

Настоящий доклад отражает согласованные взгляды Международной группы экспертов и не обязательно представляет решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения

Серия технических докладов ВОЗ

813

БЕЗОПАСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕСТИЦИДОВ

**Четырнадцатый доклад
Комитета экспертов ВОЗ по биологии
и уничтожению переносчиков болезней**

Выпущено издательством "Медицина" по поручению
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
которому ВОЗ вверила выпуск данного издания
на русском языке



Всемирная организация здравоохранения

Женева 1996

Каталог публикаций ВОЗ

Комитет экспертов ВОЗ по биологии и уничтожению переносчиков болезней
Безопасное применение пестицидов: четырнадцатый доклад Комитета
экспертов ВОЗ по биологии и уничтожению переносчиков болезней.

(Серия технических докладов ВОЗ, 813)

1. Пестициды I. Заглавие II. Серия

ISBN 92 4 120813 9
ISSN 0512-3054

(NLM Классификация: WA 240)

Всемирная организация здравоохранения охотно разрешает перепечатывать и переводить свои публикации частично или полностью. Заявление о разрешении на перепечатку или перевод следует направлять в отдел публикаций Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария, который будет рад представить новейшую информацию о любых изменениях, внесенных в текст, планах выпуска новых публикаций, а также об имеющихся в наличии переизданиях и переводах.

ISBN 5-225-03294-X

ISBN 92 4 120813 9

© World Health Organization, 1991

© Всемирная организация здравоохранения, 1996

На публикации Всемирной организации здравоохранения распространяются положения протокола № 2 Всемирной конвенции об охране авторских прав.

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнение Секретариата Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их государственных границах.

Упоминание некоторых компаний или продукции отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, не упомянутыми в тексте, или рекомендует их к использованию. Как правило, патентованные наименования выделяются начальными прописными буквами.

Содержание

1. Введение	1
2. Тенденции в области применения пестицидов	1
3. Международная деятельность по обеспечению безопасности пестицидов	3
3.1. Международные организации	4
3.2. Неправительственные организации	6
3.3. Координация действий	6
4. Схема оценки пестицидов ВОЗ (СОПВОЗ)	7
5. Современные исследования пестицидов, применимых в области здравоохранения	9
5.1. Пиретроиды	9
5.2. <i>N,N</i> -диэтил-3-толуамид (ДЭТА)	11
5.3. Химические ларвициды для обработки питьевой воды	12
5.4. Биологическая борьба с личинками переносчиков болезней	13
6. Дезинсекция самолетов	14
7. Воздействие пестицидов на население	16
7.1. Применение пестицидов людьми без специальной подготовки	16
7.2. Принципы снижения риска при использовании бытовых пестицидов	17
7.3. Обращение с использованными емкостями из-под пестицидов	19
8. Классификация пестицидов	22
9. Обучение и практическая подготовка	23
10. Отравление пестицидами	25
10.1. Прогресс в мониторинге пестицидного воздействия	25
10.2. Эпидемиология острых пестицидных отравлений	26
10.3. Лечение пестицидных отравлений	27
11. Выводы и рекомендации	29
11.1. Общие выводы и рекомендации	29
11.2. Рекомендации для ВОЗ	30
11.3. Рекомендации по будущим исследованиям	32

Благодарность	32
Список литературы	32
Приложение	
Лечение отравлений, вызванных фосфорорганическими, карбаматными и хлорорганическими инсектицидами, родентицидными антикоагулянтами и паракватом	35

Комитет экспертов ВОЗ по биологии и уничтожению переносчиков болезней

Женева, 5 — 13 сентября 1990 г.

Члены комитета

Д-р A.L. Black, консультант медицинской службы (токсикология), департамент коммунальных услуг и здравоохранения, Канберра, Австралия

Д-р J.F. Coplestone, Айвибридж, графство Девоншир, Англия
(докладчик)

Проф. R. Fernando, руководитель, Национальный центр информации по ядам, факультет судебной медицины и токсикологии, университет Коломбо, Шри-Ланка

Проф. W.J. Hayes, Jr, медицинская школа университета им. Вандербилта, Нэшвилл, шт. Теннесси, США (председатель)

Проф. J.Jeyaratnam, факультет общественной, производственной и семейной медицины, Национальный сингапурский университет, Сингапур

Проф. Ю.Кундиев, директор, НИИ гигиены труда и профессиональных болезней, Киев, СССР

Проф. M.Lotti, Падуанский университет, Институт производственной медицины, Падуа, Италия (заместитель председателя)

Проф. A.Rico, директор, лаборатория биохимической и метаболической токсикологии, Национальный ветеринарный колледж, Тулуза, Франция

Представители других организаций

Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН

Д-р A.Adam, старший сотрудник, группа пестицидов и борьбы с сорняками, отдел сельскохозяйственного производства и защиты растений, ФАО, Рим, Италия

Международная группа национальных ассоциаций производителей агрохимической продукции (МГНАПАП)

Д-р F. Muller, руководитель службы агротоксикологии, фирма "Сандоз Агро Лтд", Базель, Швейцария

Д-р А. Pelfrène, директор, служба международной регистрации и регулирования, отдел Агшем, фирма "Пеннвальт Франс С.А.", Плезир, Франция

Международная организация труда

Г-жа V. Forastieri, отдел охраны и гигиены труда, Международный трудовой комитет, Женева, Швейцария

Программа ООН по окружающей среде

Д-р G. Shkolenok, Международная регистрация потенциально токсичных химикатов (МРПТХ), ЮНЕП, Женева, Швейцария

Секретариат

Проф. W.N. Aldridge, Робенсовский институт здоровья и безопасности, Суррейский университет, Гилдфорд, Англия
(временный консультант)

Д-р M. Mercier, менеджер, Международная программа по химической безопасности, отдел охраны окружающей среды, ВОЗ, Женева, Швейцария

Д-р R. Plestina, медицинский сотрудник-токсиколог, Международная программа по химической безопасности, отдел охраны окружающей среды, ВОЗ, Женева, Швейцария
(секретарь).

1. Введение

Комитет экспертов ВОЗ по биологии и уничтожению переносчиков болезней провел с 5 по 13 сентября 1990 г. совещание в Женеве, на котором проанализировал последние данные по токсикологии пестицидов, применяемых для борьбы с переносчиками болезней, выработал рекомендации по их безопасному применению и рассмотрел различные пути обеспечения такого применения странами-членами.

Совещание открыл д-р Н.П. Напалков, помощник Генерального директора, выступавший от имени последнего. Он отметил, что Комитет экспертов ВОЗ по пестицидам уже на своем первом совещании в 1949 г. рассматривал опасность отравления человека пестицидами и другие связанные с этим проблемы. Этот комитет часто проводил совещания до 1976 г., после чего был преобразован в Комитет экспертов ВОЗ по биологии и уничтожению переносчиков болезней. Кроме рассмотрения вопросов безопасности при применении пестицидов в сфере здравоохранения, комитет занимался и другими проблемами, например оценкой риска при использовании пестицидов в сельском хозяйстве и других областях. Причем это направление деятельности было постоянным. Однако главным оставался научный подход к теме безопасности пестицидов, а именно к оценке потенциального риска, связанного с непрерывным воздействием на население пестицидов в окружающей среде и в продуктах питания.

Следует также учитывать, что страны-члены, с одной стороны, часто сталкиваются с давлением общественности, требующей ограничить применение пестицидов, а с другой — с необходимостью бороться с трансмиссивными заболеваниями и повышать урожайность продовольственных и технических культур.

2. Тенденции в области применения пестицидов

Комитет экспертов ВОЗ по биологии и уничтожению переносчиков болезней всегда понимал, что достижение его главной цели — контроля над трансмиссивными болезнями

ми — в значительной мере зависит от применения пестицидов. Однако распространять, хранить и использовать эти химикаты следует с осторожностью, чтобы предупредить какое-либо вредное их воздействие на пользователей, население в целом и окружающую среду.

За шесть лет, прошедших с тех пор, когда Комитет последний раз обсуждал безопасность пестицидов, широкое применение в борьбе с переносчиками болезней нашли лишь немногие новые пестициды, возможно, в связи с тем, что лишь небольшую часть всех разрабатываемых ядохимикатов разрешено использовать в этой и других областях здравоохранения. Промышленности невыгодно производить новые пестициды для медицинских нужд, если отсутствует их потенциальный рынок для использования в борьбе с сельскохозяйственными вредителями.

С другой стороны, хотя опрыскивание с остаточным действием, высокообъемное опрыскивание и применение ларвицидов остаются главными методами пестицидных обработок в области здравоохранения, появился ряд альтернативных методов, включая использование пропитанных прикроватных пологов и других материалов, а также репеллентов. Еще большее значение имеют прогресс в биологической борьбе с переносчиками с помощью бактериологических ларвицидов и экологические методы, в частности применение пенополистироловых пленок на поверхности воды для предупреждения размножения комаров. С этими альтернативными подходами связано большое число осуществляемых сейчас исследований. Для борьбы с переносчиками можно использовать различные химические и нехимические методы, которые в совокупности представляют собой комплексную борьбу с переносчиками болезней.

Эффективность такой комплексной борьбы осознается медленно, и основной упор до сих пор делают на ядохимикаты. Показательное исключение здесь — использование штамма H-14 *Bacillus thuringiensis* для уничтожения личинок мошки в программе борьбы с онхоцеркозом. Возможно, одна из причин слабого распространения альтернативных методов — их дороговизна по сравнению с пестицидными обработками.

