

Днепропетровская государственная медицинская академия
Кафедра общей и клинической фармации



Токсикологическая
химия



ПЕСТИЦИДЫ

Преподаватель к.б.н.
Слесарчук Владлена Юрьевна



Пестициды

(pestis – зараза, чума; cido – убиваю)

- Используют для борьбы с различными микроорганизмами, грибами, насекомыми, грызунами, сорняками.
- Св-ва: токсичны, кумуляция в окружающей среде – обладая высокой стойкостью, нарушают экологическое равновесие (например, ДДТ: инсектицидный эффект до 8 лет, сохраняется в почве не разрушаясь свыше 10 лет)

КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОХИМИКАТОВ

Известно несколько классификаций ядохимикатов. Они подразделяются на группы и подгруппы в зависимости от химического состава, назначения, путей проникновения в организм и т. д.

- **Химическая классификация**: ядохимикаты подразделяют на группы по их химическому составу:
 - ХОС (ДДТ, гептахлор)
 - ФОС (хлорофос, карбофос)
 - производные мочевины
 - органические соединения ртути и др.



КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОХИМИКАТОВ



КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОХИМИКАТОВ



КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОХИМИКАТОВ

По токсичности:

- Ядовитые ($LD_{50} < 50$ мг/кг)
- Высокотоксичные ($LD_{50} = 50-200$ мг/кг)
- Среднетоксичные ($LD_{50} = 200 -1000$ мг/кг)
- Малотоксичные ($LD_{50} > 1000$ мг/кг)

Классификация ядохимикатов в зависимости от их 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.
- Гербициды — для борьбы с сорными растениями.
- Инсектициды — для уничтожения вредных насекомых.
- Моллюскоциды (лимациды) — для борьбы с моллюсками.
- Нематоциды — для борьбы с круглыми червями (нематодами).
- Фунгициды — для борьбы с болезнями растений.
- Родентициды (зооциды) — для борьбы с грызунами.



Клещи





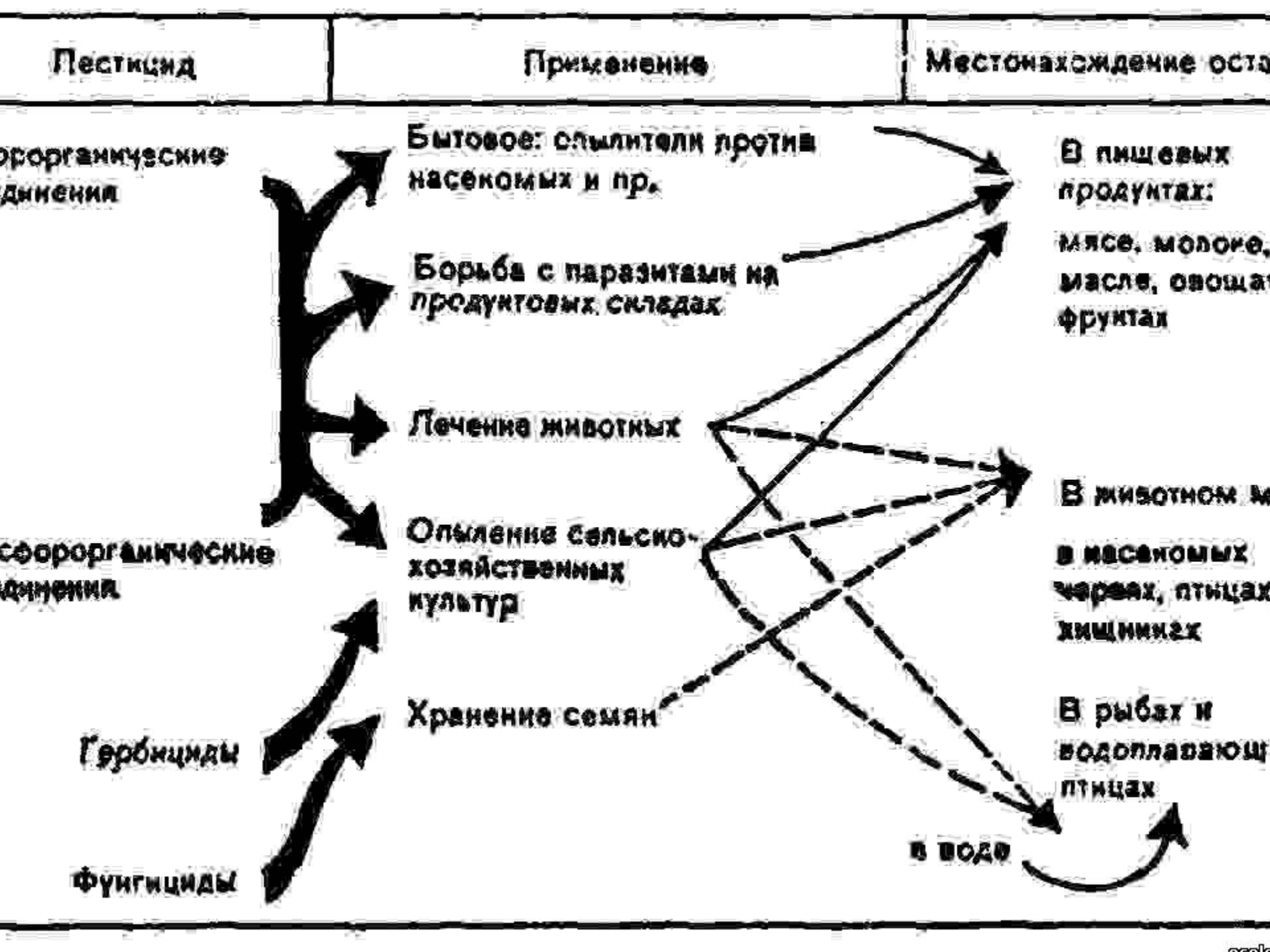
Применение
«orange agent»
во Вьетнаме в
60-х гг.



