

ZAGADNIENIE TOKSYKOLOGII PESTYCYDÓW

WŁADYSŁAW RUSIECKI

Zakład Chemii Toksykologicznej i Sądowej Akademii Medycznej w Warszawie

Od początku swego istnienia na ziemi człowiekowi stale towarzyszą liczne insekty i inne pasożyty, często stając się plagą masową. Niszczą zbiory i budynki, wysysają krew z bydła i ludzi, zjadają lub infekują zapasy żywności, wypędzają ludzi z domu. Nieraz człowiek staje się bezsilny i ulega w walce przed masową inwazją szarańczy, mrówek, termitów, gryzoni itp.

W historii życia człowieka pasożyty roślinne i zwierzęce są odpowiedzialne za epidemie i zarazy, okresy głodowe, przegrane wojny, masową nędzę, zanik kultury i narodów. Przez tysiące lat człowiek stał bezsilny i patrzył na ogołoczone ze zbiorów pola lub szerzące się epidemie jak malaria, tyfus plamisty, dżuma, cholera, żółta febra i in. jak na nieuniknioną katastrofę natury, karę boską lub inne nadprzyrodzone zjawisko.

W miarę rozwoju nauk przyrodniczych, medycznych i rolniczych — człowiek rozwija walkę z pasożytami, ale właściwa jej skuteczność i realne korzyści uwidaczniają się dopiero w okresie ostatnich dwudziestu kilku lat, gdy do tej walki zostały wprowadzone nowoczesne syntetyczne chemiczne środki przeciwpasożytnicze.

Statystyki Światowej Organizacji Zdrowia podają, że stosowanie pestycydów na szeroką skalę na całym świecie przyniosły olbrzymie korzyści zdrowotne, ekonomiczne i gospodarcze dla człowieka. Wiele chorób występujących endemicznie, zwłaszcza w krajach tropikalnych, przenoszonych przez insekty, uległo całkowitej likwidacji lub ograniczeniu do niewielkich rozmiarów.

Największe sukcesy osiągnięto przy zwalczaniu malarii przy użyciu DDT, otrzymując spadek zachorowalności w 90 do 100%, a śmiertelność została ograniczona do pojedynczych przypadków. Podobnie dzięki środkom owadobójczym opanowano lub zlikwidowano i inne przenoszone przez pasożyty choroby bakteryjne i wirusowe. W Ameryce w ciągu ostatnich 15 lat dzięki pestycydom uratowano życie 5 milionom ludzi, a blisko 100 milionów zabezpieczono od zachorowań.

Również wielkie korzyści dla człowieka osiągnięto dzięki pestycydom w gospodarce rolnej, hodowlanej i magazynowej. Jest to tym bardziej doniosłe, że jak podają statystyki Organizacji Narodów Zjednoczonych rocznie na całym świecie jest niszczone przez insekty i gryzonie około 33 milionów ton zbóż chlebowych i ryżu, ilości które wystarczą na wyżywienie 150 milionów ludzi.

Dzięki zastosowaniu środków owadobójczych w rolnictwie, sadownictwie, ogrodnictwie oraz hodowli zwierząt, zwiększyły się znacznie, bo o 60—80% a często i więcej zbiory ziemiopłodów oraz produktów pochodzenia zwierzęcego.

Korzyści jakie człowiek osiąga wskutek zastosowania pestycydów są znaczne i trwałe, ale jednocześnie okazało się, że pestycydy nie są obojętne dla człowieka, wiele spośród nich jest bardzo silnymi truciznami. Toksyczność pestycydów wiąże się nie tylko z ich budową chemiczną i metabolizmem, lecz również zdolnością odkładania się w organizmie substancji lub produktów jej przemian i związanymi z tym uszkodzeniami tkanek, a także z szybkością rozkładu lub trwałością pozostałych po spryskiwaniu resztek substancji itp.

