
РАЗДЕЛ 4

БИОХИМИЯ

УДК 632.693.2

ТОКСИЧНОСТЬ РОДЕНТИЦИДОВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Фрумин Г.Т.

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена

Цель исследования заключалась в экстраполяции средних летальных доз родентицидов с лабораторных животных (крысы) на человека. Для экстраполяции применены три различных метода: метод Рыболовлевых, метод американского агентства по защите окружающей среды и метод Paget и Barnes. Рассчитаны средние летальные дозы (ЛД₅₀) десяти родентицидов для человека при пероральном поступлении.

Ключевые слова: родентициды, человек, крысы, средние летальные дозы, прогноз.

TOXICITY OF RODENTICIDES TO HUMANS

Frumin G.T.

Herzen State Pedagogical University of Russia

The aim of the study was to extrapolate the median lethal doses of rodenticides from laboratory animals (rats) to humans. Three different methods were used for extrapolation: the Rybolovlevs method, the U.S. Environmental Protection Agency method, and the Paget and Barnes method. The median lethal doses (LD₅₀) for ten rodenticides for humans after oral administration were calculated.

Key words: rodenticides, humans, rats, median lethal doses, prognosis.

Практически у всех химических веществ есть свойство токсичности. Свойство токсичности можно признать по И. Канту имманентным, т.е. внутренне присущим всем химическим веществам [1]. Прогноз и количественная оценка повреждающего и летального действия химических веществ на организм человека составляют ключевое звено в планировании и осуществлении мероприятий медицинской службы при ликвидации последствий крупномасштабных химических катастроф [2].

Проблема прогнозирования такого влияния традиционно занимает приоритетное положение в перечне задач, решаемых токсикологией [3].

На протяжении многих десятилетий развития токсикологии, фармакологии и гигиенического нормирования веществ в окружающей среде ученые постоянно сталкивались с необходимостью внести определенность, упорядоченность и логическую обоснованность в выборе методов экстраполяции результатов, полученных в экспериментах на биологических моделях. Проблема, однако, оказалась настолько сложной, многоаспектной и не поддающейся однозначному толкованию, что и по сей день не представляет собой законченной научной системы, несмотря на издание целого ряда токсикологических и фармакологических монографий отечественных и зарубежных авторов, а также многочисленные публикации в периодических изданиях [4].

Родентициды – собирательное название средств защиты растений, состоящее из двух слов: rodent – грызун и cide – сокращать (смысловой перевод – средства, сокращающие численность грызунов).

Родентициды – это химические вещества, производимые и продаваемые с целью уничтожения грызунов. Хотя родентициды обычно называют «крысиным ядом», они также используются для уничтожения мышей, сурков, бурундуков, дикообразов, нутрий, бобров и полевок.

Случаи отравления родентицидами описаны и у животных, и у людей. Среди всех сообщений об отравлении домашних животных 63% случаев приходится на собак, 19,4 % — на кошек, значительно реже (менее 2–3 %) сообщается об отравлении кур, лошадей, кроликов, коз, овец, свиней [5].

За пределами нашей страны число публикаций об отравлениях родентицидами млекопитающих, птиц, людей непрерывно возрастает [6].

Отравления родентицидами зарегистрированы на всех континентах. Центротравлений в Иллинойсе описывает резкое возрастание числа пациентов с кровоточивостью: у всех обследованных отмечены сублетальные дозы бродифакума, и/или дифенакума и/или бромадиолона [7]. В Самарской и Ульяновской областях в 2019 г. произошло массовое (80 установленных пациентов) отравление подсолнечным маслом. Масло было изготовлено из семян подсолнечника, обработанных родентицидами. [5].

Причины отравления родентицидами людей могут быть различными: суицид, случайный прием, отравление на производстве, умышленный прием родентицидов при психических болезнях, синдроме Мюнхгаузена, криминальные отравления, отравления неустановленным источником [5].

