

## TOKSYCZNOŚĆ DWUNITROPROPYLOFENOLU W EKSPERYMENCIE NA ZWIERZĘTACH

WIESŁAWA WRONKA-MAJCAKOWA, BOHDAN SZUCKI, MARYLA PODOLAK

Instytut Medycyny Pracy i Higieny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie

Pochodne dwunitrofenolu stosowane są w rolnictwie jako preparaty owadobójcze, chwastobójcze i grzybobójcze (1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 18). Największe zastosowanie z tej grupy ma dwunitroortokrezol (DNOC), dwunitrobutylofenol (DNBP) i ostatnio dwunitropropylofenol (DNPP).

Preparaty te wykazują dużą toksyczność dla ciepłokrwistych. LD<sub>50</sub> DNOC dla szczura wynosi 7—10 mg/kg, DNBP około 40 mg/kg (7, 12). Dawka śmiertelna DNBP dla szczura = 60 mg/kg (10, 17). DNPP jest preparatem, którego własności toksyczne są poznane najmniej.

Związki te mogą być wchłaniane do ustroju przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy i nieuszkodzoną skórę (4, 11, 12).

Charakterystyczną cechą dwunitrofenoli jest zdolność wzmagania przemiany materii w komórkach drogą zwiększania utleniania (9, 11, 12, 13). Doświadczalnie przy podawaniu dużych dawek DNOC stwierdzono w tkankach spadek zawartości fosforanów kreatyny oraz adenozyiny dwu i trójfosforanów, przy jednoczesnym wzroście fosforanów nieorganicznych i kwasu mlekowego (9, 12). Zwiększanie zużycia tlenu prowadzi do zużycia zapasów węglowodanowych (spadek glikogenu w wątrobie i mięśniach), co z kolei wywołuje wzrost temperatury ciała, kwasicę, wzmożoną potliwość oraz doprowadzić może do uszkodzenia wątroby, nerek i serca (11, 12). Stwierdzono także zależność toksyczności od temperatury otoczenia (15).

Badania nasze obejmowały oznaczanie toksyczności DNPP w zależności od drogi zatrucia i pory roku, okres utrzymywania się preparatu we krwi, oraz wydalanie z moczem.

DNPP — 2-izo-propylo-4,6-dwunitrofenol jest ciałem krystalicznym o ciężarze cząsteczkowym 226,2 jasnożółtym zabarwieniu, temperaturze topnienia 54,5—55,5° C i charakterystycznym zapachem. Jest związkiem trudno rozpuszczalnym w wodzie — dobrze w olejach i rozpuszczalnikach organicznych. Dobrze natomiast rozpuszczalne w wodzie są jego sole.

Działanie toksyczne DNPP oznaczono na 640 białych myszach, używając do doświadczeń w równej ilości samic i samców. Preparat podawano w postaci wodnego roztworu soli sodowej dwunitropropylofenolu.

DNPP we krwi i w moczu oznaczano metodą Parkera w modyfikacji Harvey'a (8, 14). Ze względu na zależność między toksycznością pochodnych dwunitrofenolu a temperaturą, doświadczenia prowadzono w 2 seriach: w okresie zimnym (styczeń, luty) i ciepłym (maj, czerwiec). W każdej serii zwierzęta dzielono na 2 grupy: 1 DNPP wprowadzano w jednorazowych iniekcjach dootrzewnowych, 2 jednorazowo przez zgłąbnik bezpośrednio do żołądka.

W tabeli 1 przedstawiono toksyczność DNPP w zależności od drogi zatrucia i pory roku.

Tabela 1

LD<sub>minimum</sub> i LD<sub>100</sub> DNPP dla myszy w zależności od drogi zatrucia i pory roku

| Droga zatrucia | Miesiąc        | LD minim.  | LD 100      |
|----------------|----------------|------------|-------------|
| intr. perit.   | styczeń — luty | 22,5 mg/kg | 32,5 mg/kg  |
|                | maj — czerwiec | 15,0 mg/kg | 25,0 mg/kg  |
| per os         | styczeń — luty | 75,0 mg/kg | 125,0 mg/kg |
|                | maj — czerwiec | 40,0 mg/kg | 90,0 mg/kg  |

LD<sub>50</sub> dla wszystkich grup zwierząt obliczono dwoma metodami: metodą Kärbera i metodą probitów. Tabela 2 przedstawia porównanie wyników.

