

615.9  
с  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
ЛЕНИНГРАДСКИЙ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Е. И. СПЫНУ

**ТОКСИКОЛОГИЯ  
ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ  
ПЕСТИЦИДОВ  
ДИЕНОВОГО СИНТЕЗА  
И ГИГИЕНА ТРУДА ПРИ ИХ  
ПРИМЕНЕНИИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

ЛЕНИНГРАД — 1965 г.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
ЛЕНИНГРАДСКИЙ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Е. И. СПЫНУ

ТОКСИКОЛОГИЯ  
ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ  
ПЕСТИЦИДОВ  
ДИЕНОВОГО СИНТЕЗА  
И ГИГИЕНА ТРУДА ПРИ ИХ  
ПРИМЕНЕНИИ

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

ЛЕНИНГРАД 1965 г.



Дорогой Ю-Юрь

Многовие с благодар-  
ностью за помощь при одорении-  
нии работы. Иван

26/12 662.



Работа выполнена в лаборатории токсикологии Киевского института  
гигиены труда и профессиональных заболеваний

Научный консультант Заслуженный деятель науки,  
профессор Л. И. Медведь

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки, доктор мед. наук профессор Н. В. Лазарев.

Доктор мед. наук профессор Е. Ц. Андреева-Галанина.

Доктор мед. наук профессор И. Д. Гадаскина.

Защита диссертации состоится 25/IV 196 6 г. в \_\_\_\_\_ час

на заседании Ученого совета Ленинградского санитарно-гигиенического меди-  
цинского института (ул. Куракина д. 1/3, больница им. Мечникова, 35 павильон,  
ректорат)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 196 \_\_\_\_ г.



Проблема профилактики отравлений пестицидами занимает в настоящее время одно из ведущих мест в гигиенической науке. Всё возрастающий интерес к этим вопросам связан с ростом применения высокотоксичных пестицидов и, как следствие, с увеличением случаев отравлений людей, а также с загрязнением различных объектов внешней среды стойкими веществами.

В рассматриваемом плане особое внимание привлекают хлорорганические соединения диенового синтеза. В литературе опубликованы сотни случаев интоксикаций людей этими препаратами, данные о загрязнении ими воды, продуктов питания, почвы (Фаулер, R. E. Fowler, 1953; Дербес, Derbes V. J., 1955; Хугендам, J. Hogendam, 1962; Р. Ю. Каримов, 1964; Лихтенштейн, Шульц, E. B. Lichtenstein, 1960; Ганнон и Декер, N. Gannon, G. C. Decker, 1958 и др.).

Интерес к этой группе соединений обусловлен не только тем огромным практическим значением, которое приобрели хлорорганические пестициды, но и теми далеко идущими теоретическими обобщениями, которые связаны с этой проблемой.

Среди веществ диеновой группы найдены соединения, отличающиеся широким диапазоном инсектицидного действия. Они эффективны в борьбе с многими почвообитающими паразитами, колорадским жуком, вредителями хлопчатника, кукурузы и др.

Столь высокая пестицидная активность препаратов диеновой группы обусловила быстрый рост их применения. Наряду с этим увеличивалось число случаев интоксикации людей, описанных в зарубежной литературе (Девис и Левис, K. J. Davis, Z. Lewis, 1956; Хейс, W. J. Hayes, 1957, 1959; Патель и Рео, T. B. Patel, V. N. Rao, 1958; Блазкез и Бланчини, J. Blasquez, C. Blanchini, 1958; Д. Г. Розин, 1964 и др.).

Однако данные о токсичности ряда диеновых пестицидов для теплокровных животных в иностранной литературе были недостаточными или противоречивыми, а в отечественной — отсутствовали. Не было сведений о параметрах токсичности наиболее



распространенных препаратов при ингаляционном пути их поступления в организм и при накожной аппликации, особенно в хроническом эксперименте. Имеющиеся данные о токсичности препаратов были несопоставимы в силу крайнего разнообразия условий эксперимента (экспозиция, растворитель, величины ежедневно вводимых доз по отношению к смертельной или пороговой, сроки наблюдения и др.).

В связи с изложенным возникла настоятельная необходимость исследовать в сравнительном токсикологическом и гигиеническом аспекте пестициды диеновой группы с целью решения вопроса о возможности внедрения их в сельскохозяйственную практику и разработки мер профилактики отравлений.

Для проведения исследований были налажены научные связи с химическими учреждениями, синтезирующими новые соединения, и сельскохозяйственными, проводящими их испытания (ВНИИХИЗР, Ин-т Органической Химии АН СССР, ВИЗР, УИЗР и др.).

Задача профилактики отравлений пестицидами решалась нами в следующих направлениях. Наиболее радикальный путь — выявление веществ, малотоксичных для теплокровных животных и эффективных, как пестициды. В 1956—1964 гг. нами исследована токсичность более 60 соединений, получаемых реакцией диенового синтеза на основе гексахлорциклопентадиена и др. циклических углеводородов. Получены новые материалы о зависимости токсического действия препаратов от их химического строения. Эти данные сопоставлены с эффективностью диеновых веществ. Результаты проведенных исследований помогают ориентировать химиков-синтетиков на получение пестицидов избирательного действия.

Второе направление — сравнительная токсикологическая и гигиеническая характеристика диеновых пестицидов, их гигиеническое нормирование, регламентация условий внедрения и применения. Для сравнительной оценки пестицидов особое значение имеет изыскание интегральных количественных критериев, отражающих опасность действия препаратов в остром и, особенно, в хроническом эксперименте. Это позволит подойти к обоснованию так называемого «гарантийного запаса» при пересчете от минимально действующих доз и концентраций химических веществ к предельно допустимым.

Количественные критерии вредного действия имеют решающее значение для сравнительной характеристики токсичности веществ внутри группы и между различными группами, а также для решения вопроса о возможности применения пестицидов в полевых условиях и разработки мер безопасности при их использовании.

В плане поставленной задачи нами предложены некоторые новые количественные критерии вредного действия пестицидов. Особое внимание уделено изысканию количественных показате-



лей, отражающих токсичность веществ в хроническом эксперименте. Полученные данные о величинах пороговых, токсических и смертельных концентраций препаратов, степени выраженности их кумулятивных свойств, а также результаты гигиенических исследований при применении этих препаратов позволили рекомендовать предельно допустимые концентрации ряда хлорорганических пестицидов диенового синтеза в воздухе рабочей зоны.

Изучение условий труда при применении разных методов и способов обработки растений позволило выяснить степень загрязнения зоны дыхания работающих с диеновыми препаратами. На основании сопоставления этих данных с результатами исследований токсичности препаратов регламентированы условия применения диеновых пестицидов.

Следующее направление — это поиск общих закономерностей в характере действия диеновых пестицидов на ранних стадиях интоксикации. Различия в характере изменений функций организма, обнаруживаемые на ранних стадиях отравления, позволяют не только выявить действие яда, но и определить степень его вредности. Это имеет большое значение для ранней диагностики интоксикаций и разработки гигиенических нормативов. В связи с этим поиски критериев, позволяющих оценить те или иные изменения приспособительных функций организма, весьма ценны как с позиций гигиениста, так и в общебиологическом аспекте.

Исследования действия пестицидов диеновой группы на высшую нервную деятельность, систему гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, на морфологический состав периферической крови животных, патологоморфологическую структуру органов позволили получить новые данные об изменениях в организме на ранних стадиях отравления диеновыми пестицидами.

При изучении реакции животных на функциональные нагрузки и дополнительное введение яда обнаружена некоторая зависимость характера ответа животных на напряжение от стадии интоксикации.

Материалы о сравнительной токсичности диеновых соединений, характере их действия, в сопоставлении с данными производственных испытаний, легли в основу классификации препаратов по степени вредности и послужили основанием для решения вопроса о запрещении либо разрешении использования диеновых пестицидов в сельско-хозяйственной практике, о нормировании в воздухе рабочей зоны и регламентации условий их применения.

Перечисленные основные направления подлежат обсуждению в настоящей работе.

Среди хлорорганических препаратов диеновой группы обнаружены соединения, резко отличающиеся друг от друга по своей токсичности. Наряду с веществами,  $LD_{50}$  которых составляют единицы  $мг/кг$  веса, выявлены препараты с значением смертельных доз порядка тысячи  $мг/кг$ .



Таблица 1

Сравнительная токсичность и опасность острого  
отравления при введении в желудок диеновых пестицидов

Название препарата	Химическая формула	ЛД <sub>50</sub> , ст. ош. мг/кг	K <sub>ас</sub>	Относит. токс. по ЛД <sub>50</sub>	Относит. токсич. по K <sub>ас</sub>
Алодан . . . . .	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>8</sub>	840 ± 68	0,00023	0,05	0,003
Тиодан . . . . .	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	100 ± 11,2	0,0056	0,44	0,07
Альдрин . . . . .	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub>	44 ± 3,0	0,078	1,0	1,0
Дильдрин . . . . .	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub> O	42 ± 3,0	0,082	1,0	1,0
Препарат 948 . . . . .	C <sub>9</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>8</sub> O	19 ± 2,9	0,2	2,3	2,5
Изодрин . . . . .	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub>	10 ± 1,2	0,92	4,5	12,0
Эндрин . . . . .	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub> O	7,3 ± 0,8	1,28	5,9	16,5

Известно, что степень опасности химических веществ характеризует не только величина ЛД<sub>50</sub>, но и зона их токсического действия. Между тем, количественную характеристику зоны токсического действия обычно не учитывают и ограничиваются лишь описанием последней (широкая зона, узкая и т. п.).

Следует подчеркнуть, что изолированно от данных, характеризующих токсичность вещества, цифровое выражение зоны токсического действия не дает представления о степени опасности интоксикаций. Так, например, отношение между ЛД<sub>50</sub> и пороговой дозой вещества составит число 3 в том случае, когда ЛД<sub>50</sub> равна 450 мг/кг и пороговая доза — 150 мг/кг, и в том случае, когда эти величины соответственно равны 9 мг/кг и 3 мг/кг. Совершенно очевидно, что опасность отравления различна, несмотря на тождественное количественное выражение зоны.

Таким образом, оценка степени опасности острого отравления, должна быть основана на органической связи между цифровыми значениями смертельных и пороговых доз и расстоянием между ними. Это позволило предложить новый количественный критерий, интегрально отражающий величину средней смертельной дозы и угла наклона прямой смертельности. Мы назвали его коэффициентом опасности острого отравления (K<sub>acuta</sub>) и рассчитали по формуле:

$$K_{ac} = \frac{1}{LD_{50}} \cdot \operatorname{tg} \alpha$$

Вычисления показывают, что в сравнении с обычно принятым показателем ЛД<sub>50</sub>, оценка опасности по критерию K<sub>ас</sub> расширяет представление о сравнительной токсичности веществ (табл. 1). Так, эндрин и изодрин токсичнее альдрина по показателю ЛД<sub>50</sub> в 4,5—5,9 раз, по критерию K<sub>ас</sub> — в 12—16,5 раз. Тиодан и алодан менее токсичны, чем альдрин (по ЛД<sub>50</sub>), соответственно, в 2,2—19 раз, тогда как менее опасны (по K<sub>ас</sub>) в 14—339 раз.

Сопоставление значения K<sub>ас</sub> для рассматриваемых диеновых



пестицидов позволяет обнаружить разно выраженную опасность отравления ими. Наиболее опасны эндрин, изодрин и препарат 948. На порядок величин менее опасны, по сравнению с ними, альдрин и дильдрин. На два порядка — тиодан и на три — алодан.

В приведенных примерах для ядов с меньшим значением  $LD_{50}$  зона токсического действия уже. Возможны варианты, когда при однотипном значении  $LD_{50}$  зона токсического действия препаратов разная. Так, например, по значению  $LD_{50}$  эндрин и изодрин ( $LD_{50}$  соответственно 7,3 и 10,0 мг/кг) близки к фосфорорганическому пестициду меркаптофосу ( $LD_{50}$  тиолового изомера меркаптофоса 6,1 мг/кг). Между тем в литературе опубликованы многочисленные случаи отравления людей (в том числе и со смертельным исходом) фосфорорганическим пестицидом, тогда как известны лишь единичные случаи отравления эндрином. Эту большую опасность отравления меркаптофосом хорошо отражает  $K_{ac}$ , равный для него 4,1, тогда как для изодрина и эндрина он составляет соответственно 0,92—1,28.

Нами получены данные, показывающие, что цифровые значения  $LD_{50}$  диеновых препаратов при аппликации на кожу в опытах на крысах такого же порядка, как и при пероральном введении. Для некоторых бициклических соединений (тиодан, № 948) эти дозы даже меньше. Цифровые значения  $K_{ac}$  при сравниваемых путях поступления ядов в организм, весьма близки. Эту же зависимость отражает отношение между  $LD_{50}$  ядов при кожной аппликации и при пероральном введении. По-видимому, высокая растворимость ряда диеновых соединений в липоидах обуславливает их легкое проникновение через кожу и подкожные ткани и быстрое поступление в кровь.

Полученные нами данные о высоком содержании гептахлора и дильдрина в смывах с кожи работающих с диеновыми препаратами (0,03—0,3 мг/см<sup>2</sup> на коже рук) указывают на реально существующую практическую опасность интоксикаций через кожу. Эти материалы согласуются с утверждением Гейнс (Т. В. Gaines, 1960) о наличии связи между величинами  $LD_{50}$  ядов при аппликации на кожу и профессиональными интоксикациями, а также с описанными случаями производственных отравлений людей в результате поступления альдрина, хлориндана через кожу (Фоулер, 1953; Дербес, 1955 и др.).

Нашими исследованиями (опыты на кошках, крысах, мышах) установлена высокая токсичность ряда диеновых пестицидов при поступлении через дыхательные пути, что не согласуется с выводами Рессанга (А. А. Ressang, 1958) о сравнительно малой токсичности альдрина, дильдрина и эндрина при ингаляции.

На основании полученных данных, по степени токсичности диеновые пестициды можно условно разделить на три группы:



сильнодействующие, высокотоксичные и среднетоксичные. К сильнодействующим отнесены препараты,  $LD_{50}$  которых при введении внутрь и при аппликации на кожу не превышает 40 мг/кг. При ингаляции  $LC_{50}$  составляет тысячные-стотысячные доли мг/л.

К группе высокотоксичных — при значении  $LD_{50}$  в пределах 40—200 мг/кг (введение в желудок и нанесение на кожу). При поступлении через дыхательные пути  $LC_{50}$  в пределах сотых — тысячных долей мг/л.

К среднетоксичным отнесены препараты со значением  $LD_{50}$  от 200—1000 мг/кг (per os и аппликация на кожу) и смертельных концентраций порядка десятых долей мг/л.

По величине  $K_{ac}$  препараты, отнесенные к сильнодействующим составляют единицы и десятые ее доли. Высокотоксичные пестициды имеют коэффициенты порядка сотых и тысячных долей. Среднетоксичные — десятитысячных долей.

Таким образом, эндрин, изодрин и препарат 948 отнесены к сильнодействующим пестицидам. Альдрин и дильдрин — к высокотоксичным. Тиодан по значению  $LD_{50}$  при пероральном введении отнесен к высокотоксичным, тогда как при аппликации на кожу — к сильнодействующим препаратам. Алодан — к среднетоксичным ядохимикатам.

На основании полученных данных нами сделано заключение о необходимости запретить внедрение в сельское хозяйство сильнодействующих соединений и регламентировать условия применения высокотоксичных пестицидов. Предложения приняты Главным Санэпидуправлением МЗ СССР. В соответствии с ними в Советском Союзе не разрешено использование сильнодействующих диеновых пестицидов и строго регламентированы условия применения высокотоксичных ядохимикатов.

Сопоставление материалов о токсичности диеновых соединений и их инсектицидной активности (по материалам Научного института удобрений и инсектофунгицидов) с химической структурой этих веществ позволило установить определенную зависимость между ними.

