

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





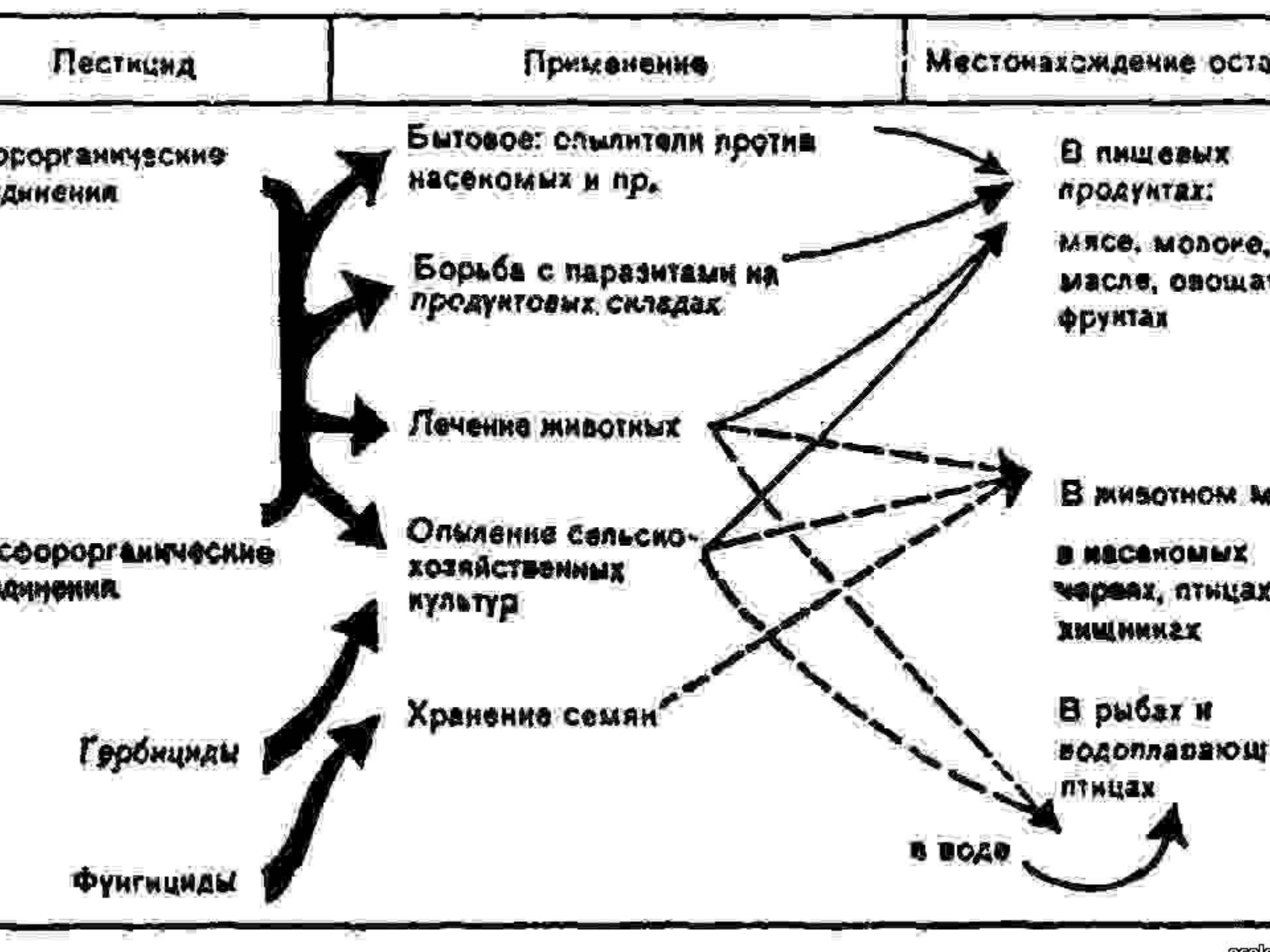
Применение  
«orange agent»  
во Вьетнаме в  
60-х гг.