Распространенность трансмиссивных заболеваний в мире велика. После ее первоначального резкого уменьшения в

50-е и 60-е годы и периода относительной стабильности в 70-е годы число случаев продолжает расти. Вероятно, это отчасти объясняется увеличением численности населения планеты, которое привело к росту восприимчивой популяции, особенно в эндемичных областях, а отчасти — увеличением популяции самих переносчиков болезней. Ситуация осложняется явной тенденцией к урбанизации многих развивающихся стран, для которых еще не готовы программы борьбы с переносчиками.

Наиболее распространенной в мире проблемой здравоохранения, вероятно, является недостаточность питания. По оценкам Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО), несмотря на применение пестицидов, примерно четверть собранного урожая теряется из-за насекомых, грызунов, птиц и порчи. Пестициды необходимы для снижения этих потерь и для защиты растений.

В последние годы общественность все больше волнует опасность всех типов химикатов. Пестициды — один из важнейших их классов, который в той или иной степени действует на каждого человека. Связанный с ними риск можно оценить научно на основе значительного объема накопленных данных по общей токсикологии и влиянию этих веществ на людей. Как на местном, так и на международном уровне требуются усилия по преодолению недоверия общества к пестицидам путем распространения надежной научной информации по их действию, а также безопасному и рациональному применению. Таким образом, задача Комитета остается в нынешней ситуации такой же актуальной, как и во время первого обсуждения безопасного применения пестицидов Комитетом экспертов ВОЗ более 40 лет назад.

Международная деятельность по обеспечению безопасности пестицидов

Реагируя на тревогу общественности в странах—членах ВОЗ, ряд международных и неправительственных организаций принял собственные программы, направленные на повышение безопасности пестицидных обработок.

3.1. **Международные организации**

3.1.1. **Всемирная организация здравоохранения**

В рамках ВОЗ оценка опасности пестицидов для человека и окружающей среды, стимулирование их безопасного применения, а также обучение такому применению и его пропаганда входят в число задач Международной программы по химической безопасности (МПХБ), которая выполняется совместно МОТ, ЮНЕП и ВОЗ при техническом сотрудничестве с программами борьбы против различных переносчиков болезней.

Ввиду документальных свидетельств отравления пестицидами в регионе Восточного Средиземноморья Региональное бюро ВОЗ и страны-члены сосредоточивают внимание на подготовке национальных технических кадров и обеспечении общественности информацией по безопасному применению пестицидов. Многоуровневые курсы ВОЗ по безопасному применению пестицидов, служащие моделью такой профессиональной подготовки, должны быть приведены в соответствие с современными требованиями, причем эту задачу рекомендуется считать приоритетной. Этот регион также обеспечивает техническую поддержку полевых испытаний новых пестицидов с целью предупреждения или отсрочки выработки у переносчиков болезней резистентности к используемым сейчас более безопасным и рентабельным препаратам.

Европейское региональное бюро ВОЗ недавно выступило одним из спонсоров создания Международного центра по безопасности пестицидов в Милане, Италия. Этот центр будет предоставлять странам европейского региона информацию, а также возможность научных исследований, обучения и лабораторных анализов.

3.1.2. **Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН**

Со времени принятия в 1985 г. Международного кодекса поведения при распространении и применении пестицидов [1] ФАО продолжала работать над расширением правительственных полномочий в области регистрации, контроля и безопасного применения пестицидов, получая в этом поддержку от правительств, промышленных кругов и неправительственных организаций.

Детально проработанные, одобренные на международном уровне технические инструкции обеспечивают основу для внедрения в жизнь положений этого Кодекса. Последние инструкции относятся к мерам личной защиты при пестицидных обработках в жарком климате, предупреждению загрязнения подземных вод, образцу национальных правил контролирования пестицидных обработок и другим рекомендациям по безопасному применению пестицидов в сельском хозяйстве.

В Кодекс включена процедура получения предварительного информированного согласия (ПИС). Одна из ее главных задач — оповещение всех стран-членов о решении какой-либо страны запретить или строго ограничить применение конкретного пестицида. Такие оповещения будут учтены совместной программой ФАО/ЮНЕП и будут сопровождаться информацией о причинах введения запрета или ограничения, дополнительными данными и другими материалами, включая сведения об альтернативных веществах.

Комитет признает, что Международный кодекс поведения предлагает практичные и эффективные средства для регулирования внедрения и безопасного применения пестицидов странами-членами. Ряд положений Кодекса касается токсикологической оценки пестицидов в связи с их воздействием на человека или регистрационными и контрольными процедурами. Например, потребуется такая оценка для проверки обоснованности причин, которыми объясняется запрет или ограничение использования препарата. В таких случаях всеобщее признание принятого решения будет значительно облегчено более активным и широкомасштабным участием ВОЗ в этой оценке.

3.1.3. *Программа ООН по окружающей среде*

Международный список потенциально токсичных химикатов, являющийся составной частью ЮНЕП, широко используется ФАО в процедуре получения информированного согласия; это один из путей претворения в жизнь Лондонских инструкций [2], касающихся обмена информацией по химикатам, запрещенным или строго ограниченным в международной торговле. Ожидается, что МПХБ будет играть более активную роль в получении такого согласия, предоставляя информацию и рекомендации, относящиеся к влиянию этих веществ на организм человека.

3.1.4. **Международная организация труда**

Недавно МОТ приняла Конвенцию и рекомендации по безопасной работе с химикатами и готовит Производственный кодекс, который станет для стран-членов основой национальных правил и схемой инфраструктуры, необходимой для обеспечения химической безопасности. Отдельные правила разрабатываются по применению агрохимикатов. Ставится цель обеспечить обучение специалистов по контролю химического риска на рабочем месте и информацию по практическим методам предупреждения вредного воздействия химикатов. Совместно с другими организациями и в рамках МПХБ будут разработаны критерии классификации опасных веществ, включая пестициды.

3.2. **Неправительственные организации**

Международная группа национальных ассоциаций производителей агрохимической продукции (МГНАПАП) — неправительственная организация, официально связанная с ВОЗ, — стимулирует безопасное применение пестицидов, издавая соответствующие брошюры и проводя полевые исследования по изучению эффективности защитной одежды в тропических условиях. Все члены этой группы согласны следовать относящимся к их деятельности положениям Международного кодекса поведения ФАО.

3.3. **Координация действий**

Эта международная деятельность заслуживает всяческого одобрения, однако необходимо стремиться к тому, чтобы рекомендации различных организаций не дублировали и не вступали в противоречие друг с другом. Хотя каждая организация связана с особым слоем населения, крайне важно их постоянное сотрудничество. В этом плане ВОЗ в течение более 40 последних лет накопила значительный опыт в предупреждении отрицательных последствий применения пестицидов для борьбы с переносчиками болезней, а с недавнего времени стала больше интересоваться оценкой потенциального воздействия сельскохозяйственных пестицидов на людей.

Оценка опасности пестицидов для человека часто основана главным образом на интерпретации данных, полученных в

опытах с животными. Вероятно, такая практика сохранится. Тем не менее различия в реакции разных биологических видов на химическое воздействие трудно и часто невозможно выразить количественно, так что при использовании данных по животным в качестве основы для прогнозирования возможного риска для человека требуется большая осторожность. Такие прогнозы гораздо надежнее, если есть данные по реакции людей, особенно если продолжительность контакта с веществом или его действующая доза могут быть точно измерены.

4. **Схема оценки пестицидов ВОЗ (СОПВОЗ)**

В 1960 г. ВОЗ учредила Программу оценки пестицидов, охватывающую более 2000 потенциальных средств для борьбы с переносчиками болезней. В 1982 г. эта Программа была преобразована в Схему оценки пестицидов ВОЗ (СОПВОЗ) с целью поддержания интереса химической промышленности к проверке пестицидов, предлагаемых для медицинского использования, и ускорения оценки новых соединений с явным пестицидным действием на переносчиков болезней человека и на других вредных животных. Выражалась надежда, что это укрепит сотрудничество между правительствами, промышленностью и ВОЗ в проведении полевых испытаний перспективных средств борьбы с переносчиками болезней и усилит контроль за качеством пестицидов в развивающихся странах. Конечной целью ставилось производство пестицидов, которые были бы безопасны и эффективны при транспортировке, хранении и применении в соответствии с инструкциями.

В выполнении пунктов этой Схемы участвуют национальные группы или организации, проводящие испытания, промышленность, Сотрудничающие центры ВОЗ, связанные с ними лаборатории и университеты, а также персонал и консультанты ВОЗ.

СОПВОЗ представляет собой четырехэтапную программу оценки и проверки.

- Этап 1 включает лабораторные проверки с определением эффективности пестицидов, перекрестной резистентности

к ним у видов-мишеней и острой токсичности для лабораторных животных.

- Этап 2 заключается в оценке безопасности препаратов для пользователей и мелкомасштабном полевом испытании действия пестицидов на природные популяции переносчиков болезней, других вредных животных и промежуточных хозяев болезнетворных агентов.
- Этап 3 предусматривает широкомасштабное испытание или серию среднemasштабных испытаний пестицидов с энтомологической оценкой, определением безопасности и, возможно, эпидемиологическими исследованиями в полевых условиях совместно ВОЗ и национальными властями при финансовой и технической поддержке промышленных кругов.
- Этап 4 касается разработки технических требований по действующим ингредиентам и препаратам, предназначенным для медицинского использования, включая химические и физические методы анализа в рамках проверки качества при приобретении пестицидов. Эти технические требования публикуются в регулярно пересматриваемом руководстве [3].