Эпидемиологических данных о частоте отравления родентицидами населения нет, но, по сообщениям различных лет, с 1988 по 2015 г. ежегодно в мире отравление родентицидами получают от 5133 до 13 423 человек. Лишь в отдельных работах сообщается о значительном числе отравившихся, как, например, 110 человек, отравившихся родентицидами в Гонконге [5].

Современные данные показывают высокую опасность суперварфаринов: по лимитирующему показателю токсичности и опасности родентицидных средств – кумулятивному эффекту (средства относятся к 1-му классу чрезвычайно опасных по действующей классификации токсичности и опасности родентицидов) [6].

В связи с изложенным, цель проведенного исследования заключалась в экстраполяции средних летальных доз родентицидов с лабораторных животных на человека.

Объекты и методы исследования

В работе были использованы данные отечественных литературных источников о средних летальных дозах родентицидов для крыс при пероральном введении [8, 9] (табл. 1). В тех случаях, когда в литературном источнике приведен интервал варьирования ЛД₅₀, для расчетов использованы наименьшие значения. Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием табличного процессора Excel [10].

Таблица 1

Средние летальные дозы родентицидов для крыс при пероральном введении

Родентицид	Формула	ЛД ₅₀ , мг/кг
Бродифакум	$C_{31}H_{23}BrO_3$	0,22
Бромадиолон	$C_{30}H_{23}BrO_4$	0,65
Тетрафенацин	$C_{23}H_{16}O_3 + C_{23}H_{15}ClO_3$	0,80
Дифенакум	$C_{31}H_{24}O_3$	1,17
Дифенацин	$C_{23}H_{16}O_3$	1,30
Изоиндан	$C_{26}H_{22}O_3$	1,60
АТУ(Крысид)	$C_{11}H_{10}N_2S$	14,0
Фосфид цинка	Zn_3P_2	15,0
Хлорофацинон	$C_{23}H_{15}ClO_3$	20,5
Варфарин	$C_{19}H_{16}O_4$	58,0

Из-за больших видовых отличий между видами, то, что является относительно безопасным для крыс, вполне может быть чрезвычайно токсично для человека и наоборот (шоколад, безвредный для человека, токсичен для многих животных).

Токсикологический эксперимент на животных проводится с целью разработать рекомендации для профилактики и лечения отравлений у человека. Однако существуют определенные сложности в переносе данных опыта с животных на человека, так как теоретическая база сравнительной токсикологии еще недостаточна. В этом отношении привлекает своей простотой и обоснованностью расчетный метод экстраполяции доз ксенобиотиков с одного вида животных на другой, предложенный Ю.Р. Рыболовлевым и Р.С. Рыболовлевым [11].

Проведение регрессионного анализа связи токсичности с коэффициентами видовой устойчивости позволило авторам построить следующее уравнение:

$$ЛД_{50}(\text{человек}) = R(\text{человек})ЛД_{50}(\text{животное})/R(\text{животное}) \quad (1)$$

$$R(\text{человек}) = 0,57; R(\text{крыса}) = 3,62$$

Американское агентство по защите окружающей среды рекомендует для переноса токсикометрических данных с крыс на человека использовать следующее уравнение:

$$ЛД_{50}(\text{человек}) = ЛД_{50}(\text{крыса})[M(\text{человек})/M(\text{крыса})]^{0,667} \quad (2)$$

Модификация этого метода предполагает использование не только массы тела (М), но и массы внутренних органов, органов-мишеней, различных физиологических показателей, закономерно изменяющихся при переходе от более мелких к более крупным животным.

В проведенном исследовании вместо массы тела (М) была использована удельная интенсивность метаболизма ($P_{мет}$, кДж/кг) [12].

Paget и Barnes [13] разработали коэффициенты экстраполяции с учетом двух показателей: массы тела и его поверхности, которые позволяют легко переносить равноэффективные дозы различных веществ как с одного вида животных на другой, так и с животных на человека:

$$ЛД_{50}(\text{человек}) = 0,16 \cdot ЛД_{50}(\text{крыса}) \quad (3)$$

Результаты и их обсуждение

По данным табл. 1 и формулам 1-3 были рассчитаны величины ЛД₅₀ родентицидов для человека (табл. 2).

