

ДО ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРЕЛІКУ НЕБЕЗПЕЧНИХ ВИСОКОТОКСИЧНИХ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ ОСОБЛИВОМУ КОНТРОЛЮ ЩОДО ОБІГУ, ЗБЕРІГАННЯ, ВИКОРИСТАННЯ ТА УТИЛІЗАЦІЇ

Частина III (дипіридилові гербіциди паракват і дикват)

М.Г. Проданчук¹, Г.М. Балан¹, О.П. Кравчук¹,
П.Г. Жмінько¹, І.М. Максимчук², Н.П. Чермних¹

¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м Київ, Україна

²Національна поліція України, м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. *Мета.* Виділити групу високотоксичних хімічних речовин, які за останні десятиліття найчастіше використовуються в умисних кримінальних та суїцидальних інцидентах, диверсійних і терористичних актах, обіг, зберігання, використання та утилізацію яких потрібно особливо прискіпливо контролювати правоохоронним органам. У даній частині статті йдеться про дипіридилові гербіциди паракват і дикват.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативних баз даних наукових бібліотек PubMed, Medline і текстових баз даних наукових видавництв Elsevier, PubMed, Central, BMJ group та інших VIP-баз даних. Застосовано методи системного, порівняльного та контент-аналізу.

Результати та висновки. Аналітичний огляд літературних даних та досліджень, проведених у ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», продемонстрував, що високотоксичні дипіридилові гербіциди паракват і дикват можуть становити значну загрозу життю і здоров'ю людини. Останнім часом, зокрема понад чверть сторіччя, вони стали справжньою зброєю в руках злочинців, кримінальних елементів і терористів у всьому світі. Не можна замовчувати й суїцидальні інциденти, які також мають місце поряд з умисними кримінальними, терористичними та диверсійними актами. На основі аналізу токсичності, клінічних та морфологічних проявів інтоксикації за дії цих хімічних речовин, враховуючи різні шляхи надходження до організму, обґрунтовано необхідність внесення їх до Переліку особливо небезпечних хімічних речовин, обіг яких, зберігання, використання та утилізація потребують більш жорсткого контролю з боку правоохоронних органів.

Ключові слова: дипіридилові гербіциди, паракват, дикват, ризик для здоров'я, гострі отруєння.

Мета. Виділити групу високотоксичних хімічних речовин, які за останні десятиліття найчастіше використовуються в умисних кримінальних та суїцидальних інцидентах, диверсійних і терористичних актах, обіг, зберігання, використання та утилізацію яких потрібно особливо прискіпливо контролювати правоохоронним органам. У даній частині статті йдеться про дипіридилові гербіциди паракват і дикват.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативних баз даних наукових бібліотек PubMed, Medline і текстових баз даних наукових видавництв Elsevier, PubMed, Central, BMJ group та інших VIP-баз. Використано методи системного, порівняльного та контент-аналізу.

Результати та висновки

Паракват і дикват. За останні 20–30 років у багатьох регіонах світу, особливо у країнах Азіатсько-Тихоокеанського регіону основною причиною навмисних кримінальних та суїцидальних отруєнь з дуже високою летальністю (>50%) є дипіридилові гербіциди – паракват і дикват [1-4]. Найчастіше реєструються отруєння паракватом [1-4]. Смерть внаслідок отруєння цим гербіцидом за останні десятиліття є основною клінічною проблемою громадського здоров'я в сільськогосподарських районах Південно-Західної Азії [5-8]. Особливо в Китаї, Тайвані та Індії випадки отруєння паракватом мають високу летальність, сягають 68%, з ознаками епідемічного характеру [5-7]. Ряд авторів про-

аналізували клінічні прояви та наслідки гострих отруєнь паракватом, використані методи лікування. У полі їхнього зору була значна кількість постраждалих, зокрема 9300 пацієнтів [9] і 604 пацієнти у Шрі-Ланці [3, 11], 1811 пацієнтів у Тайвані, 298 пацієнтів [12] та 62 пацієнти в Китаї [26].

Кримінальні та суїцидальні отруєння паракватом продовжують вбивати людство в усіх країнах, особливо, як зазначалося вище, в сільськогосподарських регіонах Південно-Західної Азії [9, 13-15]. Отруєння цим пестицидом – проблема не тільки зазначеного регіону [15]. У 1980–1990-х роках у Тринідаді і Тобаго паракват був використаний у 63% усіх випадків самогубств, зокрема у південному Тринідаді – в 76% за один рік з 1996 по 1997 [16], у Самоа – в 70% з 1979 по 2000 рік [17]. З 1945 по 1989 рік він став причиною 56% усіх гострих смертельних отруєнь пестицидами в Англії та Уельсі [18, 19]. За даними Національної американської асоціації центрів контролю за отруєннями у 2008 році паракват спричинив більше смертей, ніж будь-який інший пестицид [20]. Близько 10 років тому через високу токсичність, значну летальність при гострих отруєннях і відсутність й до сьогодні ефективних методів лікування паракват заборонено у ряді європейських країн та у Шрі-Ланці. Але його виробництво та застосування в сільському господарстві триває в більшості країн Південно-Західної Азії, крім того, він широко розповсюджується контрабандою, а також через об'яви про продаж на сайтах інтернету.