С начала действия СОПВОЗ на оценку было представлено 65 новых соединений. Из них 12 были отозваны по просьбе производителей. Остальные 53 продукта соответствуют 47 инсектицидам (23 пиретроида, 10 регуляторов роста насекомых, 6 фосфорорганических соединений, 4 карбатамат и 4 вещества других классов), 2 моллюскоцида и 4 родентицида. Эти продукты проходят сейчас различные этапы оценки.

Ввиду роста заболеваемости трансмиссивными болезнями и необходимости пестицидов для борьбы с ними возникает вероятность выработки у переносчиков резистентности к химикатам, в связи с чем сохраняется потребность в агентах химической борьбы с различными способами действия. Задачи СОПВОЗ следует расширить, включив в них оценку всего спектра химических средств борьбы с переносчиками, применимых в самых разных экологических условиях.

Опыт, накопленный при осуществлении СОПВОЗ и предыдущей программы оценки, показал, что при эффективном руководстве и контроле такой основанный на сотрудничестве разных служб подход способен дать практике

новые, эффективные и безопасные агенты или препараты для борьбы с переносчиками болезней. Исходя из этого, Комитет экспертов рекомендует расширить задачи СОПВОЗ, включив в них оценку безопасности агентов для борьбы с распространителями болезней, применимых в бытовых, городских и сельских условиях, а также средств уничтожения вредителей. Накопленный при осуществлении СОПВОЗ опыт оценки безопасности можно было бы распространить и на новые пестициды, внедряемые в сельском хозяйстве.

5. **Современные исследования пестицидов, применимых в области здравоохранения**

5.1. **Пиретроиды**

В своем девятом докладе, опубликованном в 1985 г., Комитет экспертов обратил особое внимание на способ действия пиретроидов. С тех пор накоплен богатый опыт использования их в качестве инсектицидов. Все вещества этого класса высоко липофильны; каждое соединение содержит в своей химической структуре один или два центральных компонента, ответственные за их биологическую активность: либо $-\text{COOCH}_2-$, либо $-\text{CCOCHCN}-$. При воздействии на млекопитающее токсичной дозы пиретроида первая группировка вызывает тремор, а вторая — хореоатетоз. Все разработанные на сегодняшний день для практических нужд соединения с разной химической структурой обладают таким же механизмом токсичности.

Данных о принципиально отличном от этого биологическом действии пиретроидов на насекомых и млекопитающих нет. Токсичность обоих их типов обусловлена их сродством к рецепторам или мишеням внутри натриевых каналов, необходимых для нервного проведения, и специфическим воздействием на них, что приводит к задержке закрытия их активирующей воротной системы. Различные конфигурации центрального компонента в молекуле пиретроидов вызывают неодинаковую задержку — продолжительностью от миллисекунд до секунд. *Цис*-изомеры более активны и более токсичны, чем *транс*-изомеры; α -цианозамещение (во втором компоненте) ведет к более длительной задержке

закрытия воротной системы натриевых каналов и, следовательно, повышает токсичность.

Будучи высоко липофильными, пиретроиды легко проходят через клеточные мембраны и поглощаются кожей, органами дыхания, пищеварительным трактом и при любом чрескожном воздействии. Специфическая токсичность, измеренная после внутривенной инъекции, бывает очень высокой, но более медленное поглощение пиретроидов другими путями и их быстрая метаболизация посредством гидролиза сложноэфирной связи и гидроксирования означают, что на практике их суммарная токсичность гораздо ниже. Системная интоксикация отмечалась у пользователей только в тех странах, где при упаковке пиретроидов плохо соблюдалась техника безопасности и все тело человека подвергалось их неоднократному и часто продолжительному воздействию через влажную одежду [4].

Токсикология 11 имеющихся в продаже пиретроидов была недавно пересмотрена с использованием как опубликованных в литературе, так и неопубликованных производственных данных [5, 6]. В качестве показателей потенциально вредных для человека последствий контакта с этими веществами выделено два эффекта: гистопатологические изменения у крыс и кожная реакция самого человека. Оба объясняются первичным воздействием пиретроидов на натриевые каналы.

Гистопатологические изменения возникают только при неоднократном введении крысам сублетальных доз веществ и являются обратимыми. Вероятно, все пиретроиды вызывают парестезию, причем содержащие α -цианогруппу в этом смысле наиболее активны. Такой эффект обусловлен местной контаминацией и быстро исчезает без признаков остаточного или системного действия. Эти выводы подтверждены на морских свинках с помощью новой экспериментальной системы и доз пиретроидов, превышающих испытанные на человеке [7].

Таким образом, можно прийти к заключению, что полевое применение пиретроидов в рекомендуемых концентрациях и с соблюдением мер безопасности, необходимых при работе с любым химикатом, если и создает опасность для пользователя, то очень слабую. Однако во избежание дискомфорта следует предусмотреть возможность более надеж-

ной защиты кожи, если резистентность насекомых или иные обстоятельства требуют использования высоких концентраций этих веществ.

При частом воздействии низких концентраций пиретроидов (в пище или чрескожно при обращении с пропитанными ими прикроватными пологам) риск любой интоксикации маловероятен. Всякий пиретроид, попавший в большой круг кровообращения, быстро метаболизируется до слаботоксичных производных. То же самое относится к воздействию этих веществ на экипажи или пассажиров при дезинсекции самолетов.

Таким образом, несмотря на высокую специфическую токсичность, пиретроиды не представляют серьезной опасности для человека при обычном способе их применения. Насекомые гораздо чувствительнее к ним, чем млекопитающие. Первичное воздействие пиретроидов на натриевые каналы обратимо. Если после контакта с этими пестицидами все же появляются симптомы интоксикации, выздоровление быстро следует за снижением их концентрации в крови. С точки зрения токсикологии пиретроиды обладают полезным свойством — вызывают кожную парестезию, которая служит ранним симптомом их воздействия.

5.2. *N,N*-диэтил-3-толуамид (ДЭТА)

ДЭТА многие годы широко использовали в качестве репеллента для насекомых. Его токсичность в опытах с животными низка [8], а само вещество быстро метаболизируется [9]. Однако в недавнем докладе Центра инфекционных болезней США [10] рассмотрены случаи отравления, иногда — с летальным исходом, при использовании ДЭТА. Не считая единственного случая весьма своеобразного применения препарата, все остальные связаны с детьми, причем действовавшая доза вряд ли вредна для взрослых.

Другое недавнее исследование (R.D. Verschoyle и соавт., неопубликованные наблюдения) показывает, что ДЭТА примерно в шесть раз токсичнее для молодых крыс (в возрасте 11 дней), чем для взрослых (в возрасте 50 дней), причем среди 25-дневных особей самки слегка чувствительнее самцов. При дозе 1—3 г/кг массы тела ДЭТА вызывал у взрослых крыс атаксию в сочетании с губковидной мие-

лопатией, ограниченной в основном ядрами крыши мозжечка. Наблюдались также подавление деятельности центральной нервной системы и повышенная возбудимость. Нейропатологические и электрофизиологические тесты наводят на мысль об обратимости этих эффектов через 3 — 5 суток.

На основании этих и других данных, а также принимая во внимание широкое применение ДЭТА в течение многих лет с малым числом случаев интоксикации (за исключением нерегулярных дерматитов), можно считать это соединение безопасным для взрослых при обычных дозах. Поскольку дети, скорее всего, более чувствительны, рекомендуется по мере возможности сводить воздействие ДЭТА на их кожу к минимуму, обрабатывая препаратом не само тело, а одежду.

Кроме того, по-видимому, желательно сводить воздействие ДЭТА к минимуму при использовании этого вещества в смесях, например с пиретроидами, обладающих при высоких дозах нейротоксичным действием, особенно когда механизмы токсичности неизвестны. Полезно было бы изучить возможное взаимодействие ДЭТА и перметрина. Комитет экспертов рекомендует также рассмотреть вопрос о включении ДЭТА и других репеллентов насекомых в Серию критериев здоровой окружающей среды, выпускаемую МПХБ.

5.3. Химические ларвициды для обработки питьевой воды

Темефос применяется для уничтожения личинок комаров (*Aedes aegypti*, *Culex* spp., *Anopheles* spp.) в источниках питьевой воды с начала 70-х годов. Он оказался полезным в борьбе с лихорадкой денге, геморрагической лихорадкой денге, малярией и филяриатозом. Единственной проблемой было появление в некоторых областях резистентных к нему личинок. Это заставило задуматься над возможностью обработки питьевой воды другими безопасными для теплокровных ларвицидами. В этих целях уже рекомендован метопрен [17].

Комитет экспертов считает пригодными для подобных обработок также перметрин и трифлумурон. Токсичность

обоих веществ низка. Как уже отмечалось, способ действия перметрина известен, а эффект даже больших его доз обратим. Считается безопасным добавление в питьевую воду его рекомендуемой концентрации, равной 15 мкг действующего ингредиента на 1 л.