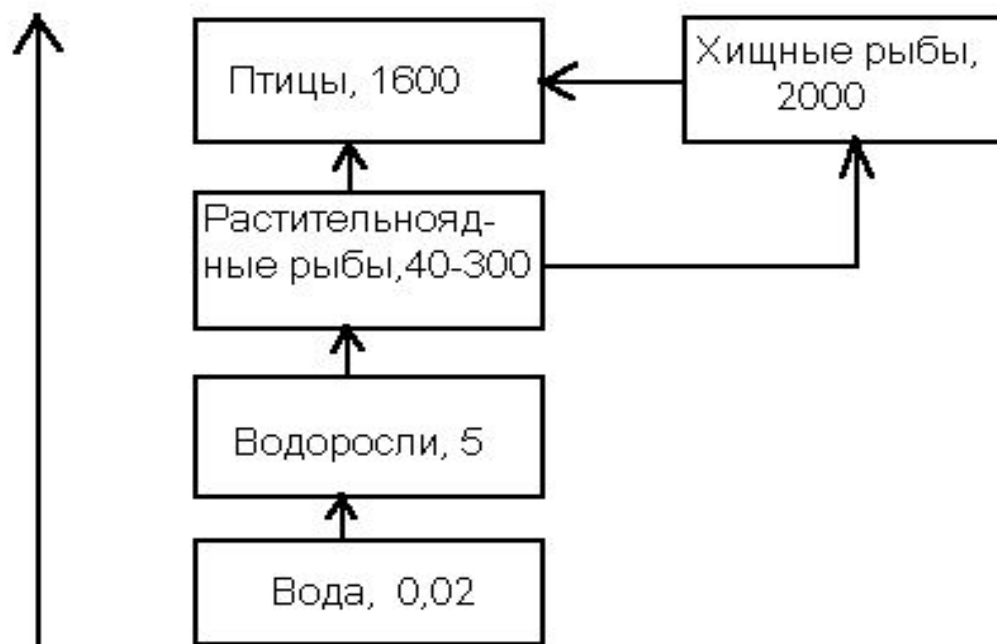
**Остатки
тропич.
лесов,
пораженных
гербицид-
ными
препара-
тами в
1964
1970 гг.
Вьетнам
1982 г.**



- Последствия применения гербицидов в войне во Вьетнаме.



