



СИНТЕТИЧНІ ПІРЕТРОЇДИ: МЕХАНІЗМ ДІЇ, ГОСТРІ ОТРУЄННЯ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ

О.А. Харченко, Г.М. Балан, доктор мед. наук, професор, Н.М. Бубало

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка
Л.І.Медведя МЗ України», м. Київ

Резюме. На сучасному рівні уявлень про механізми токсичної дії таких інсектоакарицидів, як синтетичні піретроїди (СП) при пероральній та інгаляційній дії на людину і теплокровних тварин є підстави вважати, що їхня токсичність залежить від хімічної структури, ступеня ізомеризації, біологічної активності радикалів і наявності ціаногрупи. Серед токсичних проявів переважає нейротоксичний ефект, обумовлений порушенням процесів генерації та поширенням збудження по нерву, що пов'язане з посиленням негативного слідового потенціалу дії нерва на одноразову стимуляцію, появою множинних розрядів нерва на одноразову стимуляцію і блокуванням нервово-м'язової передачі. Вплив СП на функціональний стан периферичної нервової системи пояснюється здатністю цих сполук взаємодіяти з натрієвими каналами пресинаптичної мембрани і таким чином посилювати активацію вхідного натрієвого струму в період рефрактерності нервового волокна, внаслідок чого порушується генерація імпульсу і знижується швидкість поширення збудження. У роботі наведені дані вивчення скарг, клінічних проявів і частоти основних клінічних синдромів у 14-ти хворих з гострим отруєнням СП, яке виникло у виробничих умовах у зв'язку з грубим порушенням гігієнічних регламентів. Більш тяжкі наслідки отруєння у вигляді токсичної енцефалопатії, токсичної гепатопатії, дерматозу обличчя спостерігалися при отруєнні ціановміщуючими СП (дельтаметрином і циперметрином). У більшості хворих виявлені прояви метаболічного ендотоксикозу та окисного стресу. Комплексна детоксикаційна терапія з включенням вуглецевих ентеросорбентів, ГАМК-міметиків та антиоксидантів (α -ліпоевої кислоти та α -токоферолу ацетату) сприяла значному регресу клінічних проявів, однак при виражених формах інтоксикації зберігся стійкий астено-вегетативний синдром з невротичним компонентом та симпато-адреналовими кризами.
Ключові слова: синтетичні піретроїди, гострі отруєння, натрієві канали, клінічні синдроми, окисний стрес, антиоксидантна терапія.

Резюме. На современном уровне представлений о механизмах токсического действия таких инсектоакарицидов, как синтетические пиретроиды (СП) при пероральном и ингаляционном воздействии на человека и теплокровных животных есть основания полагать, что степень их токсичности зависит от химической структуры, степени изомеризации, биологической активности радикалов и наличия цианогруппы. Среди токсических проявлений преобладает нейротоксический эффект, обусловленный нарушением процессов генерации и распространения возбуждения по нерву, что связано с усилением негативного следового потенциала действия нерва на однократную стимуляцию, появлением множественных разрядов нерва на однократную стимуляцию и блокированием нервно-мышечной передачи. Влияние СП на функциональное состояние периферической нервной системы объясняется способностью этих соединений взаимодействовать с натриевыми каналами пресинаптической мембраны и таким образом усиливать активацию входящего натриевого тока в период рефрактерности нервного волокна, вследствие чего нарушается генерация импульса и снижается скорость распространения возбуждения. В работе приведены данные изучения жалоб, клинических проявлений и частоты основных клинических синдромов у 14-ти больных с острым отравлением СП, развившимся в производственных условиях в связи с грубым нарушением гигиенических регламентов. Более тяжелые проявления с развитием токсической энцефалопатии, токсической гепатопатии, дерматоза лица развились при отравлении цианосодержащими СП (дельтаметрином и циперметрином). У большинства больных выявлены проявления метаболического эндотоксикоза и окислительного стресса. Комплексная детоксикационная терапия с включением углеродных энтеросорбентов, ГАМК-миметиков и антиоксидантов (α -липоевой кислоты и α -токоферола ацетата) способствовала значительному регрессу клинических проявлений, однако при выраженных формах интоксикации сохранился стойкий астено-вегетативный синдром с невротическим компонентом и симпато-адреналовыми кризами.
Ключевые слова: синтетические пиретроиды, острые отравления, натриевые каналы, клинические синдромы, окислительный стресс, антиоксидантная терапия.

Summary. At the current level of understanding of the mechanisms of toxic action such insectoacaricides as synthetic pyrethroids (SP) for oral and inhalation exposure of humans and warm-blooded animals have reason

to believe that the degree of toxicity depends on the chemical structure, the degree of isomerization, the biological activity of radicals and the presence of a cyano group. Among the toxic effects prevail neurotoxic effect due to a interruption of the generation and dissemination of irritation along the nerve, which is associated with increased negative trace of the action potential of nerve stimulation for the single stimulation, multiple discharges on a single nerve stimulation and blocking neuromuscular transmission. Effect of SP on the functional state of the peripheral nervous system is explained of the ability of these compounds to interact with sodium channels of presynaptic membrane and accordingly to amplify the activation of the incoming sodium current in refractory period of nerve fibers, resulting in the disturbance of impulse generation and decreasing the rate of spread of irritation. The article reports the complaints, clinical manifestations and frequency of major clinical syndromes in 14 patients with acute SP poisoning, which developed in the working environment due to the rough nonobservance of hygienic rules. More severe manifestations of intoxication with the development of toxic encephalopathy, toxic hepatopathy, facial dermatosis, developed in poisoning CN-containing SP (deltamethrin and cypermethrin). The majority of patients had signs of metabolic endotoxycosis and oxidative stress. Integrated detoxification therapy including carbon enterosorbents, GABA-mimetics and antioxidants (α -lipoic acid and α -tocopherol acetate) contributed to a significant regression of clinical symptoms, however, in the expressed form of intoxication, stable asthenic-vegetative syndrome with neurotic component and the sympathoadrenal crises remain.

Key words: synthetic pyrethroids, acute poisoning, sodium channels, clinical syndromes, oxidative stress, antioxidant therapy.

Синтетичні піретроїди (СП) – аналоги природних піретринів, що містяться у квітках долматської ромашки (піретруму), – широко застосовуються як інсектициди для обробки картоплі, плодових та городніх культур, а також для боротьби з ектопаразитами сільськогосподарських та домашніх тварин, з шкідниками продовольчих запасів.

Синтезовано та вивчено велику кількість синтетичних піретроїдів — похідних циклопропанкарбонових кислот, зокрема хризантемової [1–4]. СП є четвертою генерацією пестицидів, що прийшли на зміну хлорорганічним сполукам, ФОС та карбаматам. Ринок СП ще 10 років тому перевищував 10 мільярдів доларів США, а їхнє щорічне виробництво понад 100000 т щодо діючої речовини [2]. Істотною перевагою СП є їхня незначна токсичність для теплокровних та низькі норми витрат при обробці сільськогосподарських культур [1, 4–8]. Низькі норми витрат СП (десятки та сотні грамів на гектар), здатність до швидкої метаболічної деградації як в організмі теплокровних тварин, так і в довкіллі, а також їхня низька летючість обумовили зростання обсягу застосування СП у сільському господарстві та побуті [5, 6, 9–11]. Таке широке використання супроводжується ризиком розвитку гострих отруєнь як при пероральному шляху надходження до організму (випадковому або з суїцидальною метою), так і при інгаляційній та перкутанній виробничій дії через грубе порушення гігієнічних регламентів.