Добавление в питьевую воду трифлумурона не рекомендуется, поскольку это вещество представляет собой замещенную мочевины. Некоторые ее замещенные производные являются в опытах на животных диабетогенными или нейротоксичными, хотя другие отрицательного действия не оказывают, причем эффект, по неясным причинам, сильно зависит от вида животного. Было бы неразумно добавлять трифлумурон в питьевую воду, пока дополнительные исследования не позволят лучше понять механизм его действия. То же самое относится и к дифлубензурону.

5.4. Биологическая борьба с личинками переносчиков болезней

Различные аспекты безопасности млекопитающих при биологической борьбе с переносчиками болезней довольно подробно обсуждались в девятом докладе Комитета экспертов. С того времени как *Bacillus thuringiensis* H-14, так и *Bacillus sphaericus* стали применяться на практике. Расширились генетические исследования этих бактерий, особенно касающиеся возможного введения их гена, ответственного за продуцирование токсина, в другие организмы, например в сине-зеленые водоросли или другие бактерии. Идет оценка безопасности таких мутантов, однако до их практического применения еще далеко.

Комитет экспертов пересмотрел рекомендации, сформулированные на его последнем совещании, и пришел к выводу, что большинство их положений остаются правильными. Однако за истекшие годы продолжались интенсивные работы по оценке безопасности *B.thuringiensis* H-14, с которой были проведены все соответствующие испытания. В результате сейчас ежегодно сотни тысяч литров препаративных форм этой бактерии применяются для уничтожения личинок мошки — переносчика онхоцеркоза в водоемах Африки, а также для борьбы с комарами в Китае, Франции, Германии, США и ряде других стран. Некоторые обработанные таким образом водоемы, несомненно, служили ис-

точником питьевой воды, особенно в Африке, но никакого отрицательного действия препаратов на тех, кто их применял, на жителей прибрежных селений и окружающую среду в целом не отмечено. Ввиду этого рекомендацию [11] использовать для уничтожения комаров в источниках питьевой воды только аспорогенные формы *B.thuringiensis* Н-14 можно считать излишней при условии правильного применения препарата.

Если какая-либо мутантная бактерия окажется в лабораторных условиях настолько эффективной в борьбе с насекомыми и их неполовозрелыми стадиями, что встанет вопрос о ее полевых испытаниях, обязательно потребуются тщательная оценка ее безвредности для теплокровных животных. В частности, если штамм продуцирует свой собственный или интродуцированный токсин с повышенной биологической активностью, нужно будет провести широкомасштабную оценку как самого организма, так и выделенного из него токсина.

Понадобятся методы для авторитетной оценки безопасности таких мутантов для человека и других форм живого; в любой комитет экспертов, который будет затрагивать этот вопрос, необходимо будет включить специалистов соответствующего профиля, например генетиков и микробиологов.

6. Дезинсекция самолетов

Международное воздушное сообщение стало настолько интенсивным, что может существенно ускорять распространение по всему миру трансмиссивных болезней человека, животных и сельскохозяйственных культур. Переносчики способны инфицировать людей в самом самолете или в районах его передвижения, где данная трансмиссивная болезнь была ранее неизвестна [12]. Если экологические условия в пунктах приземления самолета благоприятны, переносчики болезни могут прижиться там и распространить ее на окружающие территории.

Вопрос потенциальной воздушной транспортировки переносчиков болезней человека серьезно беспокоил различные комитеты экспертов ВОЗ с 1949 г. В 1957 г. были определены свойства аэрозоля, пригодного для дезинсекции само-

летов, — так называемого “стандартного аэрозоля”, с которым можно было бы сопоставлять все предлагаемые для этой цели аэрозоли. Впоследствии для дезинсекции самолетов либо перед взлетом (метод “отсечения”), либо после посадки была рекомендована аэрозольная обработка резметрином, биорезметрином, *d*-фенотрином или перметрином (*цис/транс*-отношение 25/75): 2 % каждого из этих действующих ингредиентов в смеси (1:1) дихлордифторметана (фреона 11) с трихлорфторметаном (фреон 12). Доказательств токсического воздействия пиретринов или пиретроидов в сочетании с синергистом, например пиперонилбутоксидом, на пассажиров или экипаж, а также отравления этими пестицидами пищевых продуктов в пассажирских салонах или грузовых отсеках не обнаружено.

Использование хлорфторметанов в качестве аэрозольного газа-вытеснителя, как в “стандартном аэрозоле”, сейчас не одобряется по экологическим соображениям, и промышленности рекомендовано найти удовлетворительную альтернативу этим веществам. Применения таких вытеснителей можно было бы избежать, расширив обработку самолетов пестицидами с остаточным действием.

Исследования, проведенные в Новой Зеландии совместно с ВОЗ, показали, что опрыскивание салона, служебных кабин и отсеков самолета пестицидом с остаточным действием эффективно и совместимо с обычными операциями по техническому обслуживанию. Такая обработка перметрином рекомендована Комитетом экспертов на его девятом совещании в 1985 г. как токсикологически безопасная. Впоследствии были опубликованы рекомендации по проведению дезинсекции самолетов, включая обработку с остаточным действием [13]; они предполагают дозу 0,2 г перметрина (действующего вещества) на 1 м открытых поверхностей в кабине и грузовых отсеках самолета и 0,5 г/м пола в пассажирских салонах.

Эти обработки можно проводить под прямым надзором специалиста в отсутствие на борту экипажа, пассажиров и продовольственных продуктов. Приборную доску и некоторые другие регулярно протираемые поверхности в кабине опрыскивают 2% перметриновым аэрозолем. Этот инсектицид обычно остается эффективным до восьми недель, однако обработки можно проводить чаще, приурочивая их к техническому обслуживанию самолета.

Поскольку в ряде стран запрещено проводить дезинсекцию самолетов путем обработки перметрином с остаточным действием, Комитет экспертов считает необходимой оценку безопасности применения на воздушном транспорте других пиретроидов, эффективность которых в борьбе с переносчиками заболеваний доказана. Вероятно, в этом плане приемлемо большинство пиретроидов. Обработку с остаточным действием должны обязательно проходить грузовые контейнеры и грузовые отсеки самолетов. Комитет рекомендует исследовать перспективы применения с этой целью других пиретроидов помимо перметрина.

Ввиду возможности выработки у переносчиков болезней резистентности к пиретроидам необходим дальнейший поиск альтернативных пестицидов для обработок с остаточным действием. Здесь следует обратить особое внимание на бендиокарб, который уже рекомендован для борьбы с тараканами в самолетах [14].

7. Воздействие пестицидов на население

7.1. Применение пестицидов людьми без специальной подготовки

Большое внимание с полным на то основанием уделялось предупреждению вредного воздействия пестицидов на здоровье людей, в силу своей профессии контактирующих с высокотоксичными продуктами. Приоритетное значение здесь имеет обучение проводящих пестицидную обработку работников пользованию защитными средствами, однако соответствующие рекомендации не всегда выполняются.

В некоторых странах людям, которым в силу профессии необходимо применять высокотоксичные пестициды, разрешено приобретать эти вещества только после прохождения курсов по их использованию и получения лицензии. Слаботоксичные пестициды там могут приобретать и неподготовленные люди. Рекомендуется ограничить доступ к очень опасным для человека пестицидам и в других странах.

Обширная группа населения без специальной подготовки применяет пестициды дома или на приусадебных участках. В последние годы регистрационные органы в развивающихся странах занимались поиском возможных критериев допустимости пестицидов для бытового использования, особенно с учетом защиты потенциально более восприимчивых пожилых, молодых или больных людей.

Сейчас ФАО разрабатывает правила регистрации бытовых пестицидов. Комитет экспертов уже обсуждал [11] аспекты безопасного применения пропитанных пестицидами прикроватных пологов, фумигационных пластинок и противомоскитных спиралей и теперь считает необходимым изложить несколько принципов, предупреждающих возникновение опасности для любого контактирующего с бытовым пестицидом человека при рекомендованном способе его использования (см. следующий раздел). По мнению членов Комитета, сходные критерии должны быть разработаны для регистрации химикатов, применимых на садовых участках. Эти критерии следует дополнить кодексом поведения при использовании химикатов в таких садах и мелких парниках. Токсикологические проблемы здесь отличаются от тех, с которыми сталкиваются мелкие землевладельцы или дачники, только своими масштабами, а две последние категории людей также редко проходят специальную подготовку по применению химикатов.

7.2. Принципы снижения риска при использовании бытовых пестицидов

Бытовыми можно назвать пестицидные формы, предназначенные для борьбы силами жильцов с обычными домашними вредителями или для обработки домашней утвари, например обоев, постельных пологов и занавесей внутри помещений или на окнах, в соответствии с изложенными ниже общими рекомендациями. К этой группе не относятся препараты, разработанные для уничтожения бытовых вредителей силами только имеющего специальное разрешение персонала.

Продаются различные препаративные формы бытовых пестицидов, в частности приманки, порошки, жидкости и аэрозоли, спирали и фумигационные пластинки, компоненты, включенные в пластмассы, краски, лаки и ошейни-

ки для животных, пропитку тканей. Чтобы эти формы или содержащиеся в них концентрации веществ не представляли опасности при обычном использовании, следует знать потенциальный риск, связанный с каждой из них.

Каждая такая форма, если только это возможно, должна содержать концентрацию действующего вещества, не требующую разбавления, в любом случае соответствовать Классу III (слабая опасность) рекомендуемой ВОЗ классификации пестицидов по их опасности [15], а в ходе применения удовлетворять критериям включения в табл. 5 этой Классификации (продукты, вряд ли представляющие опасность при обычном применении). Важным исключением являются родентициды, каждый из которых заслуживает отдельного рассмотрения с особым учетом чувствительности вида-мишени.