Wchłonięte jednorazowo większe ilości pestycydów wywołują zatrucia ostre z gwałtownym przebiegiem objawów toksycznych, kończące się często zejściem śmiertelnym. Taki obraz zatrucia powodują przede wszystkim silnie toksyczne związki fosforoorganiczne, cyjanowodór, nikotyna itp. Przy stałej pracy z pestycydami występują zatrucia przewlekłe, które charakteryzują się tym, że poszczególne dawki nie wywierają widocznych objawów szkodliwych, natomiast po pewnym czasie wskutek nagromadzenia się w ustroju i szkodliwego oddziaływania na układ nerwowy i narządy wewnętrzne powodują potęgujące się ogólne niedomagania i dolegliwości chorobowe, które utrudniają a nawet uniemożliwiają wykonywanie przez człowieka normalnej pracy zawodowej, oraz czynności życiowych. Jest to szczególnie społecznie niebezpieczny przebieg zatruc, gdyż jest zjawiskiem częściej występującym i uchodzi uwadze lecznictwa jak i pracowników, a wskutek niezrozumienia jest zbyt często lekceważony przez osoby kierujące lub nadzorujące czynności związane z produkcją, użytkowaniem lub stosowaniem pestycydów.

Niebezpieczeństwo zatruc potęguje się jeszcze wskutek tego, że przebieg i nasilenie objawów zatrucia są zależne nie tylko od właściwości toksykodynamicznych substancji i sposobu jej stosowania, ale także od właściwości somatycznych ustroju, wieku, płci, a także w dużym stopniu zwłaszcza przy pracach z pestycydami w polu, od warunków i godzin pracy, temperatury, wilgotności powietrza, kierunków wiatru itp.

Pestycydy są dobrze wchłaniane przez błony śluzowe przewodu pokarmowego, skórę i płuca, są dobrze rozpuszczalne w lipidach lub płynach ustrojowych.

Problem niebezpieczeństwa pestycydów dla zdrowia i życia człowieka wzrasta w ostatnich latach ze względu na:

- 1) stały wzrost wprowadzanych nowych, często bardziej toksycznych substancji lub ich mieszanin, ze względu na problem występowania oporności u insektów,
- 2) różnorodności pod względem sposobu działania i właściwości toksykodynamicznych, trudnych często do przewidzenia,
- 3) różnorodności warunków w jakich są stosowane w akcjach zwalczania pasożytów lub wprowadzane do obrotu handlowego.

Mieszaniny insektycydów nie tylko utrudniają powstawanie ras opornych, ale mogą także synergicznie zwiększać toksyczność w stosunku do człowieka.

Szeroki rozwój chemizacji rolnictwa oraz rozpowszechnienie pestycydów w wielu dziedzinach pracy i życia współczesnego człowieka powoduje, że liczne są możliwości powstawania zatruc lub oddziaływania szkodliwego.

Ogólnie można powiedzieć, że człowiek jest narażony na toksyczne oddziaływanie pestycydów przede wszystkim:

- 1) przy pracy zawodowej: w fabrykach przy produkcji, pakowaniu, sprzedaży, przy stosowaniu w rolnictwie lub akcjach przeciwepidemicznych i sanitarnych,
- 2) przy stosowaniu w gospodarstwach domowych lub wdychaniu par lub dymów powstających po akcjach dezynfekcyjnych,
- 3) jako zatrucia przypadkowe — omyłkowo wskutek spożycia, rozlania lub w jakiś inny nieszczęśliwy sposób stykania się z pestycydami w domu, gospodarstwie rolnym czy miejscu pracy,
- 4) jako zanieczyszczenie żywności pozostałymi po stosowaniu ich w rolnictwie oraz przy produkcji lub ochronie produktów spożywczych,
- 5) zatrucia świadome zarówno samobójcze, jak i mordercze.

O ile w dziedzinie ochrony przed zatruciami pestycydami przy pracy zawodowej wykonano już wiele badań i wysiłków oraz wydano szereg zarządzeń zapobiegawczych, to istnieją trudności w ocenie szkodliwości pozostałych insektycydów w wodzie i artykułach spożywczych.

Żywność może zawierać resztki pestycydów jako pozostałości po zwalczaniu pasożytów przy produkcji jak np. owoce, warzywa, mleko itp., lub też w wyniku niszczenia pasożytów magazynowych, wśród zbóż, mąki lub nasion strączkowych.

