

NAŠA ISTRAŽIVANJA NA PODRUČJU TOKSIKOLOGIJE PESTICIDA POSEBICE SPOJEVA IZ GRUPE ANTIKOLINESTERAZA

M. VANDEKAR i B. SVETLIČIĆ

Na temelju izbora radova s područja toksikologije pesticida prikazane su aktivnosti Instituta koje se odnose na razvijanje metoda, toksikologiju organofosfornih spojeva, studij reaktivatora inhibitora kolinesteraze, toksikologiju karbamata te na terenska istraživanja. Ti su radovi vršeni bilo s aspekta osnovnih istraživanja bilo s neposrednim ciljem unapređenja zaštite ljudskog zdravlja u toku primjene pesticida.

Prvi koraci na području toksikologije pesticida učinjeni na našem Institutu pred kojih četrnaest godina označuju ujedno i početak sistematskih eksperimentalno-toksikoloških istraživanja u našoj zemlji. Razvitak te relativno mlade grane eksperimentalne medicine u nas vezan je, naročito u prvoj fazi, uz usku suradnju Instituta sa Toksikološkom jedinicom Britanskog savjeta za medicinska istraživanja u Carshaltonu. Od velikog značenja bila je i pomoć od strane Svjetske zdravstvene organizacije u vidu stipendija i opreme laboratorija kao i sredstva dobivena od Komisije za medicinsko-naučna istraživanja.

Danas na problematici toksikologije pesticida radi na Institutu, što s punim što djelomičnim radnim vremenom, desetak visoko kvalificiranih stručnjaka. Radovi što se odnose na analitiku i detekciju pesticida, kinetička biokemijska istraživanja, studij toksičnosti i mehanizma djelovanja pesticida na sisavcima kao i terapijskog učinka antidota pa na probleme sigurne primjene pesticida objavljeni su u više od stotinu publikacija. Premda smo se u ovom prikazu nužno osvrnuli samo na manji dio radova, smatramo da će oni dovoljno ilustrirati našu aktivnost u proteklim godinama.

I. RAZVIJANJE METODA

Kožu se smatra najvažnijim putem ulaska otrova u toku profesionalne ekspozicije pesticidima, stoga podaci o perkutanoj otrovnosti nekog spoja vjernije odražavaju njegovu potencijalnu opasnost nego oni do-

biveni drugim putevima unošenja otrova. Međutim, eksperimentalni postupci ocjene perkutane toksičnosti nisu ujednačeni i podaci dobiveni u raznim laboratorijima znatno se razlikuju. U vezi s time istražili smo učinak pripreme površine kože štakora i učinak načina dermalne aplikacije na otrovnost nekih organofosfornih spojeva. Uklanjanje masnog sloja s očišane kože leđa štakora 24 sata prije aplikacije otrova nije imalo efekta na otrovnost parationa. Pokrivanje pak kontaminiranog mjesta politenskim listićem ili leukoplastom umanjilo je, međutim, otrovnost parationa za oko 2, odnosno 3,5 puta. Pritom je bila isključena mogućnost ingestije otrova (1). Također smo utvrdili da brzina apsorpcije otrova kroz kožu štakora zavisi od veličine kontaminirane površine i koncentracije otrova. Brzinu prodiranja paraoksona ocijenili smo na osnovu mjerenja aktivnosti kolinesteraze krvi otrovanih štakora u čestim vremenskim razmacima (2). Uspoređivanjem inhibicije kolinesteraze krvi štakora nakon perkutane aplikacije i one nakon intravenozne infuzije, mogli smo odrediti stvarnu brzinu prodiranja otrova. Brzina apsorpcije paraoksona na 4 cm² odgovarala je brzini i.v. infuzije od 50–75 µg/kg/sat, a brzina apsorpcije iste doze otrova sa četiri puta veće površine brzini infuzije od 100–150 µg/kg/sat (3).

Budući da intravenoznom infuzijom možemo u određenoj mjeri imitirati ulazak otrova putem kože ili pluća, s time što nam je u svakom času poznata tačna količina unesenog otrova, za naša smo istraživanja razradili metodu kaniliranja jugularne vene štakora. Ta nam metoda služi i za pokuse koji zahtijevaju opetovanu analizu uzoraka krvi štakora (4).