Действующие вещества и препаративные формы для бытового использования должны соответствовать опубликованным ВОЗ техническим требованиям по применимым в области здравоохранения пестицидам [3] или, при необходимости, опубликованным ФАО требованиям к сельскохозяйственным пестицидам. ВОЗ также разрабатывает специальные технические требования к некоторым бытовым пестицидам. Если препаративная форма включает в себя растворители и диспергирующие приспособления, они также должны соответствовать стандартам качества.

Пестицидную форму разрешается применять в быту только при соблюдении следующих общих требований.

- (а) Упаковка должна быть прочной, плотно закрывающейся и спроектированной так, чтобы пестицид мог наноситься непосредственно из нее. Если форма упаковки позволяет детям добраться до ее содержимого, размер ее должен быть таким, чтобы случайное потребление ребенком всего содержимого не причинило ему вреда. Это особенно важно для родентицидов.
- (б) На этикетке должны быть указаны на местных языках название продукта, вредители, на которых он действует, и способ применения. Этикетка не должна вводить в заблуждение, указывая, например, что содержимое безвредно для людей.
- (в) Этикетка всегда должна содержать данные о производителе. Регистрационные органы могут требовать также

указания срока хранения в соответствии с местными условиями.

- (г) Этикетка должна содержать отдельное четкое предупреждение о недопустимости переноса содержимого в другую упаковку.
- (д) Любые необходимые меры предосторожности, включая, если требуется, предупреждение контаминации пищи, должны быть легко осуществимы и очень четко сформулированы.
- (е) Избавление от использованных емкостей, даже содержащих значительный остаток пестицида, не должно требовать специальных мер предосторожности, чтобы эти емкости можно было выбрасывать вместе с обычным бытовым мусором.
- (ж) Применение бытового пестицида не должно предусматривать специальной защитной одежды.
- (з) Воспламеняемость, взрывоопасность и коррозионная активность растворителей, входящих в препаративную форму бытового пестицида, могут представлять больший риск, чем токсичность самого пестицида. Поэтому меры предосторожности, предупреждающие возгорание или взрыв продукта, должны быть четко указаны на этикетке.

Комитет экспертов рекомендует Экспертному бюро ФАО, ответственному за разработку критериев для регистрационных органов, принять во внимание эти общие положения. Комитет считает, что удовлетворяющие перечисленным требованиям бытовые пестициды не будут представлять серьезной опасности для здоровья представителей любой чувствительной группы населения, если применять их в соответствии с инструкциями. Неправильное использование пестицидов невозможно предотвратить с помощью регистрационной процедуры или посредством маркировки, однако потребители должны знать, что следует обращаться с этими веществами так же осторожно, как и с любым другим растворителем, чистящим агентом и лекарством, применяемым в домашних условиях; это подразумевает и хранение в недоступном для детей месте.

7.3. Обращение с использованными емкостями из-под пестицидов

В девятом докладе Комитета экспертов [11] признано, что процедуры очистки разработаны лишь для немногих соеди-

нений, и рекомендовано правительствам продумать экономические стимулы, которые обеспечили бы безопасное устранение использованных металлических емкостей из-под пестицидов.

За прошедшее с момента публикации доклада время и ВОЗ, и ФАО получили информацию, свидетельствующую о слабой заинтересованности в разработке новых методов избавления от использованных металлических и других емкостей из-под пестицидов. Известно, что во многих странах они считаются пригодными для последующего хранения других продуктов, причем в них часто хранят даже пищу и питье для людей и животных.

Исходя из этого, Комитет экспертов считает очевидной необходимость в ином подходе, в соответствии с которым емкости из-под пестицидных форм, относимых к малоопасным и потенциально неспособным привести к острому отравлению при обычном применении (класс III, табл.4 и 5) в рекомендуемой ВОЗ классификации пестицидов по их опасности [15], можно повторно использовать при соблюдении ряда условий.

Рекомендуется следовать перечисленным ниже принципам и практическим советам.

- (а) Очистка (для повторного использования) емкостей, изготовленных из материалов типа полиэтилена, особенно склонных поглощать пестициды, недопустима, если в них хранились пестициды классов опасности I и II (крайне, высоко или умеренно опасные), независимо от препаративной формы.
- (б) Все емкости для пестицидов должны иметь постоянную этикетку или рельефную надпись "Не использовать для хранения пищи, воды или корма для животных".
- (в) Емкости, в которых хранились только пестицидные формы класса опасности III, кроме полиэтиленовых емкостей из-под форм этого класса, основанных на действующих ингредиентах классов опасности I и II, как описано выше в п. (а), должны быть маркированы следующим образом: "Эту емкость можно повторно использовать для целей, отличных от хранения пищи, питья или корма для животных, но только после удаления остатков содержимого в безопасное место, двукратного мытья всей емкости и заполнения ее водой на

24 ч. После такого двукратного промывания данную этикетку уничтожить”.

- (г) Емкости из-под пестицидных форм классов опасности Ia, Ib или II, а также полиэтиленовые емкости из-под форм класса III, основанных на действующих ингредиентах классов I или II, должны иметь постоянную этикетку или рельефную надпись с предупреждением: “После удаления остатков содержимого емкость следует уничтожить”. Нужно также описать рекомендуемый метод безопасного избавления от нее.

Эти требования представлены в таблице.

Маркировка емкостей для пестицидов

Емкости для препаративных форм не опаснее класса III (кроме полиэтиленовых емкостей для химикатов классов Ia, Ib и II, независимо от препаративной формы)

Постоянная маркировка или рельефная надпись: “Не использовать для пищи, питья или корма для животных”

Этикетка:

Емкость можно повторно использовать для целей, отличных от хранения пищи, питья или корма для животных, но только после удаления остатков исходного содержимого в безопасное место, двукратного заполнения всей емкости водой и выдерживания ее в таком виде каждый раз в течение 24 ч. После такого двукратного промывания данную этикетку уничтожить”.

Емкости для препаративных форм классов опасности Ia, Ib и II, а также полиэтиленовые емкости для форм класса III на основе действующих ингредиентов классов I или II

Постоянная маркировка или рельефная надпись: “Не использовать для пищи, питья или корма для животных. Внимание: после удаления остатков содержимого емкость следует уничтожить”. Должен быть подробно описан метод безопасного избавления от емкости.

Комитет экспертов направляет эти рекомендации ФАО в надежде, что в рамках сотрудничества между ВОЗ, ФАО и промышленностью будут начаты новые исследования по разработке новых и простых методов очистки емкостей из-под пестицидов классов опасности Ia, Ib и II. Ввиду риска, связанного с, по-видимому, неизбежным повторным использованием таких емкостей, Комитет экспертов хотел бы ознакомиться с концепцией участия промышленности в судьбе продукта, включая очистку емкостей из-под пестицидов любого класса опасности, в свете сформулированных ранее рекомендаций [17].

8. Классификация пестицидов

Комитет экспертов рассмотрел происходившие несколько раз изменения рекомендуемой ВОЗ классификации пестицидов по их опасности, отметив, что история этих изменений уже опубликована [16]. Данная классификация признана многими странами либо в исходной, либо в адаптированной к местным особенностям форме и является составной частью Международного кодекса поведения при распределении и применении пестицидов ФАО [1]. Подчеркивается, что главная задача классификации — предупреждение острого отравления людей пестицидами, следовательно, необходимость в ней бесспорна, а разработка ее положений [15] должна продолжаться.

Поскольку исходным пунктом этой классификации служат значения ЛД-50, она основана на опытах с животными, причем четко прослеживается стремление сократить число особей, используемых для получения нужных данных. Современная тенденция регламентационной токсикологии сначала испытывать однократную дозу 2000 мг/кг массы тела животного и проводить дальнейшие испытания, только если ЛД-50 окажется ниже этого уровня, может привести к незначительным поправкам в классификации, но ни в коей мере не снизит ее значение.

С другой стороны, трудно представить себе, что в обозримом будущем удастся обходиться без опытов на животных. Лабораторные пробы на клеточных линиях или других системах *in vitro* полезны для изучения определенных токсикологических свойств, но их результаты не позволяют делать надежных количественных оценок и с трудом экстра-

полируются в токсикологически безопасные дозы. Кроме того, они часто касаются эффектов на клеточном уровне, не характеризуя повреждения физиологической системы. Они не учитывают путей, проходимых токсином в организме после поглощения, и влияния его метаболитов на животное в целом.

Комитет экспертов рекомендует сохранить на сегодняшний день основы классификации неизменными и настоятельно просит всех, кто ею пользуется, учитывать и другие воздействия пестицидов. В этом смысле могут быть полезны перекрестные ссылки в столбце “Примечания” таблиц, приведенных в Инструкциях к справочным листкам ВОЗ/ФАО по пестицидам, Инструкциях по охране и гигиене труда и серии публикаций “Гигиенические критерии состояния окружающей среды”. Такие инструкции должны пересматриваться раз в два года.

9. **Обучение и практическая подготовка**

Обучение безопасному применению пестицидов (включая практические занятия) необходимо в первую очередь для предупреждения неправильного их использования, чреватого интоксикацией. Эту задачу всегда следует иметь в виду при составлении учебных программ.