Нині в різних країнах виробляється понад 30 синтетичних піретроїдних інсектицидів. Найчастіше застосовуються СП, які наведені у табл. 1.

Відзначається, що ступінь токсичності та небезпечності СП залежить від їхньої хімічної структури, а також від таких факторів, як ізомеризація та біологічна активність радикалів (галогени, CN-група, фенольна група та ін.) [1, 2, 4]. Дослідження токсичності понад 100 дезінфекційних засобів на основі СП дозволили виявити наявність залежності

їхньої небезпечності від препаративної форми та біологічної активності [3, 4]. Порівняно з мікрокапсульованими формами найнебезпечнішими виявились аерозольні суміші та засоби фумігаційного типу дії. Застосування чистих ізомерів активних речовин ряду піретроїдів у сільському господарстві дозволяє знизити норми витрат до 5–20 г/га [11], однак тотальне застосування пестицидів цієї групи призводить до виникнення нових проблем в охороні довкілля та здоров'я населення [1, 2, 7, 8, 10, 23].

СП відносяться до інсектицидних препаратів з досить вираженим нейротоксичним ефектом. Механізм токсичної дії СП на комах полягає у стимуляції сенсорних, центральних та рухових аксонів. Молекули СП вклинюються у Na^+ -іонні канали клітинних мембран, переводять їх у пролонгований відкритий стан, посилюючи таким чином пасивний потік Na^+ всередину клітини, затримуючи повернення іонних каналів до вихідного стану [1, 3, 24–26].

За механізмом токсичної дії усі СП поділяють на два типи. До I типу відносять СП, що не містять ціаногрупу (аллетрин, біфентрин, піретрин, перметрин та ін.). СП цієї групи за дії на тварин викликають гіперактивність, збудження або навіть агресивну поведінку, генералізований тремор, м'язові контрактири [1, 2, 18, 25, 26]. У той же час особливостями токсичної дії СП II типу — ціанопіретроїдів (циперметрин, дельтаметрин, сумі-альфа та ін.) — є гіперсаливація, судоми, рецидивуючі судомні напади, хореатетози, гіперкінези [1, 2, 19–23].

Нейротоксичний ефект СП обумовлений порушенням процесу генерації та розповсюдження збудження по нерву [1, 24, 25]. Встановлено три основних токсичних ефекти за дії СП на нервову систему безхребетних: посилення негативного слідового потенціалу дії нерва на одноразовий стимул, множинні розряди нерва на одноразовий стимул та блокування нервово-м'язової передачі

Таблиця 1

Піретроїди, що застосовуються у сільському господарстві

Діюча речовина	Торгова марка	Фірма
Перметрин	Амбуш	"Ай-Сі-Ай"
	Талкорд	"Шелл"
	Паунс	ФМЦ
	Піносект	"Мітчелл Котс"
	Ексмін	"Сумітомо"
	Корсар	"Рон-Пуленк"
Циперметрин	Цимбуш	"Ай-Сі-Ай"
	Рипкорд	"Шелл"
	Арриво/аммо	ФМЦ
	Шерпа	"Рон-Пуленк"
	Політрин	"Сіба-Гейгі"
	Нурелле	"Дау"
	Циперкілл/циперсект	"Мітчелл Котс"
Дельтаметрин	Децис	"Руссель-Уклаф"
Циперметрин очищений	Фастак-Бестокс	"Шелл"
		ФМЦ
Фенвалерат	Суміцидин	"Сумітомо"
	Піридин	"Дюпон"
	Белмарк	"Шелл"
Фенпропатрин	Данітол (роді)	"Сумітомо"
	Меотрин	
Цифлутрин	Байтроїд	"Байер"
Флуцитринат	Пей офф/циболт	"Америкен ціанамід"
Флувалінат	Маврик/клартан	"Сандоз"
Біфентрин	Талстар/бригад	ФМЦ
Цигалотрин	Карате	"Ай-Сі-Ай"
Етофенпрокс	Требон	"Міцуї тоацу"
Есфенвалерат	Сумі-альфа	"Сумітомо"
Тралометрин	Скаут	"Руссель-Уклаф"
Тефлутрин	Форс	"Ай-Сі-Ай"

[25]. Аналогічні нейротоксичні ефекти спостерігались за дії СП на ссавців [9, 10, 13]. Показано, що децис, сумі-альфа та цимбуш у дозі LD_{50} викликають різку тривалість абсолютної та відносної рефрактерної фази як сідничного, так і хвостового нервів щурів, порушення міоневральної лабільності (зниження амплітуди потенціалів дії скелетних м'язів), а також зниження швидкості розповсюдження збудження по нерву, виникнення множинних розрядів м'яза на одноразове подразнення нерва [19, 25]. Вплив СП на функціональний стан периферичної нервової системи пояснюється здатністю цих сполук взаємодіяти з натрієвими каналами пресинаптичної мембрани і в такий спосіб підсилювати активацію вхідного натрієвого струму в період генерації потенціалу дії нейронів, внаслідок чого підвищується період рефрактерності нервового волокна, порушується генерація імпульсу у перехваті Ранв'є, знижується швидкість поширення збудження [19, 25].

Описана модуляція ацетилхолінергестерази мозку у щурів за дії СП *in vitro* та *in vivo* при динамічному вивченні [26]. Про неспецифічність цього ефекту для нейротоксичної дії СП свідчить виявлення антихолінергестеразної активності лише за дії сумі-альфа у високій дозі (LD_{50}) [18]. У той же час електрофізіологічними дослідженнями (методом фіксації напруги на мембрані) на нейронах равлика доведено, що СП викликають дозозалежне блокування ацетилхолінових рецепторів [20, 25, 27], що зумовлює порушення функції постсинаптичної нейрональної мембрани [28, 29]. Підсилення нейротоксичного ефекту з порушенням функціонального стану ацетилхолінових рецепторів постсинаптичної мембрани найбільше спостерігається при комбінованій дії децису та фосфорорганічної сполуки белофосу [30]. Але більшість дослідників вважають, що високоафінне зв'язування СП з α -субодиницею натрієвих каналів як у клітинах периферичних нервів, особливо в ділянках перехватів Ранв'є, так і в головному мозку, лежить в основі їхнього нейротоксичного ефекту [25, 26, 28, 29, 31].

Доведено нейротоксичну дію піретроїдних інсектицидів на розвиток ембріонів даніо-реріо [32]. Дія піретроїдних пестицидів I типу (перметрин, ресметрин, біфентрин) та II типу (дельтаметрин, циперметрин та -цигалотрин) на ембріонів даніо викликали залежний від концентрації перикардальний набряк та летальність. При цьому піретроїди типу II характеризувалися найбільшою токсичністю. Перметрин та дельтаметрин у концентрації, наближеній до LD_{50} , індукували в ембріонів у процесі розвитку краніофасціальні аномалії. Діазепам та антагоніст Na^+ -каналів MS-222 зменшували вираженість нейротоксичних ефектів.