Određivanje stepena ekspozicije antikolinesteraznim insekticidima od velikog je značenja u zaštiti radnika koji ta sredstva primjenjuju. Zbog toga smo i dio naših istraživanja usmjerili na iznalaženje pogodne terenske metode za mjerenje aktivnosti kolinesteraze krvi, napose pri ekspoziciji ljudi karbamatnim insekticidima (5, 6, 7, 8).

Također smo izradili metodu koja omogućuje određivanje slobodnog inhibitora u cirkulirajućoj krvi. Mjerenjem učinka određenog volumena plazme otrovane životinje na eritrocitnu kolinesterazu *in vitro* može se dobiti uvid u perzistenciju inhibitora u organizmu.

2. ORGANSKI FOSFORNI SPOJEVI

Studij toksičnih svojstava organofosfornih insekticida započeli smo u vrijeme naglog porasta njihove primjene u našoj zemlji. Pored niza manjih radova vezanih uz netom uvedene spojeve, detaljnije smo proučavali učinke izomera sistoksa i metasistoksa i njihovih derivata. Cilj tih istraživanja bio je da se nađe razlog neslaganju u brzinama spontane reaktivacije inhibiranog enzima *in vivo* s onima *in vitro*. Koristeći skupinu dimetilfosfatnih inhibitora, utvrdili smo da spojevi, koji kao takovi ili kao aktivni njihovi metaboliti perzistiraju u organizmu štakora, stvaraju gotovo u cjelosti ireverzibilno inhibirani enzim,

dok spojevi, koji ne perzistiraju, daju inhibirani enzim koji se relativno brzo spontano reaktivira. Podržavajući prolongiranom intravenoznom infuzijom jednog inače neperzistentnog inhibitora (metilparaoksone) razinu inhibitora u krvi konstantnom, postignut je isti učinak kao i jednokratnom aplikacijom perzistentnog inhibitora. Ti su pokusi jasno pokazali da je perzistencija važan faktor od kojeg zavisi karakter biološkog učinka dimetilfosfatnih estera. Prema tome, LD₅₀-vrijednosti dvaju spojeva različite perzistencije, premda ekvivalentne prema definiciji, ne mogu se smatrati i ekvivalentnima; životinje koje prežive LD₅₀ dozu bit će osjetljivije na narednu ekspoziciju otrova kada se radi o perzistentnom inhibitoru koji dovodi do ireverzibilne inhibicije enzima (9).

Pri istraživanju toksičnog djelovanja sistoksa, metasistoksa i njima srodnih spojeva zapažen je u nekih od ovih porast toksičnosti nakon razređivanja s vodom ili pohranjivanja nerazrijeđenog uzorka. Utvrdili smo da do porasta toksičnosti dolazi zbog stvaranja odgovarajućeg sulfonijskog derivata procesom autoalkiliranja. Nadalje smo našli da su sulfonijski derivati 100 do 1000 puta toksičniji pri intravenoznoj injekciji u poređenju s njihovim izvornim spojevima a isto je tako njihova antikolinesterazna aktivnost za oko 1000 puta veća (10, 11).

Pri radu s pročišćenim izomerima metasistoksa primijetili smo izraziti anestetički učinak u životinja injiciranih subletalnim intravenoznim dozama otrova. U vezi s tom pojavom istraženi su i drugi organofosforni spojevi slabog inhibitornog djelovanja te oni bez antikolinesterazne aktivnosti. Na temelju dobivenih rezultata mogli smo zaključiti da organofosforni spojevi sa slabom antikolinesteraznom aktivnošću posjeduju izraziti anestetički učinak, dok se s jačim inhibitorima kolinesteraze takav efekat ne može izraziti, jer bi doza potrebna da izazove anesteziju bila znatno iznad letalne (12).

Istraživanje specifičnosti enzima koji hidroliziraju organofosforne spojeve vršena su na serumu čovjeka. Nađeno je da serum ljudi sadržavaju najmanje dva enzima koja hidroliziraju armin i paraokson. Ti su enzimi vezani na globulinsku i albuminsku frakciju. Globulinska frakcija znatno sporije hidrolizira armin i paraokson nego albuminska frakcija. Enzimi tih dviju frakcija razlikuju se i u termičkoj stabilnosti: enzim u albuminskoj frakciji znatno je stabilniji od enzima u globulinskoj frakciji (13).