Количественными критериями токсичности служили  $LD_{50}$  ядов, коэффициент кумуляции и коэффициент избирательности (КИ). Последний вычислен по показателям относительной токсичности препаратов (эталон-хлориндан) для теплокровных и насекомых, то есть

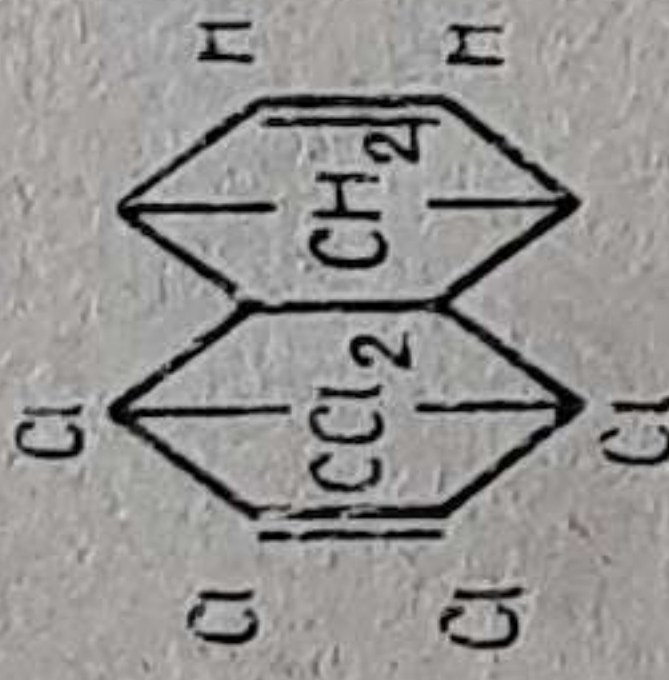
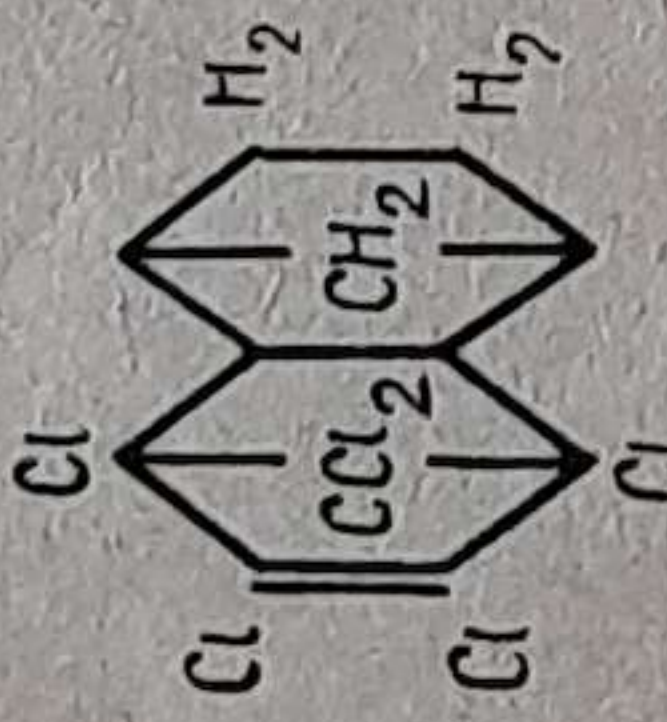
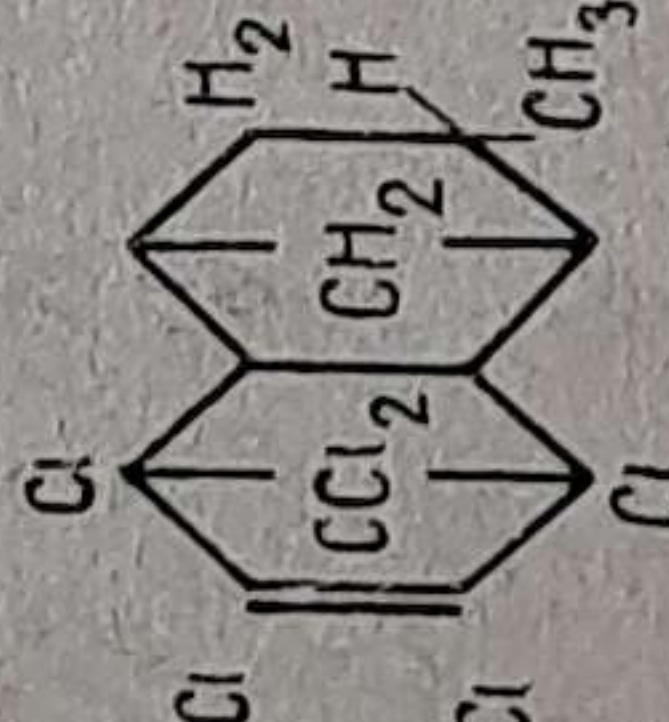
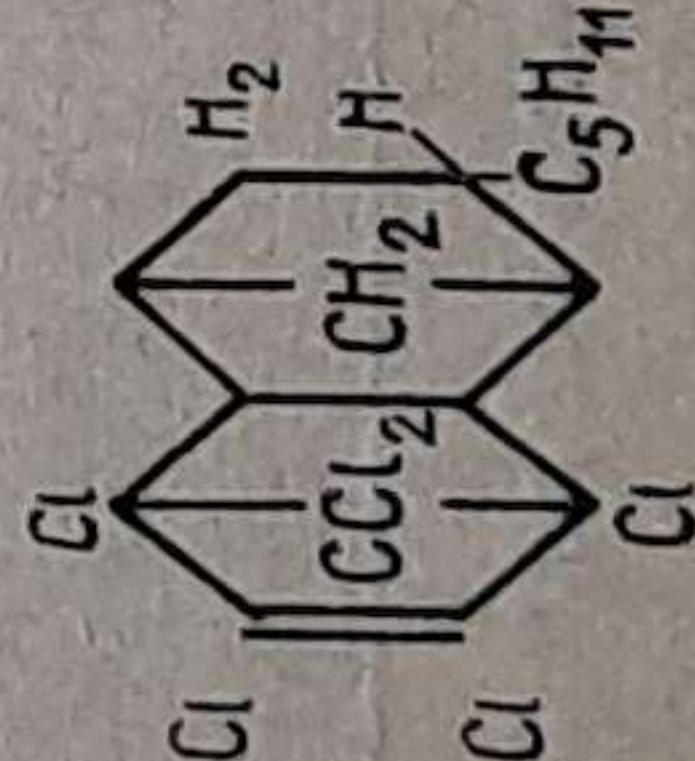
$$КИ = \frac{LD_{50} \text{ крысы}}{LD_{50} \text{ насекомые}}$$

Анализ данных показывает, что токсичность альдрина (табл. 2) резко снижается при замене двойной связи на простую, а также при введении различных химических группировок в боковую цепь цикла. Наряду с этим, падает и инсектицидная активность аналогов.

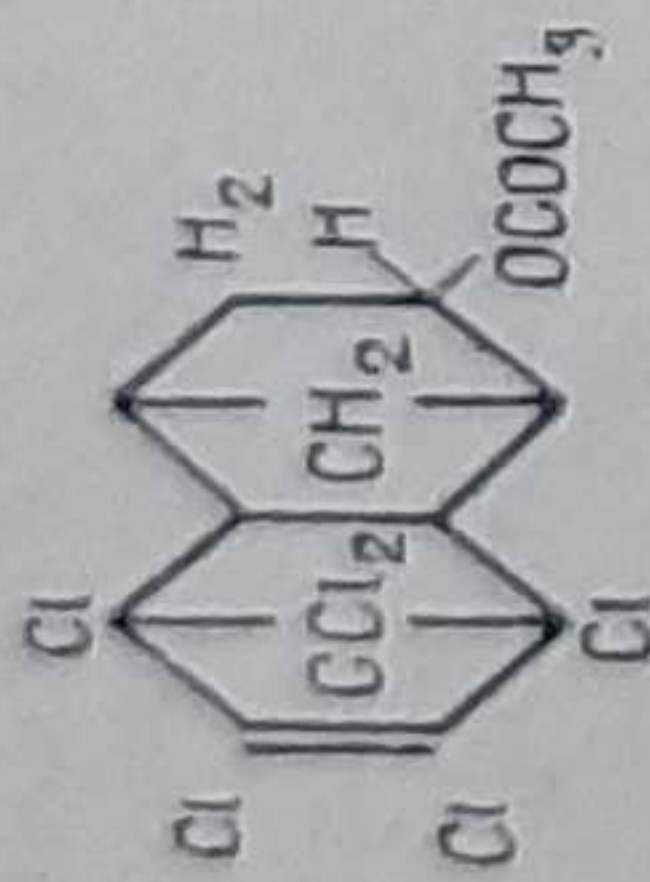
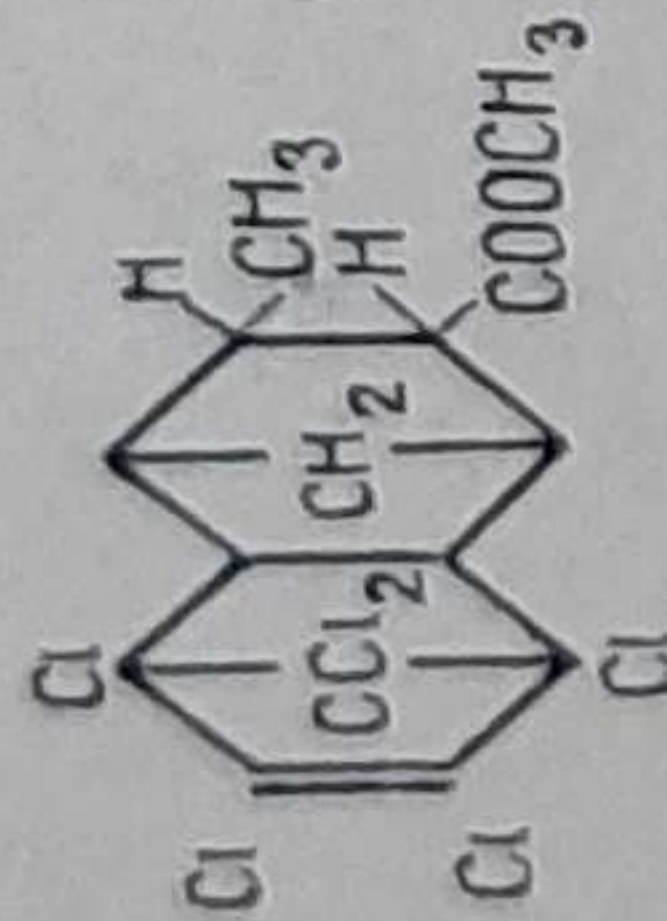
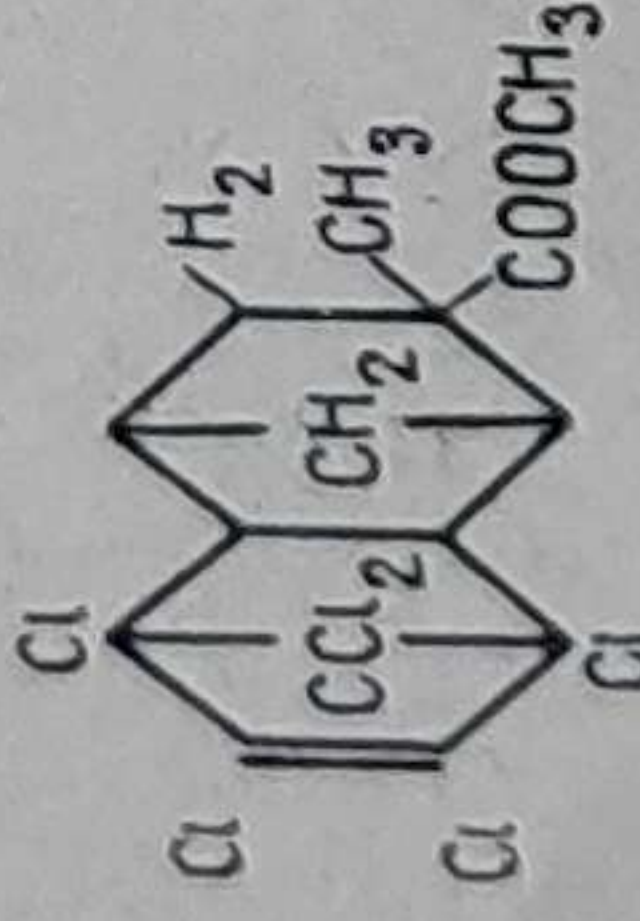
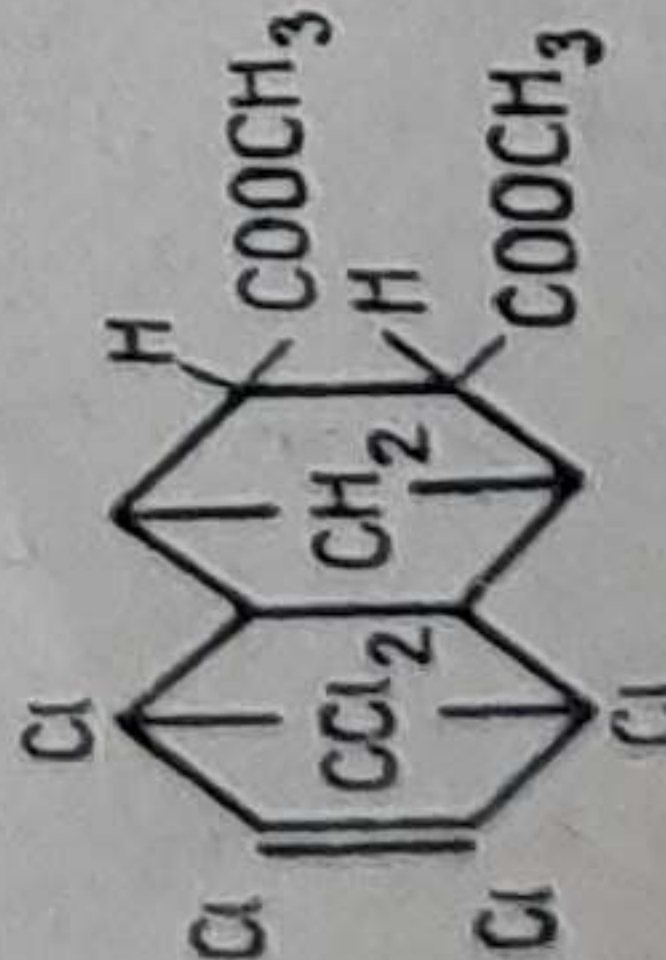
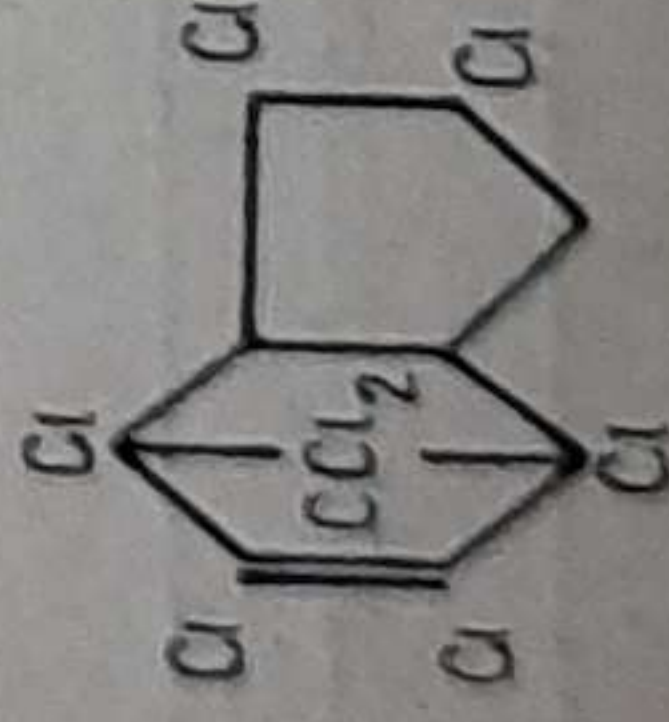


