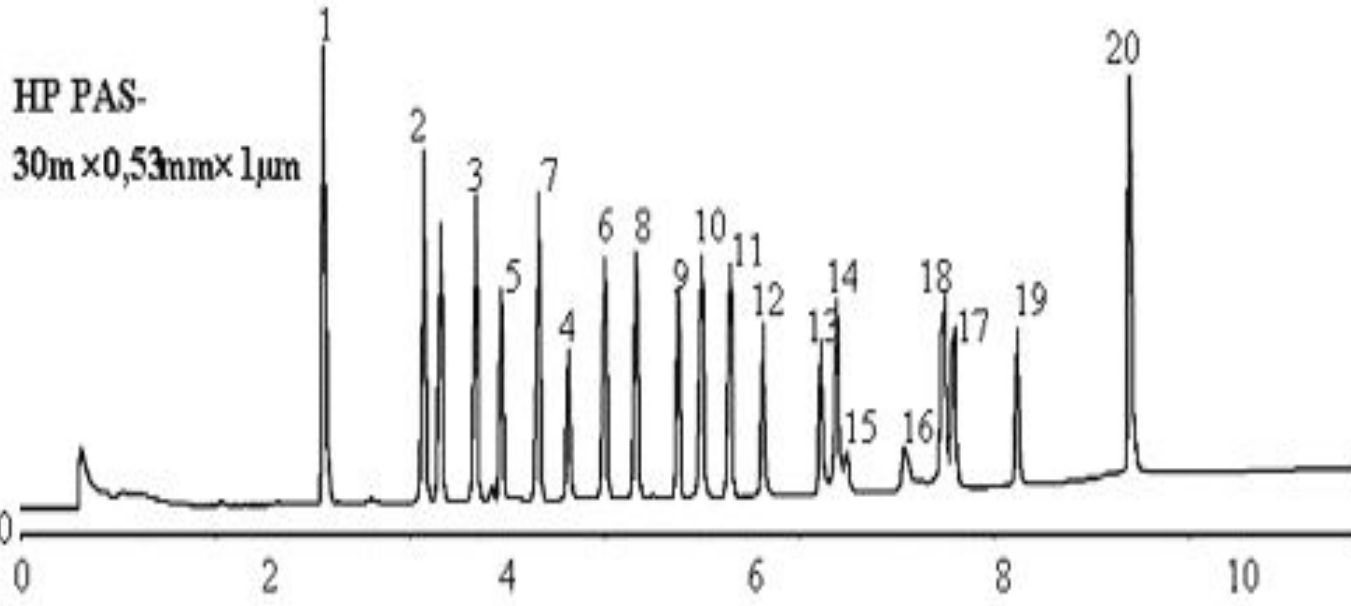
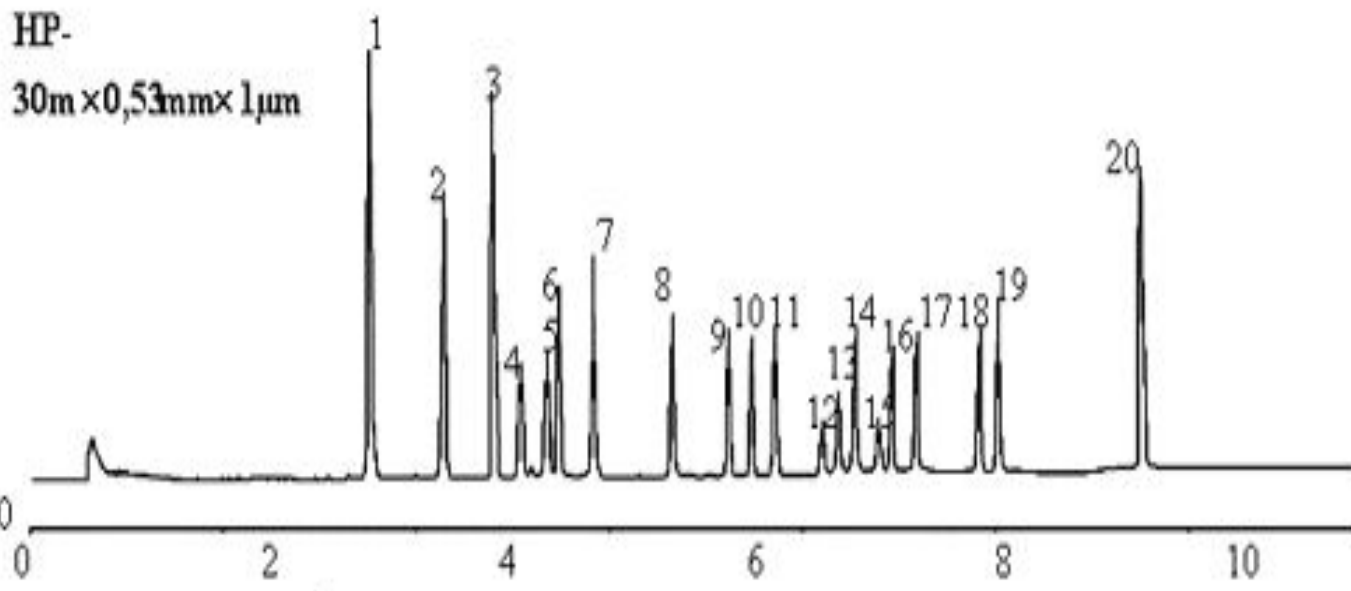
Для проведения качественного и количественного анализа хлорорганических пестицидов применяются хроматографические методы:

- хроматография в тонком слое (ТСХ)**
- газо-жидкостная хроматография (ГЖХ)**
- газовая хроматография с масс-селективным детектором (ГХ-МС)**
- высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).**

Схема проведения газо-жидкостной хроматографии при анализе хлорорганических пестицидов



Хроматографирование



№	пестициды
1	Тетрахлор- <i>m</i> -ксилол
2	α -ГХЦГ
3	Линдан
4	β -ГХЦГ
5	Гептахлор
6	δ -ГХЦГ
7	Алдрин
8	Гептахлорэпоксид
9	Эндосульфан I (α -эндосульфан)
10	ДДЕ
11	Диэлдрин
12	Эндрин
13	ДДД
14	Эндосульфан II (β -эндосульфан)
15	ДДТ
16	Эндрина альдегид
17	Эндосульфана сульфат
18	Метоксихлор
19	Эндрина кетон
20	Декахлорбифенил

Хроматограммы стандартной смеси пестицидов, полученные с использованием колонок HP-35 и HP PAS-1701

Методы детоксикации

При пероральном воздействии необходимо:

-промыть желудок взвесью активированного угля в воде

-назначить солевое слабительное с добавлением сорбентов.

При хроническом воздействии:

Для экскреции: углеродная энтеросорбция, холестирамин, а также масляные сорбенты типа "Олестра".

**Для коррекции оксидативного стресса
витамины (А, Е).**

Мембраностабилизаторы и цитопротекторы (кортикостероиды, предуктал, тиотриазалин и др.);

При поражении кожи антибиотики широкого спектра действия (эритромицин, миноциклин, рифампицин и др.).

При флегмонозных и инфильтративных формах - НПВС (индометацин, мисулид, нимесил и др.)

**При тяжелых формах:
применение гемосорбции, плазмофереза.**

Методы анализа биоматериалов при определении пестицидов

Метод	Предел обнаружения
биологические методы (биологические модели, например, мухи дрозофилы)	-
биохимические	Для ФОС предел обнаружения 10^{-4} г
иммуноферментные	10^{-6} - 10^{-7} г
химические, в том числе микрокристаллоскопические	10^{-6} г
фотометрические в ультрафиолетовой и видимой области	10^{-4} - 10^{-7} г
Хроматографические методы ТСХ	10^{-6} г
ВЭЖХ , УФ-детектор (для нелетучих пестицидов)	10^{-4} г
ГЖХ с детекторами	
<ul style="list-style-type: none"> •плазменно-ионизационным •электронно-захватным •термоионным •масс-спектрометрическим (с ионизационным электронным ударом) 	10^{-9} - 10^{-12} г ^{43}Ni 10^{-14} г 10^{-11} г 10^{-6} - 10^{-9} г