3. REAKTIVATORI FOSFORILIRANE KOLINESTERAZE

Istraživanja terapijskih učinaka antidota pri otrovanju organofosforinim spojevima započeli smo 1957. god. uporedivši zaštitnu moć pralidoksima, diacetilnog monoksima i monoizonitrozoacetona. Od tih oksima jedino je pralidoksim bio djelotvoran povećavši i. v. LD₅₀ vrijednost parationa u miševa za oko 2 puta a u štakora za oko 3 puta. Monoizo-

nitroaceton je bio bez terapijskog efekta a diacetilni monoksim je štoviše povećao toksičnost parationa (14). Sinergistički toksički učinak diacetilnog monoksima istražili smo podrobnije prateći aktivnost kolinesteraze mozga otrovanih životinja. Dok diacetilni monoksim injiciran sâm nije utjecao na aktivnost enzima a paration injiciran u određenoj dozi proizveo samo laganu inhibiciju, ista doza parationa uz istovremenu aplikaciju diacetilnog monoksima znatno je smanjila aktivnost kolinesteraze. Pokusi *in vitro* pokazali su da se ovaj sinergistički efekat može objasniti ubrzanim prijetvorom parationa u paraokson u prisutnosti diacetilnog monoksima.

Utvrđeni terapijski učinak pralidoksima na malim laboratorijskim životinjama testirali smo zatim na kunićima, psima i konjima otrovanim parationom. U tim smo pokusima mogli pratiti aktivnost kolinesteraze uzimanjem uzoraka krvi u čestim intervalima. Pralidoksim je u konja i nakon 24-satne inhibicije eritrocitne kolinesteraze reaktivirao dietilfosforilirani enzim, što znači da za to vrijeme nije došlo do pojave starenja inhibiranog enzima u znatnijem opsegu. Isto tako našli smo da je potrebno ponavljati aplikaciju oksima budući da zbog relativno spore konverzije parationa u aktivni inhibitor postignuto poboljšanje kliničke slike otrovanja kao i postignuta reaktivacija eritrocitne kolinesteraze ne moraju biti konačni (15). Ti pokusi jasno pokazuju od kolike je važnosti poznavati perzistenciju antidota u organizmu u odnosu na postojanost otrova ili njegovih aktivnih metabolita.

U narednom nizu istraživanja testirali smo biološke učinke nekih novo sintetiziranih oksima, derivata piridinijum-4-aldoksima i dobivene podatke uporedili s djelovanjem piridinijum-6-aldoksim metiljodida i pralidoksima. Inhibitorna moć pojedinih oksima prema kolinesterazi znatno se razlikovala, a s time u skladu varirala je i njihova akutna toksičnost. Isto su tako nađene razlike u njihovu reaktivatorsku učinku *in vitro* na dietilfosforiliranoj kolinesterazi. Pritom je pralidoksim pokazao najbolje reaktivacijsko djelovanje. Razlika u reaktivatorskoj moći *in vitro* odrazila se i na njihovoj zaštitnoj moći *in vivo*. Pri kombiniranoj aplikaciji oksima i atropina terapijski učinak na štakore otrovane parationom bio je znatno povećan. I u ovim radovima istražili smo distribuciju oksima i utvrdili, da ti spojevi ne prodiru u mozak štakora u mjerljivim koncentracijama. Određivši dalje postojanost oksima u jetri, mišiću i krvi štakora, mogli smo zaključiti da izrazita terapijska vrijednost pralidoksima u odnosu na ostale testirane oksime počiva na duljoj perzistenciji ovog spoja u krvi i mišiću (16, 17, 18, 19, 20).

U opsežnoj *in vitro* studiji istražena je kinetika reaktivacije etil-etoksifosforilirane kolinesteraze s nekim dioksimima. Utvrđeno je da sveukupna reakcija ne slijedi kinetiku reakcije drugog reda već da slijedi jednadžbu postavljenu na osnovi hipoteze prema kojoj fosforilirani oksim djeluje kao inhibitor slobodne kolinesteraze (21).

4. KARBAMATI

Studij toksikologije karbamata što smo ga započeli 1961. god. odnosi se na niz njihovih monometilnih i nekoliko dimetilnih derivata. Većina tih spojeva uključena je u program evaluacije novih insekticida Svjetske zdravstvene organizacije a neki su od njih, kao na pr. karbaril, arprokarb i karbamult, već našli širu primjenu u poljoprivredi i javnom zdravstvu. Istražujući biološka svojstva karbamata uporedili smo ih redovno s djelovanjem organofosfornih spojeva. Naime, iako je za obje grupe spojeva karakterističan isti tip biokemijske lezije, postojeće razlike su od velikog značenja pri ocjeni opasnosti za ljude eksponirane tim spojevima.