Таблица 2

Зависимость токсичности для теплокровных и инсектицидной активности аналогов альдрина при замещении водорода различными радикалами

№ п/п	Формула препарата	Название препарата	ЛД <sub>50</sub> мг/кг крысы	Относит. токс. (крысы)	Относит. токс. (мухи)	Относ. токс. (мухи) Относ. токс. (крысы)
1.		АЛЬДРИН	42 ± 35	1190	520	0,4
2.		ДИГИДРОАЛЬДРИН	335 ± 47	149	90	0,6
3.		МЕТИЛДИГИДРО- АЛЬДРИН	1650 ± 200	30	4,2	0,14
4.		Н-АМИЛДИГИДРО- АЛЬДРИН	1600 ± 45	31	4,4	0,14



№ п/п	Формула препарата	Название препарата	ЛД <sub>50</sub> мг/кг крысы	Относит. токс. (крысы)	Относит. токс. (мухи)	Относ. токс. (мухи) относ. токс. (крысы)
5.		АЦЕТОКСИДИГИДРО- АЛЬДРИН	1750 ± 220	29	—	—
6.		МЕТИЛДИГИДРОАЛЬ- ДРИН — КАРБОНО- ВАЯ КИСЛОТА	1550 ± 114	32	6,6	0,2
7.		МЕТИЛОВЫЙ ЭФИР МЕТИЛДИГИДРО- АЛЬДРИНКАРБОНО- ВОЙ КИСЛОТЫ	1300 ± 177	38	—	—
8.		ДИМЕТИЛОВЫЙ ЭФИР ДИГИДРОАЛЬДРИН- КАРБОНОВОЙ КИС- ЛОТЫ	2100 ± 175	24	11	0,646
9.		ХЛОРИНДАН	500 ± 1,4	100	100	1,0



Дальнейшая замена у дигидроальдрина водорода в боковой цепи второго бициклического кольца на различные радикалы, представляющие кислотные или эфирные остатки, приводит к снижению токсичности аналогов дигидроальдрина для теплокровных и насекомых. Сравнительно высокий коэффициент избирательности характеризует дигидроальдрин, тогда как остальные его аналоги не представляют практического интереса.

В общем следует считать, что рассмотренное направление синтеза аналогов альдрина и дигидроальдрина не перспективно.

Следующее направление — замена хлора на водород или фтор в эндометиленовом мостике первого бициклического кольца альдрина, дигидроальдрина, эндрина и изодрина (табл. 3). При этом произошло значительное снижение токсичности аналогов для теплокровных. По-видимому, наличие в эндометиленовом мостике связи  $C-Cl_2$  в значительной мере определяет реакционную способность препаратов. В случае замены этой связи на  $C-Cl-H$ ,  $C-H$  и  $C-F$  способность вступать в реакцию с субстратами организма падает.

С. Д. Володкович (1958) отмечает, что энергия связей  $C-Cl$  составляет 104 ккал, тогда как  $C-H-Cl$  только 85,5 ккал и  $C-F-70$  ккал. Возможно, что в определенной степени реакционная способность веществ в организме теплокровных зависит от стабильности связи между атомами углерода и галоида в эндометиленовом мостике. При этом токсичность аналогов для теплокровных падает примерно на один и тот же порядок величин, тогда как инсектицидная активность для нескольких препаратов снижается незначительно, и, следовательно, коэффициент избирательности повышается. К таким препаратам относятся пентахлоральдрин, дигидроальдрин, в меньшей степени дифторальдрин.

Таким образом, токсичность и инсектицидная активность падают при переходе от альдрина к монохлор-, дигидро- и дифторпроизводным.

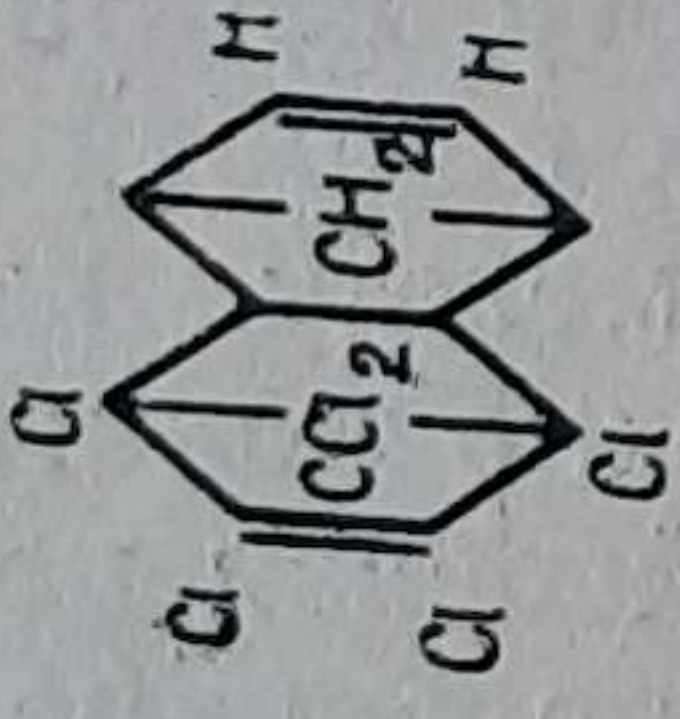
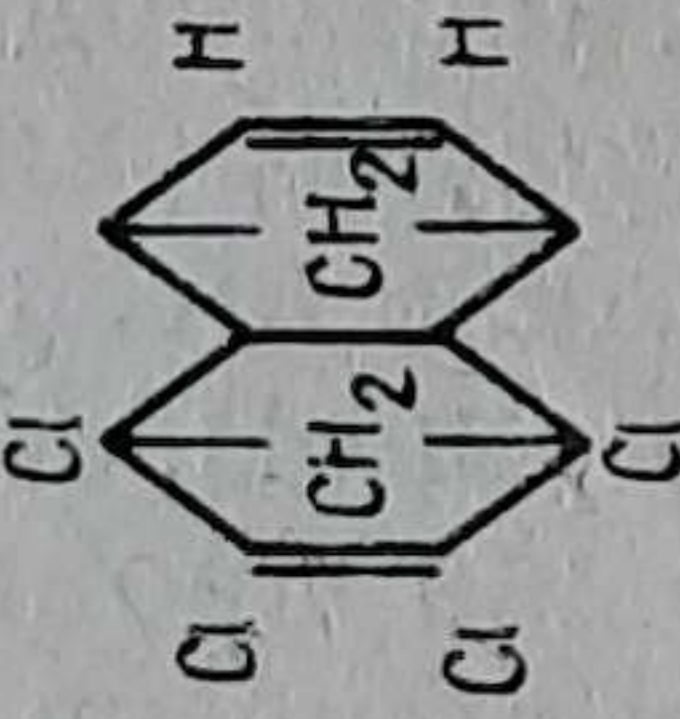
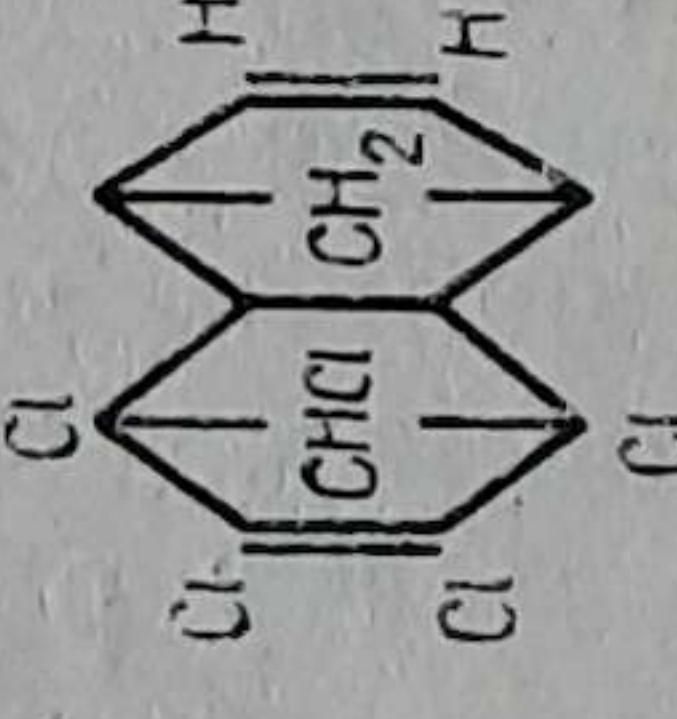
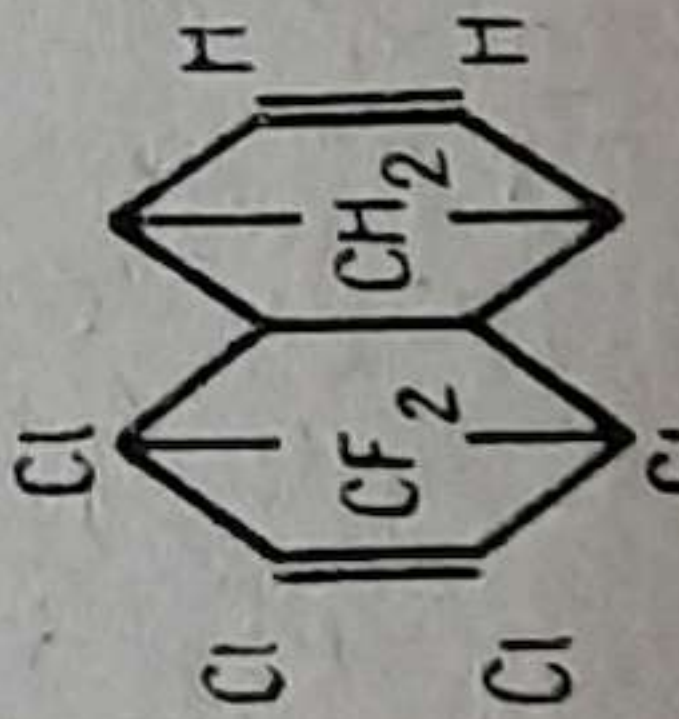
Не отмечено снижения токсичности для теплокровных при введении кислорода по месту разрыва двойной связи второго бициклического кольца. Так, кислородный аналог альдрина — дильдрин по токсичности для теплокровных подобен альдрину. Аналогичные отношения наблюдаются между изодрином и его эпоксипроизводным — эндрином. Можно полагать, что введение кислорода по месту разрыва двойной связи не блокирует реакционную способность этих веществ в организме.

Значительное различие в степени токсичности отмечено при сопоставлении альдрина и дильдрина с их стереоизомерами — изодрином и эндрином. По значению  $LD_{50}$  изодрин в 4,2 раза более ядовит, чем альдрин; эндрин в 4,6 раза токсичнее дильдрина.

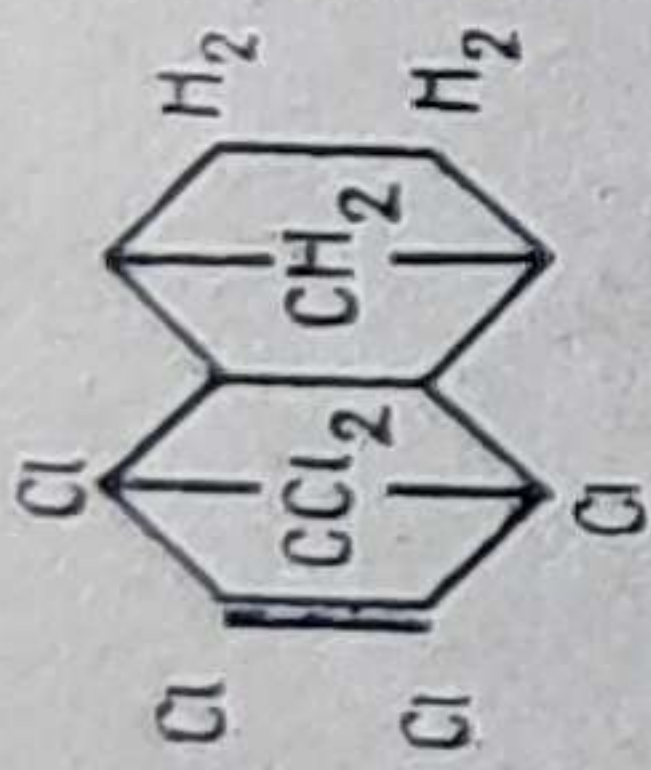
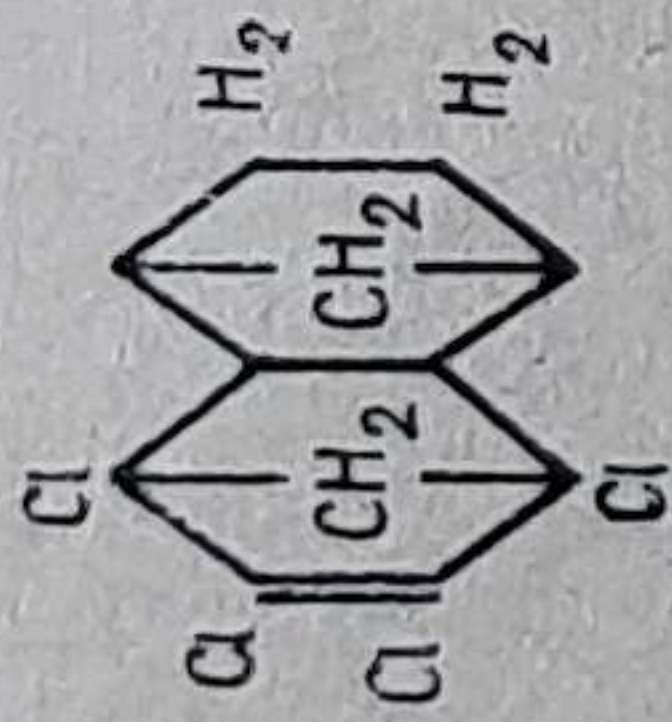
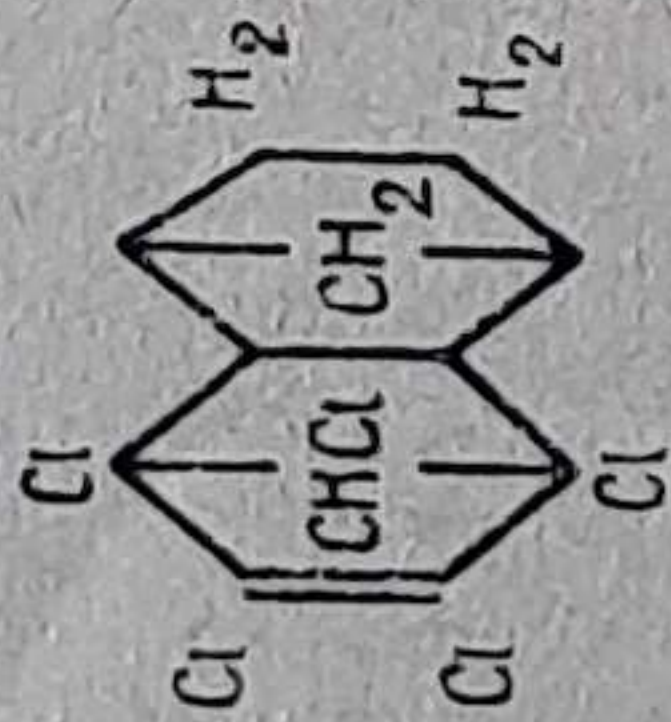
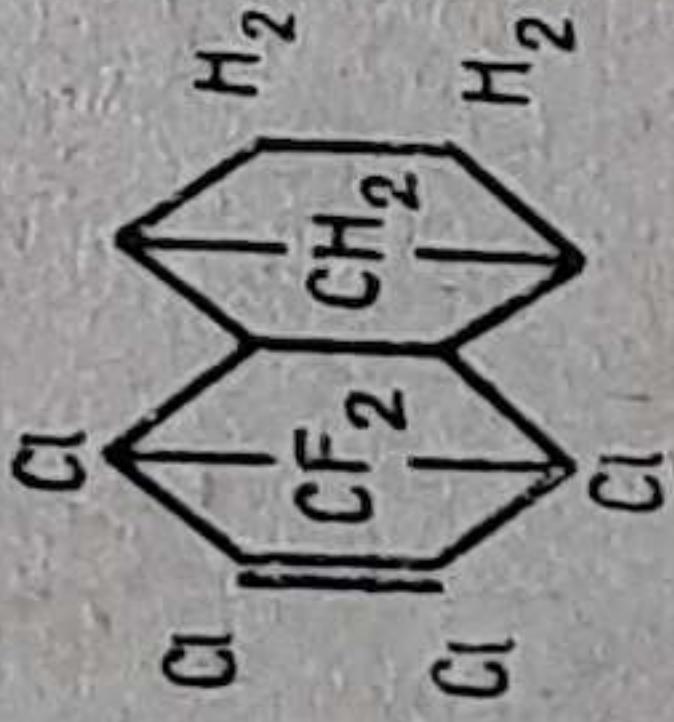
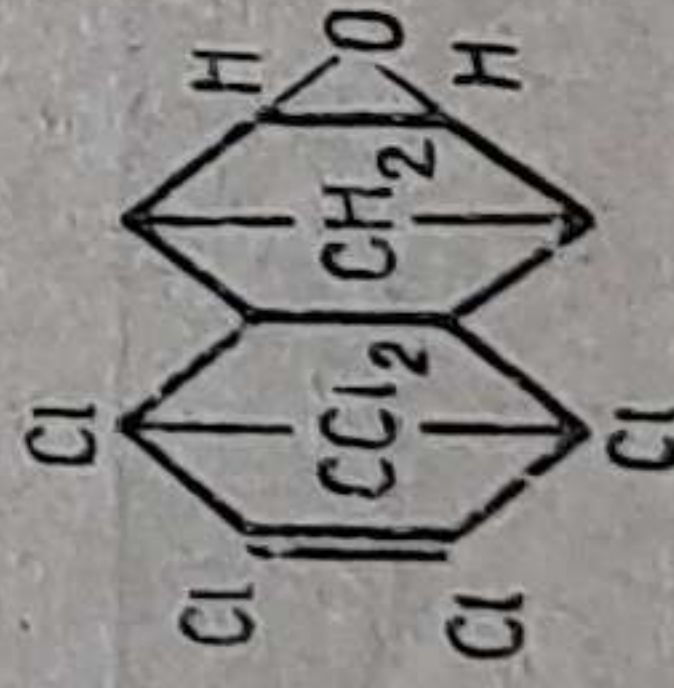
Возможно, что увеличение токсичности стереоизомеров связано с более быстрым, по сравнению с исходными веществами, взаимодействием пространственной решетки соединения с