Гербіцид паракват (1,1-диметил-4,4-дипіридилій хлорид) найбільш важливий із 5 біпіридилових гербіцидів, до числа яких входять паракват, дикват, хломекват, дибензокват та морфамкват. Найширше в сільському господарстві використовувалися як гербіциди і десиканти паракват і дикват, а у багатьох країнах цей процес триває й донині [1-4]. До недавнього часу паракват переважав на світовому ринку гербіцидів, поступаючись лише гліфосату [26]. Він реалізується приблизно у 130 країнах як швидкодійний неселективний гербіцид, дефоліант і десикант, який руйнує наземну частину рослини, контактуючи та мігруючи в її середині [126]. Через високу токсичність Європейський Союз виключив

паракват зі свого ринку у 2007 році. Цей пестицид також заборонений у Французькій Гвіані (2010), у Шрі-Ланці (2010) та в Південній Кореї (2012). В інших південно-західних країнах паракват ще застосовується як десикант (грамоксон, декстран Х, есграм, ПП 148 та ін.). Дикват і більше 30 препаратів на його основі дозволені до використання в Україні як десикант соняшника, гороху, люцерни та інших сільськогосподарських культур. Токсичність диквату, хоча й у 5–6 разів нижча параквату, однак смертність при пероральних отруєннях досягає 40–50% [1-4]. Саме тому, як ми повідомляли в попередніх роботах [24], вважаємо за доцільне посилити контроль за контрабандним надходженням до країни параквату, а також за зберіганням та використанням офіційно дозволеного диквату.

Паракват дуже токсичний для людини та більшості тварин. У продаж надходить переважно у вигляді емульсованого концентрату 200 г/л (Грамоксону). При пероральному навмисному кримінальному, суїцидальному чи випадковому вживанні концентрованих розчинів смертельна доза параквату становить приблизно 3–4 мг/кг, LD₅₀ – 25–50 мг/кг. Інгаляційна або черезшкірна дія 5–30% розчинів при порушенні гігієнічних регламентів викликає гостре отруєння з ураженням слизових оболонок очей, носа і ротової порожнини з появою різі в очах, гіперемії, слъозотечі, нежитю, відчуття печіння та першіння в горлі, надсадного кашлю [1-10]. Пероральне надходження великих доз параквату супроводжується також нудотою, блюванням, відчуттям печіння в роті, особливо в ділянці язика, за грудиною уздовж стравоходу та в епігастрії. Смерть настає через 30–40 хвилин або декілька годин від серцево-легеневої недостатності при миттєвому отруєнні. При середній та особливо тяжкій формі перорального отруєння поряд з вищеописаними симптомами з'являється задишка, яка наростає протягом наступних днів. Залежно від отриманої дози параквату смерть настає за кілька днів або тижнів. Летальність також залежить переважно від отриманої дози та досягає 25–75% [1-9, 16-19, 25, 26]. Через декілька годин або днів після вживання розчину параквату в постраждалого зазвичай роз-

вивається поліорганна патологія з нейротоксичними ефектами, ураження нирок зі швидким формуванням гострої ниркової недостатності з підвищенням рівня креатиніну до 600–800 мкмоль/л. Ураження шлунково-кишкового тракту супроводжуються виразками, геморагіями та набряком язика (рис. 1) [8], слизової оболонки ротової порожнини, глотки, стравоходу, шлунка та кишечника. Одночасно наростає ураження печінки з вираженим цитолітичним синдромом та зниженням синтетичної функції.

Найбільш виражені зміни з розвитком інфільтративних та інтерстеціальних порушень, альвеоліту, набряку та фіброзу, який швидко розвивається, спостерігаються в легенях і часто призводять до смерті. Серед усіх токсичних ефектів найнебезпечнішими є саме легеневі, що характеризуються прогресуючим ураженням паренхіми легень, гіперемією, ателектазом, набряком, вогнищами геморагій та некрозу. Рентгенологічно і на КТ виявляються інфільтративні зміни з ділянками ателектазу, дифузні альвеолярні тіні та білатеральний інтерстиціальний та інтраальвеолярний фіброз легень (рис. 2, 3) [8].



Рис. 1. А) ураження язика через 24 години після впливу параквату; В) ураження язика з великими виразками через 2 тижні після впливу параквату (I.V. Gawarammana, N.A. Buckley, 2011) [8].

Механізм токсичної дії дипіридиллових гербіцидів, особливо параквату, обумовлений їхньою надвисокою прооксидантною активністю. Супероксидні радикали, які утворюються, порушують структуру ліпідного матриксу мембрани клітин і мітохондрій та викликають гіпоксію [26–29, 32–35]. Розвиток і енергетичний дефіцит, виражених ранніх (через 4–7 годин) деструктивних змін, викликаних паракватом в альвеолярних епітеліальних клітинах – пневмоцитах типу I і особливо типу II,



Рис. 2. Рентгенограма грудної клітки хворого, яка демонструє дифузне альвеолярне ураження через 7 днів після вживання параквату (I.V. Gawarammana, N.A. Buckley, 2011) [8].

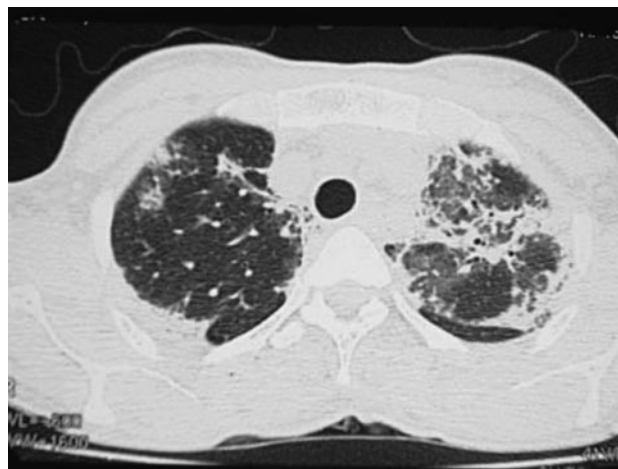


Рис. 3. КТ грудної клітки хворого, яка демонструє двосторонній фіброз легень через 11 днів після вживання параквату (I.V. Gawarammana, N.A. Buckley, 2011) [8].