Inhibicija eritrocitne i serumske kolinesteraze monometilnim i dimetilnim karbamatima slijedi kinetiku bimolekularne reakcije kojoj je jedan reaktant u suvišku (22, 23). Zbog spontane hidrolize karbamiliranog enzima uspostavlja se stacionarno stanje između slobodne i inhibirane kolinesteraze. Iz konstante ravnoteže u stacionarnom stanju i konstantne brzine inhibicije izračunata je konstantna brzina reaktivacije. Konstantna brzina spontane reaktivacije koja predstavlja prijetvorni broj je reda veličine 10^{-2} min^{-1} za eritrocitnu i 10^{-3} min^{-1} za serumsku kolinesterazu.

Mjerenjem utjecaja pH na aciliranje eritrocitne kolinesteraze s fosfatima i karbamatima dokazano je da je za aciliranje potrebna samo jedna grupa na enzimu, kojoj je pK 10.25, a da grupa na enzimu kojoj je pK 6.2 sudjeluje samo pri vezanju kationskih spojeva. Pri deaciliranju eritrocitne kolinesteraze sudjeluju dvije grupe na enzimu, a pH funkcije za karbamate i organofosforne spojeve su jednake (24). Za aciliranje serumske kolinesteraze potrebna je samo jedna grupa na enzimu (pK 7.7), bez obzira radi li se o karbamatima ili fosfatima i bez obzira da li su spojevi neutralni ili kationski. Za deaciliranje serumske kolinesteraze nije bilo moguće ustanoviti broj grupa na enzimu koje sudjeluju u reakciji, a pH funkcije defosforiliranja različite su od pH funkcija dekarbamiliranja (25).

Na osnovu teoretskih postavki uspoređene su srednje doze koje proizvode početne simptome (ED_{50}) i srednje letalne doze (LD_{50}) pet monometilnih karbamata i dvaju organofosfornih spojeva nakon intravenozne i intramuskularne aplikacije štakorima. Bez obzira na put aplikacije otrova, raspon između LD_{50} i ED_{50} vrijednosti bio je u monometilnih karbamata znatno veći nego kod organofosfornih spojeva, a to je u skladu s razlikama u kinetici inhibicije kolinesteraze tih dviju grupa spojeva. Rezultati pokusa su istovremeno nagovijestili da određivanje ED_{50} vrijednosti može pružiti korisne kvantitativne podatke pri upoređivanju otrovnosti novih spojeva iz grupe antikolinesteraza (26). U nastavku tih radova izvršili smo pokuse tolerancije triju monometilnih karbamata pri različitim brzinama spore intravenozne infuzije štakorima. Dok je smanjenje brzine infuzije bilo praćeno znatnim porastom tolerancije u odnosu na letalnu dozu, prvi simptomi javljali su se nakon

jednake količine infundiranog otrova, bez obzira na brzinu korištenja infuzije. Za sva tri karbamata odnos između doza potrebnih za letalni ishod i onih potrebnih da izazovu prve simptome dosegao je pri brzinama infuzije vrijednost od oko 50. U sličnim pokusima s paraoksonom, taj je odnos bio nepromijenjen, bez obzira na brzinu infuzije i prvi simptomi zapaženi su tek pošto su životinje primile oko polovicu letalne doze (27). Iz ovih rezultata mogli smo zaključiti da će – za razliku od organofosfor-nih spojeva – prvi znakovi otrovanja nakon pretjerane profesionalne ekspozicije karbamatima nastupiti daleko ranije nego što dođe do apsorpcije po život opasne doze otrova.

Komparativni studij toksičnosti 10 monometilnih karbamata kao i studij perzistencije inhibitora nakon aplikacije ekvitoksičnih doza (1 i. v. LD₅₀) štakorima pokazao je izrazite razlike s obzirom na obilježja i trajanje kolinergičnih simptoma. Zapažene razlike u trajanju simptoma bile su u skladu s rezultatima određivanja perzistencije inhibitora u krvi (28). Uporedbom inhibitorne moći (I₅₀) i intravenozne toksičnosti (LD₅₀) karbamata nađen je koeficijent korelacije 0,89, a to govori da se akutna toksičnost karbamata podudara s njihovom antikolinesteraznom aktivnošću i da se toksičnost tih spojeva može predskazati na temelju njihove inhibitorne moći *in vitro* (29).