Objawy zatrucia dwunitropropylofenolem były podobne zarówno przy zatruciu *per os*, jak i dootrzewnowym. Szybkość występowania obrazu intoksykacji i nasilenie objawów były uzależnione od drogi wprowadzenia i wysokości dawki.

U myszy zatruciowych dootrzewnowo objawy występowały w ciągu 1—5 minut po iniekcji w postaci zaburzeń oddychania i pobudzenia ruchowego. Śmierć następowała wśród objawów porażenia kończyn, duszności

Tabela 2

Zestawienie porównawcze LD<sub>50</sub> obliczonych metodą Kärbera i metodą probitów

| Droga zatrucia | Styczeń — luty                                    |                                                    | Maj — czerwiec                                    |                                                    |
|----------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                | LD <sub>50</sub> obliczone metodą Kärbera w mg/kg | LD <sub>50</sub> obliczone metodą probitów w mg/kg | LD <sub>50</sub> obliczone metodą Kärbera w mg/kg | LD <sub>50</sub> obliczone metodą probitów w mg/kg |
| intr. perit.   | 27,63                                             | 25,00                                              | 20,13                                             | 18,79                                              |
| per os         | 100,25                                            | 99,77                                              | 62,25                                             | 61,95                                              |

i drgawek. U zwierząt przeżywających dawkę zwiększenie ruchliwości występowało w mniejszym stopniu, a zaburzenia oddychania utrzymywały się przez okres kilku godzin.

Przy zatrucaniu *per os* w ciągu kilkunastu minut zwierzęta traciły ruchliwość i przestawały przyjmować pożywienie, a następnie stopniowo narastały zaburzenia oddychania (przyspieszenie i pogłębienie oddechu), do których dołączała się wzmożona ruchliwość. Zwierzęta padały wśród objawów drgawek.

Przy obu drogach zatrucia natychmiast po śmierci występowało stężenie mięśni.

Niezależnie od drogi zatrucia zwierzęta, które przeżywały wracały do normy w ciągu kilku do 48 godzin w zależności od wysokości dawki.

Dla oznaczenia stężenia DNPP we krwi wywołującego śmierć zwierząt dodatkową grupę zwierząt zatrucano dawkami około  $LD_{100}$  i wyższymi. Natychmiast po padnięciu pobierano krew z serca. Stężenie DNPP we krwi zależne od wysokości dawki i drogi zatrucia przedstawia tabela 3.

Tabela 3

Stężenie śmiertelne DNPP we krwi myszy

| Droga zatrucia      | Dawka w mg/kg | Stężenie w mcg/g krwi |
|---------------------|---------------|-----------------------|
| <i>per os</i>       | 200           | 110,0                 |
|                     | 150           | 95,5                  |
|                     | 100           | 100,0                 |
| <i>intr. perit.</i> | 90            | 128,5                 |
|                     | 32,5          | 155,0                 |