Дія СП у малих дозах супроводжується переважно порушенням поведінкових реакцій. Описані підгострі нейроповедінкові ефекти альфациклопер-

метрину у щурів при нашкірній аплікації протягом 28 діб [33]. Якщо дози препарату 100 та 200 мг/кг не викликали гематологічних, морфологічних та нейроповедінкових порушень, то 300 мг/кг викликали порушення координації рухів та зниження больової чутливості. Відзначено, що дія СП на мишей у малих дозах (15–45 мг/кг перорально, що становить $1/24$ – $1/8$ LD_{50}) супроводжується нейроповедінковими ефектами — зниженням локомоторної активності, зменшенням частоти підйому на задні кінцівки та дозозалежним гальмуванням каталепсії, що зумовлено галоперидолом [34]. Ряд ефектів зберігався протягом 24 годин після введення СП. Автори вважають, що СП у дозах, що не викликають клінічних проявів отруєння, можуть спричиняти у людей порушення поведінки. Місцева дія на шкіру СП, особливо тих, що містять α -ціаногрупу, викликає розвиток парестезій, що зникають протягом 24-х годин після контакту [35]. Автори показали, що в основі цього ефекту лежить дія на воротний механізм Na^+ -каналів нервових закінчень шкіри.

У літературних джерелах описано пригнічення активності ізоцитратдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, малатдегідрогенази в експерименті на рибах за дії дельтаметрину протягом 4 днів у концентрації його у воді 1 на 1 млн. (LC_{50} при експозиції 96 годин) або в концентрації 1 на 10 млн. [36], що свідчить про розвиток тканинної гіпоксії. При цьому активність сукцинатдегідрогенази у печінці до цього терміну незалежно від концентрації знижувалась на 62,7%, у м'язах — на 34,5%, а активність малатдегідрогенази — на 47%. При проведенні протеомного аналізу мозку риб, що піддавалися в експерименті дії перметрину у воді (7,5 мкг/л), виявлено порушення експресії 24 білків, пов'язаних з убіквітин-протеосомною системою, гліколізом, цитоскелетом, та значне зростання експресії білків, як реакція організму на гіпоксію [37]. Автори підкреслюють, що одним з основних токсичних ефектів піретроїдів є формування тканинної гіпоксії, особливо в структурах мозку. У щурів в експерименті після 3-х тижневої дії λ -цигалотрину в нирках спостерігали підвищення рівня малондіальдегіду, важку вакуолізацію та клітинну інфільтрацію, розширення просвіту каналців [30]. Прийом вітаміну С знижував рівні креатиніну та сечовини, поліпшував антиоксидантний статус. В експерименті показаний розвиток окисного стресу в клітинах PC 12 феохромоцитоми надниркової залози щурів за дії 1R-транс-перметрину в концентрації 30 мг/л — генерація активних форм O_2 та накопичення малонового діальдегіду, а також зниження активності супероксиддисмутази, каталази та вмісту глутатіону [39]. Цитотоксичний ефект 1S-цис-перметрину у концентрації 20 мг/л був менш значним, що дозволило авторам дійти висновку щодо розбіжностей у цитотоксичності енан-

тіомерів перметрину.

Вивчення впливу піретроїдного інсектициду "Bulldock" на параметри дихання клітин печінки та окисне фосфорилування, а також на проникність мембран для катіонів на процеси ПОЛ показало, що даний піретроїд має виражений токсичний ефект на мітохондрії печінки тварин в умовах *in vitro* та *in vivo* [40]. Це проявляється у порушенні процесів дихання та окисного фосфорилування, індукції проникності внутрішніх мітохондріальних мембран. В основі патогенезу інтоксикації, на думку авторів, лежить висока прооксидантна активність препарату, опосередкований ефект якої реалізується за рахунок відкриття мітохондріальної ЦсА — щупцевої пори. Вивчення процесів вільнорадикального ПОЛ в організмі теплокровних тварин за дії ціановмісних СП (данітолу, децису, маврику, фастаку та циболту) в умовах одноразової та повторної дії дозволило виявити інтенсифікацію процесів ПОЛ, що проявилось наростанням інтенсивності ініційованої хемілюмінісценції сироватки крові щурів та наростанням ТБК — активних продуктів у печінці на фоні зниження антирадикальної активності крові [41]. Активація ПОЛ спостерігалася також у субхронічному експерименті протягом 2-х місяців дії СП (особливо — за дії маврику, фастаку та децису). Одержані результати дозволили рекомендувати показники ПОЛ в якості критеріїв оцінки токсичної дії СП.

Активація процесів ПОЛ має місце також у працюючих, що піддавалися впливу СП, із збільшенням терміну виробничого контакту із СП [42]. Відмічено формування окисного стресу, індукованого піретроїдом біфентрином в еритроцитах людини *in vitro*, та виявлено захисний ефект деяких флавоноїдів [43]. В експериментах *in vitro* показана роль каталази та супероксиддисмутази в окисному стресі, індукваному в еритроцитах біфентрином (синтетичний піретроїд широкого спектру інсектицидної та акарицидної дії). Встановлено захисну дію кверцетину (40 та 80 мкмоль) та рутину (80 мкмоль) проти ефектів біфентрину. Активацію процесів ПОЛ за дії СП описали також інші автори [46, 47]. Відомо, що інтенсифікація процесів вільнорадикального ПОЛ призводить до дезорганізації структури біологічних мембран, пригнічення активності життєвоважливих ферментів, пошкодження ДНК, РНК, хроматину ядра [41, 45]. З вільнорадикальними механізмами пов'язують розвиток таких віддалених ефектів дії ксенобіотиків, як генотоксичність, репродуктивна токсичність, мутагенність та канцерогенність.

З'явилися дослідження, що свідчать про репродуктивну токсичність СП [48, 49]. Так, в експериментах *in vitro* із застосуванням комп'ютерного аналізу встановлено, що перметрин та циперметрин можуть знижувати рухливість сперматозоїдів щурів без помітної різниці між цими двома пірет-

роїдами [48]. Виявлено порушення гістогенезу плаценти та кардіотоксичний ефект у потомства щурів під впливом децису [49].

З'явилися повідомлення про потенційний канцерогенний ризик СП. Так, досліджуючи стан здоров'я і оцінюючи частоту онкологічних захворювань у сільських регіонах США (штати Айова та Північна Кароліна) серед 49093 працюючих, пов'язаних з тривалим контактом з перметрином (середній час моніторингу 9,14 роки), хоча і не виявлено асоціації між дією перметрину та більшістю онкологічних захворювань, однак одержані дані, які дозволили встановити зв'язок множинної мієломи з дією перметрину, що вимагає, безсумнівно, подальшої оцінки.