Podstawowa zasada gdy zachodzi potrzeba traktowania żywności pestycydami — aby stosować je w najmniejszych ilościach, które wywierają już pożądany efekt działania, często jest lekceważona i nieprzestrzegana.

Woda pitna w zasadzie powinna być wolna od zanieczyszczeń pestycydami. Jednakże do zwalczania różnego rodzaju chorób lub zanieczyszczeń biologicznych stosuje się niekiedy dodawanie pestycydów do wody. DDT podawane przy zwalczaniu *Aedes aegypti* znajduje się zwykle w stężeniu poniżej 0,1 mg w litrze. Są to ilości poniżej dawek toksycznych dla człowieka, ale należy być ostrożnym gdy stosuje się pestycydy o większej toksyczności przez czas dłuższy lub lepiej rozpuszczalne w wodzie.

Pozostałości pestycydów w wodzie mogą być także wynikiem stosowania ich w rolnictwie na terenach stanowiących naturalne zlewisko wodne i związane z tym przenikanie poprzez glebę.

Przy zwalczaniu pasożytów magazynowych w zbożach i nasionach strączkowych pewne ilości insektycydów pozostają na traktowanych produktach, jest jednak rzeczą trudną ale wymagającą szybkiego rozwiązania — jakie ilości można przyjąć za nieszkodliwe dla człowieka oraz jaki okres czasu musi upłynąć od wprowadzenia pestycydów do chwili odania ich do spożycia.

Badania doświadczalne i obserwacje zatruc ludzi pozwalają określić, że przyjmowanie DDT przez 2 lata w dziennej dawce 0,5 mg na kg wagi człowieka nie powoduje szkodliwych objawów, podczas gdy jednorazowe przyjęcie 10 mg na kg może już wywołać lekkie objawy zatrucia.

Również ziarno siewne jest często traktowane środkami owadobójczymi i grzybobójczymi jak związkami rtęciowoorganicznymi, dieldriną i in. Ziarno takie jest niebezpieczne dla ludzi i zwierząt i wymaga dużej ostrożności w obchodzeniu się z nim. W niektórych krajach aby zmniejszyć niebezpieczeństwo pomyłek — ziarno siewne przy traktowaniu pestycydami jest równocześnie barwione.

W ostatnich latach jest wiele doniesień o zatruciach chlebem wypieczonym z ziarna siewnego traktowanego chlorkiem etylortęciowym, toluenosulfonamidem etylortęciowym lub innymi związkami rtęciowoorganicznymi. Są to zatrucia ciężkie w dużym procencie kończące się zejściem śmiertelnym lub długotrwałymi schorzeniami neurologicznymi.

Opisany jest także przypadek zatrucia całej rodziny wiejskiej w Izraelu po spożyciu mięsa kozy, która niepostrzeżenie zjadła zboże uprzednio traktowane solami talu.

Węglowodory chlorowane łatwo wydzielają się razem z mlekiem. Toksyczność tych związków jest większa dla bardzo młodych organizmów, które otrzymują mleko jako główny pokarm. Dlatego mleko nie powinno zawierać w ogóle pestycydów.

Szczególną ostrożność należy zachować przy zwalczaniu pasożytów w oborach, urządzeniach mleczarskich oraz na zwierzętach. Również nie powinno być pestycydów a zwłaszcza węglowodorów chlorowanych w paszy, ponieważ w dużym stężeniu gromadzą się one w tłuszczu mleka. Związki te są także wchłaniane przez skórę i dlatego spryskiwanie bydła lub kąpienie w roztworze insektycydów, czynności które są często niezbędne do zwalczania pasożytów u żywego inwentarza — mogą powodować znaczny wzrost poziomu pestycydów w mleku.