Биоконцентрирование родственных ДДТ пестицидов.



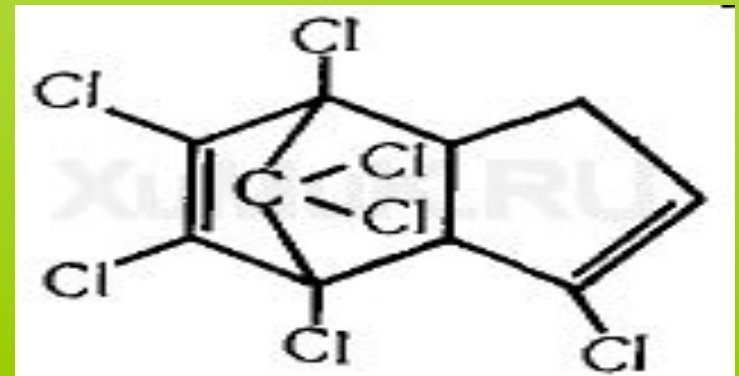
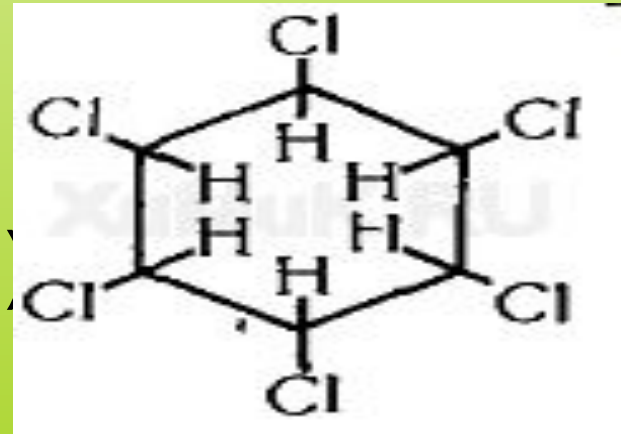
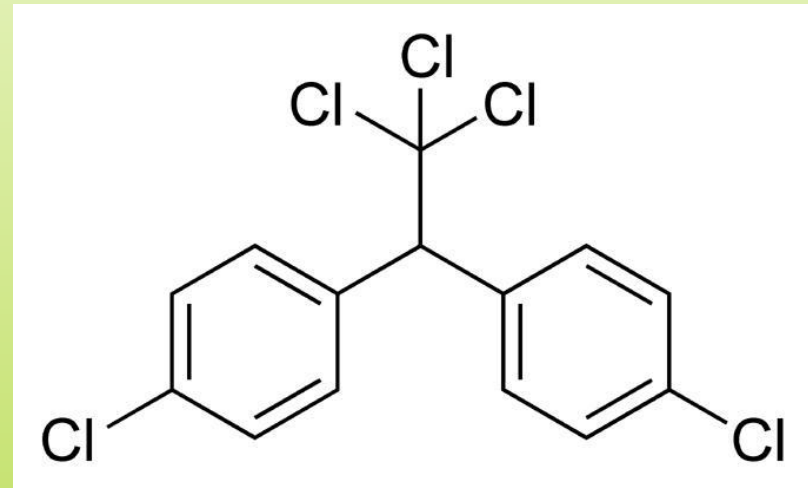
**Биоконцентрирование родственных ДДТ пестицидов.
Цифры - реальное количество пестицидов, обнаруженные в различных частях экосистемы.**

Токсическое действие и смертельные дозы

| Группа | Токсическое действие | Смертельная доза |
|--|--|------------------|
| ФОС | Нейротоксическое. Угнетение холинэстеразы: мускарино-, никотино-, курареподобный эффект | 2-10 г |
| ХОС | Повреждение мембран клеток вследствие ПОЛ | 5-60 г |
| Произв-ные карбамин-вой кислоты | Угнетение холинэстеразы. При длительном действии – нарушение белкообразующей и детоксикационной функции печени | 50 мг/кг |
| Органич. соединения ртути | Глубокие нарушения процессов обмена. Поражение ЦНС, ЖКТ, ССС, почек | 0,2-0,4 г |

ХОС

- Группа ДДТ
(дихлордифенил-трихлорэтан)
(в просторечье: «Дуст»
«Для Домашней Твари»),
- Группа гексахлорана
(гексахлорциклогексан),
- Группа полихлорцикло-
диенов (гептахлор)



Не много из истории...