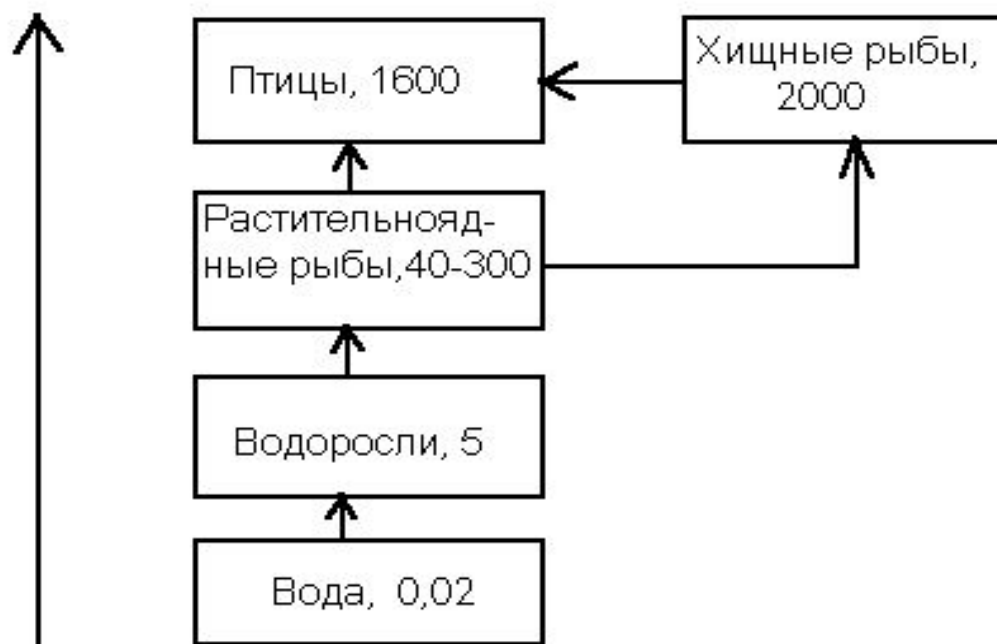
**Остатки  
тропич.  
лесов,  
пораженных  
гербицид-  
ными  
препара-  
тами в  
1964  
1970 гг.  
Вьетнам  
1982 г.**



- Последствия применения гербицидов в войне во Вьетнаме.



Биоконцентрирование родственных ДДТ пестицидов.