Odrębnym zagadnieniem jest stosowanie środków owadobójczych do zwalczania szkodników owoców i warzyw. Posiada tu zasadnicze znaczenie okres karencji, który bywa różny zależnie od gatunku płodu rolnego i rodzaju środka owadobójczego, np. dla estrów kwasu fosforowego łatwo ulegających rozkładowi może wynosić od kilku dni do dwóch tygodni, zaś dla trwałych węglowodorów chlorowanych nawet do 2 miesięcy. Gdy są prawidłowe: dobór insektycydu, sposób stosowania na rośliny i przestrzegany okres karencji — nie powinno występować niebezpieczeństwo dla człowieka po spożyciu tych produktów. Zdarzają się jednak przypadki lekceważenia lub pomyłek przy stosowaniu insektycydów, a wówczas powstają na produktach nadmierne pozostałości. Dlatego niezbędna jest kontrola pozostałości pestycydów na owocach i warzywach w oparciu o ustalone najwyższe dopuszczalne granice bezpieczeństwa. Niektóre kraje posiadają już ustalone takie normy. U nas zagadnienie to wymaga jak najszybszego opracowania i urzędowego ustalenia — łącznie z jednolitą metodyką analityczną.

Poprzez wodę pestycydy mogą także wywierać działanie toksyczne na zwierzęta. Sole miedzi dodawane do wody celem zwalczania mięczaków — mają wyraźne działanie toksyczne dla owiec, kóz, młodego bydła i gdy w określonych okresach stężenie w wodzie dojdzie do 100 mg w litrze — mogą powstawać ostre zatrucia u zwierząt pijących taką wodę.

Ryby są także silnie wrażliwe na węglowodory chlorowane i gdy związki te są szeroko stosowane w akcjach przeciwpasożytniczych należy unikać skażenia wody w której żyją ryby. Szczególnie niebezpieczne są dieldrina i toksafen. Dawki, które wytrzymują ryby dorosłe mogą być bardzo niebezpieczne dla młodego narybku. Silnie toksyczne dla ryb są także pięciochlorofenolany, oraz związki fosforoorganiczne.

Również niebezpiecznym ubocznym zjawiskiem przy szerokim stosowaniu pestycydów jest powstawanie zaburzeń w biocenozie świata roślinnego i zwierzęcego, wyniszczenie pożytecznych owadów i zwierząt jak pszczoły czy ptaki owadożerne i związane z tym zakłócenie równowagi życia biologicznego.

Olbrzymia grupa związków objęta nazwą pestycydy łączy wspólne zastosowanie do zwalczania pasożytów. Występuje natomiast wielka różno-

rodność pod względem budowy chemicznej, własności fizycznych i toksykodynamicznych. Są to związki pochodzenia roślinnego lub chemicznego, zarówno nieorganiczne jak i organiczne. W ostatnich latach szczególnie silnie rozwinęła się synteza insektycydów organicznych i związki te przedstawiają obecnie największe niebezpieczeństwo toksykologiczne. Należą tu przede wszystkim 2 grupy: węglowodory chlorowane i związki fosforoorganiczne.

Węglowodory chlorowane różnią się nieraz znacznie pod względem toksyczności. Obok silnie trujących jak endrina, dieldrina, toksafen — są znacznie mniej niebezpieczne jak metoksychlor czy DDT. Toksyczność jest często zależna od drogi wprowadzenia, przemian metabolicznych, zdolności odkładania w tkance tłuszczowej, komórkach kory nadnerczy, w tkance nerwowej, oraz od szybkości wydalania. Wprawdzie jednorazowe dawki śmiertelne dla większości tych związków są dość wysokie i wahają się w granicach 20—30 g dla człowieka lub mniej przy związkach silnie trujących, ale szczególnie duże niebezpieczeństwo przedstawiają one przy zatruciach przewlekłych, powodując przede wszystkim zmiany zwyrodnieniowe wątroby, bóle głowy, wzmożoną pobudliwość i drgawki, ogólne wyniszczenie organizmu i wzmożone uczulenie organizmu na te związki.

Metabolizm węglowodorów chlorowanych nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniony. Ulegają one w wątrobie powolnym przemianom. Pierwsze produkty odbudowy tracą swe własności owadobójcze ale posiadają jeszcze działanie toksyczne. Metabolizm DDT przebiega powoli — po 5 dniach przemianom ulega tylko 10% wprowadzonej ilości. U much opornych na DDT wzrasta ilość metabolitów co wskazuje na wzrost procesów metabolicznych. Przemiany te przebiegają przy udziale specyficznego enzymu dla DDT — dehydrochlorinazy, który wykryto u much opornych na DDT.