- Впервые ДДТ синтезирован в 1873 году австрийским химиком Отмаром Цейдлером, долгое время не находил себе применения, пока швейцарский химик Пауль Мюллер, долгое время не находил себе применения, пока швейцарский химик Пауль Мюллер в 1939 году, долгое время не находил себе применения, пока швейцарский химик Пауль Мюллер в 1939 году не открыл его инсектицидные свойства, за что получил Нобелевскую премию, долгое время не находил себе применения, пока швейцарский химик Пауль Мюллер в 1939 году не открыл его инсектицидные свойства, за что получил Нобелевскую премию по медицине в 1948 году,

Не много из истории... польза или вред???

В январе 1944 года с помощью ДДТ была предотвращена эпидемия эпидемия тифа эпидемия первая зимняя эпидемия тифа, переносимого вшами, которую удалось остановить.

Значительные успехи ДДТ в борьбе с тифом были затем достигнуты в Египте, Мексике.

В Индии В Индии благодаря ДДТ в 1965 году ни один человек не умер

от малярии от малярии, тогда как в 1948 погибло 3 млн.

Согласно

ВОЗ, антималярийные кампании с применением ДДТ спасли 5



Как выглядит малярия?



В Греции В Греции в 1938 году В Греции в 1938 году был миллион больных малярией, а в 1959 году В Греции в 1938 году был миллион больных малярией, а в 1959 году всего лишь 1200 человек. В итальянской провинции Лация В Греции в 1938 году был миллион больных малярией, а в 1959 году всего лишь 1200 человек. В итальянской провинции Лация в 1945 году В Греции в 1938 году был миллион больных малярией, а в 1959 году всего лишь 1200 человек. В итальянской провинции Лация в 1945 году смертность от малярии за месяц составляла 65-70 человек, а после того, как стали применять ДДТ, она снизилась до 1-2 человек в 1946 году. За пять лет действия кампании по искоренению малярии в Италии, к 1949 году в стране практически исчезли комары-носители малярии.

Использование ДДТ в рамках программы борьбы с малярией в значительной степени избавило Индию от висцерального



Официальная позиция ВОЗ по использованию ДДТ для борьбы с переносчиками малярии (The use of DDT in malaria vector control): рекомендуется применять ДДТ в целях профилактики малярии.

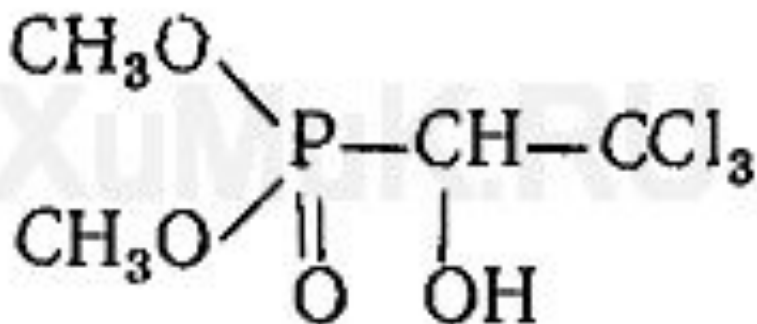
Свойства ХОС

- Тв. в-ва, слабо или вообще нерастворимы в воде, хорошо – в орг. растворителях. Очень стойкие, не разрушаются при кипячении, липидорастворимы.
- Распределение: накапливаются в тканях, создавая депо в жировой ткани, из депо могут поступать в течение длительного времени
- При отравлении ХОС имеют значение гипоксия, снижение активности ЩФ, неравномерное распределение РНК в клетках, уменьшение количества гликогена в печени, что отражается на обмене веществ.
- Механизм токсического действия: угнетение ферментных систем, повреждение мембран вследствие переокисления липидов

