

УДК 615.099:615.22

ТКАЧИШИН В.С., ТКАЧИШИН О.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ІНТОКСИКАЦІЯ НЕОНІКОТИНОЇДАМИ

Резюме. У статті описані й систематизовані експериментальні й клінічні дані щодо інтоксикацій новою групою пестицидів — неонікотинідами.

Ключові слова: пестициди, неонікотиніди, інтоксикація, патогенез, клінічна картина, лікування, експертиза непрацездатності.

Неонікотиніди — новий клас пестицидів, що застосовуються в сільському господарстві як інсектициди для протруювання садових (яблуна, слива) і польових (картопля, кукурудза, томати, огірки, цукровий буряк, соняшник) культур. Перші представники цієї нової групи пестицидів були зареєстровані в 1984 році й широко застосовуються в сільському господарстві з початку 90-х років.

Неонікотиніди є однією з груп пестицидів, що розвиваються найбільш швидко. На сучасному етапі реєструються все нові діючі речовини з цієї групи і препаративні форми на їх основі.

Неонікотиніди за структурою і механізмом дії подібні до нікотинідів (нікотин). Загальною у хімічній структурі неонікотинідів є наявність піридинового кільця з одним атомом хлору в 6-му положенні (похідні 6-хлорпіридину). Кільце за допомогою метиленового містка пов'язане з термінальною (електронно-донорною етеновою або іміновою) групою [27], що й обумовлює особливості біологічної дії представників цієї групи пестицидів.

Основними представниками неонікотинідів у порядку зростання токсичності є: імідаклоприд, ацетаміприд, тіаклоприд. Усім представникам цієї групи пестицидів притаманні висока біологічна активність та інсектицидна дія проти широкого спектра шкідників сільськогосподарських культур, низькі норми витрат (100–600 г діючої речовини на 1 гектар площі, що обробляється, 6 кг на 100 кг насіння при протруюванні), висока системна і трансламінарна дія в рослинах, помірна стійкість в навколишньому середовищі [4, 13, 14].

Токсичність неонікотинідів певною мірою обумовлена шляхом надходження їх в організм. Вони можуть потрапляти в організм через шкіру, органи травлення та дихання. Через неушкоджену шкіру представники цієї групи пестицидів проникають погано за рахунок низької ліпофільності і є малотоксичними сполуками. Гостра токсичність більше проявляється при пероральному надходженні в організм і меншою мірою при інгаляційному впливі. Протягом останніх кількох років зафіксовано значну кількість випадків парентерального (внутрішньовенного) введення імідаклоприду із суїцидальною метою [11]. Саме такі випад-

ки здебільшого формують групи пацієнтів із тяжкою формою гострого отруєння та з летальним кінцем.

Патогенез. Неонікотиніди впливають на центральну нервову систему шкідників сільськогосподарських культур (комах). Вони зв'язуються з постсинаптичними нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами (ПНАР) [18]. Оскільки діюча речовина не руйнується ацетилхолінестеразою, вона продовжує викликати нервові збудження.

Особливості хімічної структури молекул неонікотинідів і різна чутливість ПНАР у комах і ссавців (у тому числі і людини) до них обумовлюють вибірковість токсичної дії. Термінальна група цих пестицидів добре зв'язується з ПНАР комах і погано зв'язується з аналогічними рецепторами у ссавців [12, 20, 27]. Унаслідок цього неонікотинідні інсектициди дуже токсичні для шкідників та помірно або малотоксичні для ссавців. Коефіцієнт вибірковості становить понад 2000 [18]. Крім того, неонікотиніди погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр ссавців.

Діючі речовини швидко метаболізуються в організмі шляхом окислення монооксигеназами (має місце індукція ферментів монооксигеназної системи). Процес гідроксилювання проходить з утворенням кон'югатів із глюкуроною кислотою. Основними метаболітами є гідрокси- й олефін-похідні, 6-хлорнікотинова і гіпурова кислоти, кон'югат 6-хлорнікотинової кислоти з глюкозою [18].

У крові неонікотиніди зв'язуються з альбумінами [8]. Період напіввиведення з крові — від 1,5 до 7 годин. Повне виведення пестицидів і продуктів їх метаболізму з організму, навіть при відомих максимальних дозах надходження, відбувається через 48 годин. Основний шлях виведення — через нирки з сечею (60–80 %), інша частина виділяється з фекаліями через травний канал. Виділяються з молоком матері під час лактації в незначній кількості (0,23 % від дози надходження). Не мають здатності до кумуляції. Хоча деяка частина може на короткий час затримуватися у м'язах, печінці, нирках, жировій тканині. Виявляється в продуктах харчування тваринного походження — молоці, м'ясі, яйцях [18].