Przemiany metaboliczne lindanu u ssaków i owadów również nie są jeszcze całkowicie poznane, wiadomo jednak że przebiegają odmiennie. *In vivo* następuje stopniowe odczepienie chlorowodoru do pięcio-, cztero-, i trójchlorobenzenu, który jest bardziej oporny na dalsze przemiany. Metabolizm izomerów HCH przebiega z różną szybkością — przy czym toksyczne izomery γ i δ ulegają znacznie szybszemu metabolizmowi.

Sprzeczne są poglądy dotyczące przemian jakim podlega dieldrina. Dotychczas uważano, że jako niezmieniona jest odkładana w tkance tłuszczowej, w mniejszych ilościach w wątrobie i mózgu, oraz w małych ilościach wydalana przez nerki. Ostatnie badania wskazują jednak, że w moczu znajduje się obok niezmienionej także jeden metabolit. Aldrina w ustroju utlenia się do dieldriny. W ostatnich latach wiele badań wykonano nad mechanizmem działania i toksycznością insektycydów dienowych a zwłaszcza dieldriny. Wykazano że dieldrina hamuje aktywność różnych dehydrogenaz i cytochromu B oraz może hamować beztlenową

glikozę, a także pobudza aktywność niespecyficznego esterazy w surowicy i zwiększa jej poziom w wyniku uszkodzenia komórek wątrobowych.

Przy zatruciach dieldriną charakterystyczne są między innymi drgawki mózgowe. Wykazano, że w mózgu zwierząt zatrutych w okresie drgawek uwalniają się estry betainy i Co A wskutek uszkodzeń mitochondrii mózgowych. U zdrowych zwierząt nie otrzymano tego zjawiska. Przypuszczalnie jest to ważny krok do wyjaśnienia etiologii drgawek epileptoidalnych ponieważ estry betainy z Co A posiadają własności podobne do acetylocholiny.

Ostatnio wykazano także, że dieldrina jak i aldrina mogą wywoływać zmiany nowotworowe. Podawanie myszom w paszy w ilości 10 mg/kg przez okres 2 lat skracało ich średni okres życia o 2 miesiące oraz powodowało znaczny wzrost guzów nowotworowych wątroby potwierdzonych histologicznie.

Chlordan w ustroju powoli odbudowuje się w sposób podobny do HCH. Heptachlor utlenia się do trwałego związku epoksydowego, który jest jego pierwszym metabolitem. Epoksyd ulega hydrolizie do dienu, który po sprzęgnięciu z kwasem glikuronowym wydalany jest z moczem. Powstawanie epoksydu jest przykładem utleniania węglowodorów chlorowanych w ustroju, bowiem w innych związkach tej grupy następuje odczepianie się grup chlorowodorowych. Możliwe, że wpływa na to układ podwójnych wiązań w położeniu 2,3—, które zachowuje się inaczej niż podwójne wiązanie w innych związkach.

Odmienny jest mechanizm działania toksycznego związków fosforoorganicznych. Opiera się on na ich zdolności wiązania esterazy cholinowej, enzymu rozkładającego acetylocholiny w tkankach. W ustroju łatwo ulegają one hydrolizie pod wpływem esterazy i nie kumulują. Paration np. w organizmie ulega hydrolizie do kwasu dwuetylotiofosforowego i do p. nitrofenolu, który ulega redukcji do p. aminofenolu, a następnie po sprzężeniu z kwasem glikuronowym wydaleni razem z moczem.

Metabolizm DDVP (2,2-dwuchlorowinylo-dwumetylo-fosforanu) w tkankach ssaków polega na stopniowej enzymatycznej hydrolizie do dwumetylofosforanu i metylo 2,2-dwuchlorowinylofosforanu, który ulega dalszej hydrolizie do monometylofosforanu i fosforanu nieorganicznego.