Таблица 2

Экстраполяция средних летальных доз родентицидов с крыс на человека при пероральном поступлении (ЛД₅₀, мг/кг)

Родентицид	Метод экстраполяции		
	Рыболовлевых	Paget, Barnes	Агентство США
Бродифакум	0,03	0,04	0,08
Бромадиолон	0,10	0,10	0,25
Тетрафенацин	0,13	0,13	0,30
Дифенакум	0,18	0,19	0,44
Дифенацин	0,20	0,20	0,50
Изоиндан	0,30	0,30	0,60
АТУ(Крысид)	2,2	2,2	5,3
Фосфид цинка	2,4	2,4	5,7
Хлорофацинон	3,2	3,3	7,7
Варфарин	9,1	9,3	21,9

Как следует из табл. 2, результаты экстраполяции величин ЛД₅₀ методом Рыболовлевых и Paget и Barnes практически одинаковы и примерно в два раза меньше значений ЛД₅₀, рассчитанных методом американского агентства по защите окружающей среды.

Центральное место при регламентации воздействия вредных веществ на человека занимает «принцип санитарного максимализма»: когда все неоднозначно, все неопределенно, нормативы трактуются в сторону ужесточения, то есть в сторону снижения показателя [14].

Результаты прогнозов ЛД₅₀ следует рассматривать как ориентировочные. Известно, что при установлении смертельных эффектов одних и тех же веществ на одном и том же виде животных, одного пола, возраста, находящихся в одинаковых условиях, конечные результаты могут отличаться от опыта к опыту, как минимум в 2–3 раза [15].

Список литературы

- Софронов Г.А., Александров М.В., Головкин А.И. и др. Экстремальная токсикология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. 256 с.
- Фрумин Г.Т. Токсичность пестицидов для человека // Экологическая химия. 2021. 30(6). С. 321-325.
- Фрумин Г.Т., Токсичность химических веществ для человека, Ученые записки РГГМУ. 2015, №41. с. 188.
- Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. Москва: Медицина, 2009. 208 с.
- Галстян Г.М., Давыдкин И.Л., Николаева А.С. и др. Случай массового отравления родентицидами // Гематология и трансфузиология. 2020. 65(2). С. 174-189.
- Ерофеева Е.В., Суркова Ю.Е., Шубкина А.В. Родентициды и гибель животных // Успехи современной биологии. 2021. Том 141. № 5. С. 496-507.
- Devgun J.M., Rasin A., Kim T. et al. An outbreak of severe coagulopathy from synthetic cannabinoids tainted with long-acting anticoagulant rodenticides // Clin. Toxicol. 2020. V. 58. № 8. P. 821–828.
- Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н., Справочник по пестицидам. Москва.: Химия, 1985. 352 с.
- https://t.me/AgroxxiPiA_bot
- Макарова Н.В., Трофимец В.Я. Статистика в Excel. М.: Финансы и статистика, 2002. 368 с.
- Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады Академии Наук СССР, 1979. Т. 247, № 6, с. 1513.
- Фрумин Г.Т. Прогнозирование средней летальной дозы ионизирующего излучения для человека // Экологическая химия. 2026. 35(3). С. 235-240.

13. Paget, G.E., Barnes, J.M., Toxicity Tests. Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics, vol. 1, Academic Press: London and New York, 1964, p. 135.
 14. Возняк А.А., Лепихин А.П. Разработка региональных ПДК: необходимость, методика, пример // Географический вестник. 2018. № 2(45). С. 103–114.
 15. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Под общ. ред. А.А. Каспарова, И.В. Саноцкого. Москва: Центр Международных Проектов ГКНТ, 1986. 428 с.
-

Фрумин Григорий Тевелевич, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории факультета географии Российского государственного педагогического университета имени А.И. Герцена.

191186, РФ, г. Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, д. 48

Телефон: +7 (812) 571-60-88

E-mail: gfrumin@mail.ru