При гострих отруєннях СП у тварин має місце домінування нейротоксичних ефектів. Порушення поведінкових реакцій при цьому характеризуються зниженням рівня загальної неспецифічної активності ЦНС, що проявляються пригніченням умовних та безумовних рефлексів [53, 54]. Такий СП, як суміальфа у дозі 0,2 від ЛД₅₀ здатен викликати порушення орієнтувально-дослідницької активності у тварин як на стадії неспецифічного орієнтування, так і на стадії дослідницької діяльності [18]. Автори відмічають, що поряд з екстрапірамідальною системою, мозочком, нейронами спинного мозку, у патогенезі отруєння СП можуть брати участь також структури стовбура мозку, таламуса та гіпокампа. Ці нейротоксичні ефекти СП можна пояснити, адже дані пестициди впливають не тільки на Na⁺-іонні канали клітин [25], а й на іонофорні канали рецепторів різних нейротрансмітерів, у тому числі з рецепторами гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) у синапсомозку [25, 30], а також на стереоспецифічне утворення та функцію нікотинних ацетилхолінових рецепторів [55, 56]. Однак використання холінолітичних препаратів (атропін, амізил) та реактиваторів ХЕ (дипіроксим, діетиксим) у терапевтичних дозах не чинило істотного впливу на перебіг гострої інтоксикації та виживання щурів [18]. Автори відмічають, що такі протисудомні препарати, як тіопентал та діазепам, статистично достовірно збільшували виживаність піддослідних тварин, коли їх застосовували при появі ознак збудження ЦНС та судомах. Більш значущий протисудомний ефект автори отримали при застосуванні ГАМК-міметика діазепаму (седуксену), особливо при повторних його введеннях.

Разом з нейротоксичним ефектом за дії СП описані гепатотоксичні порушення, підвищення активності трансаміназ [57, 58]. Порівнювальний аналіз впливу перметрину на ферменти печінки в умовах експерименту *in vivo* показав, що після одноразового введення внутрішньо масляного розчину даного СП у дозах 200, 1000 та 2000 мг/кг у печінці, нирках та селезінці відмічалось дозозалежне зниження активності АХЕ на 10–50% та оксидази

на 20–75% [59]. Активність 1-нафтил-ацетатестерази знижувалася у печінці на 10–50%, не змінювалася у нирках та зростала у селезінці на 10–45%. Глибина інгібіції ферментів корелювала з дозою перметрину та вмістом його залишків у тканинах, що також свідчить про гепатотоксичність СП. Виявлено цитотоксичні ефекти перметрину в клітинах печінки та селезінки мишей [75]. В гепатоцитах спостерігали зменшення розміру ядер, зміни кількості білків, полісахаридів, ліпідів та вакуоль у цитоплазмі, а також осмотичну дегенерацію. Мали місце також проліферація купферівських клітин та застій у печінкових капілярах. У селезінці зміни не виявлені. Відмічена також токсична дія СП на кардіоваскулярну систему [60]. Введення перорально перметрину мишам кожні 48 годин протягом 14 чи 28 днів спричинило на ДНК лейкоцитів пошкоджуючу дію, залежну від дози та тривалості введення, що свідчить про присутність у СП, зокрема прометрину (дельтаметрину), генотоксичної активності [44].

Л.А. Тимофеевська із співавторами [16] вказують, що хімічна будова СП, що вміщують радикали — галогени, ціано-групу, гідрофобні ділянки, обумовлює можливість наявності у них алергенного потенціалу, що підтвердили також експериментальні дослідження. Слабковиражений алергенний потенціал виявлений у цисметрину, біоресметрину та дельтаметрину. Окремі випадки алергічних реакцій спостерігали також у працівників, що піддавалися дії перметрину, фенвалерату, децису, цимбушу [50, 52, 53, 61]. Найчастіше симптоми захворювання проявлялися у вигляді відчуття печіння та поколювання шкіри обличчя та рук, після чого розвивалася лакримація, збільшувалась назальна секреція, з'являлось чихання, кашель, подразнення та набряк повік, червоні плями на шкірі. Ряд дослідників описують порушення чутливості шкіри, появу симптомів подразнення за тривалої дії малих доз СП [52–54, 68] або при кризьшкірній їх дії [69–71]. Постраждали при цьому скаржились не тільки на печіння, поколювання, зуд, а й на виражені нестерпні парестезії на відкритих ділянках тіла, що пов'язано із залученням до патологічного процесу периферичних аксонів, зокрема іонних натрієвих каналів. Описані також імуносупресивні ефекти у СП [16]. Перметрин, циперметрин та алертин уповільнюють мітогенну відповідь лімфоцитів, стимульованих мітогенами. Циперметрин знижує титр аглютинінів у кролів та утворення аутологічних розеток у щурів. Дельтаметрин пригнічує гуморальний та клітинно-опосередкований імунний відгук у мишей. При цьому спостерігалася наявність імуносупресивного ефекту, що співпадає з вираженістю проявів функціональних порушень нервової системи при відсутності клінічних ознак інтоксикації. Автори рекомендують для оцінки алергенних властиво-

стей СП використовувати максимізаційні методи імунізації або повторну дію. Беручи до уваги подразнюючі ефекти СП на шкіру та слизові оболонки, запропоновано проведення біомоніторингу СП для визначення їхньої токсичності та оцінки ступеня навантаження на організм [76]. З цією метою 5 здорових волонтерів піддавали інгаляційній дії цифлутрину. При концентрації 80 мкг/м³ спостерігалися ознаки подразнення дихальних шляхів та шкіри (відчуття печіння, почервоніння відкритих ділянок шкіри, явища парестезії у пальцях кінцівок та виявляли у сечі метаболіти фторфеноксibenзойної кислоти. На підставі порівняння встановленої допустимої дози (20 мкг/кг на день) з результатами, отриманими при проведенні біомоніторингу, дійшли висновку, що методи біомоніторингу більш прийнятні для визначення ступеня навантаження на організм СП.

Використання СП у сільськогосподарській практиці та в побуті в якості ефективних інсектоакарицидів при чіткому дотриманні гігієнічних регламентів щодо їхнього зберігання та застосування здебільшого не супроводжується розвитком несприятливих ефектів на здоров'я населення та довкілля. Але при порушенні гігієнічних вимог щодо застосування, а також в результаті випадкового або навмисного їхнього потрапляння всередину організму розвивається гострі отруєння у людей, а також у сільськогосподарських тварин [50–54].

M.F. Ramon et al [61] описали 166 випадків отруєння СП після оральної, респіраторної, дермальної та змішаної дії. Серед клінічних проявів автори відмічають блювання, діарею, набряк та зуд, алергічний дерматит, судоми, парестезії в кінцівках. Алергічні реакції частіше були обумовлені рідкими СП та звичайно виникали у хворих з гіперсенситивізаційним анамнезом. Велика кількість гострих отруєнь СП (1580 випадків з 1983 по 1997 роки) описана у Китаї [62, 63]. Автори сповіщають, що отруєння частіше реєструються при застосуванні дельтаметрину, фенвалерату, циперметрину. Основними клінічними проявами інтоксикації були головний біль, запаморочення, загальна слабкість, парестезії у ділянці обличчя, підвищення температури тіла в перші 2–3 доби до 38–39°C, м'язові фасцикуляції. У важких випадках спостерігалися судоми у м'язах кінцівок, набряк легенів, кома. Л.Р. Піліпчук [64] описує випадок важкого отруєння цимбушем після обробки картопляного поля. Автор описує, що постраждалий через значну кількість колорадського жука на полі використав підвищені дози препарату (600–700 мл 2,5% емульсії на 0,7 га). Обробку виконував у суху спекотну погоду, без засобів захисту, протягом 3–4 годин, після чого почав відчувати печіння обличчя, головний біль, нудоту, блювання, судоми у м'язах кінцівок. Клінічні прояви гострої інтоксикації цимбушем у вигляді токсичної енцефалопатії, токсичного гепа-

титу та вторинної гіпохромної анемії, які розвинулись у хворого, мали стійкий характер та повільно регресували після повторних курсів лікувально-реабілітаційної терапії. Про велику питому вагу отруєнь СП у структурі гострих отруєнь пестицидами сповіщають також інші автори [65–68]. Нестійкий токсичний ефект СП з парестезіями та подразненням шкіри відкритих ділянок тіла описаний при професійній дії малих доз СП у сільськогосподарських працівників [68, 69], а також при нашкірній їх дії [70, 71]. У наших попередніх дослідженнях описані поодинокі випадки гострих отруєнь СП у сільськогосподарських працівників, які застосовували дані пестициди з грубими порушеннями гігієнічних регламентів [51, 53]. Клінічна картина характеризувалася печінням та парестезіями на відкритих ділянках шкіри, головним болем, запамороченням, нудотою, блюванням, у окремих випадках — міофасцикуляціями та судомами.