Интенсивность подготовки зависит от опыта и образования стажеров. Часто наблюдается тенденция включать в программу курсов слишком много подробных сведений без учета того, какую информацию рассчитывают получить сами участники. Курсы по безопасному применению пестицидов должны подчеркивать прежде всего необходимость снизить экспозицию и определять принципы, лежащие в основе соответствующих практических рекомендаций.

Это краткое повторение того, о чем уже говорилось, необходимо в связи с нерациональным расходом большого количества денег без учета актуальности и практической ценности курсов. Чтобы занятия были эффективными, их участники должны иметь сходный образовательный уровень и возможность применить полученные знания в течение разумного периода времени. На международных курсах

обязательно также адекватное знание языков, на которых ведутся занятия.

Каждая программа подготовки должна включать в себя три организационных этапа: подготовительный, собственно обучение и оценку его результатов.

- (а) На подготовительном этапе потенциальных стажеров надо попросить определить трудности, с которыми они сталкиваются в своей работе. Их ответы следует учесть при организации занятий.
- (б) В ходе собственно обучения в некоторых случаях бывает полезно немедленно проверять усвоение материала. Это относится прежде всего к курсам по "обучению учителей". Ряд занятий могут проводить сами стажеры с группой предполагаемых учеников под наблюдением ведущего преподавателя. Такая форма оказалась весьма эффективной как для "учителей учителей", так и для их учеников.
- (в) Результаты обучения часто оцениваются с помощью анкетирования, которое должно быть анонимным и всеобъемлющим. Вопросы следует формулировать так, чтобы определить, полностью или частично достигнуты цели занятий, эффективны ли методы обучения. Хотя такой вопросник может быть заполнен сразу же по окончании курсов, истинная оценка результатов происходит в течение следующих нескольких месяцев наблюдения за работой стажера.

Существуют самые разные курсы по безопасному применению пестицидов; многие из них спонсируют международные организации или национальные институты. Комитет экспертов рекомендует изучить опыт проведения уже хорошо зарекомендовавших себя занятий, чтобы сформулировать принципы, применимые при планировании будущих курсов, и определить их потенциальные недостатки. Многоуровневые курсы ВОЗ по безопасному применению пестицидов, включающие в себя ряд нововведений, направленных на более адекватный учет конкретных условий в различных странах, требуют обновления, и упомянутое исследование должно стать его предварительной стадией.

10. Отравление пестицидами

10.1. Прогресс в мониторинге пестицидного воздействия

Мониторинг воздействия пестицидов на людей призван предотвращать такое воздействие, при котором возможно отравление. Биомониторинг определяется как оценка связи доза—эффект у человека посредством биохимических анализов доступных жидкостей организма [17].

Интоксикация вследствие воздействия химического вещества начинается, когда оно или его биоактивированная форма достигает первичной мишени. Изменения, вызываемые в мишени, могут приводить к субъективным и объективным симптомам интоксикации [18]. Связь доза—реакция, отражающую зависимость токсичного воздействия от экспозиции, обычно трудно интерпретировать, однако она дает полезную рабочую информацию. Исследования последних лет были сконцентрированы на оценке параметров, отражающих внутреннюю дозу химиката и/или образующихся в результате его преобразования продуктов. Используемые методы включают измерение концентрации данного химиката и его метаболитов в моче или крови. Для электрофильных веществ измерение содержания продуктов, образующихся при их реакции с нуклеофильными центрами белков (например, гемоглобина) или нуклеиновых кислот (ДНК), дает информацию о реагирующей дозе, достигающей мишени [19]. Этот количественный подход позволяет рассчитать отношение примененной дозы к реагирующей, что делает возможной более рациональную экстраполяцию результатов с одного вида на другой. Более того, биомониторинг внутренних доз можно проводить относительно долгое время после окончания экспозиции, поэтому он становится одним из главных компонентов современного эпидемиологического контроля. Этот новый подход мог бы дать количественные данные по биохимическим воздействиям, пропорциональным внутренней дозе, например на ацетилхолинэстеразу эритроцитов или плазматическую холинэстеразу, после контакта с фосфорорганическими соединениями или карбаматами, или даже по последствиям онкогенной активации [20]. Такие результаты доступны, когда определены поражаемые пестицидами мишени и понятны механизмы токсичности. Комитет экспер-

тов с интересом отмечает это направление исследований и желает получать информацию по дальнейшим достижениям в данной области с целью внедрения в практику некоторых из его новых методов.

10.2. Эпидемиология острых пестицидных отравлений

Надежных эпидемиологических данных по распространенности острых пестицидных отравлений немного. В 1972 г. на основе теоретической модели Комитет экспертов ВОЗ провел первую глобальную оценку числа их случаев [21]. Она показала, что эта проблема серьезна и требует неотложного решения. Данные, подтверждающие результаты названного моделирования, были получены впоследствии в ходе исследований в Индонезии, Малайзии, Шри-Ланке и Таиланде, причем новые оценки, как правило, соответствовали предыдущим. Ясно, что проблема острого отравления пестицидами касается в основном развивающихся стран, поскольку предупреждение такой интоксикации в развитых странах организовано относительно хорошо.

Широкая распространенность этих отравлений как одна из главных проблем здравоохранения особенно очевидна в Шри-Ланке [22]. Обнаружено, что в год проведения там соответствующего исследования в государственных больницах с таким диагнозом скончалось 982 человека. Это число ясно указывает на остроту проблемы, поскольку оно почти вдвое превышает общее число умерших в тех же больницах от малярии, полиомиелита, коклюша, дифтерии и столбняка — традиционных причин смертности в развивающихся странах.

Исследования, проведенные в этих странах, продемонстрировали, что примерно $\frac{2}{3}$ всех острых пестицидных отравлений соответствуют суицидальным попыткам, а около $\frac{1}{4}$ — несчастным случаям (на работе и в быту); остальные причины не установлены. Пестициды часто используются в развивающихся странах для совершения самоубийства, поскольку их опасные компоненты легко доступны населению, тогда как в развитых странах чем токсичнее продукт, тем труднее его достать.

С учетом такой ситуации во многих странах требуются срочные меры по ограничению доступности высокотоксичных пестицидов. Хотя в ряде развивающихся стран подобный контроль декларируется законодательством, его положения часто соблюдаются плохо или вообще игнорируются. Опыт развитых стран показал, что ограничение доступности высокотоксичных пестицидов наряду с правильными их упаковкой и маркировкой значительно снижает распространенность пестицидных отравлений. В этом смысле должно быть полезным более широкое использование рекомендуемой ВОЗ классификации пестицидов по их опасности в рамках Кодекса поведения при распространении и применении пестицидов ФАО.

Комитет экспертов рекомендует срочно внедрять в практику программы действий по ограничению доступности высокотоксичных пестицидов в тех странах, где таких программ еще нет, для снижения числа случаев острых пестицидных отравлений. Любая подобная программа требует тесного сотрудничества всех вовлеченных в ее осуществление сторон. Должны сыграть свою роль правительства, агрохимическая промышленность, общественные организации, международные агентства и ученые. Правительства должны провести сходные с упомянутыми выше исследования по изучению распространенности пестицидных отравлений, чтобы выяснить масштабы этой проблемы и четко определить, каких изменений требует сложившаяся в стране практика распространения пестицидов.

10.3. **Лечение пестицидных отравлений**

Для успешного лечения пострадавших от пестицидных отравлений медицинскому персоналу необходима свежая и надежная информация, которая должна быть легко доступна всякий раз, когда происходит конкретное отравление. Там, где существуют центры токсикологического контроля, они предоставляют такую информацию круглосуточно. Подобные центры должны быть созданы во всех странах. Комитет экспертов отмечает, что ВОЗ готовит инструкции по токсикологическому контролю и осуществляет проект расширения возможностей стран-членов по борьбе со всеми типами отравлений путем распространения пакетов информации INTOX по различным ядам как в распечатанном виде, так и в компьютеризованной форме. Эти мате-

риалы можно заказать в Англии, Франции и Испании. Они содержат сведения о физических, химических и токсикологических свойствах пестицидов, методах их анализа, а также диагностики, лечения и предупреждения интоксикаций. В них описаны методология, форма сбора и хранения данных по коммерческим продуктам, содержащим пестициды, а также форма сообщения о случаях пестицидных отравлений и их регистрации. Более того, готовится руководство по лечению и предупреждению отравлений — как для работников первичной медико-санитарной помощи, так и для врачей, лишенных доступа к больничному оборудованию [23]. Уже готов учебник по аналитической токсикологии для клинических лабораторий [24], описывающий простые методы качественного и количественного анализа пестицидов и других отравляющих веществ в жидкостях организма.

Для лечения пестицидных отравлений существует очень мало специфических антидотов, причем даже те, которые известны, в ряде развивающихся стран трудно достать в адекватном количестве. По мнению членов комитета экспертов, такие антидоты и другие лекарства, необходимые для лечения пестицидных отравлений, должны быть всегда доступны везде, где применяются пестициды.

За последние годы существенного прогресса в методах лечения пестицидных отравлений не наблюдалось. Заметки по лечению отравлений фосфорорганическими, карбаматными, хлорорганическими инсектицидами, родентицидными антикоагулянтами и паракватом, опубликованные в приложении к девятому докладу Комитета экспертов [11], пересмотрены, и новая их версия приведена в Приложении к настоящему докладу.