Свойства ХОС

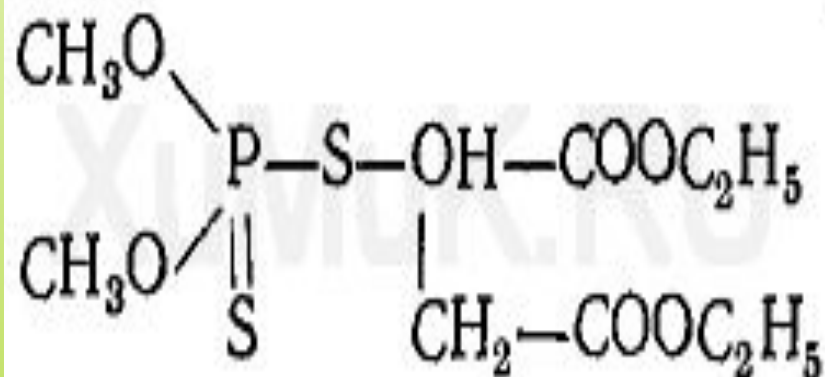
- Метаболизм. Н-р, гептахлор высокотоксичен. При попадании в организм в крови он окисляется до эпоксигептахлора, который более токсичен, чем сам гептахлор. Гептахлор и эпоксигептахлор накапливаются в тканях организма. В почве эти вещества сохраняются в течение нескольких лет.
- ДДТ метаболизирует, теряя хлор и окисляясь, превращается в ДДУ(дихлордифенилуксусную кислоту).
- Выделение: с мочой, калом и грудным молоком

Общая характеристика ФОС



Хлорофос

О,О-диметил-(2,2,2-трихлор-1-оксиэтил)-фосфонат



карбофос

О,О-Диметил-S-
(1,2дикарбэтоксиэтил)дитиофосфат

- Жидкие в-ва, хорошо растворимые в орг. растворителях, летучие, имеют чесночный запах, легко гидролизуются (в щелочной среде)

ФОС- производные фосфорных кислот

- Преимущества: обладает высокой инсектицидной и акарицидной активностью. Большинство этих соединений относительно быстро разлагается в организмах людей и животных, поэтому они не накапливаются в больших количествах в органах и тканях теплокровных и почти не вызывают хронических отравлений. Большинство ФОС ядохимикатов в растениях, почве и в других объектах внешней среды разлагается в течение нескольких недель.
- Недостатки: относительно высокая токсичность. Некоторые органические соединения фосфора могут проникать в организм через неповрежденную кожу, не вызывая на ней каких-либо видимых изменений. Поступившие таким образом в организм ФОС вызывают острые отравления. Поэтому при работе с этими веществами необходимо строго соблюдать соответствующие меры предосторожности.

ФОС

- Высокая токсичность фосфорсодержащих органических соединений объясняется угнетающим действием этих веществ на ферментные системы людей и животных. Особенно сильно они угнетают **ацетилхолинэстеразу**, которая играет важную роль в регуляции физиологических процессов организма. ФОС фосфорилируют активные центры ацетилхолинэстеразы, в результате чего она теряет способность регулировать процессы разложения ацетилхолина, что приводит к нарушению ряда функций организма

ФОС

- Распределение: не создают депо, быстро разрушаются и выводятся. Больше всего в печени и почках.
- Метаболизм:
 - гидролиз (более не токсичные продукты),
 - окисление (более токсичные)

Выделяются с мочой, грудным молоком.

Химико-токсикологический анализ на пестициды

- Начинают с ФОС (обязательно), на ХОС – по предписанию

ФОС

Желудок, печень, почка,
толстый кишечник,
кровь, моча
(анализ проводят сразу,
изолированные пестициды –
хранение в холоде
менее 5 суток)

ХОС

Желудок, печень, почка,
Мозг, жировая ткань
(анализ проводят сразу (до 3
сут),
изолированные пестициды
хранение в холоде
менее 10 суток)

Разрешена консервация этанолом

Изолирование – экстракция органич. растворителями,
Дистилляцией с водяным паром

Биохимическая проба

Холинэстеразная проба является общей для обнаружения большинства фосфорсодержащих органических ядохимикатов,



- Если к смеси растворов ацетилхолина и бромтимолового синего прибавить ацетилхолинэстеразу и ФОС, являющееся ингибитором ацетилхолинэстеразы, то ацетилхолин не разлагается ацетилхолинэстеразой и окраска индикатора не изменяется.