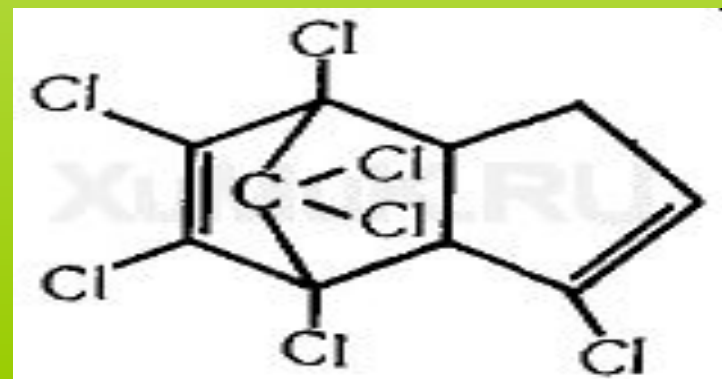
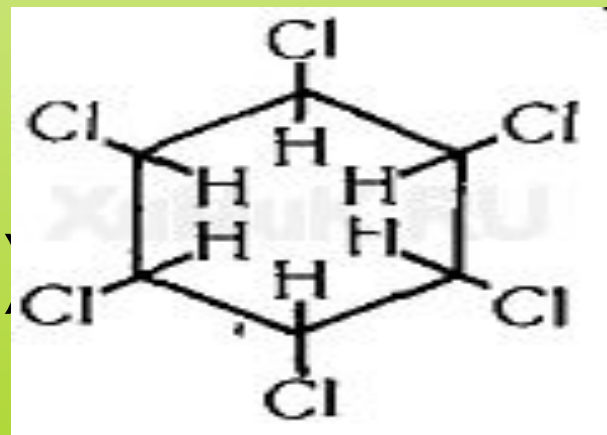
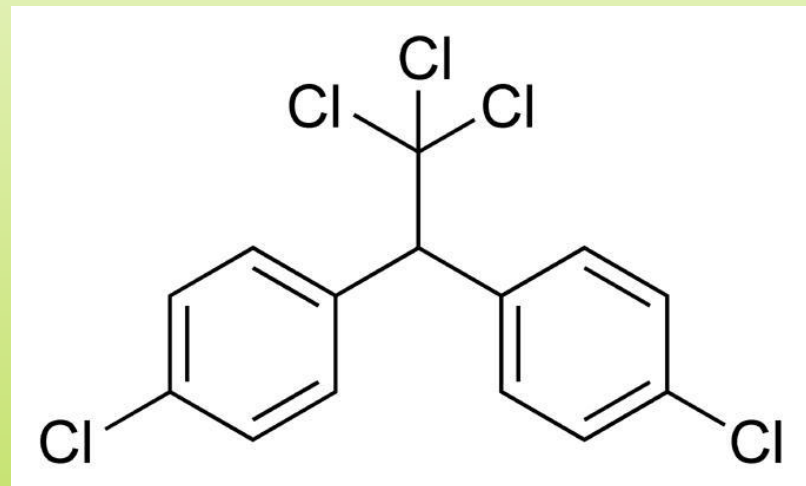
**Биоконцентрирование родственных ДДТ пестицидов.**  
**Цифры - реальное количество пестицидов, обнаруженные в различных частях экосистемы.**

# Токсическое действие и смертельные дозы

| Группа                                 | Токсическое действие                                                                                           | Смертельная доза |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>ФОС</b>                             | Нейротоксическое. Угнетение холинэстеразы: мускарино-, никотино-, курареподобный эффект                        | 2-10 г           |
| <b>ХОС</b>                             | Повреждение мембран клеток вследствие ПОЛ                                                                      | 5-60 г           |
| <b>Произв-ные карбаминовой кислоты</b> | Угнетение холинэстеразы. При длительном действии – нарушение белкообразующей и детоксикационной функции печени | 50 мг/кг         |
| <b>Органич. соединения ртути</b>       | 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.