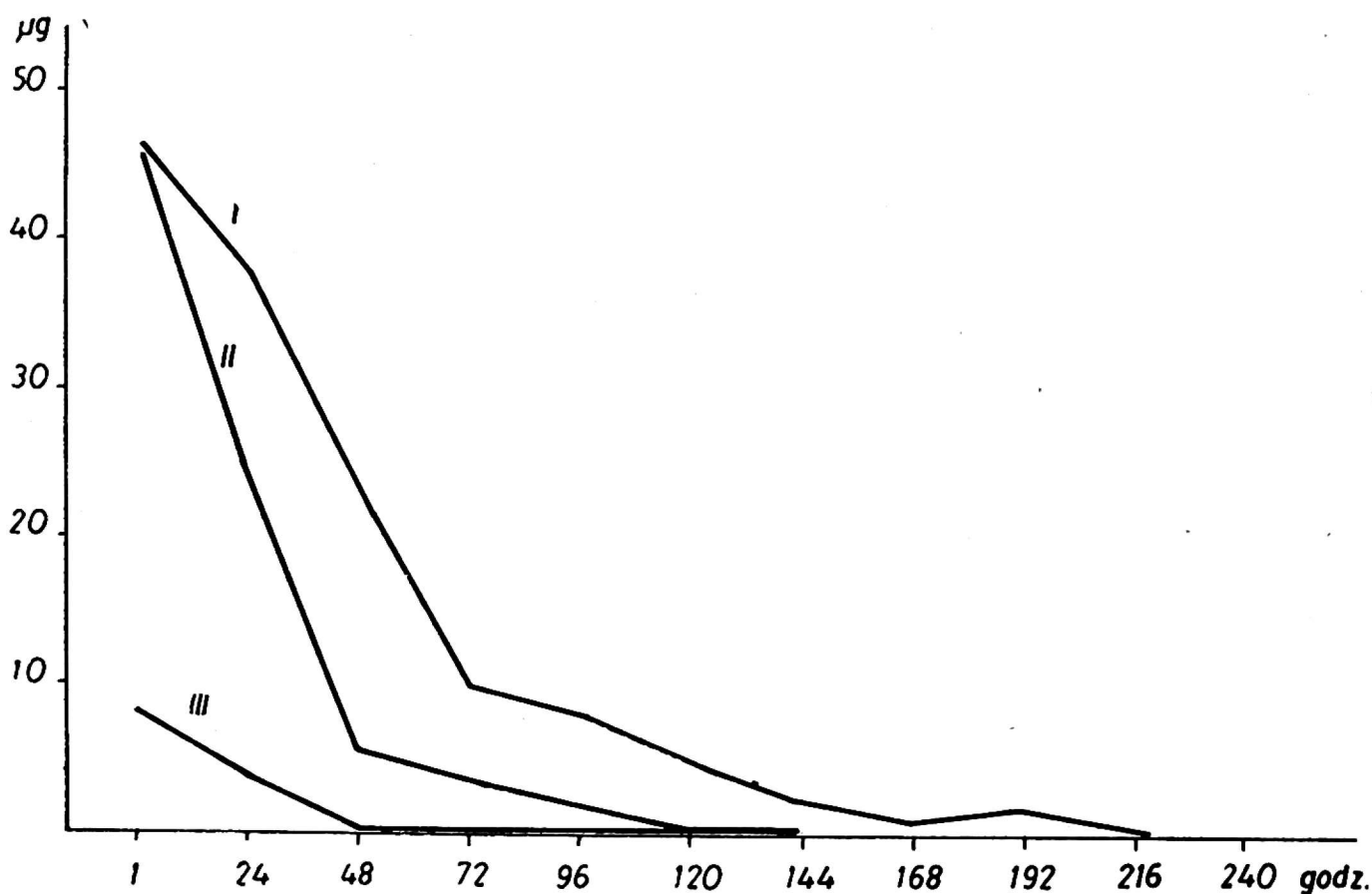
Okres utrzymywania się preparatu w ustroju i wydalanie z moczem oznaczano na białych szczurach zatrucanych dootrzewnowo jednorazowymi dawkami 15 mg/kg, 10 mg/kg i 1,5 mg/kg. Średnie stężenia DNPP we krwi dla poszczególnych dawek przedstawia wykres 1. Stwierdzono, że DNPP utrzymuje się w ustroju przez okres 10 do 5 dni w zależności od wielkości dawek.

Okres wydalania z moczem jest równoległy z utrzymywaniem się preparatu we krwi. Obliczono, że tą drogą wydala się w ustroju około 10% preparatu oznaczonego metodą Parkera.

### Omówienie wyników

W badaniach stwierdziliśmy, że siła działania toksycznego DNPP na myszy uzależniona jest w pierwszym rzędzie od drogi wprowadzenia preparatu do ustroju.