Uporedba simptoma i aktivnosti kolinesteraze mozga i plazme u štakora otrovanih arprokarbom otkrila su izrazitu povezanost pri čemu je u pravilu kolinesteraza mozga bila jače inhibirana od kolinesteraze plazme (30).

Pokusima *in vitro* na ljudskoj krvi utvrdili smo da je u nekih karbamata (na pr. karbaril i arprokarb) afinitet prema kolinesterazi eritrocita daleko veći od onog prema kolinesterazi plazme, dok drugi (npr. karbamult) inhibiraju oba enzima podjednako. Zbog toga treba pri izboru metode za procjenu ekspozicije određenom karbamatu uzeti u obzir svojstva samog spoja (31). Istraživanja na dobrovoljcima, kao i opažanja s terena, potvrdila su da je aktivnost eritrocitne kolinesteraze daleko osjetljiviji indeks pri ocjeni ekspozicije arprokarbu (32).

5. TERENSKA ISTRAŽIVANJA I OSTALI PRILOZI SIGURNOM KORIŠTENJU PESTICIDA

Posljednjih pet godina institutski stručnjaci opetovano sudjeluju pri terenskim istraživanjima novih insekticida obuhvaćenih programima Svjetske zdravstvene organizacije. Njihov je zadatak bio da uz pomoć kliničkih i laboratorijskih metoda ocijene sigurnost primjene insekticida za eksponirane radnike i stanovnike. Ujedno su u tim akcijama evaluirane metode za mjerenje ekspozicije određenom insekticidu kao i efekat i sprovodljivost pojedinih zaštitnih mjera u teškim klimatskim uvjetima (33, 34, 35). Slična ocjena stepena ekspozicije radnika jednom organofosforanom insekticidu izvršena je nedavno u jednoj našoj kemijskoj industriji (36).

Doprinos Instituta na području sigurne primjene pesticida u našoj zemlji dali su suradnici u vidu revijskih prikaza a koji su obuhvatili metodiku mjerenja aktivnosti kolinesteraza (37, 38, 39), kliniku i terapiju trovanja pesticidima (40, 41, 42, 43, 44, 45, 46) i zaštitu poljoprivrednih radnika pri radu s pesticidima (47).