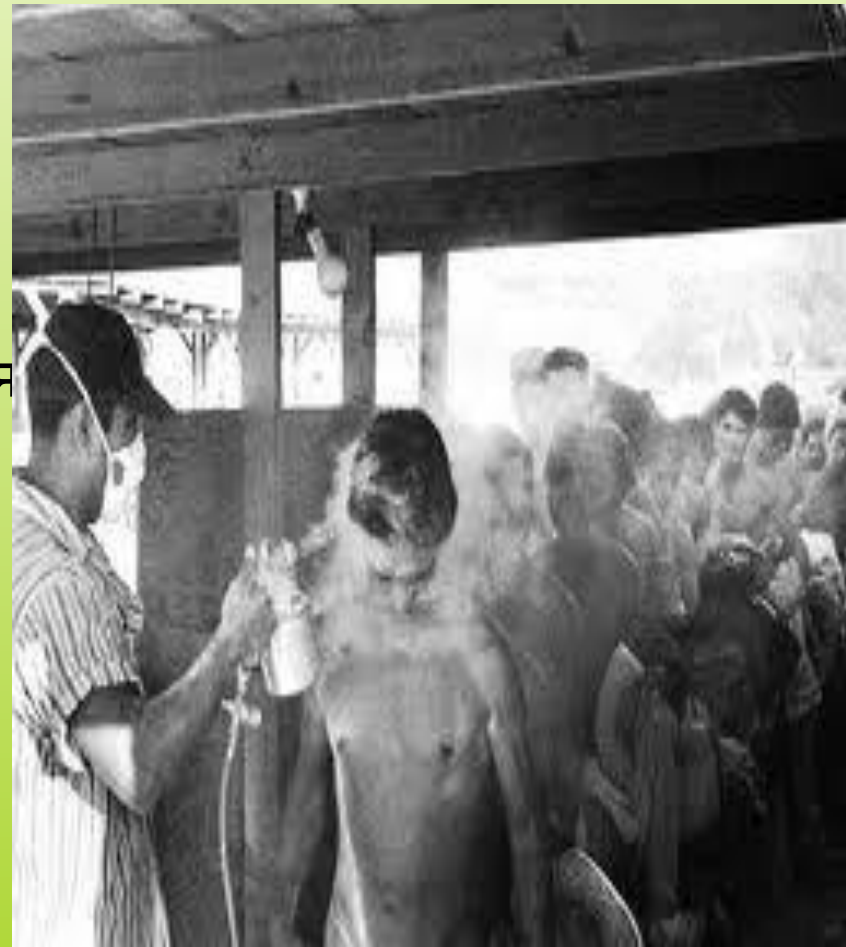
Значительные успехи ДДТ в борьбе с тифом были затем достигнуты в Египте, Мексике.

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

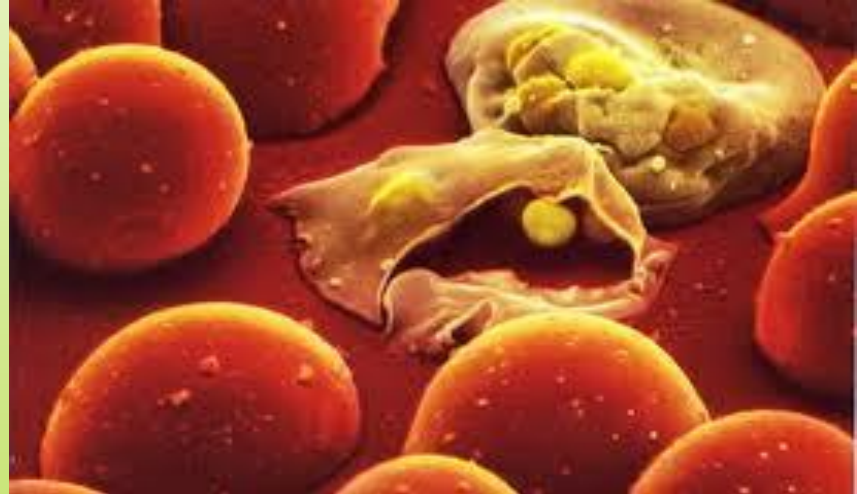
от малярии от малярии, тогда как в 1948 погибло 3 млн.

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.