обумовлені високою спорідненістю до них даного гербіциду.

У нашому Центрі (в минулому – Всесоюзний науково-дослідний інститут гігієни та токсикології пестицидів, полімерних і пластичних мас) ще в 1972 році В.М. Маковським виконано дисертаційну роботу «Токсикологічне дослідження дипіридилових гербіцидів (диквату і параквату)» [15]. Автор показав, що паракват є для більшості видів теплокровних тварин сильнодіючою отруйною речовиною (LD_{50} для мурчаків – 42 мг/кг, білих мишей – 56 мг/кг, білих щурів – 128 мг/кг, а дикват – високотоксичною (LD_{50} для указаних тварин – 100, 86 і 210 мг/кг відповідно). При цьому обидва гербіциди володіють вираженою шкірно-резорбтивною токсичністю: LD_{50} параквату для щурів – 350 мг/кг, для мурчаків – 318 мг/кг, диквату – 650 і 400 мг/кг відповідно. Показано також, що вони мають виражену токсичність при інгаляційному потраплянні до організму. CL_{50} параквату для щурів – 6 мг/м³, мурчаків – 4 мг/м³, диквату – 35 і 38 мг/м³ відповідно. Доведено прооксидантну активність даних гербіцидів, а також гемодинамічні, дистрофічні та некротичні порушення в головному мозку, печінці, нирках і особливо в легенях. Використовуючи паракват як десикант бур'янів, виявлено його у великій кількості в рослинах (>200 мг/кг сухої ваги) та встановлено його повільну деструкцію. Після використання передзбиральних десикантів у бульбах картоплі були підвищені концентрації даних гербіцидів. У зв'язку з виявленою вираженою токсичністю і значною стійкістю в об'єктах довкілля вчений В.М. Маковський ще в 1972 р. обґрунтував недоцільність застосування параквату в сільському господарстві СРСР та наполягав на обмеженому застосуванні диквату (лише в якості десиканту). В Україні паракват ніколи не був зареєстрований та офіційно не застосовувався, але тепер він доступний для продажу на сайтах інтернету. Це дуже небезпечний сигнал.

У метаболізмі параквату бере участь декілька ферментних систем (НАДФ-Ф-цитохром P450 редуکتаса, ксантиноксидаза, НАДН-убіхіноноксидоредуکتаса та синтаза оксиду азоту) [14, 27, 32, 34, 35]. Його метаболізм за допомогою цих систем спряє утворенню монокатіонного радика-

лу параквату (PQ^+). Всередині клітин організму PQ^+ швидко окислюється до PQ^{2+} і при цьому утворюється супероксид (PQ_2^-). PQ_2^- діє як акцептор електронів, а НАДФ – як донор електронів у цій реакції, що призводить до додаткового утворення гідроксильного вільного радикалу (НО) [8, 14, 26-29]. У присутності заліза це призводить до утворення пероксинітриду ($ONOO^-$), який є дуже сильним окислювачем та проміжним нітрозуючим агентом. Генерація високоефективних форм кисню та нітритів обумовлює розвиток токсичних деструктивних порушень у більшості органів, особливо в легенях, унаслідок високої вибіркової акумуляції параквату у пневмоцитах II типу та менше – I типу. Електрофільні вільні радикали, у свою чергу, звільняють вільні атоми водню з поліненасичених жирних кислот, викликаючи прогресуючу активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яка порушує функцію клітинних і мітохондріальних мембран та активує апоптоз. Цьому сприяє дисфункція протеасом, яка виникає у клітинах [26]. Вважається, що активація ПОЛ є ключовим початковим патофізіологічним процесом у каскаді розвитку деструктивних порушень при отруєнні паракватом [26-29, 32-37]. Одночасно з активацією ПОЛ розвивається Ca^{2+} залежне збільшення проникності внутрішньої мітохондріальної мембрани, яке призводить до її деполяризації, роз'єднання та набухання матриксу. Поряд з цим активні форми кисню активують у клітинах ядерний фактор – NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), який переміщується до ядра, зв'язуючись з промоторними ділянками, індукує гени-мішені, що викликають транскрипцію прозапальних білків-ферментів, цитокинів і хемокінів (цитокиновий шторм). Це призводить до агрегації тромбоцитів, порушення мікроциркуляції та залучення запальних клітин. Одночасно продукція активних форм кисню та активація NF- κ B призводять до ядерної конденсації та фрагментації ДНК, які порушують клітинні ферментативні та сигнальні шляхи, викликаючи відхилення з боку гомеостазу та прогресуючу активацію апоптозу з утворенням вогнищ некрозу в різних органах, особливо в легенях, нирках та серцевому м'язі.

