

JOLANTA BAŃKOWSKA

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ WYBRANYCH POLICHLOROWANYCH  
WĘGLOWODORÓW AROMATYCZNYCH\*Z Zakładu Toksykologii Sanitarnej Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. T. Syrowatka

*Przedmiotem badań był sześciochlorobenzen 2,3,7,8-czterochlorodwubenzo-p-dwuoksyyna oraz próbki pięciochlorofenolu produkcji polskiej. W doświadczeniach ostrych i kilkumiesięcznych badane związki oceniano pod względem ich aktywności porfiryngennej, zdolności indukcyjnych w odniesieniu do mikrosomalnych monoooksygenaz wątrobowych i wpływu na komórkę wątroby.*

Praca zawiera charakterystykę hepatotoksyczności sześciochlorobenzenu (HCB), 2,3,7,8-czterochlorodwubenzo-p-dwuoksyyny (TCDD) oraz próbek pięciochlorofenolu (PCP) produkcji polskiej.

We wstępie opisano prawidłowy przebieg biosyntezy hemu, przedstawiono klasyfikację porfirii i podano krótki przegląd zatruc porfiryngenami chemicznymi. Ponadto określono rolę enzymów mikrosomalnych wątroby w obrazie toksyczności i scharakteryzowano pod względem toksykologicznym substancje wybrane do badań.

Część doświadczalna pracy obejmuje ostre i kilkumiesięczne badania, głównie na szczurach. Badane związki oceniano pod względem ich aktywności porfiryngennej, zdolności indukcyjnych w odniesieniu do mikrosomalnych monoooksygenaz wątrobowych i wpływu na komórkę wątroby.

Do oceny aktywności porfiryngennej posłużyły następujące oznaczenia: pomiar syntezy porfiryń w badaniach *in vitro* z zastosowaniem hodowli komórek wątroby zarodków kurzych, określanie zawartości porfiryń w moczu i wątrobie (w tym analiza porfiryń w moczu) oraz kontrolę aktywności syntazy kwasu  $\beta$ -aminolewulinowego.

Zdolność indukowania aktywności mikrosomalnych monoooksygenaz wątrobowych określano na podstawie oznaczeń aktywności O-demetylazy p-nitroanizolu (NADM), hydroksylazy aniliny, arylohydroksylazy węglowodorowej (AHH) i zawartości cytochromu P<sub>450</sub>.

Wpływ wybranych związków na komórkę wątroby oceniano w badaniach mikroskopowych<sup>b)</sup> i mikroskopowo-elektronowych<sup>c)</sup>.

Ponadto w wykonanych doświadczeniach uwzględniono takie podstawowe parametry toksykologiczne jak: kontrola śmiertelności, obserwacja zwierząt, określanie spożycia paszy i przyrostu masy ciała oraz pomiary masy narządów wewnętrznych. W badaniu HCB na świniach określano gromadzenie się tego związku w tkance tłuszczowej, krwi, wątrobie i nerkach.

\* Streszczenie pracy habilitacyjnej. Praca wykonana częściowo w ramach problemu MR-12  
Autorka wyraża podziękowanie:

a) p. dr R. Semkowowi za cenną pomoc w wykonaniu badań z zastosowaniem hodowli zarodków kurzych,

b) p. prof. S. Krusiewi za pomoc w badaniach mikroskopowych,

c) p. dr T. Michalakowi za umożliwienie badań mikroskopowo-elektronowych oraz ocenę zmian ultrastrukturalnych badanego materiału.

Wyniki wykonanych badań upoważniają do następujących wniosków:

1. Indukcja mikrosomalnych monoooksygenaz wątrobowych jest bardzo wczesną reakcją organizmu na działanie polichlorowanych węglowodorów aromatycznych\*. Wzrost tych aktywności występuje często po upływie 1—3 dni po jednorazowym podaniu związku. Stymulacja arylohydroksylazy węglowodorowej może świadczyć o obecności i wpływie substancji rakotwórczych *per se* lub na skutek metabolicznego procesu hydroksylacji.