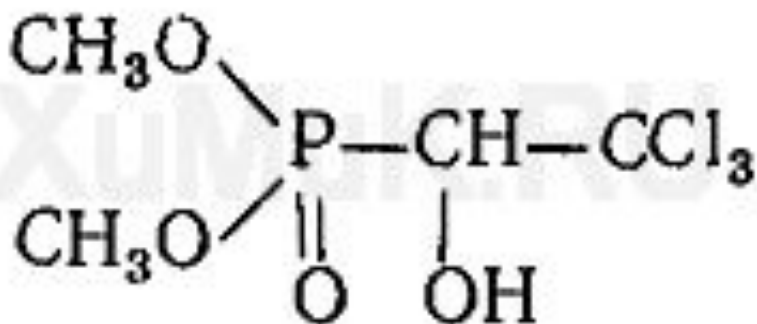
# Свойства ХОС

- 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

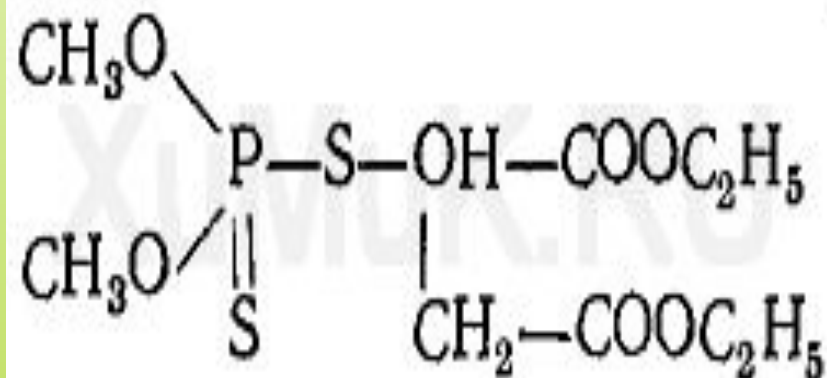
- Метаболизм. Н-р, гептахлор высокотоксичен. При попадании в организм в крови он окисляется до эпоксигептахлора, который более токсичен, чем сам гептахлор. Гептахлор и эпоксигептахлор накапливаются в тканях организма. В почве эти вещества сохраняются в течение нескольких лет.
- ДДТ метаболизирует, теряя 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**

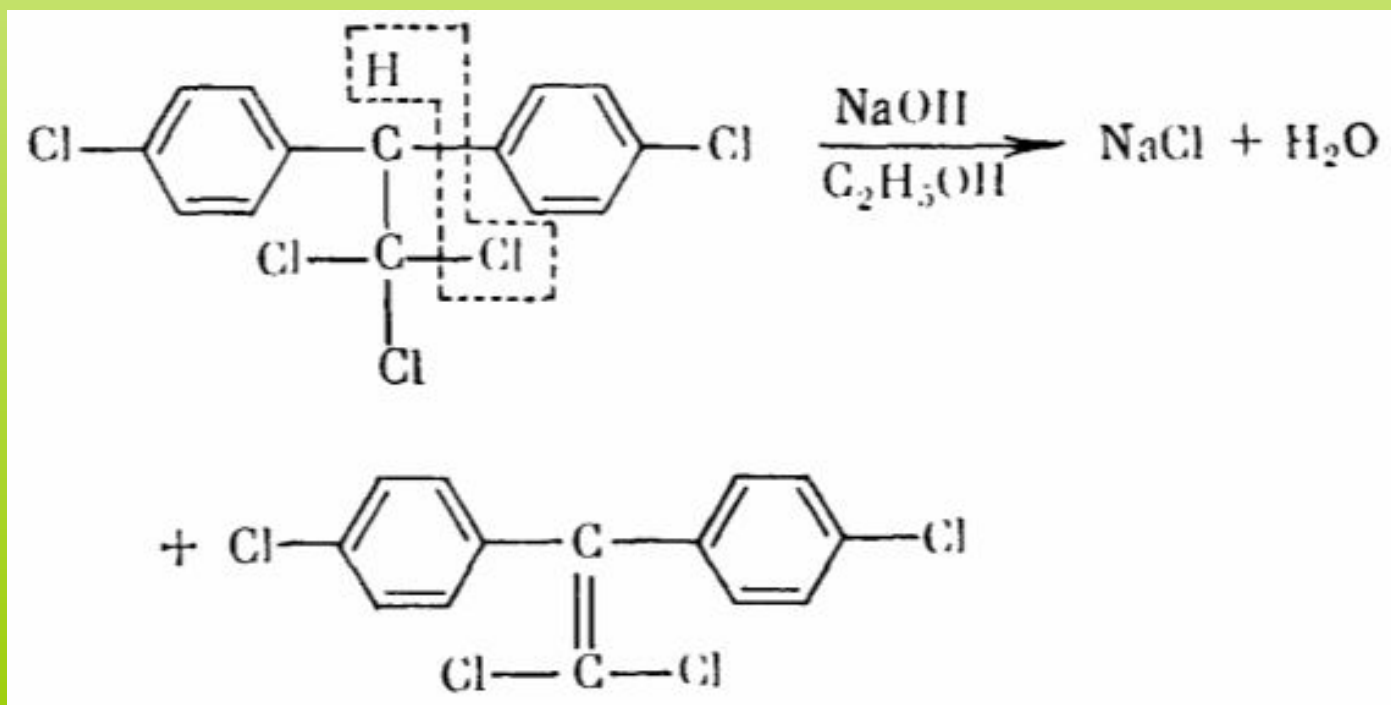
|             |                             |
|-------------|-----------------------------|
| Легкая      | При угнетении ХЭ на 50 %    |
| Средняя     | При угнетении ХЭ на 60-70 % |
| Тяжелая     | При угнетении ХЭ на 80-90 % |
| Смертельная | При угнетении ХЭ на 95-99 % |