Показано, що паракват є нейротоксином – обробка ним нервових клітин як *in vitro*, так й *in vivo* призводить до зниження експресії білків Mfn1 (mitofusin 1) та Mfn2 (itofusin 2), яке супроводжується фрагментацією мітохондрій та їхньою дисфункцією [30]. Виявлено значення ядерного фактора 2 еритроїдного походження – Nrf2 (nuclear factor, erythroid 2), а також ряду мікроРНК в нейротоксичних ефектах параквату, зокрема в аспекті функції мікроРНК – miR-380-3p, яку порушує цей гірбіцид. Встановлено, що Nrf2 – регульоване інгібування miR-380-3p клітинної проліферації та підсилення нейротоксичності параквату пов'язані з блокуванням трансляції мРНК SP3 (messenger ribonucleic acid transcription factor 3) [31]. Відмічено також його роль в інгібуванні кальмодуліну та інгібітору 1 циклін-залежної кінази (p21).

Експериментально встановлено, що за дії параквату на клітини мікроглії мишей лінії BV₂ відбувається їхня активація, яка супроводжується інтенсивним підвищенням експресії мРНК, цитокінів запалення – фактора α некрозу пухлин, інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-6 [38]. У присутності параквату також має місце підвищення експресії білка теплового шоку 60 (БТШ) і Toll-подібного рецептора 4 (ТПР4), а також ядерного фактора κ B-p65 (карра-B p65) активованого білка 1, прото-онкогену c-fos, та димеру c-jun (jun proto-oncogene). Це дозволило авторам зробити висновок, що паракват активує клітини мікроглії та підвищує експресію та секрецію прозапальних цитокінів за участю сигнального каскаду БТШ/ТПР4, які обумовлюють формування інтенсивних реакцій запалення [38]. Отже, існує думка, що формування нейротоксичних ефектів параквату, як і ураження легень [39] – це не тільки потужна активація окислювального стресу, інтенсивна експресія каскаду прозапальних факторів у вигляді цитокінового шторму, яка викликає порушення мікроциркуляції та формування гіпоксії, а й виражена аутофагічна дисфункція з активацією апоптозу.

Мабуть, через вибіркову тропність параквату до пневмоцитів і високу його акумуляцію в них, первинною мішенню токсичності в легнях є альвеолярний епітелій, що призводить до розвитку гострого

альвеоліту та набряку легень [1-8]. Після цієї початкової фази через 2–4 дні настає проліферативна фаза, коли альвеолярний простір заповнюється мононуклеарними профібробластами, які дозрівають у фіброblastи протягом декількох днів або тижнів. За цією стадією настає фіброз легень. Через тяжку гіпоксію та швидкопрогресуючий фіброз легень хворі гинуть протягом 3–5 тижнів [1-9, 40, 41]. Пневмофіброз розвивається зазвичай через декілька днів або декілька тижнів після вживання параквату залежно від отриманої дози. При аутопсії у 8 випадках отруєння паракватом з летальним наслідком у зонах пневмофіброзу і зонах його відсутності досліджено експресію біомаркерів аутофагії – бекліну-1, асоційованого з мікротрубочками білка легкого ланцюга (LC3) і білка p 62 [39]. Встановлено зв'язок пневмофіброзу з експресією маркерів аутофагії. Автори дійшли висновку, що аутофагічна дисфункція є підґрунтям легеневого фіброгенезу при отруєнні паракватом. З'ясовано також, що за дії параквату на шурів фіброз проявляється підвищеним вмістом гідроксипроліну, окислювальним стресом та підвищеною експресією профібротичних генів [40]. При цьому поєднане введення пірфенідо-ну та преднізолону протягом 14 днів знижувало вміст у легнях гідроксипроліну, TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1) і TNF- α (tumor necrosis factor- α). Їхня дія сприяла також зниженню підвищеного рівня прозапальних металопротеїназ – MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) і TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1). На моделі ураження легень у мишей, викликане паракватом у дозі 20 мг/кг, виявлено розвиток набряку і фіброзу легень, інфільтрації легеневої тканини макрофагами, підвищення в легеневій тканині концентрації прозапальних факторів – TGF- β 1 і гідроксипроліну, що супроводжується порушенням експресії генів, зв'язаних з фіброгенезом та з продукцією активних форм O₂, а також таких прозапальних і профіброгенних факторів, як TGF- β 1, α -SMA (alpha-smooth muscle actin), колагену Ia і IV, NOX1 (NADPH oxidase 1), NOX 4 (NADPH oxidase 4), індукційної NO-синтази та GPX1 (glutathione peroxidase 1) [41]. Даючи мишам паракват,

одночасно вводили пірфенідон у дозі 100 і 200 мг/кг протягом 28 днів. Ознаки отруєння супроводжувалися зменшенням набряку легень та фіброзу частково за рахунок інгібування запалення та окислювального стресу, а також внаслідок зниження експресії генів, які кодують синтез профібротичних цитокінів та прооксидантні та антиоксидантні ферментативні системи, пов'язані з продукцією активних форм O_2 . Ці факти необхідно враховувати при розробці методів лікування.

Токсичне ураження нирок за дії параквату на мишей характеризується вираженою вакуолізацією клітин проксимальних звивистих каналців нирок з розвитком вогнищ некрозу [42]. У хворих з отруєнням спостерігається наростання гострої ниркової недостатності з підвищенням у сироватці крові рівня креатиніну до 700–800 мкмоль/л [8, 43], а також цистатину та NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) [43]. Складено та обґрунтовано додаткові тести для оцінки ступеня вираженості та прогнозування наслідків гострої ниркової недостатності. Так, для оцінки тяжкості перебігу та прогнозування результатів обґрунтовано ряд лабораторних тестів при обстеженні 120 хворих з гострим отруєнням паракватом [45]. Легкий перебіг інтоксикації був у 28 з них, середньої тяжкості – в 52, тяжкий – у 40. Автори повідомляють про можливість використання для прогнозування летального результату і в якості маркерів гострої ниркової недостатності підвищені рівні в сироватці крові та сечі пресепсину (розчинного підтипу CD14) та ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів [45].