Natomiast człon dwuchlorowinyłowy przemienia się poprzez dwuchloroacetaldehyd do dwuchloroetanolu i w śladowych ilościach do kwasu dwuchlorooctowego. Mogą także zachodzić procesy oksydacji, izomeryzacji czy transalkilacji które zwiększają toksyczność dla ssaków. Hydroliza może rozkładać aktywność biologiczną insektycydu ale także potęgować toksyczność. Stwierdzono, że mogą tworzyć się związki jonowe, które ze związkami fosforoorganicznymi tworzą substancje silnie toksyczne jak np. powstanie czteroetylo monotionopyrofosforanu z Diazinonu. Te aktywne

jony organofosforowe mogą wiązać się z różnymi składnikami nośników czy rozpuszczalników.

Takim charakterystycznym i o właściwościach toksykologicznych rozpuszczalnikiem jest 2 metoksyetanol używany w preparacie Rogor. Ruty-nowa kontrola tego preparatu wykazała niespodziewanie jego niebezpieczeństwo toksykologiczne. Przy magazynowaniu tego preparatu w niektórych rozpuszczalnikach hydroksylowych, zwłaszcza w 2 metoksyetanolu wzrasta jego toksyczność. Okazało się, że w wyższej temperaturze tworzy on co najmniej 6 produktów jonizujących zawierających fosfor, 7 obojętnych estrów fosforowych innych niż związek oryginalny, oraz dwusiarczek N-metylmerkapto-acetamidu. Najsilniej toksycznym dla ssaków okazał się (N-metylokarbamoilometylo) tiolofosforan, w którym jedna lub dwie grupy metylowe zostały zastąpione przez metoksyetylowe.

Podobnie toksyczność niektórych innych związków fosforoorganicznych wzrasta po reakcji z metoksyetanołem. Ponadto stwierdzono, że niektóre preparaty techniczne Rogoru zawierają zanieczyszczenia, które potęgują toksyczność w stosunku do ssaków przy podawaniu *per os*.

Związki fosforoorganiczne rzadko powodują zatrucia przewlekłe natomiast jako bardzo silne trucizny są przyczyną wielu zatruc śmiertelnych przypadkowych i świadomych. Niskie dawki śmiertelne dla człowieka, często poniżej 0,5 g, szybka resorpcja przez błony śluzowe i skórę jest przyczyną gwałtownego nieraz przebiegu zatruc. Liczne są doniesienia o zatruciach śmiertelnych związkami fosforoorganicznymi, zwłaszcza wśród dzieci.

Jak łatwo i niespodziewanie mogą powstawać przypadkowe zatrucia śmiertelne i jak wysoka jest toksyczność tych związków, ilustrują najlepiej przykłady z piśmiennictwa ostatnich miesięcy:

1) cztery przypadki zatruc dzieci poniżej 18 miesięcy. W trzech spryskiwane było mieszkanie celem zniszczenia pasożytów domowych, w czwartym dziecko zjadło nieumyte pomidory, które poprzednio na krzaku były spryskiwane parationem,

2) kobieta w wieku 41 lat wypła filiżankę kawy, do której dodała przez pomyłkę zamiast mleka — emulsję parationu przechowywaną w butelce od mleka,

3) robotnik rolny zmarł wkrótce po pracy, po zjedzeniu pomidorów świeżo spryskanych insektycydem,

4) inny robotnik uległ zatruciu po spożyciu winogron spryskiwanych 0,02% roztworem parationu,

5) cała rodzina uległa zatruciu po zjedzeniu owsianki z płatków przechowywanych w naczyniu po insektycydach,

6) zjedzenie śniadania nieumytymi rękami po pracy przy spryskiwaniu parationem,

7) śmierć dwojga dzieci po zabawie pustymi puszkami po parationie,
8) zdjęcie maski ochronnej w czasie pracy celem wypalenia papierosa
i wiele innych podobnych drobnych niedopatrzeń stało się przyczyną
tragicznych zatruc.

Ostatnio przeprowadzane są liczne badania na zarodkach kurzych, które umożliwiają badania wpływu substancji na tkanki embrionalne w różnych stadiach rozwojowych. Umożliwiło to wykazanie potęgującego działania różnych mieszanin pestycydów oraz ich działania teratogennego. Wstrzyknięcie do zapłodnionego jajka 50 mg malationu, najmniej toksycznego związku fosforoorganicznego, powoduje wykluwanie się kurcząt z wybiełymi piórami i lekko skróconymi kończynami. Kurczęta wykłute z jaj do których wstrzyknięto 1 mg EPN (etylo-nitrofenylo-fenylotiofosforan) — związek podobny do parationu, nie powoduje wprawdzie deformacji kończyn ale wywołuje różne stopnie porażenia. Natomiast iniekcje 25 mg malationu i 0,5 mg EPN do zarodka powoduje spadek wykluwalności kurcząt, znaczne deformacje kończyn, papuzi dziób i w wielu przypadkach brak piór. Podobne działanie teratogenne powodowały iniekcje malationu z trójortokrezylofosforanem.

