

**50. Токсикология на пестициди:
хлорорганични, фосфорорганични, карбамати
– токсикокинетика, токсикодинамика. Влияние
върху биотрансформационните процеси на
лекарствата**

Доц. д-р М. Мичева дм

50.1.

ПЕСТИЦИДИ (pest – вредност, cido - убивам)

**Съединения за унищожаване или
прекъсване на развитието на вредители
върху растенията, вредни живи организми
– насекоми, кърлежи, гризачи, бактерии,
вируси, спори и др.**

Основни свойства:

- притежават висока биологична активност**
- убиват вредителите**

50.2.

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ПЕСТИЦИДИТЕ:

1. **Висока токсичност за вредителите**
2. **Да не са токсични (възможно най-слабо токсични) за човека и животните**
3. **Да не се натрупват в природата и напълно да се разлагат в течение на един вегетационен период**
4. **Да са съвместими с други**
5. **Да не се натрупват в организма на човека**
6. **Да се разлагат до 2 години**

50.3.

ИСТОРИЯ...

- **Най-старите пестициди са органични вещества от природен произход – тютюн, растителни масла, петролни деривати**
- **18-19 век – неорганични съединения на As, Hg, Cu, Zn**
- **Модерна ера – начало с откриването на ДДТ (дихлор-дифенил-трихлоретан)**
- **Сега – < 1400 активни субстанции – 60 000 продукта, използвани в селско, горско стопанство, за борба с преносителите на инфекции, за домашна дезинсекция и др.**

50.4.

20th Century...



Rachel Carson – алармира обществото за опасността от пестицидите в околната среда.



50.5.

Класификация на пестицидите

- По предназначение

- **инсектициди** – за борба с вредните насекоми (ФОС, ДДТ, γ -изомер на ДДТ (Линдан), карбамати)

- **акарициди** – за борба с кърлежи, паякообразни

- **фумиганти** (газове или лесно изпаряващи се течности, които достигат до трудно достъпни пространства и се използват като инсектициди, родентициди, нематоциди) (циановодородна киселина, акрилонитрил, $AlPO_3$, тетрафлорометан, тетрафлороетан, трихлороетан, дихлороетан, етилендибромид, сероводород)

50.6.

Класификация на пестицидите

- **фунгициди** – за борба с гъбните заболявания по растения и семена (дитиокарбамати, органични Hg препарати, CuSO_4 и др.)
- **хербициди** – за борба с плевелите (динитро-о-крезол; 2,4-динитрофенол)
- **дефолианти и дисеканти** – за обезлистяване и унищожаване на храсти и дървета
- **родентициди** – за борба с мишки, плъхове и други вредни гризачи (цинков фосфид, кумаринови антикоагуланти (Варфарин), цинков фосфит)
- **репеленти** – за отблъскване на насекоми (диетилтолуамид, перметрин, бифентрин, делтаметрин)

50.7.

Класификация на пестицидите

- По химичен строеж
 - **фосфорорганични съединения (ФОС)**
 - **хлорорганични (ХОС)**
 - **карбамати**
 - **дитиокарбамати**
 - **фенолни и нитрофенолни съединения (2,4-динитрофенол, динитро-о-крезол)**
 - **производни на дипиридилите (Paraquat)**
 - **органични и неорганични съединения на металите (As_2O_3 , BaCO_3 , PbHAsO_4 , CuSO_4 , HgCl_2 , P, NaF, Ti_2SO_4 , цинков фосфид, органични Hg съединения (метил-, етил-, метоксиетил- и фенил - живак)**
 - **синтетични органични съединения (кумаринови антикоагуланти (Варфарин))**
 - **от растителен произход (стрихнин, никотин) и др.**

50.8.

Класификация на пестицидите

- Според токсичността*
 - изключително опасни (не се допускат)
 LD_{50} до 50 mg/kg р.о. на плъх
 - много опасни (допускат се по изключение)
 LD_{50} от 50-100 mg/kg р.о. на плъх
 - умерено опасни (допускат се)
 LD_{50} от 100-1000 mg/kg р.о. на плъх
 - слабо опасни (допускат се за широко приложение)
 LD_{50} над 1000 mg/kg р.о. на плъх

* по СЗО

50.9.