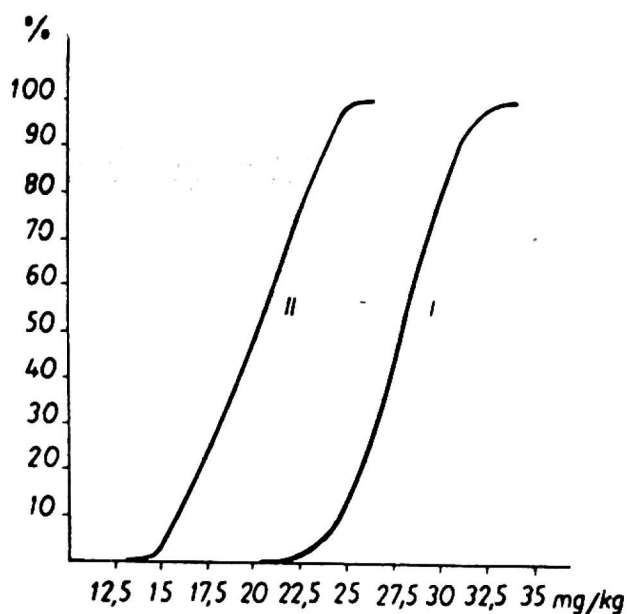
Różnica między  $LD_{\text{minimum}}$  a  $LD_{100}$  w zatruciu dootrzewnowym wynosiła 7,5 mg/kg niezależnie od pory roku, a dawka przy której padało 50% zwierząt była 4-krotnie mniejsza niż przy zatruciu *per os*. Zwierzęta zatrufane dożołądkowo reagowały o wiele słabiej zarówno jeśli chodzi o szybkość występowania objawów jak i ich nasilenie. Nie stwierdziliśmy natomiast żadnej różnicy toksyczności dla samic i samców.



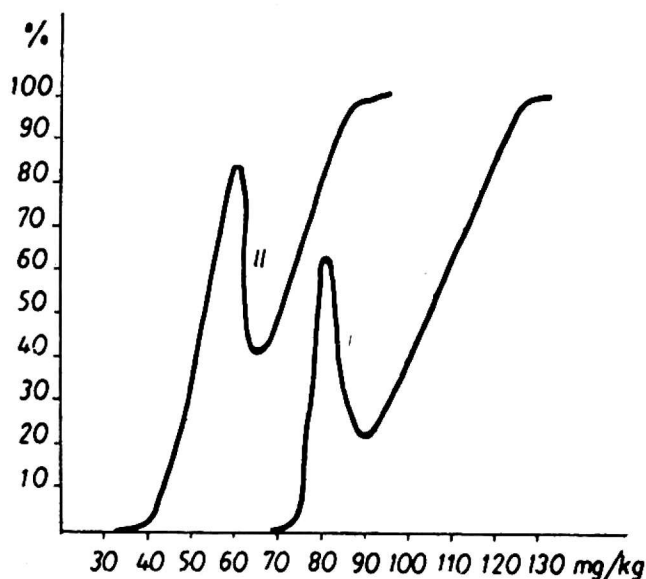
Wykres 1. Okres utrzymywania się i stężenie DNPP we krwi szczurów zatrufanych dawkami: 15 mg/kg (I), 10 mg/kg (II), 1,5 mg/kg (III)

Parker i wsp. (15), którzy zajmowali się zależnością toksyczności i temperatury związków nitrofenolowych obserwowali wzrost śmiertelności zwierząt o 60% przy wzroście temperatury o 16 do 17°C. W naszych badaniach różnica temperatur między zimą a latem w pomieszczeniach, gdzie prowadzono doświadczenia wyniosła 5,6°C (średnio w miesiącach I i II — 17,3°C, a V i VI — 22,9°C). Różnica natomiast wysokości dawek wynosiła np. przy zatruciu *per os* 35 mg/kg (wzrost toksyczności o około 48%). Podobne zjawisko obserwowaliśmy przy zatruciu dootrzewnowym (wzrost toksyczności o około 35%). Wykres 2 i 3 przedstawia przesunięcie krzywych ilustrujących śmiertelność zwierząt w zależności od pory roku. Należy przypuszczać, że spowodowane jest to nie tylko samą różnicą temperatur, ale należy brać pod uwagę wpływ i innych czynników na ustrój zwierzęcia w danej porze roku.