Równoległe podanie zwierzętom doświadczalnym malationu i EPN w ilościach wynoszących $1/10$ dawki śmiertelnej — powoduje już śmierć zwierząt. Szczegółowe badania wykazały, że taki synergizm toksykologiczny związków fosforoorganicznych występuje w około 20% substancji. Zjawisko to powstaje przypuszczalnie na skutek działania hamującego jednego ze składników na enzymy powodujące detoksykację drugiego związku i w ten sposób potęguje aktywność toksykologiczną. Po dodaniu trójortokrezylofosforanu do malationu LD_{50} dla szczurów uległa zmniejszeniu z 1100 mg/kg do 12,5 mg/kg, a więc blisko 100-krotnie.

EPN zmienia toksyczność malationu również u psów. Wykazano przy pomocy radioaktywnego malationu, że uprzednie podanie EPN zmniejsza ilościowo wydalanie metabolitów w moczu. Przypuszczalnie malation podany po EPN jest detoksykowany w grupie karboksyestrowej zamiast w wiązaniu tiolofosforowym.

Metyloparation w dawce 1 mg/kg i systox w dawce 0,75 mg/kg podawane oddzielnie są dobrze znoszone i nie dają objawów zatrucia, podane zaś łącznie — powodują hipoprotrombinemię, eozynofilię i limfocytozę.

Potęgujące działanie toksyczne wykazują także i inne substancje lub leki. Opisane są przypadki zejść śmiertelnych gdy w toku leczenia zatruc, dla złagodzenia nadmiernej pobudliwości i drgawek podawano zatrutym pochodne fenotiazyny, najczęściej promazyne lub chloropromazyne.

Stwierdzono również, że związki fosforoorganiczne działają 10 razy silniej na samice szczurów. Przypuszczalnie w wątrobie znajdują się

pewne układy powodujące zwiększoną odporność u samców, a możliwe także że aktywność tych układów jest regulowana przez androgeny.

Przykłady te wskazują jak różnorodny i złożony jest mechanizm działania toksycznego związków fosforoorganicznych i ile jeszcze tajemnic mogą one zawierać w dziedzinie oddziaływania na organizm człowieka lub ssaków.

Od kilku lat posiadamy potężny środek do leczenia zatruć związkami fosforoorganicznymi. Jest to metylojodek pirydynoaldoksymu, znany w skrócie jako PAM. Posiada on wielką zdolność do wiązania się ze związkami fosforoorganicznymi znacznie większą niż esteraza cholinowa, wskutek czego powoduje on rozbitcie kompleksu tych estrów z enzymem i tym samym jego regenerację.

PAM podany szybko po zatruciu ratuje życie człowieka. Jak wykazał to przebieg zatrucia metasystoksem w Polsce w roku bieżącym, nie posiadamy należycie zorganizowanego sposobu ratowania ludzi zatrutych insektycydami fosforoorganicznymi. Jest to tym bardziej niebezpieczne, że związki te są stosowane u nas w coraz większych ilościach, a obrót handlowy nie jest uregulowany i nie zabezpiecza od możliwości zatruć przypadkowych.

Jest jeszcze szereg innych związków, które mogą mieć pewne znaczenie jako odtrutki, gdyż zwiększają aktywność hydrolityczną cholinesterazy, jak tryptamina, czy niektóre środki znieczulające. Związki te *in vitro* potęgują aktywność esterazy cholinowej, ale jak dotychczas nie znalazły praktycznego zastosowania w leczeniu tych zatruć.