В описаних у літературі випадках гострих отруєнь СП не завжди представлена синдромологія клінічних проявів, недостатньо обґрунтовані принципи раціональної терапії, а також не вивчені віддалені наслідки інтоксикації. У зв'язку з цим метою роботи було на основі узагальнення уявлень про механізми токсичної дії СП (за даними літератури та власних досліджень) обґрунтувати основні клінічні синдроми отруєнь в гострий та віддалений період спостережень та принципи раціональної терапії, а також вивчити можливість формування ендотоксикозу та окисного стресу.

Матеріали і методи досліджень. Вивчено синдромологію 14 випадків гострих отруєнь СП у процесі лікування та динамічного спостереження. Обстеження хворих поряд із загальноклінічним обстеженням включало біохімічні тести за загальноприйнятною методикою (активність АлАТ, АсАТ, ЛФ, тимолова проба, рівні холестерину та білірубіну) [74]. Одночасно проводили вивчення сироваткової та еритроцитарної ХЕ за S.Herstin [72]. Для оцінки ендотоксикозу визначали середньомолекулярні пептиди (СМП) [73]. Стан окисного стресу та антиоксидантного захисту оцінювався за вмістом у сироватці крові малонового діальдегіду та супероксиддисмутази [74]. В усіх 14 випадках гостре отруєння ціановмісними СП виникли у працюючих внаслідок грубого порушення гігієнічних правил під час використання. У 5-ти випадках гостре отруєння децисом (діюча речовина — дельтаметрин) виникло при обробці картопляних полів у спекотну погоду при використанні підвищених доз піретроїда для знищення колорадського жука, що рясно розплодився. В 4-х випадках гостре отруєння децисом виникло у працівників, які в закритому приміщенні без вентиляції розфасовували його в дрібну тару протягом 3-х днів. В одному випадку отруєння арриво (циперметрин) виникло при ава-

рійній ситуації на розчинному вузлі, коли вирвався шланг і робітниця була рясно облита препаратом. Хвора повідомила, що розчин потрапив до рота, очей, на шкірні покриви скрізь промоклий одяг. У трьох випадках спостерігалось отруєння суміцидином (фенвалерат): в одному — при розфасовуванні його в дрібну тару та продажу населенню в спекотну сонячну погоду, в двох інших — після обробки зерносховища. В одному випадку виникло отруєння 5% карате (лямбда-цигалотрин) після обробки картопляного поля при використанні підвищених доз (1,5–2,5 л/га при нормі витрат 0,3 л/га). В усіх випадках контакт із СП відбувався за умови відсутності індивідуальних засобів захисту, при цьому препарат потрапляв на шкіру обличчя, тулуб, кінцівки постраждалих. З 14 постраждалих було 12 чоловіків та 2 жінки. Вік обстежених коливався від 24 до 58 років.

Проводився аналіз скарг та клінічних проявів при динамічному спостереженні та лікуванні із застосуванням детоксикаційної терапії, яка включала промивання шлунка та кишок, призначення сольового проносного, великої кількості лужного пиття, інфузій реополіглюкіну, сорбілакту та прийом вуглецевих ентеросорбентів (карболонг) по 20 мг 3 рази на день протягом перших 7-и днів. При судомі та міофасцикуляціях призначався ГАМК-міметик реланіум 2 мл 0,5% розчину внутрішньом'язово або внутрішньовенно з частотою 1–2 рази на добу залежно від тяжкості стану. Одночасно призначали антиоксиданти — альфа-ліпоеву (тіоктову) кислоту 600 мг внутрішньовенно протягом 7–10 днів, а в легких випадках — тіогамма турбо 600 мг per os, а також вітамін Е (альфа-токоферол ацетат 50% в капсулах 2–3 рази на день). Віддалені наслідки простежені протягом 6-ти років.

Результати та їх обговорення. Усі постраждали після дії СП відчували інтенсивний головний біль, запаморочення, загальну слабкість, печіння та гіперемію шкіри обличчя, кінцівок, видимих слизових оболонок, склер, виражені парестезії шкіри обличчя, особливо в зоні носогубного трикутника. Всі хворі страждали на нудоту, блювання різної інтенсивності. В більшості випадків спостерігалась помірна гіперсалівація, сльозотеча, кашель з слизовим мокротинням, особливо при отруєнні СП на основі дельтаметрину та циперметрину. Частота та вираженість клінічних синдромів у хворих з гострим отруєнням різними СП наведені в табл. 2.

З табл. 2 видно, що в клінічній картині гострого отруєння СП переважають неврологічні синдроми: токсична енцефалопатія (35,7%) та астено-вегетативний синдром (64,3%). У неврологічному статусі нерізка вираженість загально мозкові симптоми з наявністю ознак мезенцефальних порушень. Відмічалось також зниження корнеального та кон'юнктивального рефлексів, поява субкортикальних знаків, хиткість у позі Ромберга, тремор

**Частота та вираженість основних клінічних синдромів
у хворих з гострим отруєнням синтетичними піретроїдами**

Назва препаративної форми піретроїду	Назва діючої речовини	Кількість хворих	Клінічні синдроми					
			Токсична енцефалопатія		Астено-вегетативний синдром		Токсична гепатопатія	Дерматоз обличчя та кистей рук
			I ст.	II ст.	I ст.	II ст.		
Децис 2,5 % к.е.	Дельтаметрин	9	2	2	3	2	2	2
Арриво 2,5% к.е.	Циперметрин	1	—	1	—	—	—	—
Суміцидин 20% к.е.	Фенвалерат	3	—	—	1	2	—	—
Карате 5% к.е.	Лямбда-цигалотрин	1	—	—	—	1	—	—