Патологічна анатомія. Макроскопічних змін внутрішніх органів при отруєннях неонікотинідами

практично не встановлено. У загиблих тварин спостерігалися крововиливи в легені. При хронічній інтоксикації імідаклопридом молодих лабораторних шурів-самок спостерігалося сповільнення збільшення маси тіла порівняно з контрольною групою, а також мало місце значне відносно збільшення маси печінки, нирок, надниркових залоз [23]. Морфологічні зміни в щитоподібній залозі проявляються гіпертрофією фолікулярного епітелію.

Клінічна картина отруєнь неонікотинідами вивчена в основному в експериментальних умовах та при застосуванні їх із суїцидальною метою і меншою мірою — на основі поодиноких клінічних спостережень випадкових отруєнь. Інформацію, наведену нижче, слід розглядати як інтегровану модель інтоксикації неонікотинідами на основі поєднання даних цих експериментальних і клінічних досліджень. Слід зазначити, що інформації стосовно цієї групи пестицидів у доступній літературі мало.

Інтегрована клініка гострого отруєння [1, 3, 5, 6, 10, 11, 16, 17, 19, 21, 22, 24, 25, 26] характеризується синдромами, які наведені в табл. 1.

Неонікотиніди практично не проявляють мутагенної, тератогенної активності й не впливають на репродуктивну функцію. Ембріотоксичний ефект проявляється лише при впливі високих доз.

Пряма канцерогенна активність представників цієї групи пестицидів не проявляється. Можливий опосередкований розвиток пухлинного процесу через порушення гормонального фону. Цей ефект незначний і спостерігається тільки при дії високих концентрацій неонікотинідів. Можлива генотоксична дія на периферичні лімфоцити людей, що виражається зниженням їх мітотичної активності, яка була доведена *in vitro* [2].

Неонікотиніди не подразнюють шкіру і слизові оболонки та не мають сенсibilізуючої дії.

Дихальна недостатність та аспіраційна пневмонія свідчать про тяжкий ступінь отруєння [3]. Крім того, при тяжких інтоксикаціях настає спочатку порушення свідомості, а потім її втрата, розвивається кома. Стан свідомості пацієнтів оцінювався за шкалою коми Глазго [10, 11]. Знижуються артеріальний тиск [24], частота серцевих скорочень. Розвивається гіпотермія [24]. Причиною смерті є зупинка дихальної та серцевої діяльності [15, 21], чому може передувати фібриляція шлуночків [6].

Хронічна інтоксикація проявляється загальнотоксичною й гепатотоксичною дією на організм. Гепатотоксична дія є переважаючою. Порушується функціональний стан печінки (печінковий синдром). Відмічається незначне підвищення рівня холестерину в плазмі крові, цитохрому P450 у печінці та збільшення її розмірів [7]. Загальнотоксична дія проявляється в основному зниженням маси тіла.

Лікування. Потерпілого слід вивести із робочої зони, зняти з нього забруднений одяг, забезпечити доступ свіжого повітря.

При потрапленні пестициду в очі необхідно негайно промити їх великою кількістю проточної води. При потрапленні на шкіру слід спочатку зняти пестициди ватою, шматочком тканини (обережно, не втираючи), а потім шкіру промити струменем води. При потрапленні в шлунок негайно дати потерпілому випити декілька склянок води або слабого розчину марганцевокислого калію, потім шляхом подразнення задньої стінки глотки викликати блювоту. Повторити це слід декілька разів для більш повного видалення пестициду з організму, після чого необхідно дати потерпілому випити склянку води, у якій розчинено 4–5 таблеток карболену або 2 столові ложки активованого вугілля, потім — сольове проносне (20 г глауберової солі або сульфату магнію на 1/2 склянки води).