Okazało się także, że pewne działanie ochronne wykazują i węglowodory chlorowane jak dieldryna, DDT, lindan, chlordan, heptachlor i in. Podobne działanie posiadają także i inne związki hepatotoksyczne jak czterochlorek węgla. Wszystkie te związki powodują przejściowy wzrost esteraż w surowicy, który jest jednak wynikiem uszkodzenia tkanki wątrobowej.

Szybki rozwój syntezy pestycydów, potrzeba wprowadzenia coraz to nowszych związków, bardziej toksycznych dla pasożytów i trudniej wytwarzających oporność — wyprzedzają w czasie systematyczne i wnikliwe badania toksykologiczne, które dla wyrażenia opinii o stopniu szkodliwości dla człowieka, wymagają żmudnych i kosztownych badań chemicznych i biologicznych. Jednakże jedynie wnikliwe badania naukowe teoretyczne i praktyczne stanowią podstawę do zapobiegania i leczenia tych zatruć.

Silny rozwój chemizacji rolnictwa oraz innych dziedzin współczesnego życia człowieka wymaga znacznego wzmożenia badań toksykologicznych, aby uchronić przed szkodliwym działaniem trucizn chemicznych zarówno na człowieka jak i na pożyteczne zwierzęta czy rośliny. Wydaje się, że

dojrzało już zrozumienie potrzeby utworzenia placówki naukowo-badawczej, która zajmowałaby się także problematyką toksykologii pestycydów.

Badania nad toksykologią pestycydów obejmują szeroki zakres zagadnień i obejmują badania laboratoryjne, kliniczne oraz terenowe w polu. Zajmują się one oznaczaniem właściwości toksykodynamicznych substancji zarówno w stosunku do człowieka i zwierząt domowych jak i w stosunku do wszystkich rodzajów pasożytów, badaniem procesów metabolicznych w organizmie, sposobem i szybkością resorpcji, kumulacji i wydalania, oznaczaniem pozostałości pestycydów w żywności, wykrywaniem i oznaczaniem w tkankach i narządach oraz we krwi i moczu, jak również diagnostyką zatruc ostrych i przewlekłych, przebiegiem objawów klinicznych i patologicznych, poszukiwaniem odtrutek i skutecznym sposobem ratowania i zapobiegania zatruciom.

W świetle współczesnych poglądów toksykologicznych wydaje się nieślusne oceniać szkodliwość substancji jedynie na podstawie jej toksyczności ostrej wyrażonej przez LD_{50} . Malation, którego LD_{50} jest ponad 1 g/kg a więc bardzo wysoka, łącznie z małymi dawkami EPN znacznie potęguje swą toksyczność i powoduje groźne embriopatie.

Dlatego konieczne staje się przy ocenie szkodliwości pestycydu dla człowieka badanie każdej substancji kilkuskładnikowej mieszaniny, a także każdego gotowego do użytku preparatu w formie roztworu, emulsji czy tritracji z nośnikiem na jego działanie teratogenne, kancerogenne i alergiczne.

Reasumując przedstawione poglądy na toksyczność pestycydów pragnę przedstawić wnioski które umożliwią prowadzenie prawidłowej ochrony zdrowia i życia człowieka przed szkodliwymi skutkami działania pestycydów:

1) konieczne jest utworzenie placówki naukowo-badawczej do spraw toksykologii pestycydów,

2) niezmiernie ważnym i celowym jest koordynacja prac naukowo-badawczych wykonywanych w różnych ośrodkach w kraju,

3) każdy nowy preparat służący do zwalczania pasożytów powinien być przed wprowadzeniem do użytku — poddany szczegółowym badaniom toksykologicznym,

4) konieczne jest utworzenie ośrodka informacyjnego w zakresie toksykologii i diagnostyki pestycydów oraz sposobu ratowania zatrutych,

5) konieczne jest jak najszybsze urzędowe ustalenie okresów karencji najwyższych dopuszczalnych granic zawartości w artykułach żywności i paszy oraz jednolitych metod kontroli,

6) zaopatrzenie terenowych placówek rolniczych stosujących pestycydy w niezbędne środki ratunkowe,

7) rozwiniecie szerokiej akcji szkoleniowej i uświadamiającej zarówno wśród personelu służby zdrowia jak i służby rolnej.