пальців витягнутих рук, нечіткість у виконанні координаторних проб, пошквалення сухожильних рефлексів різного ступеня вираженості. У 2-х хворих з отруєнням децисом та одного з отруєнням циперметрином у першу добу спостерігались судомні та згинальні та розгинальні м'язах кінцівок, а також міофасцикуляції у м'язах тулуба та кінцівок протягом 2-х діб. Короточасні міофасцикуляції у навантажуваних м'язах тривали протягом 3-5 наступних діб. Спостерігались також емоційно-вольові розлади (порушення сну, занепокоєння, плаксивість, дратівливість, лабільність настрою, тривога), особливо у 4-х хворих з отруєнням децисом та у 1-го хворого з отруєнням карате. Розладів больової чутливості не було виявлено. Астено-вегетативний синдром, що спостерігався у 9 з 14 потерпілих, характеризувався невротичними реакціями та симпатно-адреналовими кризами різного ступеня вираженості та частоти, що проявлялися ознобом, тахікардією, підвищенням АТ. У 4-х хворих з отруєнням децисом та у 2-х з отруєнням суміцидином у першу добу було підвищення температури тіла до 37,7-38,2°C. У 2-х хворих з отруєнням децисом на фоні нудоти та блювання — гіркота у роті та біль у правому підребер'ї, помірна гепатомегалія з частковим цитолітичним синдромом (підвищення активності АЛТ, АСТ), підвищення рівня тимолової проби та деяке зниження протромбінового індексу, що дозволило визначити синдром токсичної гепатопатії. У 2-х хворих з отруєнням децисом розвинувся дерматит обличчя та кистей рук. У 4-х хворих з отруєнням децисом та у 1-го хворого з отруєнням суміцидином спостерігалось помірне зниження активності еритроцитарної ХЕ в першу добу на фоні помірної гіперсалівації та слюзотечі. Їхня активність в середньому знизилась до 196 ммоль/л +/- 28,6 ммоль/л (при нормі

294,2 +/- 8,6 ммоль/л). Після одноразової ін'єкції 1мл 0,1% розчину атропіну підвищене слиновиділення та слюзотеча пройшли, рівень еритроцитарної ХЕ відновився через одну добу. Зниження активності сироваткової ХЕ не спостерігалось в жодному випадку. В 10-ти з 14-ти випадків гострого отруєння виявлені прояви метаболічного ендотоксикозу з підвищеним вмістом СМП. Їх середній рівень у постраждалих на хвилі 254 нм становив 0,336+/-0,03 при нормі 0,264+/-0,02 у.о. (p<0,05). При цьому у 9 з 14 хворих виявлено підвищення рівня малонового діальдегіду з 3,26 до 8,26 ммоль/л (в середньому – до 5,44+/-0,56 ммоль/л) та зниження активності супероксиддисмутази в середньому до 14,02+/-0,64 од/мг Нb при нормі 18,82+/-0,26 од/мг Нb (p<0,05), що свідчить про активацію оксидантних процесів в організмі постраждалих з одномоментним пригніченням антиоксидантного захисту та обумовлює доцільність застосування антиоксидантної терапії.

Проведення комплексної антиоксидантної терапії з включенням ГАМК-міметиків та антиоксидантів сприяло значному регресу клінічних проявів, зникненню судом та міофасцикуляцій, нудоти, блювання, тремору. Майже в усіх хворих зникли прояви подразнення шкіри та слизових оболонок, однак у 2-х хворих прояви токсико-алергічного дерматиту на обличчі та токсичної гепатопатії утримувались протягом 1,5–2 місяців. При динамічному спостереженні виявлено певну стійкість неврологічних проявів інтоксикації з повільним зменшенням ступеня вираженості, що, мабуть, пов'язане як з екзогенною, так і з ендогенною інтоксикацією, а також з активацією окисних процесів. Токсична енцефалопатія у 4-х хворих трансформувалась через рік у астено-вегетативний синдром. Залишкові явища астено-вегетативного

синдрому спостерігались навіть через 6 років динамічного спостереження у вигляді невротичних реакцій та періодичних вегетативних симпато-адреналових криз.

Таким чином, при порушенні гігієнічних вимог щодо використання СП у сільському господарстві продовжують реєструватися гострі отруєння даними пестицидами з переважним ураженням ЦНС. При інтоксикації децисом та суміцидином спостерігаються помірно виражені антихолінестеразні ефекти протягом першої доби. Гостре отруєння СП супроводжується розвитком метаболічного ендотоксикозу та окисного стресу, які сприяють стійкості неврологічних порушень (астено-вегетативного синдрому). Застосування комплексної детоксикаційної терапії з включенням вуглецевих ентеросорбентів, ГАМК-міметиків та антиоксидантів призводить до значного регресу клінічних проявів. Стійкі прояви астено-вегетативного синдрому з невротичним компонентом та симпатоадреналовими кризами обумовлює тривале диспансерне спостереження за постраждалими з періодичним призначенням ноотропів та антиоксидантів.

токсикозу та окисного стресу, які сприяють стійкості неврологічних порушень (астено-вегетативного синдрому). Застосування комплексної детоксикаційної терапії з включенням вуглецевих ентеросорбентів, ГАМК-міметиків та антиоксидантів призводить до значного регресу клінічних проявів. Стійкі прояви астено-вегетативного синдрому з невротичним компонентом та симпатоадреналовими кризами обумовлює тривале диспансерне спостереження за постраждалими з періодичним призначенням ноотропів та антиоксидантів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Altinigne N. Pyrethroids / N. Altinigne, F. Lermioglu // Turk. Deneysel biol. derg. –1998. –55, №1 –P. 45–53.
2. White G.B. Pyrethroids — why is their use increasing? / G.B.White // J. Toxicol. Clin. Toxicol. –1999. –37, №3. –P. 361–362.
3. Тимофеевская Л.А. Синтетические пиретроиды и препаративные формы на их основе. / Л.А. Тимофеевская, Н.И.Иванова // 1-й съезд токсикологов России, М. 17–20 нояб. 1998 : Тез. докл. –М., 1999. –С. 257–258.
4. Aldridge W.N. Toxicology of pyrethroids / W.N. Aldridge // Pestic. chem: Hum. Welfare and Environ. Pros.: 5th intern Congr. –Kioto, 29 Aug. –4 Sept., 1982. –№3. –P. 485–490.
5. Пасьшина Т.Н. Справочник по пестицидам (гигиена, применение и токсикология) под ред. проф. Попова А.В. // Т.Н. Пасьшина, Л.М. Сасинович // Киев: Урожай, 1986. С. 283–291.
6. Пасьшина Т.Н. Пестициды. Общая характеристика группы // Т.Н. Пасьшина, Л.М. Сасинович // Фармакология и токсикология. — 1983. — №12 С. 51–53.
7. Пасьшина Т.Н. Новые синтетические пиретроиды: потенциальная опасность и гигиенические рекомендации // Т.Н. Пасьшина, Л.М. Сасинович // Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов.: Тезисы докладов VI Всесоюзной научной конференции –Киев, –1981. ч. II, 78 с.
8. Пасьшина Т.Н. Токсикология синтетических пиретроидов // Т.Н. Пасьшина, Л.М. Сасинович // Химия в сельском хозяйстве. –1983. –№12, С. 51–53.
9. Пасьшина Т.Н. Токсикология новых инсектоакарицидов синтетических пиретроидов и их гигиеническая регламентация // Т.Н. Пасьшина, Л.М. Сасинович // Современные направления медицинской дезинсекции и дератизации.: Тезисы докладов, М., –1981, –С. 121–122.
10. Метелева М.Г. Токсикологическая оценка карате и динамика его остатков в объектах окружающей среды и организме животных / М.Г. Метелева // Автореф. дисс. на соиск. учен. ст. канд. ветеринар. наук 16.00.04 Омск, 2000, 18 с.
11. Лунев М.И. Пестициды и охрана агрофитоценозов. / М.И. Лунев. // М.: Колос, 1992. –228 с.
12. Потапов А.П. Гигиена и токсикология пестицидов на современном этапе. / А.П. Потапов, В.Н.Ракитский // Гигиена и санитария. –1996. –№3. –С. 33–35.
13. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике отравлений животных синтетическими пиретроидами / А.В. Иванов, Г.Г. Галяутдинова, Э.К. Папуниди [и др.] // Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике отравлений животных синтетическими пиретроидами. Казань. 2007 г. –34 с.
14. Рахматуллин Э.Х. Токсикологическая характеристика препаративных форм некоторых синтетических пиретроидов и пиретроидов непиретроидного строения: Автореф. дис. д-ра вет. наук: 16.00.04, СПб, 1997, 35 с.
15. Довгань Н.Б. Сравнительная оценка токсичности инсектицидов суми-альфа, адониса и их смеси / Н.Б.Довгань // Автореф. на соиск. учен. степ. канд. ветер. наук, Омск, 2005, 16 с.
16. Тимофеевская Л.А. Экспериментальная оценка пиретроидов / Л.А.Тимофеевская, Л.И.Петрова // Гиг. и сан. –2000, №4. –С. 45–47.
17. Галяутдинова Г.Г. Токсикологические аспекты использования синтетических пиретроидов в сельском хозяйстве / Г.Г.Галяутдинова // Ветеринария, –2005, –№3. –С. 52–56.
18. Кокшарева Н.В. Синтетические пиретроиды: механизм нейротоксического действия, поиск средств лечения острых отравлений. / Н.В. Кокшарева, С.В. Вековшинина, Н.А. Шушурина // Соврем. пробл. токсикол. — 2000. –№3. –С. 21–25.
19. He F. Effect of pyrethroid insecticides on subjects engaged in packaging pyrethroids / F. He, J. Sun, K. Hak [et al.] // Brit. J. Industr. Med. –1988. –45. –P. 548–551.
20. Gammon D.W. Pyrethroid toxicology: protective effects of diazepam and phenobarbital in the mouse and the cockroach / D.W.Gammon, L.J.Lawrence, J.E.Casida. // Toxicol. Appl. Pharmacol. –1982. –v. 66.