Уже в першу добу при отруєнні паракватом виявляється токсичне ураження печінки з наростанням цитолітичного синдрому. У хворих з'являється біль у правому підребер'ї, жовтушність шкірних покривів, збільшуються розміри печінки, для якої стають характерними деградація ендоплазматичного ретикулуму та ураження мітохондрій гепатоцитів [44]. Одночасно спостерігається токсичне ушкодження шлунково-кишкового тракту з гіперемією та виразками в ділянці язика («паракватний язик», рис. 2), глотки, стравоходу, шлунка та кишечника, з кровотечами, кривавим блюванням і кривавим проносом при

середньому і тяжкому ступенях інтоксикації. Це може призвести до перфорації, медиастиніту або пневмомедиастиніту [8]. Для експрес-діагностики гострого отруєння паракватом запропоновано дитіонітовий тест: до 5 мл проби сечі або промивних вод шлунка, які аналізуються, додається 0,1 г бікарбонату натрію ($NaHCO_3$) та 0,1 г дитіонату натрію ($Na_2S_2O_4 \cdot 2H_2O$). При наявності параквату утворюється синє забарвлення зразка. Метод якісний, дозволяє визначити 20–50 мкг/мл речовини в пробірці.

Несприятливий наслідок при отруєнні паракватом прогнозується при пероральному прийомі великих доз його концентрату або розчинів із значним його вмістом, якщо визначено високий вміст гербіциду у плазмі крові та сечі, а також у разі раннього розвитку поліорганної недостатності та вираженого альвеоліту [1-9, 18, 40]. Аналізуючи 130 клінічних спостережень гострого отруєння паракватом, з яких 35 (26,8%) завершилися летально, встановлено: важливим показником для такого прогнозу також є ступінь вираженості порушення імунітету, в тому числі зміна числа $CD4^+$ і $CD8^+$ лімфоцитів [46].

У ряді експериментальних досліджень встановлено, що паракват викликає ендокриннодизрапторні ефекти. Його вплив на щурів (0, 2 і 8 мг/кг на день) суттєво знижує вміст у сироватці крові тестостерону, сповільнює регенерацію стовбурових клітин Лейдига в сім'яниках дорослих щурів і сприяє формуванню окислювального стресу з високою генерацією активних форм кисню [47]. Показано також, що паракват знижує активність естрогенних рецепторів, що призводить до генерації бета-протеїнів амілоїду і гіперфосфорилування Tau-білків, а також спричиняє формування окислювального стресу [48].

Надання медичної допомоги при отруєнні паракватом і дикватом повинно бути негайним: промивання очей та ротової порожнини проточною водою, примусове блювання і промивання шлунка з додаванням ентеросорбентів (фулерової землі, бентоніту, активованого вугілля та ін.) з наступним призначенням сильних проносних засобів (10% манітолу, 20% сульфату магнію та ін.) та препаратів для примусового діурезу (лазиксу, фурсеміду та ін.).

Слід зазначити, що для цих гербіцидів не існує специфічного антидоту. Дуже важливо в перші години після отруєння для видалення з крові всмоктаного параквату чи диквату застосувати еферентні методи лікування (гемоперфузію, гемосорбцію та гемодіаліз). Для лікування гострих отруєнь паракватом або дикватом запропоновано безліч методів лікування, переважно з включенням протизапальних імуносупресивних засобів (стероїдних гормонів) або їхніх поєднань з цитостатиками та антиоксидантами [8-14, 22-25, 40, 41, 49].

Графічне зображення основних механізмів токсичності параквату всередині пневмоциту з наступним потраплянням у кров і впливом на організм показано на рис 4. із зазначенням формування вільних радикалів (ONOO^- , HO^\cdot) окислювального стресу з наступним розвитком уражень тканин. Показано, як активні форми кисню активують у клітинах фактор NF-кВі, який, трансформуючись в ядерний фактор NF-кВ, переміщується в ядро та індукує експресію генів-мішеней, що викликають

транскрипцію прозапальних білків, агрегацію тромбоцитів і весь комплекс деструктивних процесів в організмі. Одночасно позначені мішені потенційної терапії (ентеросорбенти, гемодіаліз, саліцилати, антиоксиданти, гормони, цитостатики) [8].

На жаль, запропоновані методи лікування недостатньо ефективні, за дії великих доз параквату смертність досягає 50–78% [1-14]. При рівні параквату у крові в пацієнтів у перші 2–4 години після отруєння вище 2–3 мг/л – 100% летальний результат [50], диквату – 50% при пероральному вживанні 300–500 мл 20% розчину [22-23].

Таким чином, у зв'язку з різко вираженою токсичністю, значною стійкістю параквату в об'єктах довкілля, беручи до уваги його широку доступність через численні оголошення щодо продажу оптом і в роздріб на сайтах інтернету, необхідно посилити контроль та кримінальну відповідальність через його незаконний обіг і використання в Україні.