Таблиця 1. Основні клінічні синдроми при гострій інтоксикації неонікотинідами

Синдроми	Прояви
Астеноневротичний	Сонливість, запаморочення, апатія, гіпергідроз
Больовий	Головний біль, болі в животі
Гіпертензивний	Підвищення артеріального тиску
Гіпертермічний	Підвищення температури тіла, лихоманка
Геморагічний	Сукровичні виділення з носа, геморагічний гастрит
Дегенеративно-дистрофічний	Ерозії ротової порожнини, стравоходу та шлунка, рабдоміоліз
Диспептичний	Нудота, блювання, діарея, гіперсалівація
Диспное	Зміна частоти (брадипное або тахіпное) і глибини дихання
Дихальної недостатності	Утруднення дихання, задуха, зниження сатурації крові киснем, ціаноз
Ендокринних порушень	Гіперглікемія в крові
Загальнотоксичний	Ажитація, дискоординація рухів, дезорієнтація
Лейкемоїдний синдром	Лейкоцитоз
Паралітичний	М'язова слабкість, парези, паралічі, ослаблення сухожилкових рефлексів, мідріаз із в'ялою реакцією на світло
Печінковий	Збільшення маси печінки та підвищення активності печінкових ферментів у крові
Порушення ритму і провідності	Тахікардія, брадикардія, фібриляція шлуночків
Судомний	Тремор, м'язові фібриляції, блефароспазм, клонічні судоми

Специфічного антидоту при отруєннях неонікотинамідами немає. Проводиться симптоматична терапія (дезінтоксикаційна, протисудомна, послаблююча, кардіотонічна). Хворі з тяжкою дихальною недостатністю переводяться на апаратне дихання.

Профілактика. Роботи з неонікотинамідами проводяться з дотриманням всіх санітарно-гігієнічних норм із застосуванням засобів індивідуального і колективного захисту. Відмічається протективний ефект вітаміну С, що приймається у звичайних дозах до початку і після закінчення роботи з цією групою пестицидів [9].

Прогноз. Здебільшого перебіг захворювання сприятливий, без залишкових явищ і ускладнень. При парентеральному введенні неонікотинамідів є тяжкі випадки гострих отруєнь у людей, часом — із летальним кінцем. Випадки хронічної інтоксикації, що призводять до втрати працездатності із встановленням групи інвалідності, у доступній літературі не описані.

Експертиза непрацездатності. Тривалість тимчасової непрацездатності при виробничих гострих отруєннях неонікотинамідами становить 4–5 днів. Після видужання працівник може повернутися до своєї роботи з динамічним лікарським спостереженням за станом здоров'я.