Комитет экспертов отмечает, что сейчас Международной программой по химической безопасности (МПХБ) и Комиссией ЕЭС осуществляется проект оценки клинической эффективности и применимости антидотов в полевых условиях. Результаты этой оценки, относящиеся к пестицидам, будут опубликованы в монографиях по конкретным химикатам или конкретным антидотам и другим агентам, используемым для лечения. Поскольку большинство случаев отравлений пестицидами происходит в развивающихся странах, следует считать приоритетной задачей расширение их исследовательских возможностей в этой области.

Комитет экспертов считает далее, что вышеназванная работа МПХБ могла бы стать основой для формирования международного механизма сбора и анализа стандартизованной информации по воздействию пестицидов и их наблюдаемой токсичности, включая ее возможные отдаленные последствия.

11. Выводы и рекомендации

Главные выводы и рекомендации Комитета экспертов сводятся к следующему.

11.1. Общие выводы и рекомендации

1. В обозримом будущем химические пестициды сохраняют за собой ведущую роль в борьбе с переносчиками болезней.
2. Применяемые сейчас пиретроидные инсектициды, по видимому, безвредны для человека. Их местное действие — парестезия — кратковременно и полностью обратимо. При соблюдении обычных мер предосторожности, пиретроиды если и представляют, то очень малую опасность для использующего их персонала или для населения в целом, подвергающегося минимальному их воздействию при пользовании пропитанными прикроватными пологам или фумигантами.
3. ДЭТА в высоких дозах является нейротоксином, однако применение этого вещества взрослыми в количестве, обычно необходимом для отпугивания насекомых, вряд ли опасно для здоровья. В то же время дети более чувствительны, и обработку их кожи следует ограничить, компенсировав это ограничение обработкой одежды.
4. Считается, что ларвицидная добавка в источники питьевой воды перметрина в концентрации 15 мкг/л безопасна. От обработки питьевой воды трифлумуроном и другими ларвицидами, являющимися замещенными производными мочевины, следует воздержаться, пока исследования не подтвердят отсутствия их побочного диабетогенного действия, обнаруженного у ряда соединений этой группы.

5. Следует стимулировать испытания пиретроидов как средств дезинсекции самолетов, еще не рекомендованных для этих целей. Рекомендуется заменить аэрозольное распыление пиретроидов в кабине во время полета обработками кабины и грузовых отсеков в аэропорту инсектицидами с остаточным действием. Проблему выживания насекомых внутри грузовых контейнеров можно решить опрыскиванием последних изнутри и снаружи препаратами с остаточным действием.
6. Не поглощающие действующие ингредиенты емкости из-под пестицидов и их препаративных форм класса III опасности, промыв несколько раз подряд водой, можно использовать повторно, в целях, отличных от хранения пищи, еды и корма для животных. Рекомендуемая маркировка пестицидных емкостей приведена в основном тексте доклада (разд.7.3).
7. В некоторых странах проблема острых отравлений пестицидами настолько серьезна, что необходимо ее срочное решение. Следует предпринять дальнейшие эпидемиологические исследования для оценки эффективности осуществляемых в этой области мероприятий. Международные агентства должны помочь конкретным странам в реализации соответствующих программ.
8. Странам-членам следует помочь укреплять существующие центры токсикологического контроля или создавать такие центры, если они еще отсутствуют, чтобы повсеместно обеспечить доступную в любой момент информацию по отравляющим веществам, включая сведения о лечении пестицидных отравлений.
9. Следует приложить все усилия для обеспечения адекватного медицинского ухода за пострадавшими от пестицидных отравлений. Антидоты должны быть доступны всегда, когда они необходимы.

11.2. Рекомендации для ВОЗ

1. Необходимо укреплять сотрудничество между ВОЗ, ФАО, ЮНЕП и МОТ, чтобы их действия по стимулированию безопасного применения пестицидов были взаимодополняемыми и не дублировали друг друга.

2. Требования безопасности, относящиеся к Схеме оценки пестицидов ВОЗ (СОПВОЗ), следует расширить, охватив ими агенты для борьбы с домашними, городскими, сельскими переносчиками болезней и бытовыми вредителями.
3. Следует продолжить практику пересмотра раз в два года в свете новых данных рекомендуемой ВОЗ классификации пестицидов по их опасности.
4. ВОЗ должна сохранить за собой ведущую роль в токсикологической оценке пестицидов с точки зрения их воздействия на человека, а также регистрации и контроля новых препаратов в соответствии с положениями Международного кодекса поведения при распространении и применении пестицидов ФАО, включая процедуру получения "предварительного информированного согласия".
5. Необходимо анализировать курсы обучения по безопасному применению пестицидов, проводимые другими организациями и институтами и давшие известные результаты, чтобы определять факторы, влияющие на успех этих занятий. На основе собираемых данных нужно совершенствовать многоуровневые курсы ВОЗ по безопасному применению пестицидов.
6. По мере укрепления в странах-членах центров токсикологического контроля потребуется международный механизм сбора в стандартизированной и сравнимой форме данных по воздействию пестицидов и других токсичных химикатов, а также анализа всех аспектов наблюдаемой интоксикации, включая ее возможные отдаленные последствия.
7. В ответ на требования стран-членов предоставить информацию о безопасных путях применения пестицидов в быту и на садовых участках разработано несколько положений, касающихся бытовых пестицидов. ВОЗ должна представить эти разработки вниманию ФАО для их возможного включения в подготавливаемые сейчас инструкции для регистрационных органов.
8. От ВОЗ требуется представить вниманию ФАО и производящей пестициды промышленности рекомендации Комитета экспертов относительно очистки и повторно-

го использования емкостей из-под пестицидов с целью организации координированных действий для решения проблемы повторного использования этих емкостей.

11.3. Рекомендации по будущим исследованиям

1. Нужно провести простое токсикологическое исследование по проверке возможного синергического действия ДЭТА и перметрина.
2. Следует продолжить исследования по биомониторингу, которые могут привести к открытию новых методов количественной оценки воздействия пестицидов и его последствий.

Благодарность

Комитет экспертов выражает благодарность за ценный вклад в его работу следующим специалистам: д-ру Б.Доброхотову, Специальная программа научных исследований и подготовки специалистов по тропическим болезням, ВОЗ, Женева; д-ру J.Haines, Международная программа по химической безопасности, ВОЗ, Женева; д-ру J.Herrman, Международная программа по химической безопасности, ВОЗ, Женева; д-ру A.Knudsen, отдел борьбы с тропическими болезнями, ВОЗ, Женева; проф. M.Maroni, Международный центр пестицидной безопасности, Миланский университет, Милан, Италия; д-ру G.Quélénnec, отдел борьбы с тропическими болезнями, ВОЗ, Женева; д-ру H.Rathor, отдел биологии и уничтожения переносчиков болезней, Региональное бюро ВОЗ, регион Восточного Средиземноморья, Александрия, Египет.

Список литературы

1. *International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1990.
2. *London Guidelines for the Exchange of Information on Chemicals in International Trade*. Geneva, United Nations Environment Programme, 1989.

3. *Specifications for pesticides used in public health*, 6th ed. Geneva, World Health Organization, 1985.
4. **He, F. et al.** Effects of pyrethroid insecticides on subjects involved in packaging pyrethroids. *British journal of industrial medicine*, **45**: 548—551 (1988).
5. **Aldridge, W.N.** An assessment of the toxicological properties of pyrethroids and their neurotoxicity. *Critical reviews in toxicology*, **21** (2): 89—104 (1990).
6. **Vijverberg, H.P.M. & van den Bercken, J.** Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *Critical reviews in toxicology*, **21** (2): 105—126 (1990).
7. **Cagen, S.L. et al.** Pyrethroid-mediated skin sensory stimulation characterized by a new behavioural paradigm. *Toxicology and applied pharmacology*, **76**: 270—279 (1984).
8. **Hayes, W.J.** *Pesticides studied in man*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1982, pp. 629—631.
9. **Robbins, P.J. & Cherniack, M.G.** Review of the biodistribution and toxicity of the insect repellent *N,N*-diethyl-*m*-toluamide. *Journal of toxicology and environmental health*, **18**: 503—525 (1986).
10. Seizures temporally associated with use of deet insect repellent — New York and Connecticut. *Morbidity and mortality weekly report*, **38**: 678—680 (1989).
11. WHO Technical Report Series, No. 720, 1985 (*Safe use of pesticides: ninth report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control*).
12. **White, G.** Airport malaria and jumbo vector control. *Parasitology today*, **1**: 177—179 (1985).
13. Recommendations on the disinsecting of aircraft. *Weekly epidemiological record*, **60** (7): 45—47 (1985).
14. **Bailey, J.** *Guide to hygiene and sanitation in aviation*. Geneva, World Health Organization, 1977.
15. *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 1990—1991*. Unpublished WHO document WHO/PCS/90.1. Available on request from International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

16. **Copplestone J.F.** Создание рекомендованной ВОЗ классификации пестицидов по степени опасности. — *Бюл. ВОЗ*, 1988, т.66, № 5, с.12.
17. **van Heemstra-Lequin, E.A.H. & van Sitter, N.J., ed.** Biological monitoring of workers manufacturing, formulating and applying pesticides. *Toxicology letters*, **33**: 1—236 (1986).
18. **Aldridge, W.N.** The biological basis of measurement of thresholds. *Annual review of pharmacology and toxicology*, **26**: 39—58 (1986).
19. **Farmer, P.B. et al.** Estimation of exposure of man to substances reacting covalently with macromolecules. *Archives of toxicology*, **60**: 251—260 (1987).
20. **Brandt-Rauf, P.W.** New markers for monitoring occupational cancer: the example of oncogene proteins. *Journal of occupational medicine*, **30**: 399—404 (1988).
21. WHO Technical Report Series, No. 513, 1973 (*Safe use of pesticides: twentieth report of the WHO Expert Committee on Insecticides*).
22. **Jeyaratnam, J. et al.** Survey of pesticide poisoning in Sri Lanka. *Bulletin of the World Health Organization*, **60**: 615—619 (1982).
23. *Handbook on poisoning*. Geneva, World Health Organization (in preparation).
24. *Basic analytical toxicology*. Geneva, World Health Organization, in press.