Холинэстеразная проба Степень отравления ФОС

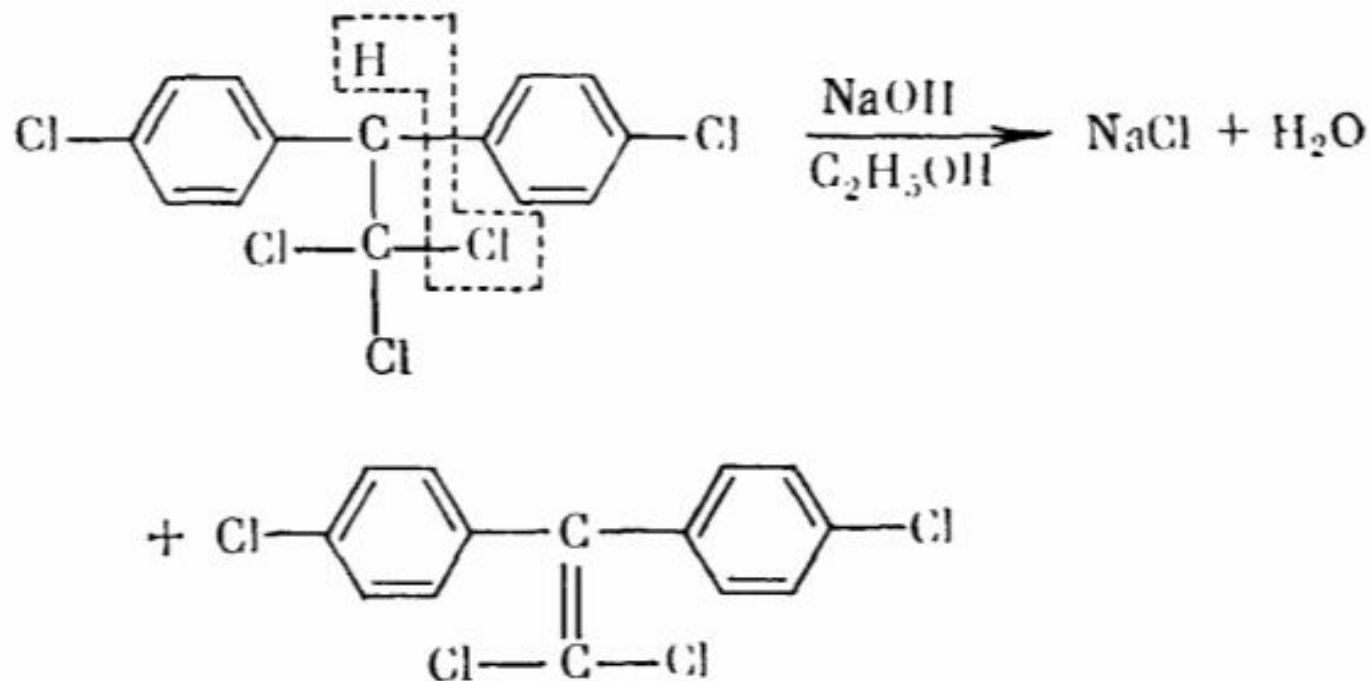
| | |
|-------------|-----------------------------|
| Легкая | При угнетении ХЭ на 50 % |
| Средняя | При угнетении ХЭ на 60-70 % |
| Тяжелая | При угнетении ХЭ на 80-90 % |
| Смертельная | При угнетении ХЭ на 95-99 % |

Биохимическая проба

- Проба является общей на все ФОС и высокочувствительной, но неспецифической. Угнетение ацетилхолинэстеразы наблюдается при ряде заболеваний – раке, циррозе печени, анемиях и т.д.
- Есть биохимические методы – проводят по обнаружению оставшегося, неразрушенного ацетилхолина (метод Хестрина) – в крови.
- ***С биохимической пробы начинают исследование на ФОС, если результат отрицательный, то исследования прекращают.***