... безспорно е значението им, но все повече нараства информацията за техните отрицателни ефекти

- Остри интоксикации:
 - ФОС ~ 74%
 - ХОС ~ 13%
 - As-съдържащи ~ 6%
 - Hg-органични съединения ~ 2,4%
 - и др.

Най-разпространен – орален път на проникване ~ 60% > дермален > инхалаторен > комбиниран

50.10.

- **Хронични интоксикации**
 - свързани с професионална експозиция
 - постъпване предимно по дермален и инхалаторен път, както и комбинирано

Потенциални токсични ефекти (отдалечени) – алергично и фотосенсибилизиращо действие, ембриотоксичност, тератогенно, карциногенно, мутагенно действие, гонадотоксичност

Някои от тях притежават силно дразнещо действие – кожа (в различна степен), горни дихателни пътища и очи

50.11.



Молекулярни основи на токсичното действие – основни механизми:

1. Свързване с –SH групи (ензими, тъканни и серумни протеини, пептиди (грутатион), Ко-ензими (Ко-ензим А, липоева киселина), аминокиселини, полипептиди (би-сулфидни мостове)).

Инактивирането на –SH групи става чрез:

- *обратимо и необратимо блокиране;*
- *образуване на меркаптиди - механизъм на токсично действие на неорганични и органични съединения на Hg и As*

Например: ХОС, ФОС, Paraquat и др. пестициди, претърпяващи биоактивиране

50.13.

2. Промени в ензимната активност (инхибиране или инактивация)

Инхибиране на ацетилхолинестеразата

- ФОС и карбамати – конкурират с ацетилхолина за естеразния участък (активен център)

3. Биоактивация

Води до образуване на междинни, активни метаболити и както и свободни радикали, отключващи процес на прекисно окисление на липидите (увреждане на клетъчната мембрана).

Например:

- Paraquat претърпява биоактивация, при което се образуват активни метаболити - свободни радикали и реактивни кислородни форми), отключващи токсични процеси в клетката, вкл. и редуциране на окислителните възможности на Цитохром Р450, чрез окисление на NADPH.

- Parathion – Paraoxon (чрез окислително десулфуриране)

50.14.

4. Биологично алкилиране

Биологично алкилиране на ДНК – мутагенно и карциногенно действие.

Пестициди и техни метаболити (N-нитрозамини, епоксиди и др.)

5. Повлияване на окислителното фосфорилиране и промяна в активността на митохондриите

Например: Хербициди – производни на динитро-о-крезола, ДДТ, някои ФОС и др.

50.15.

Органна токсичност на пестицидите

- Нефротоксичност – органични съединения на Hg, Paraquat, ДДТ и др.
- Хепатотоксичност – ХОС, динитро-о-крезол, ДДТ, ФОС, Paraquat, дитиокарбамати
- Белодробна интоксикация – Paraquat, дитиокарбамати, ДДТ
- Увреждане на кръвотворната система – ХОС, дитиокарбамати, карбамати и кумаринови производни
- Увреждане на ендокринната система – дитиокарбамати
- Увреждане на зрителния нерв – органични съединения на Hg, Parathion
- Увреждане на ЦНС – ХОС, ФОС, органични съединения на Hg
- Увреждане на репродукцията – органични съединения на Hg, карбамати

50.16.

1. Хлорорганични съединения

ХОС

- Историческа роля за ликвидиране на маларията и др. паразитни заболявания
- Ограничаване на използването поради екологични съображения
- Време на полуразпад ~ 10 год. Движение от почва във вода – трудно, поради слаба водоразтворимост. Значително се отделят от почвата във въздуха. Чрез дъжда замърсяват съответните места.
- Представители: DDT, Dieldrin, aldrin, mirex, chlordane

50.17.

ДДТ-характеристика

1. Един от най-активните синтетични инсектициди. Поглъща се ежедневно в малки дози чрез храна, вода и въздух, кумулира в мастната тъкан.
2. Бавно се разгражда и *депонира* в мастните тъкани. Елиминира се много бавно. Излъчва се с млякото и може да увреди кърмачето. Често предизвиква алергични реакции и има данни за карциногенно действие.
3. Биотрансформира се чрез дехалогениране и окисление от *цитохром P450*. ДДТ (в относително ниски дози) *индуцира ОСФ*

50.18.