Literatura

1. *Vandekar, M., Komanov, I.*: Istraživanje perkutane toksičnosti organofosfornih spojeva. 1. Toksičnost parationa u odnosu na pripremu površine kože i način aplikacije otrova, *Arh. hig. rada*, 14 (1963) 7.
2. *Vandekar, M., Komanov, I., Kobrehel, Đ.*: Istraživanje perkutane toksičnosti organofosfornih spojeva. 2. Učinak površine kontaminacije i koncentracije otrova na brzinu prodiranja paraoksiona kroz kožu, *Arh. hig. rada*, 14 (1963) 13.
3. *Vandekar, M.*: Study of the Rate of Percutaneous Absorption of Organophosphorus Compounds, *Proc. XIVth Intern. Congress on Occup. Health, Madrid, 1963*, vol. IV, p. E 176.
4. *Vandekar, M., Fajdetić, T.*: Metoda kaniliranja jugularne vene štakora i njeno korištenje u toksikološkim istraživanjima, *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 319.
5. *Škrinjarić-Špoljar, M., Wilhelm, K.*: Adaptation of the Spectrophotometric Method with Disulphide Reagent for Determining Human Plasma Cholinesterase, *Proc. XVth Intern. Congress on Occup. Health, Vienna, 1966*, p. 489.
6. *Svetličić, B.*: Evaluation of the Radiometric Method for Blood Cholinesterase Activity Assay, *Proc. XVth Intern. Congress on Occup. Health, Vienna, 1966*, p. 493.
7. *Pleština, R.*: Naša iskustva u primjeni Acholest-metode za određivanje aktivnosti kolinesteraze plazme čovjeka, *Arh. hig. rada*, 17 (1966) 291.
8. *Wilhelm, K.*: Determination of Human Plasma Cholinesterase Activity by Adapted Ellman's Method, *Arh. hig. rada*, 19 (1968) 199.
9. *Vandekar, M., Heath, D. F.*: The Reactivation of Cholinesterase after Inhibition in Vivo by Some Dimethyl Phosphate Esters, *Biochem. J.*, 67 (1957) 202.
10. *Heath, D. F., Vandekar, M.*: Some Spontaneous Reaction of 00-Dimethyl S-ethylthioethyl Phosphorothiolate and Related Compounds in Water and on Storage, and their Effects on the Toxicological Properties of the Compounds, *Biochem. J.*, 67 (1957) 187.
11. *Vandekar, M.*: The Toxic Properties of Demeton-Methyl (»Metasystox«) and Some Related Compounds, *Brit. J. industr. Med.*, 15 (1958) 158.
12. *Vandekar, M.*: Anaesthetic Effect Produced by Organophosphorus Compounds, *Nature*, 179 (1957) 154.
13. *Škrinjarić-Špoljar, M., Reiner, E.*: Hydrolysis of Diethyl *p*-Nitrophenylphosphate and Ethyl *p*-Nitrophenyl Ethylphosphonate by Human Sera, *Biochem. Biophys. Acta*, (1968) u štampi.
14. *Reiner, E., Svetličić, B., Vandekar, M.*: Effects of Some Oximes in Diethyl *p*-Nitrophenylthiophosphate (Parathion) Poisoning, *Proc. XIIth Intern. Congress on Occup. Health, Helsinki, 1957*, vol. III, p. 233.
15. *Svetličić, B., Vandekar, M.*: Therapeutic Effect of Pyridine-2-aldoxime Methiodide in Parathion Poisoned Mammals, *J. Comp. Path.*, 70 (1960) 257.
16. *Wilhelm, K., Fleš, D., Reiner, E.*: Sinteza derivata piridinium-4-aldoksim karbonskih kiselina i njihovo reaktivatorsko djelovanje na dietilfosforiliranu kolinesterazu, I Kongres za čistu i primjenjenu kemiju Jugoslavije, Zagreb, 1960, Sinopsisi A 442, str. 143.