Таблица 3  
Зависимость токсичности и инсектицидной активности тетрациклических диеновых соединений при переходе к монохлор-, дигидро- и дифторпроизводным

№№ п/п	Формула	Название препарата	ЛД <sub>50</sub> в мг/кг (крысы)	Относ. токс. (крысы.)	Относит. токс. насеком.		Относит. токс. насеком.
					мухи	свекл. жуки	
1.		АЛЬДРИН	42 ± 3,5	1190	520	311	0,43
2.		ТЕТРАХЛОРАЛЬДРИН	500 ± 64	100	3		0,03
3.		ПЕНТАХЛОРАЛЬДРИН	500 ± 68	112			1,1
4.		ДИФТОРАЛЬДИН	450 ± 66	111	62		0,56



5.		ДИГИДРОАЛЬДРИН	335±47	149	19	170	0,13	1,1
6.		ТЕТРАХЛОРИДИГДРОАЛЬДРИН	950±10	52	3		0,05	
7.		ПЕНТАХЛОРИДИГДРОАЛЬДРИН	700±164	71	3		0,04	
8.		ДИФТОРДИГИДРОАЛЬДРИН	740±61	67	7,7		0,11	
9.		ЭНДРИН	8,6±0,8	5814	1500		0,25	



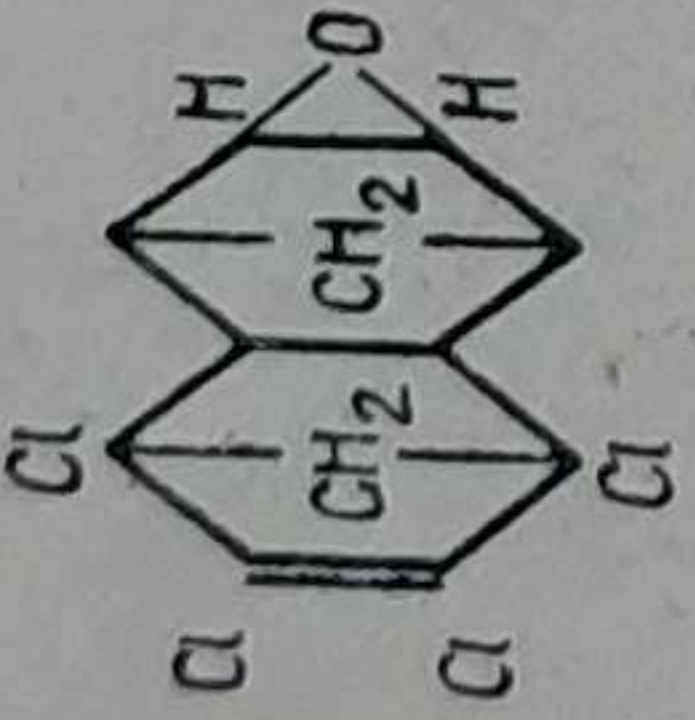
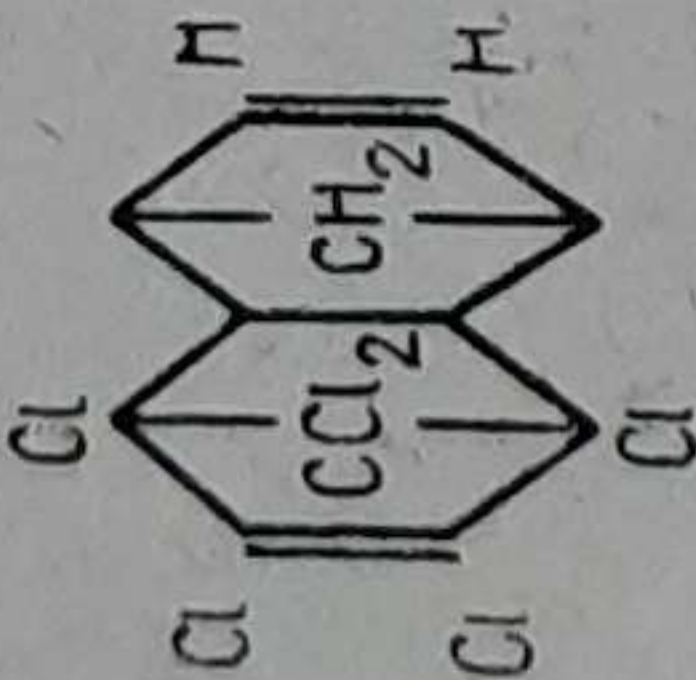
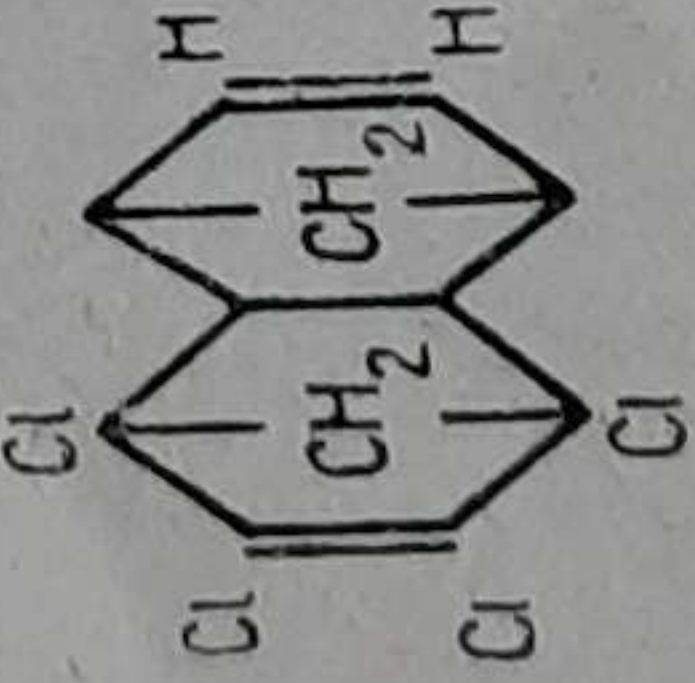
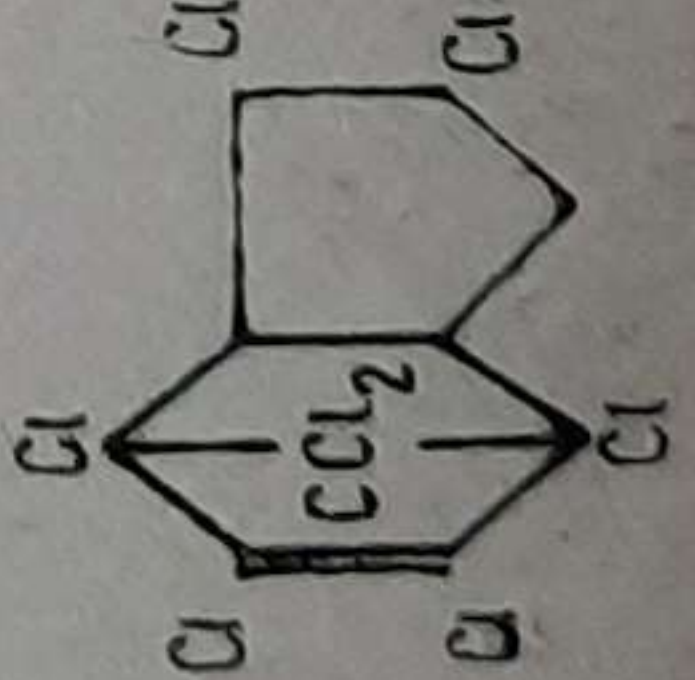
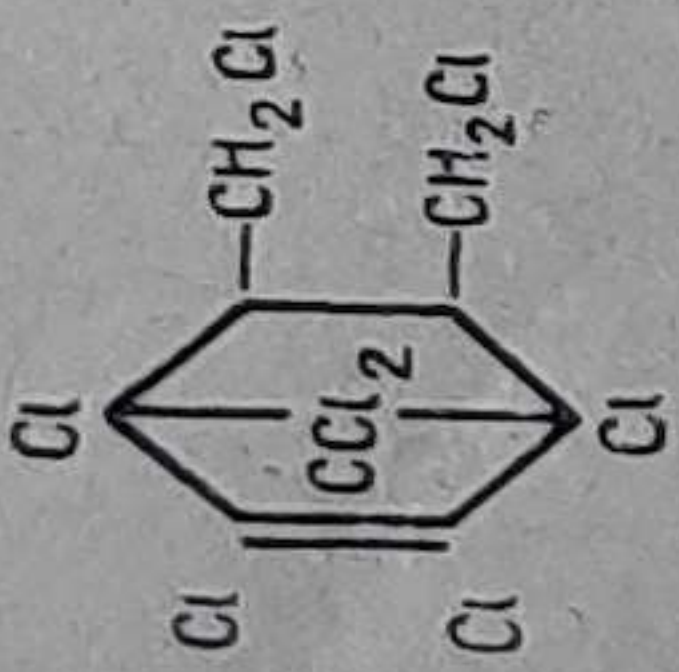
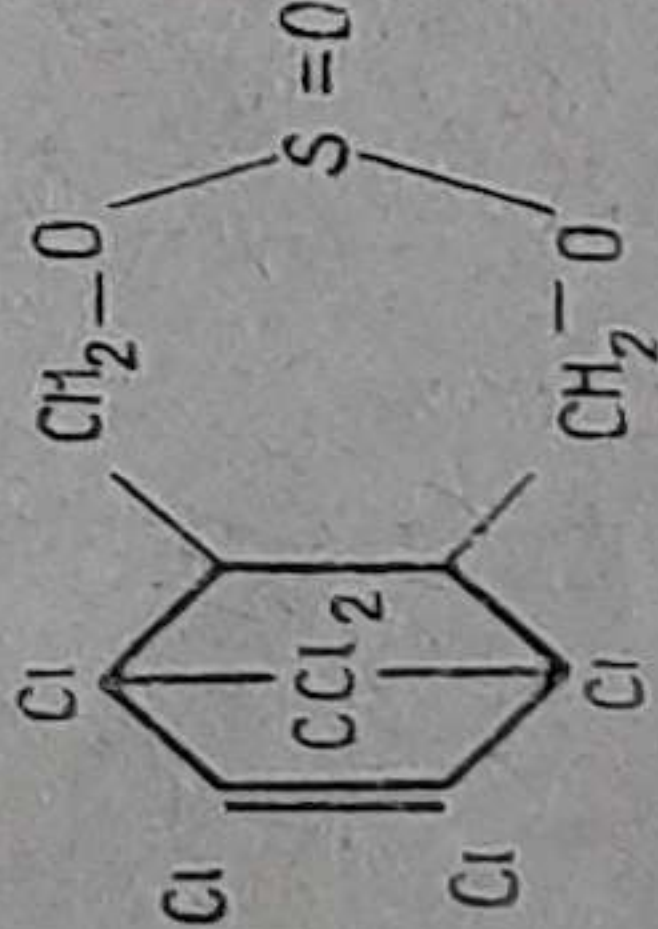
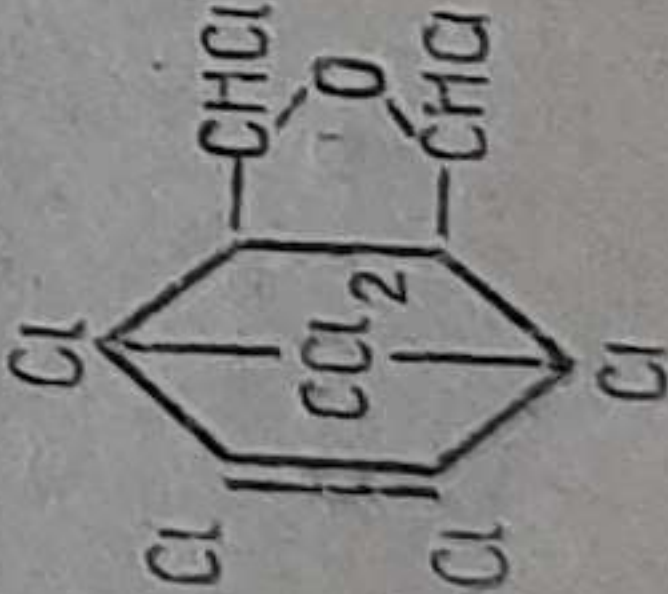
№№ п/п	Формула	Название препарата	ЛД <sub>50</sub> в мг/кг (крысы)	Относ. токс. (крысы)	Относит. токс. насеком.		Относит. токс. насеком.
					мух	свекл. жуки	
10.		ТЕТРАХЛОРЭНДРИН	500 ± 64	100	—	—	—
11.		ИЗОДРИН	10,0 ± 1,5	5000	1500	—	0,3
12.		ТЕТРАХЛОРИЗОДРИН	370 ± 45	135	—	—	—
13.		ХЛОРИНДАН	500 ± 51,4	100	100	100	1,0