ДДТ-характеристика

4. Клинична картина

- **остра интоксикация** (от 72ч. до няколко седмици): парестезии, главоболие, дезориентация, слабост, свръхвъзбудимост, тремор, конвулсии

- **хронична интоксикация**: засяга се нервната, храносмилателната, сърдечно-съдовата, кръвотворната и отделителната система

5. Лечение: симптоматично – антиконвулсанти, диазепам и детоксикиращи процедури.

50.19.

2. Фосфорорганични съединения

- Често използвани главно за дезинсекция срещу мухи, комари и паразити по домашните животни
- Множество продукти и разнообразни токсични ефекти
- Попадат в организма по дихателен, кожен и храносмилателен път
- Бойни отровни вещества

50.20.

ФОС - характеристика

1. Входна врата – дихателен, кожен, храносмилателен път
2. ТОКСИЧЕН МЕХАНИЗЪМ –
ФОС – инхибитори на холинстеразата (ХЕ).

Ацетилхолинстеразата (ХЕ) – основен ензим, катализиращ хидролизата на невромедиатора ацетилхолин (Асh) при – хората и др. гръбначни животни и инсекти.

Известни са при човека:

- Ацетилхолинстераза (АсhЕ), т. нар. “истинска”. Тя се намира предимно в невроналните синапси и в еритроцитите.
- Плазмена холинстераза (бутирилхолинстераза - ВСhЕ или ВuСhЕ), т.нар. “псевдохолинстераза”. Тя се намира предимно в плазмата и се продуцира в черния дроб.

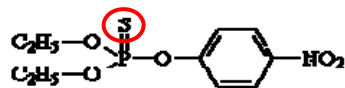
ФОС засягат ХЕ, спира се хидролизата на ацетилхолин, което води до неговото натрупване. Наблюдава се ендогенна интоксикация с ацетилхолин. При намаляване активността на ензима с 50% от изходното ниво се наблюдават симптоми на отравяне.



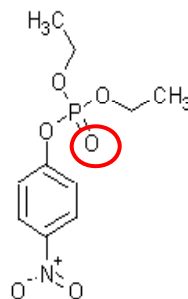
50.21.

3. Токсикокинетика

Биотрансформация – част от ФОС **се биоактивират** чрез окислително десулфуриране (замяна на S с O при P = S) от ОСФ



Parathion
An acetylcholinesterase inhibitor and insecticide
2003 A.M. Holmstedt



Paraoxon



ОКСИДЛИТЕЛНО
ДЕСУЛФУРИРАНЕ

50.22.

ФОС - характеристика

4. Клинична картина – тежестта зависи от степента на инхибиране на ХЕ, което се определя от: токсичността и количеството на пестицида, пътя и продължителността на експозиция

3 основни синдроми на интоксикация

- **Мускаринов ефект** – саливация, лакримация, смущения в зрението – замъглено виждане и миоза, инконтиненция на урина и фекалии, бронхоспазъм, белодробен отток, ритъмни нарушения, каменно мъждене и AV блок, гадене, повръщане, абдоминални крампи, диария.
- **Никотиноподобен ефект** – тремор, парестезии, мускулна слабост; фибриларни потрепвания на лицевите мускули, постепенно преминаващи към тялото и крайниците, ускоряване на сърдечната честота, повишаване на кръвното налягане, последвано от намаляване.
- **Централен ефект** – различна степен на тревожност, безпокойство, обърканост, клонично-тонични гърчове, респираторна депресия и цианоза, кома.

При интоксикациите се наблюдава хипергликемия, левкоцитоза и промяна в чернодробната биохимия.

50.23.

ФОС - характеристика

5. Лечение:

- отстраняване на отровата
- незабавно прилагане на антидотна терапия
- реанимация
- симптоматично лечение

При входна врата кожа – обработка се с алкални разтвори

- Антидотна терапия
 - прилагане на атропин
 - прилагане на реактиватори на блокираната холинестераза – пралидоксим, обидоксим (токсогонин)
 - противогърчово (диазепам)

6. Мониторинг на ХЕ активност

Определянето на ХЕ в кръвта включва и двата типа ХЕ.

Определянето на плазмената ХЕ (“псевдохолинестераза”) е полезно за откриването на ранните ефекти при остра интоксикация с ФОС.