Дикват має достатньо високу токсичність. В Україні дозволено до використання

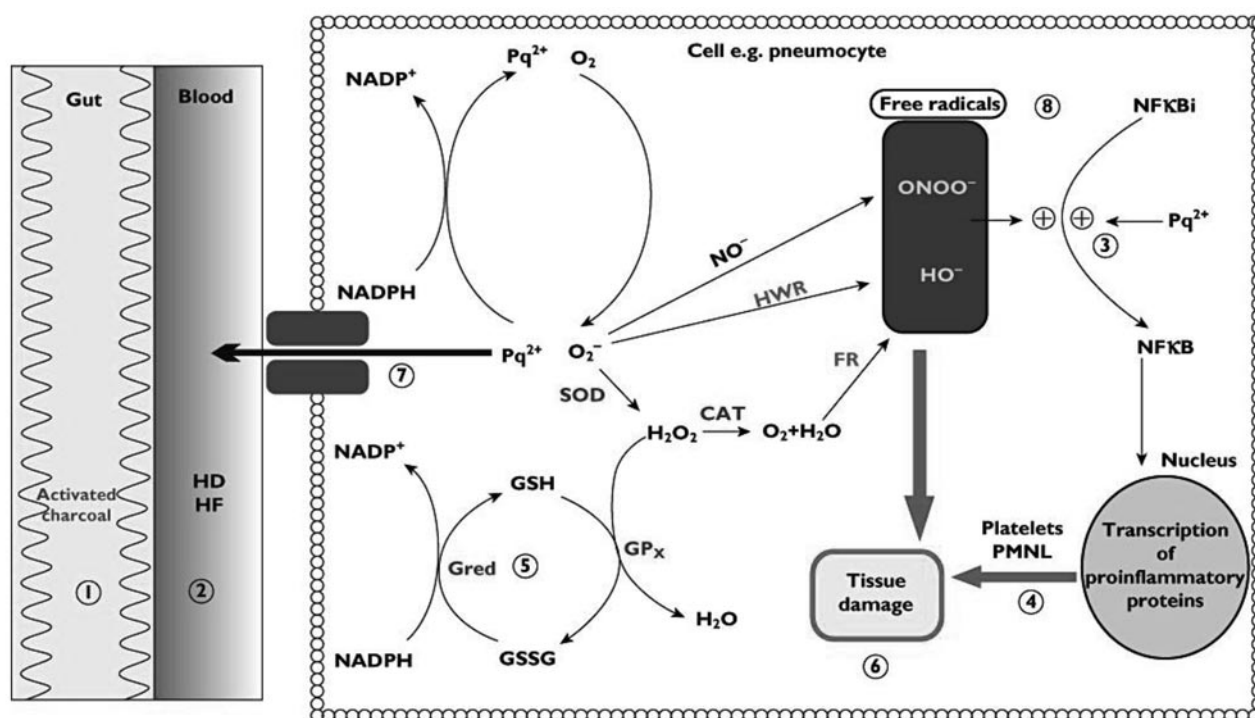


Рис. 4. Графічне зображення токсичності параквату всередині пневмоциту та потенційні мішені для антидотної терапії: SOD (супероксиддисмутаза); CAT (каталаза), Gred (глутатіонредуктаза); Grx (глутатіонпероксидаза); FR (реакція Фентона); HWR (реакція Габера-Вейса).

1–8 – потенційні ділянки для дії доступних методів лікування. 1. Активоване вугілля і земля Фуллера; 2. Гемодіаліз; 3, 4, 6. Саліцилати; 5 і 8. N-ацетилцистеїн; 7. Індукція глікопротеїну P: дексаметазон; 4. Імуносупресія (I.B. Gawarammana, N.A. Buckley, 2011) [8].

понад 30 дикватомісних десикантів, з яких 26 застосовуються авіаметодом. Отже, необхідно посилити контроль за їхнім зберіганням, використанням та утилізацією. Вважаємо доцільним замінити диквато-

вісні препарати на менш небезпечні десиканти, а також обмежити їхнє використання в якості гербіцидів і десикантів на овочевих культурах.