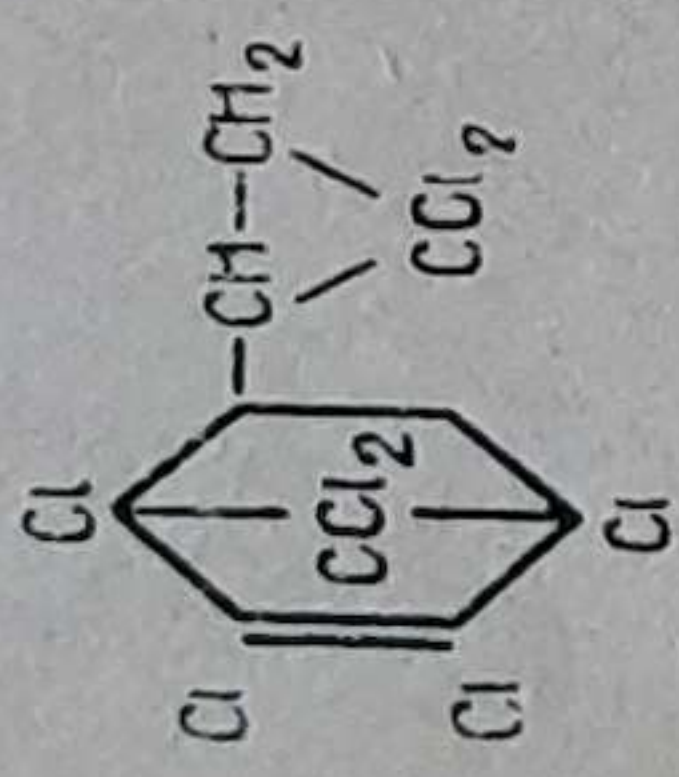
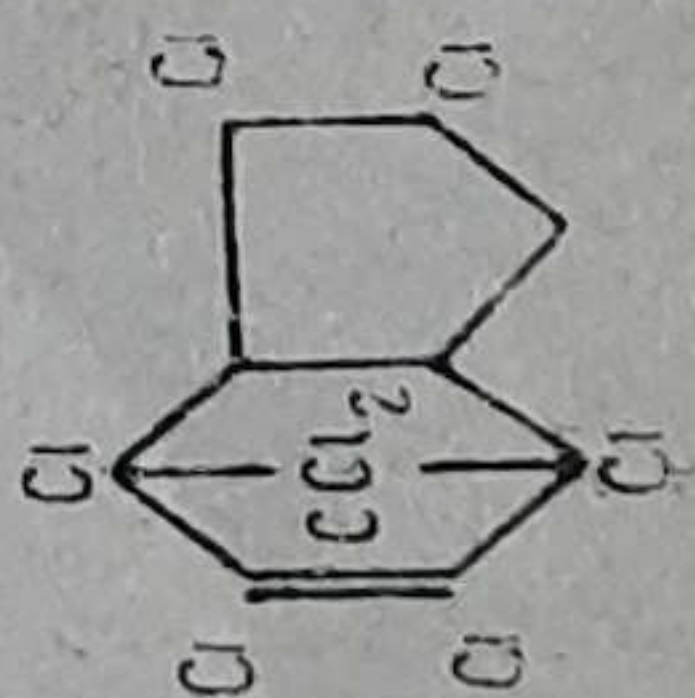
Таблица 4

Зависимость токсичности и инсектицидной активности ряда бициклических производных

№№ п/п	Формула	Название препарата	ЛД <sub>50</sub> в мг/кг	Относит. токс. (крысы)	Относит. токс. (мухи)	Относит. токсич- ность (мухи)	Относит. токсич- ность (крысы)
1		АЛОДАН	940 ± 105	53	56	1,0	
2		ТИОДАН	105 ± 14	476	540	1,1	
3		ПРЕПАРАТ 948	14 ± 4	3571	7523	2,1	



Продолжение табл. 4

№№ п/п	Формула	Название препарата	ЛД <sub>50</sub> в мг/кг	Относит. токс. (крысы)	Относит. токс. (мухи)	Относит. токсич- ность (мухи)	Относит. токсич- ность (крысы)
4		ПРЕПАРАТ 13	1000*	50	25		0,5
5		ХЛОРИНДАН	500 ± 5,1	100	100		1,0

Примечание: \* частично смертельная доза.



субстратами. До некоторой степени на это указывает более быстрое развитие интоксикации и наступление смертельного исхода при введении стереоизомеров, по сравнению с альдрином и дильдрином.

Таким образом, среди диеновых соединений тетрациклического ряда выявлены только отдельные препараты с выгодным соотношением инсектицидной активности и токсичности для теплокровных. Это — монохлор- и дигидропроизводные альдрина.

В нашем распоряжении имеются только некоторые данные об инсектицидной активности бициклических диеновых пестицидов. Среди этих веществ обнаружены соединения, резко отличающиеся по токсичности для теплокровных. Это относится, в первую очередь, к препарату 948, тиодану и алодану (табл. 4). Показатель эффективности этих веществ также резко колеблется. Столь высокая эффективность препарата 948, даже при большой токсичности для теплокровных обусловила высокий коэффициент избирательности — 2,1. Противоположная тенденция обнаружена у алодана. Хотя показатель его эффективности ниже, чем у хлориндана, однако в связи с значительно меньшей токсичностью для теплокровных, КИ составляет 1,1. Аналогичный КИ обнаружен для тиодана.

Итак, среди этой группы бициклических соединений отмечены несколько препаратов с более выгодным соотношением инсектицидной активности и токсичности для теплокровных.

Несмотря на высокий КИ препарата 948, мы пришли к заключению о необходимости запретить применение этого соединения в сельском хозяйстве. Это продиктовано очень низкими цифровыми значениями параметров токсичности для препарата 948 при различных путях поступления его в организм и, следовательно, большой опасностью острого отравления при малейшем нарушении мер предосторожности.

Полученный материал подчеркивает целесообразность дальнейшего активного поиска соединений бициклического строения, в частности, аналогов препарата 948. Об этом же свидетельствует сопоставление данных о хронической токсичности диеновых пестицидов с их химическим строением. Результаты исследований показали, что у тетрациклических производных кумулятивные свойства выражены, примерно, в два раза больше, чем у бициклических соединений.

Помимо коэффициента кумуляции (КК) для оценки хронической токсичности препаратов вычисляли  $LD_{50} \text{ chronica}$  и по аналогии с  $K_{acuta}$  рассчитали показатель опасности хронической ин-

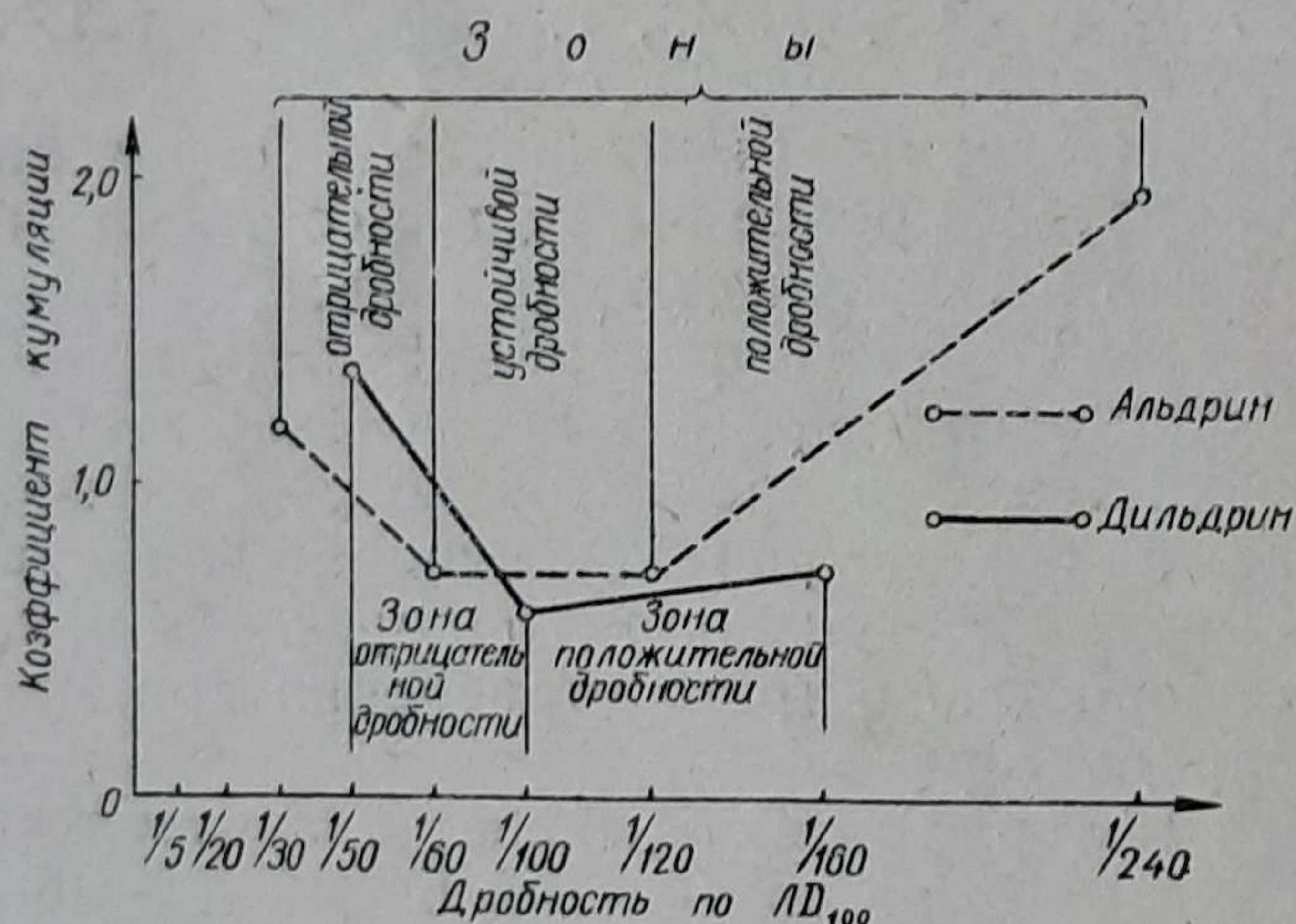
токсикации  $K_{chronica}$  ( $K_{ch} = \frac{1}{LD_{50ch}} \cdot tg\alpha$ ), отражающий обратное

значение величины  $LD_{50}$  и быстроту нарастания смертельных эффектов по мере повторного поступления ядов в организм.



Установлено, что КК, ЛД<sub>50</sub> ch и К ch в значительной мере зависят от величин (дробность от ЛД<sub>50</sub>) ежедневно вводимых доз диеновых пестицидов. В большинстве серий опытов, при исследованных условиях действия диеновых соединений, КК, несмотря на продолжающееся уменьшение ежедневно вводимой дозы, вначале понижается, затем стабилизируется, после чего повышается (рис. 1). Это ярко проявилось при введении альдрина, дильдрина (опыты на кошках) и тиодана (опыты на крысах). Так, в опытах с альдрином КК снижается при дробности  $1/35$  по сравнению с  $1/14$  (крысы). Аналогичные отношения отмечены при сопоставлении значения КК альдрина в дробности  $1/30$  с  $1/60$  (кошки); дильдрин при дробности  $1/50$  с  $1/100$  (кошки) и др. При дальнейшем уменьшении дозы, КК в течение определенного периода остается на этом же уровне, после чего наступает уменьшение кумулятивного эффекта. Подобные отношения имеют место по показателю ЛД<sub>50</sub>ch и К ch.

Зависимость коэффициента кумуляции от величины ежедневно вводимой дозы (опыты на кошках)



Анализ полученных данных показывает, что выявленная зависимость наблюдается не только при пероральном введении, но и при ингаляции препаратов. Так, суммарная концентрация дильдрина (опыты на кошках), вызвавшая изменения в организме при воздействии препаратов в дробности  $1/2$  от пороговой составила 0,12 мг/л, тогда как при дробности  $1/12$  от пороговой — только 0,06 мг/л. Отношения подобного типа отмечены при повторной ингаляции тиодана.

Аналогичная зависимость описана С. Г. Серебряной (1959) при изучении кумулятивных свойств хлориндана.

Таким образом, установлены специфические особенности зависимости коэффициента кумуляции от величины ежедневно вводимой дозы. Нам представляется целесообразным в механизме



кумулятивного действия диеновых пестицидов выделить три зоны (рис. 1) и обозначить их следующим образом:

1. Увеличение кумулятивного эффекта несмотря на уменьшение дозы яда — назвать зоной отрицательной дробности.

2. Отсутствие изменений в величинах коэффициентов кумуляции несмотря на дальнейшее уменьшение вводимой дозы — обозначить зоной устойчивой дробности.

3. Рост коэффициента кумуляции при дальнейшем снижении дозы — назвать зоной положительной дробности.

Эти данные дают количественные критерии, позволяющие установить при введении каких доз для данной группы веществ наступает зона положительной дробности, в пределах которой находятся предельно допустимые количества препаратов.

Естественно связать характер кумулятивного действия с поведением ядов в организме. Известно, что диеновые соединения способны накапливаться в организме теплокровных.

Согласно данным Трион (J. F. Treon, 1956), Лемана (A. B. Lehman, 1959), Клаборн (H. V. Claborn, 1953), Штайнера (P. Steiner, 1959), Эмброуз (A. M. Ambrouse, 1953) и др. прямая зависимость между накоплением диеновых препаратов (хлориндан, дильдрин, эндрин) в тканях и величиной вводимой дозы не наблюдается. По материалам Штайнер (1959) при ежедневном введении дильдрина (6—100 мг/кг) в жировой ткани животных после первоначального накопления препарата (1-я неделя), несмотря на продолжающееся скармливание яда, наступает снижение его количества в жировом депо (2-я неделя). В дальнейшем (12-я неделя) содержание дильдрина возрастает, примерно, до уровня его на 1-ой неделе. Сопоставление этих данных с описанными особенностями кумулятивного действия диеновых пестицидов позволяет предположить некоторую зависимость между ними.

Возможно, что в период, когда при дальнейшем поступлении препарата в организм не увеличивается его содержание в тканях, повышается циркуляция яда в крови, токсическое действие вещества нарастает. Об этом могут свидетельствовать данные Климмера (O. P. Klimmer, 1955) о резком увеличении токсичности хлорорганических пестицидов при голодании, что автор связывает с выходом ядов из жирового депо.

Можно предположить, что отрицательная и устойчивая зоны кумуляции диеновых пестицидов обусловлены описанной зависимостью между накоплением и распределением препаратов. Однако с этих позиций трудно объяснить зависимость между кумулятивным эффектом и величиной вводимой дозы на отрезке рассматриваемой кривой, названной нами зоной положительной дробности. Возможно, что уменьшение кумулятивного эффекта связано с возникновением в организме (при воздействии агентов определенной интенсивности) специальных механизмов, обеспечивающих более быстрое обезвреживание препаратов.



Независимо от причин, обуславливающих описанный характер кумулятивного действия диеновых пестицидов, факт существования подобных закономерностей диктует необходимость учитывать их при гигиеническом нормировании.

Совершенно очевидно, что предельно допустимая доза пестицида находится в пределах зоны положительной дробности. Однако, согласно рис. 1, даже в пределах этой зоны, значение коэффициента кумуляции альдрина характеризуется весьма низкими величинами. В этой связи, принятую в официальных лимитах США, предельно допустимую дозу альдрина, составляющую 0,25 мг/кг для многих фруктов и овощей, мы считаем завышенной, так как коэффициент кумуляции при длительном введении указанной дозы составляет 1,9. Ясно, что не обеспечена безопасность при потреблении продуктов, содержащих эту дозу.