17. *Reiner, E., Fleš, D., Wilhelm, K.*: Reactivation of Diethylphosphorylated Cholinesterase, Proc. Xth Intern. Congress of Biochemistry, Moscow, 1961, p. 396.
18. *Wilhelm, K., Paulić, N.*: Protection against Lethal Paraoxon Poisoning by Combined Oxime and Atropine Therapy, Proc. Vth Intern. Congress of Biochemistry, Moscow, 1961, p. 389.
19. *Wilhelm, K.*: Distribucija i perzistencija oksima u organizmu štakora nakon različitih puteva aplikacije, III Kongres Jugoslavenskog društva za fiziologiju, Zagreb, 1963, rezimei saopćenja, str. 71.
20. *Wilhelm, K.*: Biološka svojstva nekih novih oksima – reaktivatora kolinesteraze, Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 1965.
21. *Reiner, E.*: Oxime Reactivation of Erythrocyte Cholinesterase Inhibited by Ethyl-p-nitrophenyl Ethylphosphonate, *Biochem. J.*, 97 (1965) 710.
22. *Reiner, E., Simeon-Rudolf, U.*: The Kinetics of Inhibition of Erythrocyte Cholinesterase by Monomethylcarbamates, *Biochem. J.*, 98 (1966) 501.
23. *Simeon, U., Reiner, E.*: Kinetika inhibicije serumske kolinesteraze monometilnim i dimetilnim karbamatima, V Kongres Jugoslavenskog društva za fiziologiju, Sarajevo, 1967, Zbornik kratkih sadržaja referata, str. 88.
24. *Reiner, E., Aldridge, W. N.*: Effect of pH on Inhibition and Spontaneous Reactivation of Acetylcholinesterase Treated with Esters of Phosphorus Acids and of Carbamic Acids, *Biochem. J.*, 105 (1967) 171.
25. *Reiner, E.*: Effect of pH on Acylation and Deacylation of Human Serum Cholinesterase, 5th FEBS Meeting, Prague, 1968.
26. *Vandekar, M., Reiner, E., Svetličić, B., Fajdetić, T.*: Value of ED₅₀ Testing in Assessing Hazards of Acute Poisoning by Carbamates and Organophosphates, *Brit. J. industr. Med.*, 22 (1967) 317.
27. *Vandekar, M., Fajdetić, T.*: Studies on the Toxicology of N-Methylcarbamates. III. Tolerance of Carbamates at Different Rates of Intravenous Infusion, Proc. 15th Intern. Congress Occup. Health, Vienna 1966, 2, 529.
28. *Wilhelm, K., Vandekar, M.*: Studies on the Toxicology of N-Methylcarbamates. I. Comparative Toxicity Tests and Estimation of Persistence of Inhibitor in the Body, Proc. 15th Intern. Congress Occup. Health, Vienna 1966, 2, 517.
29. *Simeon, U.*: Studies on the Toxicology of N-Methylcarbamates. II. Correlation between Anticholinesterase Activity and Acute Toxicity, Proc. 15th Intern. Congress Occup. Health, Vienna 1966, 2, 521.
30. *Pleština, R., Vandekar, M.*: Studies on the Toxicology of N-Methylcarbamates. IV. Symptoms as Related to Cholinesterase Activity, Proc. 15th Intern. Congress Occup. Health, Vienna 1966, 2, 525.
31. *Wilhelm, K.*: Inhibitorni učinak nekih karbamatnih insekticida na eritrocitnu i serumsku kolinesterazu čovjeka, II jugosl. kongres za med. rada, Split 1967, Sadržaji saopćenja, 5–10.
32. *Pleština, R.*: Učinak 2-izopropoksifenil N-metilkarbamata (Baygon) na kolinesterazu eritrocita i plazme dobrovoljaca i profesionalno eksponiranih osoba, II jugosl. kongres za med. rada, Split 1967, Sadržaji saopćenja, 5–9.
33. *Vandekar, M.*: Observations on the Toxicity of Carbaryl, Folithion and 3-Isopropylphenyl N-Methylcarbamate in a Village-Scale Trial in Southern Nigeria, *Bull. Wld Hlth Org.*, 33 (1965) 107.
34. *Vandekar, M., Svetličić, B.*: Observation on the Toxicity of Three Anticholinesterase Insecticides in a Village-Scale Trial and Comparison of Methods Used for Determining Cholinesterase Activity, *Arh. hig. rada*, 17 (1966) 135.
35. *Vandekar, M., Hedayat, Sh., Pleština, R., Ahmady, G.*: Observation on the Safety of O-Isopropoxyphenyl Methylcarbamate in an Operational Field Trial in Iran, *Bull. Wld Hlth Org.* 1968 u štampi.
36. *Pleština R., Svetličić, B., Wilhelm, K.*: U pripremi za štampu.

37. *Vandekar, M., Reiner, F.*: Warburgov aparat, *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 127.
38. *Reiner, E.*: Kolinesteraze. Biokemijske karakteristike i metode određivanja aktivnosti, *Arh. hig. rada*, 8 (1958) 25.
39. *Simeon, U.*: Metode za određivanje aktivnosti kolinesteraza, *Arh. hig. rada*, 18 (1967) 383.
40. *Vandekar, M.*: Klinika i terapija trovanja pesticidima, Biblioteka Saveznog zavoda za narodno zdravlje, Beograd, 1959, str. 45.
41. *Delak, M., Svetličić, B.*: Otrovanja životinja pesticidima. Priručnik terapije i profilakse otrovanja domaćih životinja poljoprivrednim otrovima, Beograd, 1964.
42. *Vandekar, M.*: Otrovanje pesticidima, poglavlje u »Medicini rada«, izdavač: Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1968.
43. *Svetličić, B.*: Pesticidi, *Medicinska enciklopedija*, 7 (1963) 698.
44. *Svetličić, B.*: Terapijske mogućnosti pri otrovanju organskim fosforim spojevima, *Arh. hig. rada*, 12 (1961) 179.
45. *Wilhelm, K.*: Terapija otrovanja organofosforim spojevima s naročitim osvrtom na primjenu reaktivatora inhibirane kolinesteraze, *Arh. hig. rada*, 16 (1965) 357.
46. *Svetličić, B., Wilhelm, K.*: Toksikologija karbamatnih insekticida, *Vetserum* 1-2 (1968) 8.
47. *Vandekar, M., Svetličić, B.*: Zaštita poljoprivrednih radnika od otrovanja pesticidima, *Arh. hig. rada*, 14 (1963) 33.