Обнаружение пестицидов химическими методами

- ХОС определяют по хлору (переводят ковалентносвязанный хлор в ионное состояние, после чего выполняют реакцию на хлорид-ионы и нитратом серебра)



Обнаружение пестицидов ХОС химическими методами

- Реакция дехлорирования ГХЦГ и последующего нитрования образовавшегося бензола. При нагревании ГХЦГ со спиртовым раствором щелочи происходит отщепление хлора (дехлорирование) от молекулы этого препарата и образуется бензол. При действии нитрата натрия и концентрированной серной кислоты происходит нитрование образовавшегося бензола (образуется м - динитробензол). От прибавления гидроксида калия появляется фиолетовая окраска.
- Обе реакции не специфичны на ХОС и не достаточно чувствительны

Обнаружение пестицидов ФОС химическими методами



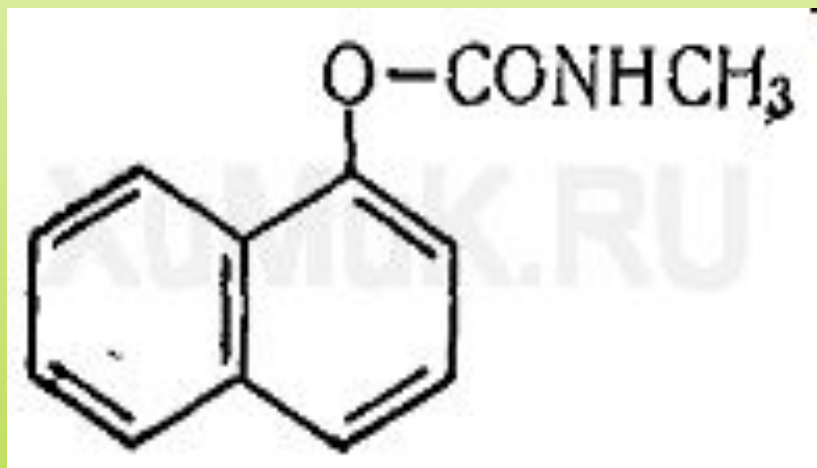
Обнаружение пестицидов ФОС химическими методами

- **Гидроперекисная проба**

Реакция является групповой для ФОС. В основу ее положена способность ФОС под влиянием перекиси водорода давать перекисные соединения (надкислоты), окисляющие ароматические амины (дифениламин, о-толидин, бензидин, о-дианизидин) с образованием желтого или оранжево-красного окрашивания (азокраситель).

Производные карбаминовой кислоты

КАРБАРИЛ



- Применяется как высокоэффективный инсектицид контактно-кишечного действия для борьбы с вредителями с/х культур и деревьев. При длительном воздействии карбарила на организм нарушаются функции печени. Карбарил быстро всасывается из желудка. Через 5 мин после поступления карбарила в желудок он появляется в крови, а через 30 мин отмечается максимальное накопление его в органах. Через 2—3 сут после попадания в организм карбарил не обнаруживается в биоматериале. Метаболитом карбарила является 1-нафтол и ряд других соединений.