Другие отношения и, следовательно, другой подход должны быть при нормировании содержания диеновых пестицидов в воздухе. Установлено, что кумулятивная способность диеновых пестицидов (по смертности животных) выражена меньше при поступлении через дыхательные пути, чем при пероральном введении. Расчеты показывают, что и на уровне минимально действующих концентраций, альдрин сравнительно меньше кумулирует.

Так, при многократном введении альдрина в дозе 0,25 мг/кг (1/240 часть от смертельной) КК равен 1,9, тогда как не только при концентрации, составляющей 1/240 от смертельной, то есть 0,00003 мг/л (эти условия не исследовали), но и при концентрации на порядок величин большей — 0,0003 мг/л эффект (начальные изменения функции нервной системы) получен при воздействии суммарной концентрации, равной 5 пороговым в однократном опыте. Аналогичные отношения установлены для дильдрина и тиодана.

Известно, что одна из специфических особенностей действия пестицидов состоит в возможном суммарном воздействии ядохимикатов на человека при контакте с разными объектами внешней среды. Из этих соображений при нормировании пестицидов не следует слепо заимствовать (что имеет место) существующий подход к гигиеническому нормированию химических веществ на производстве. Надо учитывать, что пестициды могут поступать в организм не только при работе с ними, но и при употреблении продуктов питания, воды, во время купания, пребывания в садах, лесах, обработанных ядохимикатами.

Совершенно очевидно, что суммарное содержание пестицидов, которые могут повлиять на организм при воздействии перечисленных факторов, не должно превышать безвредной для человека дозы. Этот принцип следует положить в основу их гигиенического нормирования.

Однако при нормировании диеновых пестицидов было учтено, что согласно действующему у нас законодательству, не разрешается присутствие препаратов диеновой группы в пищевых про-



дуктах и др. объектах. В этой связи нормированию подлежит только содержание этих веществ в зоне дыхания работающих.

В настоящее время очевидно, что отправными данными для гигиенического нормирования пестицидов являются материалы о токсичности препаратов в хроническом эксперименте с учетом возможных отдаленных последствий их действия. Это выдвигает задачу обобщить имеющиеся материалы с целью выяснения общих закономерностей в характере реагирования организма на длительное воздействие химических веществ (и др. агентов) малой интенсивности.

Результаты, полученные нами при изучении действия диеновых пестицидов на высшую нервную деятельность животных, систему гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, морфологический состав периферической крови и патологоморфологическую структуру органов, а также при использовании ряда функциональных нагрузок и дополнительном введении яда, проливают некоторый свет на этот чрезвычайно важный для токсиколога и профпатолога вопрос.

О действии диеновых пестицидов на центральную нервную систему судили по изменениям условнорефлекторной деятельности кошек. Опыты проводились по пищевой двигательной методике с объективной регистрацией исследуемых показателей (Е. И. Спыну, 1954). Математическая обработка наших данных и материалов, полученных сотрудниками лаборатории в опытах на 73 кошках показала, что, в зависимости от типологических особенностей условнорефлекторной деятельности, стереотип условных рефлексов у животных вырабатывался в течение 1,1—2,5 месяцев. Среди кошек наиболее часто обнаруживались животные сильного типа нервной системы с преобладанием раздражительного процесса (40% кошек) и реже — животные сильного типа с преобладанием тормозного процесса (11,2%) и слабого типа с инертностью раздражительного и тормозного процессов (11,2%).

Проведенные исследования показали, что наиболее ранними изменениями высшей нервной деятельности в ответ на введение пороговых доз (альдрин 3 мг/кг; тиодан 2 мг/кг) и концентраций (альдрин 0,004 мг/л, дильдрин 0,006 мг/л, тиодан 0,008 мг/л) диеновых пестицидов является понижение условных рефлексов по типу наркотической фазы. Вслед за этим обычно наступает растормаживание дифференцировочного торможения. Введение больших доз (тиодан 6 мг/кг), наряду с описанными сдвигами, вызывает частичное, либо полное выпадение условных рефлексов. В большинстве опытов эти нарушения отмечены при отсутствии видимых проявлений интоксикации, что свидетельствует о высокой чувствительности нервной системы к действию диеновых ядов. Однако это не позволяет говорить о первичном поражении высшей нервной деятельности при интоксикации хлорорганическими ядами. Подтверждением такого взгляда являются



опыты, показавшие, что даже на фоне резко выраженной картины интоксикации у кошки сохранились условные реакции. Это позволяет предположить, что наряду с высокой чувствительностью нервной системы проявляется ее большая устойчивость к действию ядов. Типичной реакцией является быстрый переход к тормозному состоянию. Это имеет место как при начальном столкновении с малой дозой яда, так и при воздействии больших доз. На первом этапе торможение развивается при сохранении силовых отношений. Сдвиги быстро обратимы. В дальнейшем, после разной длительности периода превалирования раздражительного процесса, может вновь наступить торможение условных реакций. В этом периоде закон силы бывает нарушен. В ряде опытов изменения протекали по типу уравнительной и парадоксальной фаз. Затем полностью прекращался ответ на внешние раздражители. Состояние запредельного торможения носило, по-видимому, защитный характер. О том, что условные рефлексy не поражены, а только заторможены, мы судим по опытам, в которых на более поздней стадии на фоне выраженной интоксикации обнаружены сохранившиеся условные реакции.

Сопоставление изменений показателей, характеризующих функцию коры надпочечников и условнорефлекторную деятельность кошек, указывает на параллельно развивающиеся сдвиги. Так, в ряде опытов у кошек (дильдрин 0,01 мг/л и 0,006 мг/л, альдрин 0,004 мг/л и 3 мг/кг, тиодан 0,003 мг/л) наряду с удлинением скрытого периода и времени перебежки, мы наблюдали эозинопеническую реакцию, изменения в экскреции 17-кетостероидов в моче. При введении крысам альдрина, дильдрина (1; 5; 10 мг/кг) отмечали снижение абсолютного количества эозинофилов в крови, аскорбиновой кислоты в надпочечниках, изменение содержания 17-кетостероидов в моче и диуреза при водной нагрузке, что свидетельствует о высокой чувствительности кортикоидной функции надпочечников к воздействию диеновых соединений. Описанные сдвиги носили обратимый характер.

Результаты морфологических исследований органов животных показали, что несмотря на разную токсичность и различие в структуре тетра- и бициклических диеновых соединений, характер гистологических изменений при отравлении ими весьма сходен. На ранних стадиях интоксикации, при отсутствии видимых проявлений отравления, обнаружены гемодинамические нарушения в нервных клетках головного мозга и паренхиматозных органах. На более поздних стадиях отравления развиваются дистрофические, реже воспалительные и некробиотические поражения клеток головного мозга, печени, почек, надпочечников, сердечной мышцы.

Таким образом, на основании полученных данных, следует, что, при однократном введении пороговых и токсических доз диеновых соединений, по характеру и длительности изменений условнорефлекторной деятельности и функции коры надпочеч-



ников можно получить представление об интенсивности действия агента. Однако не всегда, как будет показано, нормализация исследуемых функций указывает на прекращение вредного действия яда.

Для выяснения нарушений в деятельности защитных механизмов регуляции, к ним предъявили повышенные требования, что достигалось использованием различных нагрузок. С этой целью применяли функциональные пробы на продление действия дифференцировочного раздражителя до 3-х минут, угашение и восстановление условных рефлексов, суточное голодание, воздействие холодом ( $+5^{\circ}$  и  $+10^{\circ}\text{C}$ ), внутримышечное введение АКТГ цинк-фосфата в дозе 2 ЕД на крысу, внутрибрюшинные инъекции адреналина в дозах 5, 10 и 20  $\gamma$  на 100 г веса тела, нагрузки пороговыми и смертельными дозами и концентрациями диеновых пестицидов, вторичное введение малой дозы вещества через определенный промежуток времени на фоне, имевшего место ранее, воздействия этой же дозы яда.

Установлено, что вторичное введение (через 10 дней) кошкам, у которых нормализовались показатели условнорефлекторной деятельности, пороговой дозы альдрина (3 мг/кг) позволило выявить следовой эффект, вызванный первым воздействием препарата. Это выразилось в ином реагировании животных на повторное введение альдрина. Одна группа кошек ответила значительно более выраженными нарушениями условнорефлекторной деятельности по сравнению с первичной реакцией, вплоть до появления видимых признаков интоксикации, тогда как вторая группа — значительно меньшими изменениями. В этих опытах, как и предыдущих, более выраженные нарушения на воздействие диеновых пестицидов отмечены у кошек сильного типа нервной системы с преобладанием возбудительного процесса, чем у животных сильных и уравновешенных.

Сдвиги со стороны морфологического состава крови (количество эритроцитов, содержание гемоглобина, изменения в лейкоцитарной формуле) в опытах на кошках при вторичном введении (через 2 и 4 недели) альдрина в дозах 5 и 10 мг/кг резко отличались от реакции животных на первое введение этих же доз препаратов.

В ответ на действие АКТГ крысы, получившие 5 мг/кг альдрина, дали менее выраженную (статистически достоверно) эозино- и лимфопению, а также нейтрофилию по сравнению с интактными животными. Крысы, получившие альдрин в дозе 20 мг/кг, ответили более выраженной ( $P=0,05$  и  $0,01$ ) реакцией на АКТГ.

Анализ материалов показывает, что реакция на функциональную нагрузку при отравлении меньшей дозой понижена, тогда как при воздействии большей дозы повышена.

Еще более сложно по характеру изменений защитно-приспособительных функций организма судить о степени вредного воздействия химических веществ в хроническом эксперименте.



Данные литературы (И. Д. Гадаскина, Е. И. Люблина, Н. А. Минкина, 1961; Л. И. Медведь, 1961), результаты наших исследований указывают, что функциональные сдвиги в организме теплокровных при длительном воздействии разных химических веществ протекают фазово. Эта фазовость в характере изменений выявлена не только со стороны ряда физиологических показателей, но и со стороны морфологических и биохимических тестов в частности, такого специфического критерия, как торможение активности холинэстеразы при интоксикации фосфорорганическими пестицидами (Н. К. Стацек, 1960).

При длительном воздействии подпороговых доз (альдрин 0,5 мг/кг и 1 мг/кг) и концентраций диеновых пестицидов (дильдрин 0,003 мг/л и 0,0005 мг/л, альдрин 0,0003 мг/л, тиодан 0,001 мг/л) однотипные изменения высшей нервной деятельности по типу снижения условных рефлексов, растормаживания дифференцировки отмечены у кошек как на 1—2 неделях опыта, так и в следующие 5, 8, 12 недель.

Изучение функционального состояния коры надпочечников показывает, что значительные различия в характере сдвигов можно обнаружить только при резко отличающихся условиях действия диеновых соединений (доза, длительность воздействия). Условно можно выделить три типа в направленности изменений содержания абсолютного количества эозинофилов в крови при повторном введении возрастающих доз препаратов (дильдрин 0,5 и 2,0 мг/кг, тиодан 3,0, 6,0 и 9,0 мг/кг). Первый (малые дозы) — резко выраженные колебания показателя, напоминающие состояние «неустойчивого фона», второй (большие дозы) — чередование периодов (длительностью 1 неделя и более) эозинопении с нормализацией показателя, третий (еще большие дозы) — прогрессирующая эозинопения, при которой фазовость плохо выражена или отсутствует.

На основании такого схематического деления можно по характеру сдвигов оценить резко отличающиеся между собой условия действия ядов при сравнительно небольшой длительности эксперимента (1—2 месяца).

При уменьшении дозы и увеличении сроков воздействия веществ более сложно по направленности изменений судить о степени вредности агента. Это связано с тем, что характер сдвигов весьма сходен как в течение первой недели опыта, так и при следующих сроках воздействия.

Так, введение кошкам альдрина в дозе 1 мг/кг в течение месяца, обусловило понижение условных рефлексов, растормаживание дифференцировки, увеличение количества межсигнальных побегов как в первые дни воздействия, так и на 10, 15, 18 сутки. При этом в течение ряда дней отмечается нормализация показателей.

Чередование и длительность фаз нормализации и нарушений могут многократно повторяться. При длительном ингаляционном



воздействии дильдрин в концентрации 0,003 мг/л и 0,0005 мг/л, альдрин — 0,0003 мг/л фазы изменений показателей условно-рефлекторной деятельности сменялись их нормализацией. Вести очень длительный эксперимент (год и более) для выяснения конечного эффекта изучаемой дозы (концентрации) сложно и нецелесообразно (трудоемко, долго оценивается и нормируется новое вещество, интеркурентные заболевания и др.). Это диктует необходимость применить дополнительные приемы, позволяющие раньше обнаружить степень вредности исследуемых условий действия яда.

Функциональные пробы на продление действия дифференцировочного раздражителя, угашение условных рефлексов, суточное голодание, воздействие холода и др., а также нагрузки пороговыми дозами ядов позволили выявить следовой эффект, обусловленный действием диеновых препаратов. Это выразилось в изменении реакции кошек на указанные нагрузки на фоне повторного воздействия малых доз и концентраций диеновых пестицидов (альдрин в дозе 1 мг/кг в течение 30 дней, при концентрации 0,0003 мг/л на протяжении 70 дней, дильдрин в концентрации 0,003 мг/л в течение 20 экспозиций, тиодан 0,001 мг/л на протяжении 71 дня). В ряде опытов повышенная сопротивляемость к дополнительному введению яда отмечена на фоне превалирования тормозных реакций (начальная стадия), тогда как повышенная чувствительность — при преобладании раздражительного процесса (следующая стадия).

Описанная закономерность обнаруживается не только по показателям условнорефлекторной деятельности, но и по функциональному состоянию коры надпочечников.

Установлено, что об интенсивности действия яда можно судить по характеру ответа на нагрузки. На ранних стадиях хронической интоксикации ответ животных на раздражители был понижен. Так, у кошек, подвергшихся ежедневному воздействию альдрина (концентрация 0,0003 мг/л в течение 70 экспозиций, доза, 2 мг/кг на протяжении 10 дней) и дильдрина (концентрация 0,003 мг/л в течение 40 экспозиций) эозино- и лимфопения, а также нейтрофилия выражены значительно меньше (статистически достоверно) по сравнению с контролем, либо совсем не развились в ответ на воздействие АКТГ, адреналина и холода.

При увеличении интенсивности воздействия химических веществ отмечен противоположный ответ на нагрузки. Так, однократное введение альдрина в дозе 20 мг/кг, повторное его поступление в дозе 2 мг/кг в течение 20 дней и тиодана в дозе 6 мг/кг на протяжении 6 дней вызвало бо́льшую реакцию (эозино- и лимфопения, нейтрофилия), чем в контроле. Аналогичная закономерность обнаружена в характере реакции на холод кошек, подвергшихся ежедневному воздействию дильдрин в концентрации 0,003 мг/л на протяжении 40 дней.

Итак, на ранних стадиях интоксикации мы наблюдали гипо-



реакцию, тогда как при увеличении интенсивности действия яда — гиперреакцию в ответ на применение нагрузок.

Для анализа разных ответов животных на нагрузки в зависимости от условий действия яда, сопоставили реакцию крыс, получивших различные суммарные дозы дильдрина, на воздействие адреналина и холода с ответом животных на дополнительное введение ЛД<sub>50</sub> дильдрина. Крысам, которые получили яд в дозах, обусловивших разную реакцию на воздействие адреналином и холодом, ввели ЛД<sub>50</sub> дильдрина.

Результаты опытов показали, что в группе крыс, предварительно получивших меньшую суммарную дозу дильдрина (6 мг/кг), в ответ на дополнительное введение ЛД<sub>50</sub> яда погибло меньше животных, чем в контроле. В противоположность этому, в группе животных, которым предварительно ввели в три раза бóльшую суммарную дозу дильдрина (18 мг/кг) после введения ЛД<sub>50</sub> яда погибло больше крыс, чем в контроле. При этом, на фоне повышенной сопротивляемости к дильдрину, воздействие малого стимула (адреналин 10γ, холод +5°, +10°C) не вызывает обычной эозинопенической реакции. Тогда как в ответ на раздражитель большей силы (адреналин 25γ) наступает эозинопения.