ЛІТЕРАТУРА

- Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q.* 1990;43:139–44.
- Eddleston M, Phisips MR. Self poisoning with pesticides. *BMG.* 2004;328:42–4.
- Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, et al. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health.* 2007;7:357–9.
- Dawson AH, Eddleston M, Senarathna L, et al. Acute human lethal toxicity of agricultural pesticides: a prospective cohort study. *PloS Med.* 2010;7:e1000357.
- Yin Y, Guo X, Zhang SL, et al. Analysis of paraquat intoxication epidemic (2002–2011) within China. *Biomed Environ Sci.* 2013;26:509–12.
- Patel V, Ramasundarahettige C, Vijayakumar L, et al. Suicide mortality in India: a nationally representative survey. *Lancet.* 2012;379:2343–51.
- Chang SS, Lu TH, Eddleston M, et al. Factors associated with the decline in suicide by pesticide poisoning in Taiwan: a time trend analysis, 1987–2010. *Clin Toxicol.* 2012;50:471–80.
- Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:745–57. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.04026.x.
- Gawarammana IB, Buckley NA, Mohamed F, Nazer K, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning – a randomized controlled trial. *Clin Toxicol.* 2017. DOI:org/10.1080/15563650.2017.1394465.
- Senarathna I, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM.* 2009;102:251–259.
- Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, et al. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD008084.
- Wu WP, Lai MN, Lin CN, et al. Addition of immunosuppressive treatment to hemoperfusion is associated with improved survival after paraquat poisoning: a nationwide study. *PloS One.* 2014;9:e87568.
- Ghorbani A, Masoumi K, Forouzan A, et al. Effect of pulse therapy with glucocorticoids and cyclophosphamide in patients with paraquat poisoning. *Hong Kong J Emerg Med.* 2015;22:235–40.
- Паракват и дикват. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Совместное издание Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и ВОЗ. Женева; 1989. 158 с.
- Маковский ВН. Токсиколого-гигиеническое исследование дипиридиловых гербицидов (диквата и параквата) [диссертация] Киев; 1972.
- Hutchinson G, Daisley H, Simeon D, Simmonds V, Shetty M, Lynn D. High rates of paraquat-induced suicide in southern Trinidad. *Suicide Life Threat Behav.* 1999;29:186–91.
- Bourke T. Suicide in Samoa. *Pac Health Dialog.* 2001;8:213–9.
- Dargan P, Shiew C, Gawarammana I, Jones A. Paraquat poisoning: caution in interpreting prognosis based on plasma paraquat concentration. *Clin Toxicol.* 2006;44:762.
- Casey P, Vale JA. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales: 1945–1989. *Hum Exp Toxicol.* 1994;13:95–101.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 26th annual report. *Clin Toxicol. (Phila)* 2009;47:911–1084.
- Wilks MF, Tomenson JA, Fernando R, Ariyananda PL, Berry DJ, Buckley NA, et al. Formulation changes and time trends in outcome following paraquat ingestion in Sri Lanka. *Clin Toxicol. (Phila)* 2011;49:21–8.
- Wanhalder R, Coraldyn J, De Reuck F. Diquat intoxication. *Am J Med* 1981;70:1267–71.
- McCarthy LG, Speth CP. Diquat intoxication. *Ann Emerg Med* 1983;12:394–6.
- Балан ГМ, Проданчук НГ, Бубало НН, Бабич ВА. Состояние и перспективы антидотной терапии острых отравлений пестицидами. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;1–2:67–76.
- Elenga N, Merlin C, Le Guern R, Kom-Tchamen R, et al. Clinical features and prognosis of paraquat poisoning in French Guiana. *Med.* 2018;97:15(e9621).
- Yang W, Tiffany-Castiglioni E. The bipyridyl herbicide paraquat induces proteasome dysfunction in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Toxicol. Environ Health A.* 2007;70:1849–57.
- Castello PR, Drechsel DA, Patel M. Mitochondria are a major source of paraquat-induced reactive oxygen species production in the brain. *J Biol Chem.* 2007;282:14186–93.
- Bonneh-Barkay D, Reaney SH, Langston WJ, Di Monte DA. Redox cycling of the herbicide paraquat in microglial cultures. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 134:52–6.
- Adam A, Smith LL, Cohen GM. An assessment of the role of redox cycling in mediating the toxicity of paraquat and nitrofurantoin. *Environ Health Perspect.* 1990;85:113–7.
- Zhao F, Wang W, Wang C, et al. Mfn2 protects dopaminergic neurons exposed to paraquat both in vitro and in vivo. *Biochim. et biophys. acta. Mol. Basis Disease.* 2017;6:1359–1370.
- Cai Z, Zheng F, Ding Y, et al. Nrf2 – regulated miR-380-3p blocks the translation of Sp3 protein and its mediation of paraquat – induced toxicity in mouse neuroblastoma N2a cells. *Toxicol. Sci.* 2019;171(2):515–529.
- Cocheme HM, Murphy MP. Complex is the major site of mitochondrial superoxide production by paraquat. *J Biol*

- Chem. 2008;283:1786–89.
33. Costantini P, Petronilli V, Colonna R, Bernardi P. On the effects of paraquat on isolated mitochondria. Evidence that paraquat causes opening of the cyclosporin A-sensitive permeability transition pore synergistically with nitric oxide. *Toxicology*. 1995;99:77–88.
 34. Tawara T, Fukushima T, Hojo N, Isobe A, Shiwaku K, Setogawa T, et al. Effects of paraquat on mitochondrial electron transport system and catecholamine contents in rat brain. *Arch Toxicol* 1996;70:585–9.
 35. Bus JS, Aust SD, Gibson JE. Paraquat toxicity: proposed mechanism of action involving lipid peroxidation. *Environ Health Perspect*. 1976;16:139–46.
 36. Yamada K, Fukushima T. Mechanism of cytotoxicity of paraquat. II. Organ specificity of paraquat-stimulated lipid peroxidation in the inner membrane of mitochondria. *Exp Toxicol Pathol* 1993;45:375–80.
 37. Kurisaki E. Lipid peroxidation in human paraquat poisoning. *J Toxicol Sci*. 1985;10:29–33.
 38. Sun Y, Zheng J, Xu Y, Zhang X. Paraquat-induce inflammatory response of microglia through HSP60/TLR4 signaling. *Hum. and Exp. Toxicol*. 2018;37(11):1161–1168.
 39. Xu G, Wang X, Yu H, Wang C, et al. Beclin 1, LC3 and p62 expression in paraquat-induced pulmonary fibrosis. *Hum. and Exp. Toxicol*. 2019;38(7):794–802.
 40. Rasooli R, Pourgholamhossein F, Kamali Y. Combination Therapy With Pirfenidone plus Prednisolone Ameliorates Paraquat-Induced Pulmonary Fibrosis. *Inflammation* 2018;41(1):134–142.
 41. Pourgholamhossein F, Rasooli R, Pournamdari M, et al. Pirfenidone protects against Paraquat-Induced lung injury and fibrosis in mice by modulation of Inflammation, oxidative stress, and gene expression. *Food and Chem. Toxicol*. 2018;112:39–46.
 42. Fowler BA, Brooks RE. Effects of the herbicide paraquat on the ultrastructure of mouse kidney. *Am J Pathol* 1971;63:505–20.
 43. Roberts DM, Wilks MF, Roberts MS, Swaminathan R, Mohamed F, Dawson AH, et al. Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. *Toxicol Lett* 2011;202:69–74.
 44. Matsumori H, Matsumoto T, Ishikawa H. Acute toxic effects of paraquat on ultrastructure of rat liver. *Acta Pathol Jpn*. 1984;34:507–18.
 45. Gao x, Wang WZ, Xiao Qm, Qix N, et al. Correlation between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and soluble CD14 subtype on the prognosis evaluation of acute paraquat poisoning patients. *Hum. and Exp. Toxicol*. 2020;39(4):402–10.
 46. Gao Y, Guo S, Wang Y, Yu S, et al. Lymphocyte and its CD4+ and CD8+ subgroup changes after paraquat poisoning. *Hum. and Exp. Toxicol*. 2019;38(9):1024–1030.
 47. Li H, Zhu Q, Wang S, et al. Paraquat exposure delays stem progenitor leydig cell regeneration in the adult rat testis. *Chemosphere* 2019;231:60–71.
 48. Moyano P, Sanjuan J, Garcia J, et al. Primary hippocampal estrogenic dysfunction induces synaptic proteins alteration and neuronal cell death after single and repeated paraquat exposure. *Food and Chem. Toxicol*. 2020;136:110–111.
 49. Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *BMJ*. 2020;328:42–4.