# 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

Минерализация  
вытяжки  
(оксидом кальция  
или смесью  
кислот)

в минерализатах  
могут  
быть фосфаты,  
арсенаты, сульфаты  
и галогениды

Удаление арсенатов  
минерализат рН = 0,5  
пропускают сероводород.  
(выпадает  
желтый осадок)

Обнаружен  
ие  
фосфат-  
ионов

+ молибдат  
аммония

При наличии  
фосфат-  
ионов  
появляется  
желтая

окр

При наличии  
фосфат-ионов в  
минерализате появляется  
синяя окраска  
(фосфорно-  
молибденовая синь)

К этому р-ру прибавляют  
р-р гидрохлорида  
бензидина  
и 10 %-й раствор аммиака  
до щелочной реакции



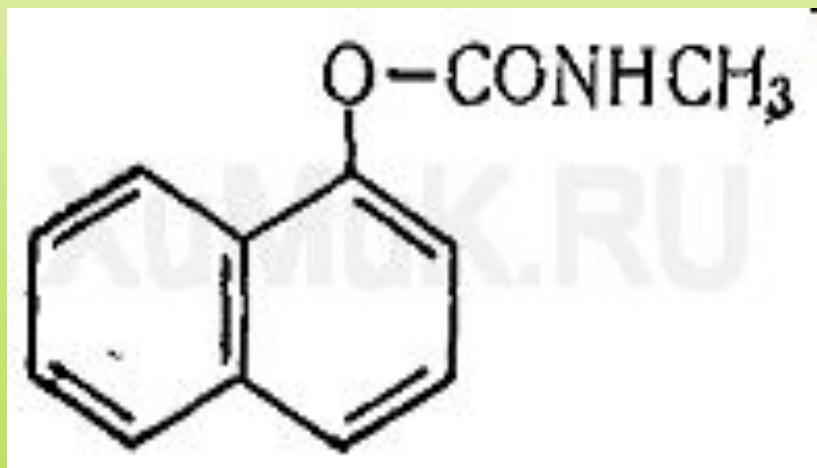
# ***Обнаружение пестицидов ФОС химическими методами***