В следующей стадии интоксикации повышенная сопротивляемость к яду сменяется повышенной чувствительностью. При этом ответ на испытанные раздражители (адреналин, АКТГ, холод) выражен больше (статистически значимо), чем у интактных животных.

Итак, установлена связь и зависимость характера реакции животных на нагрузки от стадии интоксикации. Это выразилось в однонаправленном реагировании организма животных на функциональные нагрузки (холод, адреналин, АКТГ) и дополнительное введение яда. Гипореакцию на нагрузки наблюдали на фоне пониженной чувствительности организма к дополнительному введению яда, в то время как гиперреакцию — при повышенной чувствительности.

Полученные данные позволяют подойти к объяснению имевших место производственных случаев интоксикации диеновыми препаратами. Согласно данным Хейса (1957) многие случаи отравления возникли именно у тех лиц, которые вторично контактировали с дильдрином после перерыва в работе в течение нескольких недель. Возможно, это связано с повышением чувствительности к яду, вызванным предшествовавшим действием дильдрина.

Таким образом, характерным для действия диеновых пестицидов является их способность изменять функциональное состояние организма.

Сопоставление полученных результатов с данными литературы выявляет специфическую особенность действия диеновых пестицидов. Она заключается в быстром переходе от состояния привыкания к повышенной чувствительности. Так например, при



введении крысам двукратной пороговой дозы дильдрина (по действию на кортикоидную функцию надпочечников) уже к концу первой недели опыта развивается привыкание, которое затем, к концу 3-ей недели, сменяется повышенной чувствительностью к яду. Согласно данным Е. И. Люблиной, Н. А. Минкиной, М. Л. Рыловой (1964) явления привыкания к действию ряда электролитов (концентрации, равные двукратным пороговым по воздействию на нервную систему) появились только через 1 месяц воздействия и продолжали нарастать в течение последующих 3-х месяцев. Под влиянием малых концентраций бензина обнаружена большая устойчивость к нему мышей через 2 месяца, которая сменилась повышенной чувствительностью только через 6 месяцев (Г. И. Мухаметова и Г. А. Михайлец, 1964).

Таким образом, при сопоставимых условиях действия химических веществ, сроки появления привыкания к разным ядам, а также перехода от состояния повышенной сопротивляемости организма к пониженной, значительно отличаются. Анализ этих данных позволяет предложить, в качестве одного из количественных критериев, характеризующих вредное действие веществ в хроническом эксперименте, учитывать разность между суммарными дозами, вызывающими стадию повышенной чувствительности к яду и состояние привыкания. Расстояние между ними предлагаем назвать зоной вредного действия. Чем больше эта разность, то есть чем шире зона, тем сравнительно меньше опасность хронической интоксикации.

Нам представляется, что именно этот количественный критерий позволит лучше обосновать необходимый «коэффициент запаса» при пересчете от минимально действующей концентрации в хроническом опыте к предельно допустимой.

Мы считаем, что для диеновых пестицидов (учитывая быстрый переход от состояния повышенной сопротивляемости к повышенной чувствительности) условия действия ядов, определяющие повышение сопротивляемости организма, надо оценивать как вредные. Материалы эти использованы нами при гигиеническом нормировании диеновых пестицидов.

Согласно полученным данным, основная особенность действия диеновых пестицидов заключается в возможном увеличении кумулятивного эффекта, несмотря на уменьшение ежедневно вводимого количества яда. Это не имеет места при воздействии десятитысячных долей  $мг/л$  в воздухе альдрина, дильдрина и тысячных долей  $мг/л$  тиодана и алодана.

Установлено, что при ингаляционном действии дильдрина, альдрина в десятитысячных долях  $мг/л$  наблюдается рост коэффициента кумуляции, по сравнению с воздействием тысячных долей  $мг/л$  (например, дильдрин при повторном воздействии  $0,003 мг/л$  и  $0,0005 мг/л$ ), то есть речь идет о зависимости на отрезке зоны положительной дробности.

Исходя из материалов экспериментальных исследований и



принимая за отправные данные, главным образом, пороговые концентрации в длительном эксперименте, составляющие для альдрина 0,0003 мг/л, дильдрина 0,0005 мг/л, мы считаем целесообразным рекомендовать в качестве предельно допустимой концентрации 0,00001 мг/л, то есть в 30—50 раз меньшую, чем пороговая. Это обусловлено резко выраженными кумулятивными свойствами тетрациклических диеновых соединений и установленной узкой зоной вредного действия этих веществ в хроническом эксперименте.

Сравнительные данные о выраженности кумулятивных свойств по всем используемым критериям ( $LD_{50ch}$ , КК и  $Kch$ ) указывают на более выраженную способность к кумуляции альдрина и дильдрина по сравнению с тиоданом и алоданом (на уровне разных дробностей от 3 до 30 раз). Это позволяет рекомендовать в качестве предельно допустимой концентрации тиодана — 0,0001 мг/л, то есть в 10 раз меньше пороговой в хроническом эксперименте. Для алодана, кумулятивные свойства которого выражены еще в меньшей степени — предлагаем концентрацию 0,0005 мг/л.

Материалы исследований, полученные при испытании диеновых пестицидов во время сельскохозяйственных работ, показывают, что средняя концентрация дильдрина в воздухе при приготовлении рабочих составов для протравливания семян составляет десятитысячные доли мг/л. Концентрация этого же порядка обнаружена при приготовлении эмульсий и суспензий дильдрина для опрыскивания плантаций картофеля.

В рабочей зоне лиц, участвующих в протравливании семян, в зависимости от характера выполняемой работы, концентрации препарата в воздухе составили тысячные-десятитысячные доли мг/л. При тракторном опрыскивании плантаций, с помощью горизонтально установленной штанги, концентрации препарата в рабочей зоне тракториста колебались от 0 до сотысячных долей мг/л.

Из 42 обследованных лиц только некоторые работающие на приготовлении эмульсий и суспензий, а также на опрыскивании плантаций жаловались на головные боли, снижение аппетита, повышенную утомляемость к концу рабочего дня. В отдельных случаях у них были обнаружены изменения некоторых физиологических функций. Несмотря на то, что во время работы препараты могли поступать в организм не только через дыхательные пути, но и через кожу, о чем свидетельствуют результаты анализов смывов с кожи, приведенные величины концентраций в известной мере ориентируют нас о степени токсичности исследуемых веществ при ингаляционном поступлении их в организм людей.

С этой же целью нами использованы данные наблюдений в производственных условиях. Материалы, полученные при изучении условий труда на предприятии, синтезирующем диеновые



пестициды (Е. И. Спыну, А. А. Модель, З. В. Иванова, 1960) показывают, что в воздухе производственных помещений концентрация суммы хлорорганических веществ была порядка десяти-тысячных, иногда сотых долей  $\text{мг/л}$ . Всего обследовано 46 человек. Стаж работы 1—3 года. Большинство обследованных жаловалось на головные боли, общую слабость, расстройства сна, головокружения. Частыми были жалобы на тянущие боли и парестезии в конечностях, на боли в области сердца. Наряду с общим недомоганием, снижением работоспособности, нарушением устойчивости равновесия тела, при объективном исследовании отмечался ряд вегетативных нарушений, а также изменений со стороны центральной нервной системы, носящих функциональный характер (вегетативная дистония на фоне общей астенизации).

Эти данные получены при изучении условий труда лиц, контактирующих с хлорорганическими соединениями — исходными, промежуточными и конечными продуктами синтеза диеновых пестицидов. Все же эти материалы в некоторой мере ориентируют нас о степени токсичности рассматриваемых веществ, свидетельствуя о вредном их действии на уровне отмеченных концентраций.

Таким образом, материалы по изучению условий труда при применении диеновых пестицидов в сельском хозяйстве и производстве по синтезу их подтверждают правильность предложенных нами на основании экспериментальных данных предельно допустимых концентраций диеновых пестицидов в рабочей зоне.

Рекомендованные нами концентрации альдрина —  $0,01 \text{ мг/м}^3$ , дильдрина —  $0,01 \text{ мг/м}^3$ , тиодана —  $0,1 \text{ мг/м}^3$  и алодана  $0,5 \text{ мг/м}^3$  утверждены Главным Госсанитарным инспектором СССР и включены в нормативы 1959 и 1963 г. г.

Результаты проведенных исследований, сопоставление их с данными литературы (Л. И. Медведь, 1960; Ю. С. Каган, 1961; Г. А. Войтенко, 1959 и др.) послужили основанием для сравнительной гигиенической характеристики широко используемых в сельскохозяйственной практике методов обработки растений. Анализ данных показывает, что содержание ядохимикатов в рабочей зоне в значительной мере зависит от типа применяемых машин и аппаратов. Учитывая, что при ранцевой обработке плантаций в рабочей зоне шланговщиков обычно создаются концентрации пестицидов порядка сотых и тысячных долей  $\text{мг/л}$ , использование диеновых препаратов с помощью этого метода было запрещено.

При использовании опрыскивателей различных марок (ОНК, ОНТ, ОДН, ОКС) загрязнение рабочей зоны шланговщиков значительно меньше при горизонтальном положении штанги ( $0,0005 \text{ мг/л}$  —  $0,0012 \text{ мг/л}$ ) по сравнению с вертикальным ( $0,005 \text{ мг/л}$  —  $0,02 \text{ мг/л}$ ). При применении опрыскивателей с вертикально установленной штангой, высокие концентрации пре-



паратов найдены в рабочей зоне не только шланговщиков, но и трактористов.

Особенно большие концентрации пестицидов (тысячные, десятитысячные доли  $мг/л$ ) обнаружены в зоне дыхания сигнальщиков при авиахимическом методе обработки плантаций. Это говорит о необходимости удалить сигнальщика из зоны распространения волны ядохимикатов. Применение авиахимической обработки возможно только при условии соблюдения разрыва между обрабатываемыми участками и жилыми поселками, скотными дворами, источниками водоснабжения.

При протравливании семян гептахлором и дильдрином в протравочных машинах наиболее высокие концентрации препаратов (тысячные доли  $мг/л$ ) найдены при выгрузке семян из аппаратов. Это позволяет одним из первых гигиенических предложений, направленных на улучшение конструкции аппаратов, предъявить требование о коренном изменении узла выгрузки протравленных семян.

Высокие концентрации гептахлора, дильдрина ( $0,0016 мг/л$  —  $0,003 мг/л$ ) обнаружены при загрузке протравленных семян в мешки, в связи с чем проведение этих операций вручную категорически запрещено.

Полученные материалы позволили разработать единую систему профилактических мероприятий, основные положения которой изложены нами в «Методическом письме о профилактике отравлений при применении диеновых инсектицидов в сельском хозяйстве» (Утв. Главным государственным санитарным инспектором УССР 15/XI — 1960 г.) и «Профилактика отравлений при применении хлорорганических препаратов диенового синтеза в сельском хозяйстве» (утв. Зам. Министра Здравоохранения, Главным санитарным врачом УССР 12/VI — 1965 г.).

На основании наших материалов по токсикологии пестицидов диеновой группы и гигиене труда при их применении, данных гигиенистов питания и представителей коммунальной гигиены Главным санитарно-эпидемиологическим управлением Министерства Здравоохранения СССР принято решение о строгой регламентации использования высокотоксических пестицидов диенового синтеза в сельском хозяйстве.

### ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ:

1. Диеновые пестициды по степени токсичности можно разделить на 3 группы: сильнодействующие, высокотоксичные и среднетоксичные. Сильнодействующие —  $ЛД_{50}$  при введении в желудок и при нанесении на кожу не превышает  $40 мг/кг$ . При поступлении через дыхательные пути  $ЛК_{50}$  составляет тысячные-десятитысячные доли  $мг/л$ . К ним отнесены эндрин, изодрин и препарат 948.



Высокотоксичные — со значением  $ЛД_{50}$  в пределах 40 — 200 мг/кг,  $ЛК_{50}$  порядка сотых-тысячных долей мг/л. К этой группе отнесены альдрин, дильдрин и тиодан.

Среднетоксичные —  $ЛД_{50}$  составляет 200—1000 мг/кг и  $ЛК_{50}$  — порядка десятых долей мг/л. К ней отнесен алодан.

2. Для оценки опасности острого и хронического отравления пестицидами нами предложены коэффициенты —  $K_{ac}$  и  $K_{ch}$ , дающие интегральное выражение значения  $ЛД_{50}$  (соответственно в остром и хроническом эксперименте) и угла наклона прямой смертности.

По величине  $K_{ac}$  пестициды с коэффициентом, равным единице и десятым ее долям отнесены к сильнодействующим. Высокотоксичные препараты имеют коэффициенты порядка сотых и тысячных долей. Среднетоксичные — порядка десятитысячных долей.

3. Кумулятивные свойства диеновых пестицидов выражены резко: коэффициенты кумуляции в зависимости от величины ежедневно вводимой дозы и вида животных колеблются в пределах 0,6 — 3,3 для тетрациклических соединений и 3,3—5,9 для бициклических производных.

Установлены специфические особенности зависимости коэффициента кумуляции от величины ежедневно вводимой дозы препаратов. Выделено три зоны кумулятивного действия диеновых пестицидов:

а) Увеличение кумулятивного эффекта несмотря на уменьшение дозы яда — зона отрицательной дробности.

б) Отсутствие изменений коэффициента кумуляции несмотря на уменьшение вводимой дозы — зона устойчивой дробности.

в) Рост коэффициента кумуляции при дальнейшем снижении дозы — зона положительной дробности.

4. Исследование состояния центральной нервной системы с помощью метода условных рефлексов выявило высокую чувствительность этого метода, особенно при применении функциональных нагрузок, для обнаружения ранних стадий интоксикации диеновыми пестицидами.

При воздействии малых доз и концентраций альдрина, дильдрина и тиодана в характере сдвигов условнорефлекторной деятельности у большинства кошек на ранних стадиях отравления преобладают тормозные реакции. Изменения протекают по типу наркотической фазы. При введении больших количеств препаратов снижение условных рефлексов сменяется запредельным торможением. В ряде случаев исчезают реакции не только на условные, но и безусловные раздражители. В дальнейшем, в период восстановления положительных условных рефлексов, обычно наступает частичное или полное растормаживание дифференцировочного торможения.

Повторное введение малых доз или концентраций диеновых соединений вызывает фазово протекающие сдвиги в условно-



рефлекторной деятельности животных. Это выражается в том, что периоды снижения условных реакций, в ряде опытов до их выпадения, сменяются нормализацией показателей, несмотря на продолжающееся воздействие яда.

5. Диеновые пестициды оказывают длительное последствие, выявляемое методом условных рефлексов. Следовой эффект обнаружен не только после повторного воздействия малых доз и концентраций препаратов, но и при однократном введении этих веществ. Чувствительность этого теста усиливается под влиянием функциональных нагрузок и введения субтоксических доз препаратов.

Сопоставление реакции животных на введение яда с ответом на функциональные пробы позволяет отметить зависимость между ними: при повышении сопротивляемости к яду, условнорефлекторная реакция кошек на функциональные нагрузки характеризуется превалированием тормозного процесса, при снижении сопротивляемости к действию яда отмечается преобладание возбудительного процесса. Это позволяет по характеру ответа животных на нагрузки судить о потенциальной опасности исследуемых условий действия пестицидов диенового синтеза.

6. На ранних стадиях отравления диеновыми пестицидами выявлены изменения функции системы гипофиз-кора надпочечников. При однократном введении малых доз отмечено повышение кортикоидной функции надпочечников. При повторном воздействии подпороговых доз препаратов изменения в содержании аскорбиновой кислоты в надпочечниках, абсолютного количества эозинофилов в крови, 17-кетостероидов в моче и др. протекают фазово.