К ОБОСНОВАНИЮ ПЕРЕЧНЯ ОПАСНЫХ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ТРЕБУЮЩИХ ОСОБОГО КОНТРОЛЯ ЗА ИХ ОБОРОТОМ, ХРАНЕНИЕМ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ И УТИЛИЗАЦИЕЙ

Часть III (дипиридиловые гербициды паракват и дикват)

Н.Г. Проданчук¹, Г.М. Балан¹, А.П. Кравчук¹, П.Г. Жминько¹, И.Н. Максимчук², Н.П. Черных¹

¹Государственное предприятие «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

²Национальная полиция Украины, г. Киев, Украина.

РЕЗЮМЕ. Цель. Выделить группу высокотоксичных химических веществ, которые за последние десятилетия чаще всего используются в преднамеренных криминальных и суицидальных инцидентах, диверсионных и террористических актах, оборот, хранение, использование и утилизация которых требуют особенно жесткого контроля правоохранительных органов. В данной части статьи речь идет о дипиридиловых гербицидах – параквате и диквате.

Материалы и методы. Аналитический обзор научных публикаций выполнен с использованием реферативных баз данных научных библиотек PubMed, Medline и текстовых баз данных научных издательств Elsevier, PubMed, Central, BMJ group и других VIP-баз данных. Применены методы системного, сравнительного и контент-анализа.

Результаты и выводы. На основании обзора литературы и исследований, проведенных в ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины» показано, что высокотоксичные дипиридиловые гербициды паракват и дикват представляют угрозу жизни и здоровью человека. В последнее время, в частности более четверти века, они стали настоящим оружием в руках преступников, криминальных элементов и террористов во всем мире. Нельзя замалчивать и суицидальные инциденты, которые также имеют место наряду с умышленными уголовными, террористическими и диверсионными актами. На основе анализа токсичности, клинических и морфологических проявлений этих химических веществ, учитывая различные пути поступления в организм, обоснована необходимость внесения их в Перечень особо опасных химических веществ, оборот которых, хранение, использование и утилизация требуют более жесткого контроля правоохранительных органов.

Ключевые слова: дипиридиловые гербициды, паракват, дикват, риск для здоровья, острые отравления.

TO SUBSTANTIATION OF THE LIST OF HAZARDOUS HIGHLY TOXIC CHEMICALS THAT ARE SUBJECT TO SPECIAL CONTROL REGARDING HANDLING, STORAGE, USE AND DISPOSAL

Part III (bipyridyl herbicides paraquat and diquat)

M. Prodanchuk¹, G. Balan¹, O. Kravchuk¹, P. Zhminko¹, I. Maksymchuk², N. Chermnykh¹

¹LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,

Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

²National Police of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. The Aim of the Research. To identify a group of highly toxic chemicals which over the past decades are most often used in deliberate criminal and suicidal incidents, sabotage, and terrorist act; the handling, storage, use and disposal of which must be especially carefully monitored by law enforcement agencies. In this part of the article bipyridyl herbicides paraquat and diquat are considered.

Materials and Methods. An analytical review of scientific publications was carried out using the abstract databases of scientific libraries Pub Med, Medline and text databases of scientific publishing houses Elsevier, Pub Med, Central, BMJ group as well as other VIP databases. Methods of systemic, comparative, and content analysis were used.

Results and Conclusions. Analytical review of literature data and research carried out at the State Enterprise Scientific Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety named after Academician L.I. Medved of the Ministry of Health of Ukraine, showed that highly toxic bipyridyl herbicides paraquat and diquat can pose a threat to human life and health. Recently, in particular for more than a quarter of a century, they have become a real weapon in the hands of criminals, delinquents, and terrorists all over the world. Suicidal incidents, which also take place along with intentional criminal, terrorist, and sabotage acts, should not be concealed. Based on the analysis of the toxicity, clinical and morphological expression of intoxication when exposed to these chemicals, considering various routes of entry into the body, the need to include them in the List of hazardous highly toxic chemicals, the handling, storage, use, and disposal of which require stricter control of law enforcement agencies, is justified.

Key Words: bipyridyl herbicides, paraquat, diquat, health risk, acute poisoning.

Надійшла до редакції 26/04/2021