Выделение карбарила из биоматериала и определение

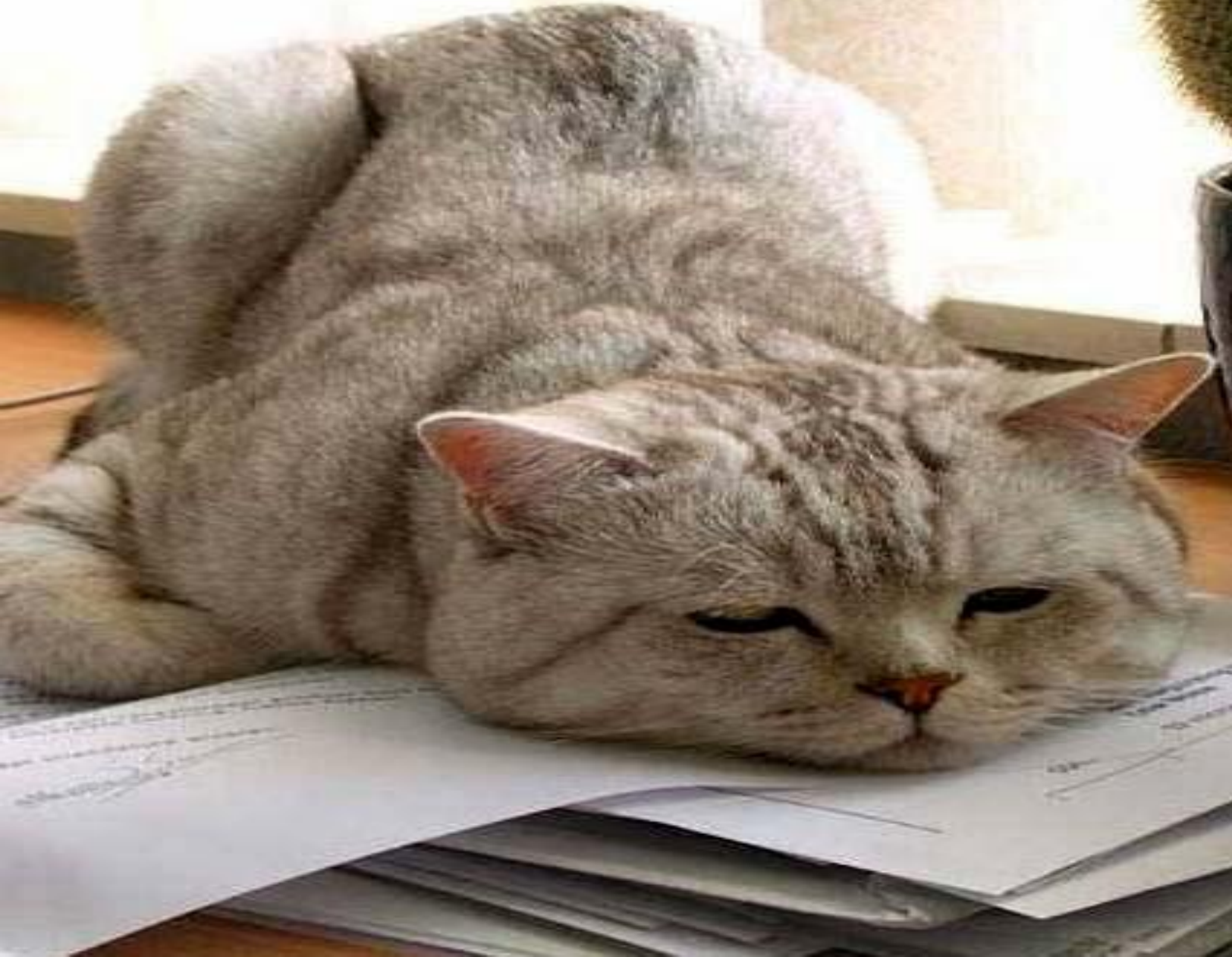
- Настаивание биообъектов с бензеном
- Бензен отгоняют до сухого остатка
- Сухой остаток растворяют в этиловом спирте
- Реакция с пикриновой к-той (темно-желтые кристаллы, собранные в пучки)
- Реакция со смесью CuCl_2 и NaBr (сине-фиолетовое окрашивание)
- ТСХ
- ГЖХ

Антидоты при отравлении пестицидами

| Название | Антидоты | |
|--|--|---|
| | Название | Механизм действия |
| <p>ФОС</p> <p>Производные караминовой к-ты</p> | <p>Активированный уголь</p> <p>2-% р-р питьевой соды</p> <p>1-% р-р атропина</p> <p>Р-р оксимов</p> | <p>Адсорбция</p> <p>Гидролиз</p> <p>Антагонист ацетилхолина</p> <p>Реактиватор холинэстеразы</p> |
| <p>ХОС</p> | <p>Активированный уголь</p> <p>Витаминная терапия</p> <p>Солевые слабительные</p> | <p>Адсорбция</p> <p>Антиоксидатны</p> <p>Ускорение выведения</p> |

Блин, а еще и
завтра работать...

grach.msk.ru



**С
П
А
С
И
Б
О
!**