- P. 290–296.
21. Галяутдинова Г.Г. Синтетические пиретроиды: клиника, механизм действия, поиск средств лечения острых отравлений / Г.Г.Галяутдинова, Я.М.Тремасов // Ветеринарный врач. –2005. –№ 1. –С. 26–31.
 22. Аббасов Т.Г. Препараты из группы пиретроидов для борьбы с эктопаразитами животных / Т.Г. Аббасов, В.А. Поляков // Ветеринарная патология. –2005. –№2. –С. 79–83.
 23. Тремасов М.Я. О последствиях действия синтетических пиретроидов / М.Я. Тремасов, Г.Г. Галяутдинова // Практик. –2007. –№1. –С. 69–71.
 24. Fernandes M.C. Neurotoxicological effects and brain disposition of deltamethrin in rats / M.C. Fernandes, M.R. Martinez-Larraiaaga // *Metr. and Find. Exp. and clin. Pharmacol.* –1997. –V. 19. –P. 113–116.
 25. Narahashi T. Nerve membrane ionic channels as the primary target of pyrethroids / N. Narahashi // *Neurotoxicology* / –1985. –v. 2, №6. –P. 3–22.
 26. Rao G.V. Modulation in acetylcholinesterase of rat brain by pyrethroids in vivo and an in vitro kinetic study / G.V. Rao, K.S.J. Rao // *J. Neurochem.* — 1995. –v. 65., №5. –P. 2259–2266.
 27. Вековшиніна С.В. Комбінована дія фосфорорганічних пестицидів та синтетичних піретроїдів на функціональний стан периферичної нервової системи / С.В. Вековшиніна // Журн. АМН України –1995. –Т.1, №2. –С. 373–378.
 28. Husain R. Effect of deltamethrin on regional brain polyamines and behavior in young rats / R. Husain, M. Malavia, P.K. Seth // *Pharmacol. Toxicol.* — 1994. –V. 74. –№ 4–5. –P. 211–215.
 29. Patro N. Neurotoxicological effects of deltamethrin on the postnatal development of cerebellum of rat / N.Patro, S.K.Mishra, M.Chattopadhyay, I.K. Patto // *J. Biosci.* –1997. –V. 22. –№2. –P. 117–130.
 30. Вековшиніна С.В. Функціональне состояние ацетилхолинзависимых ионных каналов при раздельном и комбинированном воздействии дециса и белофоса на нейроны *Helix Pomatia L.* / С.В. Вековшиніна // *Соврем. пробл. токсикол.* –1999. –№1. –С. 43–46.
 31. Trainer V.L. High affinity binding of pyrethroids to the brain sodium channels. / V.L. Trainer, J.C. McPhee // *Mol. pharmacol.* –1997. –51, № 4. –P. 651–657.
 32. De Micco A. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides in zebrafish embryos. / A. De Micco, R. Cooper Keith // *Toxicol. Sci.* –2010. –113, № 1, — P. 177–186.
 33. Yavuz O. Subacute neurobehavioral effects of dermally-applied alphacypermetrin in rats / O.Yavuz, H.Kayiz, I.Yilmaz // *Rev. med. Vet.* –2009. –160, №4. –P. 184–191
 34. Mandhane S.N. Neurobehavioral effects of low level fenvalerate exposure in mice. / S.N. Mandhane, C.T. Chopde // *Indian J. Exp. Biol.* –1997. –35, № 6. –P. 623–627.
 35. Wilks M.F. Pyrethroid-induced paresthesia –a central or local toxic effect? / M.F. Wilks // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* –1999. –37, № 3. –P. 362–364.
 36. Rathamma V.V. Effect of deltamethrin on isocitrate, succinate and malate dehydrogenase activity in freshwater fish. / V.V. Rathamma, M.Vijayakumar // *Ecotoxicol. and Environ. Monit.* –2009. –19, № 5. –P. 433–439.
 37. Biales A.D. Proteomic analysis of a model fish species exposed to individual pesticides and a binary mixture / A.D. Biales, D.C. Bencic, R.L.Flick // *Aquat. Toxicol.* –2011. –101, №1 –P. 196–206.
 38. Fetoui H. Toxic effects of lambda-cyhalotrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid / H. Fetoui, M. Makni // *Exp. Toxicol. Pathol.* –2010. –62, № 6 –P. 539–599.
 39. Hu F. Enantioselective induction of oxidative stress by permethrin in rat adrenal pheochromocytoma (PC 12) cells / F. Hu, L. Li, C. Wang // *Environ. Toxicol. and Chem.* –2010. –29, №3. –P. 683–690.
 40. Акинъшина Н.Г. Действие пиретроидного препарата “Bulldock” на функциональное состояние митохондрий печени крыс / Н.Г. Акинъшина, А.Р. Гутникова // Междун. конф. «Митохондрии, клетки и активные формы кислорода», Пущино, 6–9 июня 2000: Матер. конф. –Пущино, 2000. –С. 3–6.
 41. Бардов В.Г. Процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в механізмі дії синтетичних піретроїдів / В.Г. Бардов, О.Б.Леоненко, С.Т. Омельчук, Л.М. Сасинович // *Соврем. пробл. токсикол.* –1999. –№1. –С. 37–39.
 42. Пилипчук Л.Р. Показатели свободнорадикального окисления у лиц, контактирующих с синтетическими пиретроидами / Л.Р. Пилипчук, Н.И.Якуба // *Врачебное дело.* –1991. –№7. –С. 69–71.
 43. Sadowska-Woda I. Bifentrin-induced oxidative stress in human erythrocytes in vitro and protective effect of selected flavonols / I. Sadowska-Woda, D. Popowicz // *Toxicol. in vitro.* –2010, –24, № 2, — P. 460–464.
 44. Dikic D. The effects of promethrin on subchronically threated mice evaluated by SCGE assay / D. Dikic, A. Remenaz // *Acta biol. hung.* — 2009. –60, №1. –P. 35–43.
 45. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / *Успехи совр. биол.* –1991. –111. №5. –С. 922–930.
 46. Hineal F. Cypermethrin induced lipid peroxidation in rat cerebral and hepatic tissues and prevention by vitamin E and allopurinol / F. Hineal, B. Giray // *Pharmacol. and Toxicol.* –1993. –v.73. –P. 99–102.
 47. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues in pyrethroid toxicity/ M.Kale, N.Ratnore, S.John [et al.] // *J. Nutr. and Environ. Med.* –1999. — v. 9, №1. –P. 37–46.
 48. Effects of permethrin, cypermethrin and 3-phenoxybenzoic acid on rat sperm motility in vitro evaluated with