- **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

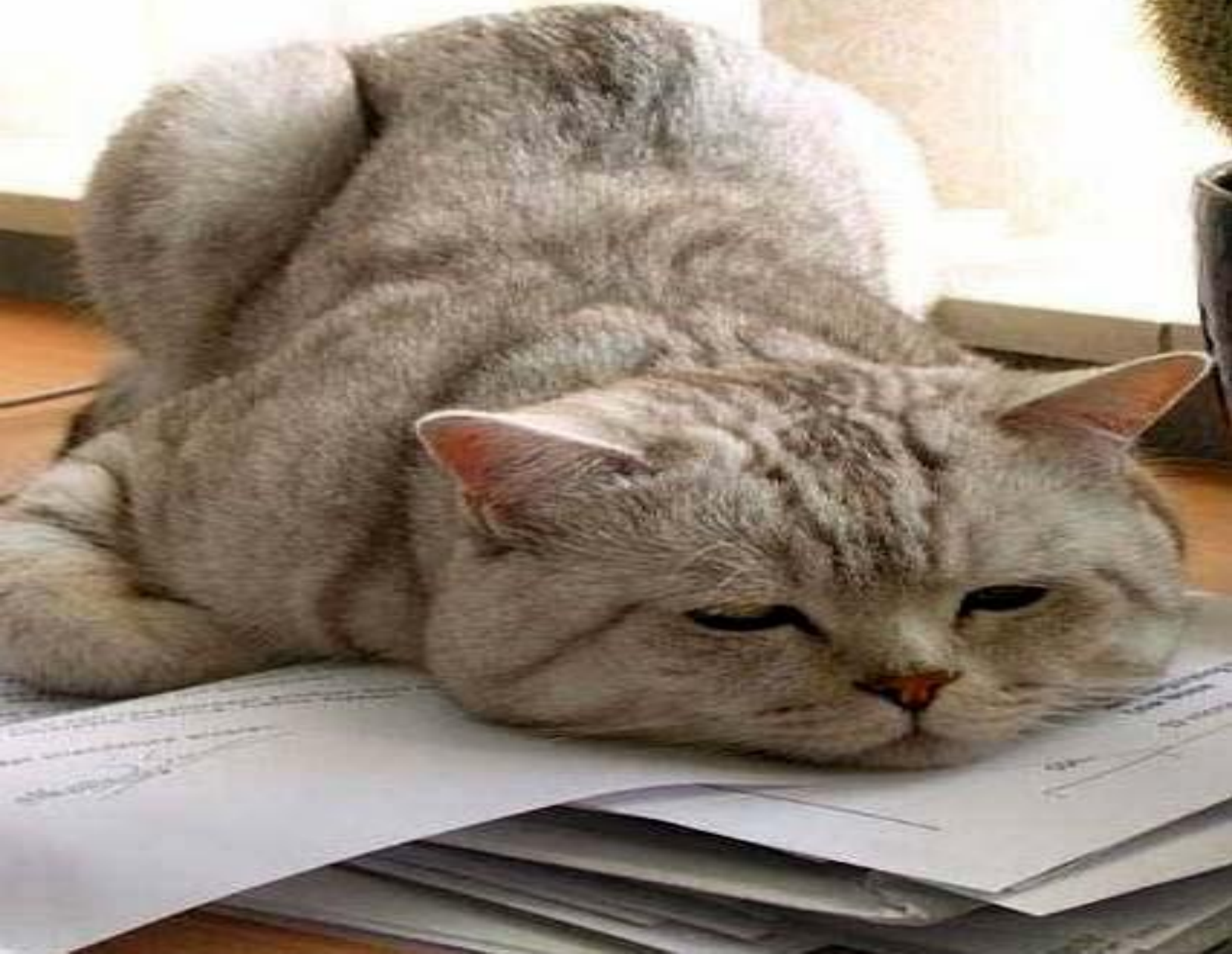
- Настаивание биообъектов с бенzenом
- Бензен отгоняют до сухого остатка
- Сухой остаток растворяют в этиловом спирте
- Реакция с пикриновой к-той (темно-желтые кристаллы, собранные в пучки)
- Реакция со смесью  $\text{CuCl}_2$  и  $\text{NaBr}$  (синевфиолетовое окрашивание)
- ТСХ
- ГЖХ

# Антидоты при отравлении пестицидами

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

Блин, а еще и  
завтра работать...

grach.msk.ru



**С  
П  
А  
С  
И  
Б  
О  
!**