Przy oznaczaniu stężenia śmiertelnego DNPP we krwi otrzymaliśmy przy wprowadzaniu preparatu per os wartości 95—110  $\mu\text{g/g}$  krwi bez względu na wysokość dawki. Bardzo szybkie wchłanianie preparatu przy zatrucaniu dootrzewnowym (przy użyciu dawek około  $\text{LD}_{100}$  i wyższych) powodowało w chwili padania, stężenia wyższe niż przy zatrucaniu dożołądkowym i wzrastające wraz z dawką. Uważamy te ostatnie wartości za



Wykres 2. Śmiertelność białych myszy zatrutowanych DNPP intr. perit. w okresie zimowym (I) i wiosenno-letnim (II)



Wykres 3. Śmiertelność białych myszy zatrutowanych DNPP per os w okresie zimowym (I) i wiosenno-letnim (II)

przekraczające stężenie konieczne do wywołania śmierci, a spowodowane jedynie szybkością wchłaniania preparatu, przyjmując, że stężenie śmiertelne DNPP dla myszy wynosi około 100  $\mu\text{g/g}$  krwi.

Obecność DNPP we krwi zależnie od wysokości wprowadzonej dawki stwierdzano przez okres 5—10 dni, co potwierdza badania Burkackiej prowadzone nad własnościami kumulatywnymi nitrofenoli (6, 16). Porównując otrzymane przez nią wyniki z naszymi, nie stwierdzono różnicy długości okresu utrzymywania się preparatu we krwi zależnie od drogi zatrucia. Stwierdzono natomiast, że DNPP utrzymuje się we krwi najdłużej z nitrofenoli.

Badania różnych autorów prowadzone nad wydalaniem DNOC wykazały, że wydziela się on z organizmu w granicach 1—20% (6). Obserwowano wydalanie 10% DNPP z moczem pozwala na stwierdzenie, że wydziela się on tą drogą w podobnych granicach jak inne nitrofenole.



## Wnioski

1. Toksyczność DNPP dla białych myszy uzależniona jest od drogi wprowadzenia do ustroju, a następnie nie tylko temperatury otoczenia, ale i pory roku.
2. Nie stwierdza się różnicy toksyczności dla samców i samic.
3. Śmierć zwierząt występuje gdy stężenie DNPP we krwi wynosi około 100  $\mu\text{g/g}$  krwi.
4. DNPP wykazuje własności kumulatywne i utrzymuje się we krwi w zależności od dawki przez okres 5—10 dni.
5. Z moczem wydalana się około 10% wprowadzonej ilości preparatu.

## LITERATURA

1. Dulski H. — Biul. Inform. I. P. O. 4, 1957.
2. Dulski H. — Biul. Inform. I. P. O. 1—2, 1958.
3. Dulski H. — Biul. Inform. I. P. O. 2, 69, 1960.
4. Fabre R., Truhaut R., Régnier M. T. — *Traitement d'urgence des Intoxications*. — Paris 1957.
5. Frear D. — *Chemistry of the Pesticides*. — Toronto — Nowy York — London 1956.
6. *Gigiena i toksikologia nowych pestycydów i klinika otrawień*. — Medgiz Moskwa 1962.
7. Goos A. — *Środki chemiczne ochrony roślin*. — PWN Warszawa — Wrocław 1960.
8. Harvey D. G. — *Lancet* I, 796, 1952.
9. Metcalf R. — *A.M.A. Arch. of Ind. Health* 4, 337, 1957.
10. Mielnikow N. N., Baskakow A., Bokariw N. S. — *Chemia środków chwastobójczych i roślinnych hormonów wzrostowych*. — P. W. T. Warszawa 1956.
11. Moeschlin S. — *Zatrucia, Klinika i leczenie*. — PZWL Warszawa 1960.
12. Negherbon W. O. — *Handbook of toxicology*. — Vol. III, Philadelphia-London 1959.
13. Paluch E. — *Toksykologia przemysłowa*. — PWT Warszawa 1954.
14. Parker V. H. — *Analyst* 74, 646, 1949.
15. Parker V. H., Barnes J. M., Denz F. A. — *Brit. J. of Ind. Med.* VIII, 226, 1951.
16. *Prom. toksikologia i klinika prof. zabożeń chem. etiologii*. — Medgiz, Moskwa 1962.
17. Spencer H. C., Rove V. K., Adams E. M., Irish D. D. — *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 10, 1948.
18. Zbirovský M., Myska M., Zemánek J. — *Herbicides*. — Ceskoslov. Akad. Ved. Praha 1960.