- computer-assisted sperm analysis / C. Yuan, C. Wang, S.-Q. Gao [et al.] // *Toxicol. in vitro.* –2010. –24, №2. –P. 382–386
49. Бадаева Л.Н. Гистогенез плаценты и кардиотоксический эффект у потомства крыс под влиянием синтетического пиретроида –децис / Л.Н.Бадаева, Н.И. Нероденко // *Врачебное дело.* –1998. –№10. –С. 6871
50. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the agricultural health study / J.A. Rusiecki, R. Patel, S.Koutros [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2009. –117, №4. –P. 581–586
51. Клинические проявления и лечение острых отравлений пиретроидами / Г.М.Балан, С.И.Иванова, И.В.Юрченко, О.А.Харченко [и др.] // *Соврем. пробл. токсикол.* — 2004 –№2. –С. 43–47
52. Заря В.В. Синтетические пиретроиды / В.В.Заря // *Волна,* — 2001. –№ 26 (1). –С. 11–17.
53. Діагностика, перша медична допомога і лікування гострих отруєнь пестицидами / Г.М.Балан, С.И.Иванова, О.А.Харченко [та інш.] // *Метод. рекомендації, Київ, 2001, 42 с.*
54. Кузнецова Е.И. Токсикологическая оценка и изыскание лечебных средств при отравлении животных децисом: Автореф. дисс. канд. вет. наук: 16.00.04, Казань, 2001. –24 с.
55. Effect of pyrethroids on nicotinic acetylcholine receptor binding and function / S.M. Sherby, A.T Elderfrawi, S.S. Deshpande E.X. [et al.] // *Pestic. Biochem. Physiol.,* – 1986. — 26. –P. 107–115
56. Soderlund D.M. Pyrethroid receptor interactions. Stereospecific binding and effects on sodium channels in mouse brain preparations / D.M. Soderlund // *Neurotoxicology,* 1985, –6. –P. 35–46.
57. Сасинович Л.М. Гепатотоксическое действие пиретроидов. / Л.М.Сасинович, Т.Н.Паньшина, О.В.Ходоско // *Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов –Киев: ВНИИГИНТОКС, 1986. –16. — С. 74–77.*
58. Naumovski J. Transaminase elevation in pyrethroid intoxication / J. Naumovski, E.P. Krenzelok, C. Vozinovska [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* –2003. –v. 41, №5. –P. 652–656.
59. Лавина С.А. Сравнительный анализ влияния перметрина на ферменты в условиях экспериментов in vitro / С.А. Лавина // *Актуал. пробл. вет. науки: Тез. докл. / Моск. гос. акад. вет. мед. и биотехнол. –М., 1999. –С. 66–67.*
60. Holland I.P. The effects of synthetic pyrethroids on the cardiovascular system of the rat / I.P.Holland, L.H.Smith // *Toxicol. Lett.* — 1980. –v. 6. –p. 50–56.
61. Ramon M.F. A prospective study of pyrethroids exposures / M.F. Ramon, S. Ballesteros // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* –1999. –37, № 5. –p. 664–666.
62. He F. Effect of pyrethroid insecticides on subjects engaged in packaging pyrethroids / F. He, J. Sun, K. Hak // *British J. Industr. Med.* –1989. –v.64. –P. 54–58.
63. He F. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning / F. He, S. Wang, L.Lin // *Arch. Toxicol.* –1989. –v. 64. –P. 54–58.
64. Пилипчук Л.Р. Клинические проявления острого отравления цимбушем. / Л.Р.Пилипчук // *Врачебное дело.* –1991. –№ 4. –С. 105–107.
65. Бердичевский М.Я. Диагностика, лечение и профилактика поражений нервной системы при отравлении пестицидами. / *Методические рекомендации под редакцией М.Я.Бердичевского. –Краснодар, 1985. –38 с.*
66. Sudakin D.S. Human pesticide exposures: Trends and informational needs / D.S. Sudakin, S.I.Wagner // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* –2001. –39, № 5. –P. 529–529.
67. Pyrethroid pesticide illnesses in occupational settings / R. Das, S. Berkman, X. Vergara [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* –2001. –39, № 5. –P. 476–477.
68. Le Quene P.M. Transient facial symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: a clinical and electrophysiologic assessment / P.M. Le Quene, J.S. Maxwell // *Neurotoxicology.* –1980. –№2. –P. 1–11.
69. Kolmodin-Hedman B. Occupational exposure to some synthetic pyrethroid (permethrin and fenvalerate) / B. Kolmodin-Hedman. A. Sweeson // *Arch. Toxicol.* –1982. –v.30. –P. 27–33.
70. Tucker E.B. Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate / E.B. Tucker, S.A. Sweeson // *Arch. Toxicol.* –1983. –v. 54. –P. 195–202.
71. Knox J.M. Paresthesia from cutaneous exposure to a synthetic pyrethroid insecticide / J.M. Knox, S.B. Turcer // *Arch. Dermatol.* –1984. –v. 120. –P. 744–746.
72. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and other carboxylic derivatives with hydroxylamine and its analytical application / S. Hestrin // *J. Biol. Chem.* –1949. –180. №1. –P. 243–249
73. Громашевская Л.Л. Средние молекулы как один из показателей метаболических интоксикаций в организме / Л.Л. Громашевская // *Лабораторная диагностика –1997. –№1., –С. 11–16.*
74. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили / В.С. Камышников, *Справочное пособие. 4-е издание. М.: «МЕДпресс-информ», 2009. –313 с.*
75. Roma G.C. Cytotoxic effects of permethrin on mouse liver and spleen cells / G.C. Roma, P.R. De Oliveira // *Microsc. Res. and Techn.* –2012. –75(2). –P. 229–238.
76. Leng G. Umweltmedizinische Bewertung von Pyrethroiden: Biological Monitoring / G. Leng, J. Lewalter, H. Idel // *Zentralbl. Hyg. und Umweltmed.* –1997. –199, №5. –P. 424–426.

Надійшла до редакції 08.05.2013 р.