Определянето на “истинската” еритроцитна, мозъчна ХЕ е полезно предимно за оценка на продължителната или хронична интоксикация с ФОС.

50.24.

3. Карбамати - характеристика

- Използват се като инсектициди и фунгициди

- Токсичен механизъм – обратими инхибитори на ацетилхолинестеразата

- Клинична картина: остри интоксикации ~ на ФОС.
Гадене, повръщане, абдоминална болка, диария, обилно изпотяване и саливация, замъглено виждане, затруднено дишане, главоболие, мускулни потрепвания

- Лечение ~ на ФОС.

Не е необходимо реактиватори, поради бързото възстановяване на ензима

- Представители: Carbaryl (Sevin)

Експериментални данни: тератогенно, мутагенно, канцерогенно действие.

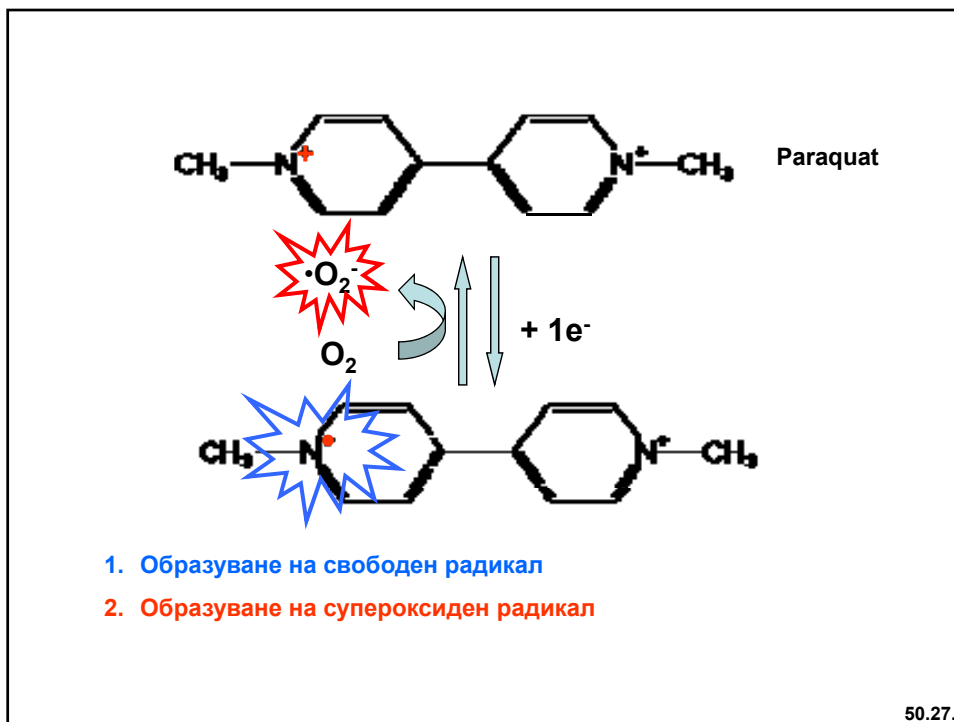
50.25.

4. Дипиридили – Paraquat, Diquat

- Хербицид, дефолиант, дисекант
- Входна врата: инхалаторен, ГИТ, дермален път
- Токсичен механизъм - претърпява *биоактивация* – токсични процеси.



50.26.



Дипиридили – Paraquat, Diquat

- Клинична картина:

- Остра интоксикация (фулминантна – мълниеносна форма)
 - веднага след поемането: гадене, повръщане, диария, мелена, болки (орална, субстернална, абдоминална)

- при инхалиране: бронхоспазъм, кашлица, диспнея, тахипнея, токсичен пневмонит, пневмоторакс

- дермален път – хиперемия, изгаряния и образуване на мехури

- 48-72ч. след експозицията – олигурия, токсичен хепатит, жълтеница (токсичен хепато-ренален синдром), белодробен отток, последван от прогресираща фиброза, метаболитна ацидоза.

При тежка интоксикация се наблюдава увреждане на ЦНС

50.28.

Дипиридили - Paraquat

- Лечение:

- отстраняване на отровата от входната врата –
депурационни мероприятия

- реанимация

- бронходилататори, глюкокортикостероиди,
витамини

50.29.