Приложение

Лечение отравлений, вызванных фосфорорганическими, карбаматными и хлорорганическими инсектицидами, родентицидными антикоагулянтами и паракватом

Успешному лечению пестицидных отравлений способствует быстрое и одновременное применение мер по: (а) купированию угрожающих жизни эффектов; (б) удалению неабсорбированного ядохимиката; (в) симптоматической и/или специфической терапии.

1. Купирование угрожающих жизни эффектов

Чтобы удалить секрет из дыхательных путей и поддержать их функцию, пациента кладут на живот, свешивают его голову вниз и поворачивают в сторону, раскрывают ему рот и вытягивают язык вперед. Полость рта и глотку очищают тканью или посредством отсасывания. Если обструкция дыхательных путей сохраняется, вставляют ротоглоточный или носоглоточный воздуховод или интубационную трубку. В случае необходимости делают искусственное дыхание. Если есть подозрение, что отравление произошло перорально, искусственного дыхания "рот в рот" следует избегать, поскольку рвотные массы могут содержать опасное количество токсичных веществ.

2. Удаление неабсорбированного ядохимиката

Поглощение токсичного вещества, попавшего в пищеварительный тракт или на кожу, может продолжаться сутками. При этом состояние пациента, у которого уже исчезли симптомы интоксикации, может вновь ухудшиться из-за поступления в кровоток новых порций ядохимиката. При пероральной интоксикации необходимо промывание желудка. Если пестицидом контаминирована одежда или открытая кожа, первую надо снять, а вторую промыть в проточной воде с мылом минимум в течение 10 мин. Контаминацию глаз устранивают, промывая конъюнктиву водой в течение 15 мин.

3. Симптоматическая и/или специфическая терапия

Интоксикация фосфорорганическими соединениями

При появлении симптомов системного отравления необходимо парентеральное введение атропина и реактиваторов¹. Если это возможно, до и после лечения берут пробы крови для определения активности холинэстеразы.

Пациентам с выраженными периферическими симптомами нужно медленно внутривенно вводить 2 — 4 мг атропинсульфата или 1 — 2 г растворимой соли пралидоксима каждые 6 ч или 250 мг обидоксимхлорида каждые 6 ч (взрослые дозы)². В зависимости от тяжести интоксикации и реакции на предыдущее введение атропина можно увеличить его дозу. После введения оксимов атропина может потребоваться меньше. Оксимовую терапию следует продолжать до наступления клинического улучшения и/или устойчивого повышения холинэстеразной активности. Даже если лечение начато через 36 или более часов после интоксикации, такая терапия бывает эффективной.

При тяжелых отравлениях взрослым сначала вводят 4 — 6 мг атропинсульфата, а затем несколько раз дозы по 2 мг или столько, сколько необходимо для поддержания полной атропинизации. Если только возможно, это лечение следует сочетать с мерами по купированию угрожающих жизни эффектов и удалением неабсорбированного ядохимиката. Показателем для дальнейшего введения атропина служит тщательно отслеживаемое состояние пациента, включая его дыхание, наличие судорог, кровяное давление, частоту пульса, легочную секрецию и слюноотделение; последние два параметра — лучшие ориентиры для определения дозы атропина. Сначала его можно вводить с интервалами 5 — 10 мин. Каждая доза 2 мг должна приводить к кратковременному улучшению дыхания, ослаблению цианоза и судорог. Возможна тахикардия, и следует следить за частотой

¹ Если симптомы появляются до медицинского обследования, можно ввести внутримышечно атропин с обидоксимом или без него. Для этого имеются автоматические инъекторы, заполненные атропинсульфатом или смесью атропинсульфата с обидоксимхлоридом. По фармацевтическим соображениям, сочетание атропина и пралидоксимовой соли не применяется.

² Следует обратить внимание, что после введения высоких доз обидоксима наблюдалась гомеопатия.

пульса во избежание чрезмерной атропинизации, хотя она и не так опасна, как недостаточная атропинизация. В литературе описаны случаи введения в первые 24 ч нескольких сот миллиграммов атропина. Необходимо непрерывное интенсивное наблюдение пациента, поскольку симптомы иногда рецидивируют и в отсутствие лечения возможна смерть. В любом случае наблюдение нужно продолжать по крайней мере 72 ч после первоначального улучшения. При тяжелых интоксикациях этот период должен быть увеличен до недели. Сообщалось о летальных исходах, наступавших через несколько дней после отравления из-за преждевременной отмены атропиновой терапии.

При умеренных или тяжелых интоксикациях надо ввести внутривенно и, если необходимо, неоднократно 5 — 10 мг диазепама (взрослая доза) для ослабления и снижения частоты мышечных фасцикуляций и судорог. При легком отравлении пероральный диазепам бывает полезен как успокоительное.

Интоксикация карбатами

Объективные и субъективные симптомы карбаматного отравления сходны с описанными выше для фосфорорганических инсектицидов, однако, поскольку в данном случае эти симптомы исчезают относительно быстро, к тому времени как пациенту будет доступен антидот, необходимость в атропиновой терапии может отпасть. При попытках суицидального отравления карбатами бывает полезно внутривенное введение 1 — 2 мг атропинсульфата (взрослая доза), которое при необходимости повторяют. При такой интоксикации следует быть очень осторожным, чтобы не допустить передозировки атропина, особенно у детей. Оксимы вводить не нужно.

Интоксикация хлорорганическими соединениями

Специфического антидота не существует. Лечение направлено на купирование симптомов, особенно повышенной возбудимости и в некоторых случаях судорог. Иногда необходимо искусственное дыхание. Для успокоения пациента и предупреждения судорог применяют соответствующие дозы антиконвульсивных средств — барбитуратов, диазепама или паральдегида.

Для подтверждения диагноза можно сделать анализ крови на определение уровня в ней хлорорганических соединений, однако, поскольку на сегодняшний день это процедура длительная и высокоспециализированная, лечение ни в коем случае нельзя откладывать до получения лабораторных результатов.

Инттоксикация родентицидными антикоагулянтами

Главный метод лечения интоксикации родентицидными антикоагулянтами первого и второго поколений — введение фитоменадиона (витамина К). После взятия проб крови для дифференциально-диагностических анализов, включая измерение уровня протромбина, в первый день лечения, независимо от симптоматики, назначают три дозы по 5 — 10 мг фитоменадиона (витамина К). Витамин следует растворить в 5% инфузионном растворе декстрозы или хлорида натрия и вводить внутривенно, предпочтительно — путем вливания. Внутримышечные инъекции меньших доз фитоменадиона нужно продолжать до возвращения протромбинового времени к норме. Кроме фитоменадиона, при серьезной интоксикации сначала проводят переливание тщательно подобранной крови (эффективным бывает уже объем 50 мл); переливание можно повторять ежедневно до нормализации протромбинового времени. Требуется длительное наблюдение пациентов, отравившихся антикоагулянтами второго поколения (производными кумарина), поскольку эти вещества метаболизируются медленно и иногда при отравлении ими требуется повторное лечение. В любом случае нужно следить за изменением состояния пациента, измеряя протромбиновое время в пробах крови, отбираемых не реже двух раз в день. Этот мониторинг прекращают только после устойчивого возврата к норме. Производные кумарина могут взаимодействовать с некоторыми лекарствами.

Инттоксикация паракватом

Антидотов на сегодняшний день не существует, и лечение основано главным образом на использовании адсорбентов, предупреждающих всасывание пестицида из пищеварительного тракта, а также на выведении поглощенного параквата из организма, хотя при тяжелых отравлениях эти меры редко бывают эффективными. Как можно быстрее надо

ввести перорально 1 л суспензии фуллеровой земли (примерно 300 г/л) или бентонита (примерно 70 г/л), а затем повторять эту процедуру с дозами 200 — 500 мл каждые два часа в течение нескольких дней. В это же время следует давать слабительное, например сульфат магния, для предупреждения непроходимости кишечника, обусловленной адсорбентом. Если есть возможность, используют активированный уголь, который как адсорбент параквата бывает даже более эффективен. Если перечисленные адсорбенты недоступны, в качестве меры неотложной помощи может принести пользу заглатывание обычной земли. Кислородотерапия при остром отравлении противопоказана, поскольку в окисгенированных легких токсичность параквата повышается; подачу дополнительного кислорода следует максимально отсрочить.

4. Прочие соображения

У ряда пациентов отмечались симптомы, позволяющие подозревать отравление пестицидом (или другим химикатом) при отсутствии контакта с ним в анамнезе. Возможная причина этого — сильная контаминация пищи или питьевой воды, или же психическое состояние, не связанное с воздействием химических веществ.

Перевод с английского

Ответственная за редактирование

Ю.Л.Амченкова

Е.К.Кудрявцева