Список літератури

1. Agarwal R., Srinivas R. Severe neuropsychiatric manifestations and rhabdomyolysis in a patient with imidacloprid poisoning // *Am. J. Emerg. Med.* — 2007. — № 25. — P. 844-845.
2. Ayse Yavuz Kocaman I., Mehmet Topaktaş. In vitro evaluation of the genotoxicity of acetamiprid in human peripheral blood lymphocytes // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 2007. — V. 48, № 6. — P. 483-490.
3. Dong Haur Phua, Chun Chi Lin, Ming-Ling Wu, Jou-Fang Deng, and Chen-Chang Yang. Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning // *Clinical Toxicology*. — 2009. — V. 47, № 4. — P. 336-341.
4. EPA Federal Register Document 40 CFR. P. 180, Imidacloprid. — 1999. — V. 64, № 147. — P. 1804-1810.
5. Felsot A. Admiring risk reduction. Does imidacloprid have what it takes? // *Agric. Environ. News*. — 2001. — V. 186. — P. 1-13.
6. Huang N.C., Lin S.L., Chou C.H., Hung Y.M., Chung H.M. et al. Fatal ventricular fibrillation in a patient with acute imidacloprid poisoning // *Am. J. Emerg. Med.* — 2006. — № 24. — P. 883-885.
7. Insecticide Factsheet. Imidacloprid // *J. Pesticide reform*. — 2001. — V. 21, № 1.
8. Mikhailopolu K.I., Serchenya T.S., Kiseleva E.P., Chernov Yu.G., Tsvetkova T.M., Kovganko N.V. and Sviridov O.V. Interaction of molecules of the neonicotinoid imidacloprid and its structural analogs with human serum albumin // *Journal of Applied Spectroscopy*. — 2008. — V. 75, № 6. — P. 857-863.
9. Kawther S. EL-Gendya, Nagat M. Alyb, Fatma H. Mahmoudb, Anter Kenawyb, Abdel Khalek H. El-Sebaea. The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid // *Food and Chemical Toxicology*. — 2010. — V. 48, № 1. — P. 215-221.
10. Kishor Viradiya, Ajay Mishra. Imidacloprid poisoning // *JAPI*. — 2011. — V. 59. — P. 594-595.
11. Mohamed F., Gawarammana I., Robertson T.A., Roberts M.S., Palangasinghe C., Zawahir S., Jayamanne S., Kandasamy J., Eddleston M., Buckley N.A., Dawson A.H., Roberts D.M. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide // *PLoS ONE*. — 2009. — V. 4, № 4. — P. 5127.
12. Motohiro Tomizawa, John E. Casida. Minor structural changes in nicotinoid insecticides confer differential subtype selectivity for mammalian nicotinic acetylcholine receptors // *British J. Pharmacology*. — 1999. — P. 115-122.
13. Pflanzenschutz Nachrichten Bayer // *Levercuzen*. — 1991. — V. 44. — P. 113-137.
14. Pflanzenschutz Nachrichten Bayer, Calipso // *Levercuzen*. — 2001. — V. 54. — P. 281-291.
15. Proenca P., Teixeira H., Castanheira F., Pinheiro J., Monsanto P.V. et al. Two fatal intoxication cases with imidacloprid: LC/MS analysis // *Forensic. Sci. Int.* — 2005. — № 153. — P. 75-80.
16. Ramya Ivyadurai, Ige Abraham George, John Victor Peter. Imidacloprid poisoning — newer insecticide and fatal toxicity // *J. Med. Toxicol.* — 2010. — V. 6. — P. 77-78.
17. Rauch N., Nauen R. Identification of biochemical markers linked to neonicotinoid cross resistance in *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) // *Arch. Insect. Biochem. Physiol.* — 2003. — V. 54. — P. 165-176.
18. Roberts T., Huston D. Metabolic Pathway of agrochemicals. P. II, Insecticides and Fungicides. — Cornvall, UK, 1999. — P. 107-120.
19. RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio (Internet Version). MICROMEDEX, Greenwood Village, CO, 2001.
20. Buckingham S.D., Lapiet B., Le Corronc H., Grolleau F., Sattelle D.B. Imidacloprid actions on insect neuronal acetylcholine receptors // *J. Experim. Biology*. — 1997. — № 200. — P. 2685-2692.
21. Shadnia S., Moghaddam H.H. Fatal intoxication with imidacloprid insecticide // *Am. J. of Emergency Medicine*. — 2008. — V. 26, № 5. — P. 634.
22. Sheets L.P. Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide // *Handbook of Pesticide Toxicology*. — 2nd ed. / Ed. by R.I. Kreiger. — New York, NY: Academic Press. 2001.
23. Shipra Bhardwaj, Srivastava M.K., Upasana Kapoor, Srivastava L.P. A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: Morphological, biochemical and histopathological evaluations // *Food and Chemical Toxicology*. — 2010. — V. 48, № 5. — P. 1185-1190.
24. Tomonori Imamura, Youichi Yanagawa, Kahoko Nishikawa, Naoto Matsumoto and Toshihisa Sakamoto. Two cases of acute poisoning with acetamiprid in humans // *Clinical Toxicology*. — 2010. — V. 48, № 8. — P. 851-853.
25. Tonder J.E. Agonist at the nicotinic acetylcholine receptors: structure-activity relationships and molecular modeling // *Curr. Med. Chem.* — 2001. — № 8. — P. 651-674.
26. Wu I.W., Lin J.L., Cheng E.T. Acute poisoning with the neonicotinoid insecticide imidacloprid in N-methyl pyrrolidone // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2001. — V. 39, № 6. — P. 617-621.
27. Zang Y., Zhong Y., Luo Y. Genotoxicity of two novel pesticides for the earthworm, *Eisenia fetida* // *Environ. Pollut.* — 2000. — № 6. — P. 271-278.

Отримано 01.12.11 □

Ткачишин В.С., Ткачишин О.В.
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев

ИНТОКСИКАЦИЯ НЕОНИКОТИНОИДАМИ

Резюме. В статье описаны и систематизированы экспериментальные и клинические данные относительно интоксикаций новой группой пестицидов — неоникотинамидами.

Ключевые слова: пестициды, неоникотинамиды, интоксикация, патогенез, клиническая картина, лечение, экспертиза нетрудоспособности.

Tkachyshyn V.S., Tkachyshyn O.V.
National Medical University named after O.O. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

INTOXICATION WITH NEONICOTINOIDS

Summary. Experimental and clinical data, concerning intoxication with a new group of pesticides — neonicotinoids, are systematized and described in the article.

Key words: pesticides, neonicotinoids, intoxication, pathogenesis, clinical picture, treatment, examination of disability.