Характер реакции животных на нагрузки (АКТГ, холод, адреналин) зависит от величины вводимой дозы диеновых препаратов. При воздействии малых доз этих соединений ответ на нагрузку (по состоянию кортикоидной функции надпочечников) снижен по сравнению с интактными животными, при воздействии большей дозы яда отмечена гиперреакция.

7. На ранних стадиях отравления диеновыми препаратами обнаружен ряд общих закономерностей в реакции регуляторных систем организма. На фоне повторного воздействия подпороговых доз и концентраций ядов вначале наступало повышение сопротивляемости к дополнительному введению пороговых или смертельных доз этого же яда и понижение чувствительности к функциональным нагрузкам. На следующей стадии интоксикации наблюдали повышенную чувствительность к дополнительному введению яда, а также к функциональным нагрузкам.

Характерным для действия диеновых пестицидов является быстрый переход от первой стадии ко второй. В связи с этим дозы или концентрации, вызывающие понижение чувствительности организма к различным раздражителям (стадия повышенной сопротивляемости) следует оценивать как надпороговые.



Выявление признаков изменения реактивности организма к действию различных агентов следует использовать для ранней диагностики интоксикаций диеновыми пестицидами.

8. Морфологические изменения в организме животных, развивающиеся под влиянием диеновых пестицидов, неспецифичны. Они выражаются в развитии дистрофических, реже воспалительных и очаговых некробиотических процессов.

При исследовании в динамике обнаружены нарастающие гистологические изменения в организме крыс, погибающих в отдаленные сроки после введения алодана. Параллельно с функциональными изменениями кортикоидной функции надпочечников выявлены сдвиги в гистологической структуре органа на ранних стадиях отравления диеновыми препаратами.

9. Загрязнение воздушной среды пестицидами при применении химических средств защиты растений в значительной мере определяется типом используемых машин и аппаратов, а также характером производственных операций.

Концентрации диеновых пестицидов в рабочей зоне при приготовлении эмульсий и суспензий препаратов, составили в среднем десятитысячные доли  $мг/л$ .

При наземной обработке полей с помощью горизонтально установленных штанговых опрыскивателей, концентрации диеновых пестицидов в рабочей зоне тракториста колеблются в пределах десятитысячных — сотысячных долей  $мг/л$ , то есть значительно меньше, чем при обработке с помощью шланговых опрыскивателей.

При протравливании семян (машины «Зара», «АСУ») наиболее высокие концентрации выявлены в процессе выгрузки семян из аппаратов (тысячные доли  $мг/л$ ).

При авиахимической обработке полей содержание пестицидов в рабочей зоне сигнальщика составляет тысячные-десяти-тысячные доли  $мг/л$ . Человек, осуществляющий сигнализацию, должен находиться вне обрабатываемого участка. Использование высокотоксичных диеновых пестицидов авиаметодом разрешается только с помощью самолетов с герметичной кабиной и бачками для ядов, установленными с наружной стороны фюзеляжа.

10. Высокотоксичные ядохимикаты диеновой группы — альдрин, гептахлор, тиодан могут применяться в сельском хозяйстве только при условии соблюдения специально разработанной системы профилактических мероприятий, основными звеньями которой являются правильная организация работ, механизация процессов приготовления и заправки аппаратов, использование рекомендуемых методов и способов обработки растений, применение средств индивидуальной защиты, контроль содержания препаратов в рабочей зоне и другие профилактические мероприятия, изложенные в специально разработанных инструкциях и методических письмах.



11. На основании материалов экспериментальных и производственных исследований нами рекомендованы предельно-допустимые концентрации в воздухе рабочей зоны альдрина —  $0,01 \text{ мг/м}^3$ , дильдрина —  $0,01 \text{ мг/м}^3$ , тиодана —  $0,1 \text{ мг/м}^3$ , алодана —  $0,5 \text{ мг/м}^3$ , которые вошли в список официальных нормативов, утвержденных в 1959 и 1963 гг. Главным государственным санитарным инспектором СССР.

12. Токсичность аналогов альдрина снижается при замене двойной связи на простую и замещении различными химическими группами в боковой цепи цикла. Степень снижения токсичности для теплокровных мало зависит от природы радикала. Это свидетельствует о решающей роли кратных связей, по-видимому, определяющих высокую реакционную способность этих веществ в организме теплокровных. Наряду с этим падает и инсектицидная активность рассматриваемых аналогов альдрина.

13. Замена хлора на водород или фтор в эндометиленовом мостике первого бициклического кольца альдрина, дигидроальдрина, эндрина и изодрина приводит к резкому снижению токсичности этих производных для теплокровных.

Токсичность для теплокровных снижается при переходе от альдрина к монохлор-, дигидро- и дифторпроизводным. Отдельные препараты этой группы эффективны как инсектициды.

14. Не отмечено понижения токсичности для теплокровных при введении кислорода по месту разрыва двойной связи второго бициклического кольца альдрина и изодрина. Так, кислородные аналоги дильдрин и эндрин по токсичности для теплокровных подобны соответственно альдрину и изодрину. Между инсектицидной активностью рассматриваемых соединений и их эпоксипроизводными для ряда вредителей не обнаружено существенных различий.

Установлена бо́льшая токсичность для теплокровных изодрина и эндрина, являющихся стереоизомерами соответственно альдрина и дильдрина. Инсектицидная активность стереопроизводных для ряда насекомых также увеличивается.

15. Среди бициклических соединений диенового ряда с выраженной инсектицидной активностью обнаружены препараты, резко отличающиеся по токсичности для теплокровных (смертельные дозы от десятков до тысячи  $\text{мг/кг}$ ). Это указывает на перспективы изысканий избирательно действующих препаратов в группе бициклических соединений.

Способность к кумуляции бициклических диеновых производных меньше, чем тетрациклических. Коэффициент кумуляции алодана, тиодана и препарата 948 выше, чем альдрина, дильдрина, гептахлора.

Указанные преимущества бициклических производных подтверждают целесообразность дальнейшего синтеза препаратов этой группы, в первую очередь, среди бициклических соединений.



**По теме диссертации опубликованы следующие работы:**

1. Метод объективной регистрации двигательных пищевых условных рефлексов у кошек.  
Научн. сесс. в честь 300-летия воссоединения Украины с Россией. Госмедиздат, УССР, К., 1954, стр. 14.
2. Основные принципы гигиенической оценки инсектофунгицидов.  
XIII Всес. съезд гигиен., эпид. и инф. (Соавт. Л. И. Медведь и др.).  
Тез. докл. кн. № 1, Ленинград, Медгиз, 1956, стр. 634. Труды I. Вопросы гигиены, М., Медгиз, 1959, стр. 649.
3. Профилактика отравлений при работе с новыми хлорорганическими инсектицидами.  
К., Госмедиздат, УССР, 1956 (Серия «обмен опытом» № 60, МЗ УССР, Киевский НИИ гигиены труда и профзаболеваний).
4. Экспериментальные данные по токсикологии хлорфена и гептахлора (Соавт. В. И. Осетров).  
Кн. «Свекловичный долгоносик и борьба с ним», К., АН УССР, 1956, стр. 206.
5. Гигиеническая оценка условий труда при применении хлорорганических инсектицидов для борьбы с вредителями сахарной свеклы. (Соавт. Ю. И. Кундиев, Г. А. Войтенко и др.).  
В кн. «Свекловичный долгоносик и борьба с ним», К., АН УССР, 1956, стр. 58.
6. К вопросу о токсичности и механизме действия некоторых новых хлорорганических инсектицидов. (Соавт. В. И. Осетров).  
XIII Всес. съезд гигиен., эпид., микробиол., инф., Тез. доклад. Кн. № 1, Л., М., Медгиз, 1956, стр. 440, Труды I. Вопросы гигиены, М., Медгиз, 1959, стр. 657.
7. Некоторые данные о зависимости токсичности от структуры хлорорганических соединений, полученных диеновым синтезом.  
I Всес. научн. конф. по гигиене и токсикологии инсектофунгицидов, Тез. доклад. К., Госмедиздат, УССР, 1957, стр. 141.
8. Сравнительная оценка токсичности хлорорганических инсектицидов получаемых диеновым синтезом.  
Юбил. н. сесс. ин-та гиг. труда и профзаболеваний, АМН СССР, посвящ. 40-летию Великой Окт. соц. рев. 1957, ч. III, стр. 118. В кн. «Промышленная токсикология» ин-т гигиены труда АМН СССР М., 1960, стр. 181.
9. Гигиена труда при работе с химическими веществами в сельском хозяйстве. (Соавт. Е. Н. Буркацкая, Ю. С. Каган).  
Ин-т санит. просвещ. МЗ СССР, Киев, ин-т гигиены труда МЗ УССР, М., 1957, стр. 60.
10. Зміни функціонального стану системи гіпофіз-кора надниркових залоз під впливом деяких хлорорганічних інсектицидів.



Наук. конф. на честь утв. КП України. Тез. доп. МОЗ УРСР, наук. Ін-т гіг. праці на профзахв., К., 1958, стр. 66.

11. Експериментальні дані щодо токсикології дієнових інсектицидів.

Доп. наук. сес. на честь 30-річчя заснування Ін-ту гіг. праці і профзахв., К., 1958, стор. 102.

12. Морфологические изменения в организме животных при отравлении альдрином и дильдрином, (Соавт. Е. И. Маковская). Ж. «Врачебное дело», 1958, № 5, стр. 511.

13. Унификация методов исследований по гигиенической и токсикологической оценке инсектофунгицидов. (Соавт. Л. И. Медведь).

Тез. докл. научн. сесс., посв., попр. мед. обслужив. рабочих хим. промышленности, Горький, 1959, стр. 115.

14. Про деякі критерії ранньої дії інсектицидів на організм.

VI з'їзд гіг. епід., мікроб. та інф. УРСР, К., Тез. доп. 1959, стор. 328.

15. Функциональное состояние системы гипофиз-кора надпочечников, как критерий действия химических факторов малой интенсивности.

Ж. «Гигиена и санитария», 1959, № 11, стр. 26.

16. Гигиена труда при тракторном опрыскивании растений.

Кн. Гигиена, токсикология и клиника новых инсектицидов. Труды I Всес. научн. конф. по гигиене и токсикол. инсект. М., Медгиз, 1959, стр. 86.

17. Опыт унификации методов гигиенического исследования инсектофунгицидов (Соавт. Л. И. Медведь). Ж. «Гигиена и санит.», 1960, № 5, стр. 29.

18. О некоторых критериях раннего действия на организм инсектицидов. Мат. научн. сесс. ин-та, Донецкий НИИ физиол. труда, МЗ УССР, Донецк, 1960, стр. 95.

19. Некоторые вопросы гигиены труда и состояние здоровья работающих при производстве хлориндана (Соавт. А. А. Модель, З. В. Иванова). Ж. «Гигиена труда и профзабол.», 1960, 8, стр. 10.

20. Токсикологическая характеристика нового инсектицида аллодана. (Соавт. Е. И. Маковская).

Ж. «Гигиена и санит.», 1960, 11, стр. 29.

21. Токсиколого-гигиеническая характеристика инсектицидов диенового синтеза.

В кн. «Химический метод борьбы с вредителями, болезнями и сорняками», К., 1960, стр. 153.

22. Эозинопеническая реакция как чувствительный показатель при воздействии малых доз некоторых инсектицидов.

Кн. «Токсикология и фармакология ядохимикатов, применяемых в сельском хозяйстве», МЗ БССР, Минск, 1961, стр. 101.

23. Изменения высшей нервной деятельности и функционального состояния надпочечников при воздействии малых доз препаратов диенового синтеза.

В кн. «Гигиена и токсикология новых пестицидов и клиника отравлений», Докл. II Всес. научн. конф. М., Медгиз, 1962, стр. 257.

24. Состояние некоторых приспособительных реакций организма на ранних стадиях воздействия хлорорганических пестицидов диенового синтеза.

В кн. «Промышленная токсикология и клиника профзаболеваний химич. этиологии». Мат. научн. конф. АМН СССР, ин-т гигиены труда и профзабол. М., Медгиз, 1962, стр. 98.

25. К токсикологии инсектицидов, получаемых диеновым синтезом на основе гексахлорпентадиена. Хим. средства защиты раст. Тез. докл. Всес. совещ. Всес. хим. общ. им. Менделеева, М., 1961, стр. 122.

26. Опыт токсикологической оценки и гигиенического нормирования новых пестицидов. (Соавт. Л. И. Медведь и др.).

Научн. конф. по проблеме гигиены труда в вед. отраслях промышленности и сельском хозяйстве. Тез. докл. К., 1961, стр. 127.

27. Вопросы токсикологии инсектицидов диенового синтеза (обзор за рубежом лит-ры) кн. «Гербициды и инсектофунгициды».

Сб. перев. из иностр. пер. л-ры под ред. Н. Н. Мельникова, М., 1961, стр. 163.



28. Гептахлор, хлориндан, альдрин, дильдрин, эндрин.  
В кн. «Вредные вещества в промышленности». Часть, I, Л., (под ред. Н. В. Лазарева), Госхимиздат, 1963, стр. 267.
29. О зависимости между стадией интоксикации и характером реакции животных на функциональные нагрузки.  
В сб. «Гигиена и физиология труда, произв. токсик., клиника профзаб.», Мат. научн. конф. вып. 2, К., Госмедиздат УССР, 1963, стр. 63.
30. О токсикологии новых хлорорганических инсектицидов, получаем. диеновым синтезом на основе гексахлорциклопентадиена.  
Ж. «Гигиена труда и профзаболеваний», 1964, № 4, стр. 30.
31. Новые хлорорганические ядохимикаты.  
Ж. «Здоровье», 1964, № 10, стр. 31.
32. Об оценке физиологических сдвигов на ранних стадиях интоксикации инсектицидами диенового синтеза.  
Ж. «Гигиена труда и профзаболеваний», 1964, № 10, стр. 26.
33. О зависимости токсичности ряда соединений диенового синтеза от их химического строения.  
В сб. II Всес. совещ. по хим. средствам защиты растений и борьбы с сорняками. Тез. докл., 1964, стр. 238.
34. Особенности действия хлорорганических ядохимикатов диенового синтеза.  
В сб. «Мат. научн. симпозиума по токсикол. и гигиене ядохимикатов применяемых в сельском хозяйстве. МЗ УзССР, Ташкент, 1964, стр. 65.
35. Функциональные сдвиги со стороны гипофиза и коры надпочечников как критерий при обосновании предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе.  
В кн. «Вопросы пром. и с/х токсикологии», Изд-во «Здоровье». К., 1964, стр. 74.
36. Зависимость между биологическим действием диеновых пестицидов и их химическим строением.  
IX Менделеевский съезд по общей и прикл. химии, секц. хим. сред. регул. роста и защиты растений, изд-во «Наука», 1965, стр. 260.
37. О некоторых закономерностях реакции организма на вредное воздействие химических веществ.  
В кн. «Гигиена и токсикол. пестицидов и клиника отравлений (мат. III Всес. конф. Изд-во «Здоровье», К., 1965, стр. 73.
38. О связи между токсическим действием производных полициклических углеводов диенового синтеза и их химическим строением.  
В кн. «Фармакология и химия» Мат. XI Всес. конф. фармакологов (М., 1965, стр. 329).
39. The method of conditioned reflexes in toxicology and its application for determining the toxicity of small quantities of pesticides. Residue reviews V 6, p. 42—74, 1964.  
(в соавт. Л. И. Медведь, Ю. С. Каган).







БФ 05135. Подписано к печати 26.1 1966 г. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Физических  
листов 2,5. Заказ № 1123. Тираж 300 экз.

---

Киевская фабрика набора Комитета по печати при Совете Министров УССР,  
ул. Довженко, 5.