2. W badaniach kilkumiesięcznych wzrost aktywności monoooksygenaz wątrobowych znacznie wyprzedza początki objawów porfirii. Po osiągnięciu maksimum aktywności tego układu z czasem obniża się, a znaczny jej spadek może być wskaźnikiem poważnego uszkodzenia morfologicznego komórki wątrobowej charakteryzującego się występowaniem koncentrycznych struktur mielinopodobnych.

3. Wstępnym objawem prowadzącym w późniejszych etapach do rozwoju porfirii jest wzrost wydalania koproporfiryn z moczem (koproporfirynuria). W przypadku badanej grupy związków wystąpienie tych zmian wymaga co najmniej 3-miesięcznej ekspozycji.

4. Wysoka śmiertelność a także nieprawidłowości biochemiczne obserwowane w doświadczeniach kilkumiesięcznych z TCDD i preparatami PCP\*\* zanieczyszczonymi polichlorowanymi dwubenzo-p-dwuoksynami i dwubenzofuranami są porównywalne. Pozwala to ocenić stopień tych zanieczyszczeń jako groźny z toksykologicznego punktu widzenia.

5. Podczas wykonywanych badań nasunęły się następujące spostrzeżenia natury metodycznej: a) NADM jest enzymem niezwykle czułym (następnym w kolejności po AHH) na indukujące właściwości polichlorowanych węglowodorów aromatycznych; b) świnka jest gatunkiem bardziej wrażliwym na hepatotoksyczne działanie HCB niż szczur; c) pomiar syntezy porfiryn z zastosowaniem hodowli komórek wątroby zarodków kurzych może stanowić szybki wstępny test jakościowej oceny aktywności porfirynogennej związków.

Różnorodność i wysoki stopień uszkodzeń biologicznych powodowanych przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, w tym głównie przez TCDD i inne polichlorowane dwubenzo-p-dwuoksyny wskazuje na konieczność oceny potencjalnego zagrożenia zdrowia nawet przy niewielkich zanieczyszczeniach środowiska tymi związkami. Fakt występowania wysokich stężeń polichlorowanych dwubenzo-p-dwuoksyn w polskich preparatach PCP ilustruje potrzebę sprawdzania i doskonalenia ich jakości, a także identyfikacji i kontrolowania wszystkich innych możliwych źródeł skażenia tymi związkami.

Е. Баньковска

#### ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ВЫБРАННЫХ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

#### Резюме

Работа является монографической разработкой посвящённой характеристике гепатотоксичности гексахлорбензола, 2,3,7,8-тетрахлордибенз-*p*-диоксина и проб пентахлорфенола польского производства.

Экспериментальная часть работы включает ряд острых и хронических опытов, проведённых преимущественно на крысах, в которых исследуемые соеди-

\* Skutki tej indukcji dla organizmu uzależnione są od toksyczności powstających metabolitów w porównaniu z toksycznością substancji macierzystej.

\*\* Brak omawianych skutków w przypadku czystego PCP.

нения оценивали с точки зрения их порфириногенной активности, способности индуцировать микросомные печёночные монооксигеназы а также влияния на гепатоциты.

Результаты проведённых экспериментов позволяют судить, что: 1) индукция микросомных печёночных монооксигеназ является очень ранней реакцией организма на действие полихлорированных ароматических углеводородов и предшествует началу порфирии, 2) углеводородная арилгидроксилаза а затем О-деметилаза р-нитроанизола являются ферментами очень чувствительными к индуцирующему действию этой группы соединений, 3) значительное уменьшение активности системы печёночных монооксигеназ в хронических экспериментах может быть показателем сильного морфологического повреждения гепатоцита характеризующегося появлением миелоноподобных концентрических структур, 4) оценка синтеза порфиринов с применением культуры печёночных клеток куриного эмбриона может служить в качестве быстрого, вступительного теста качественной оценки порфириногенной активности соединений, 5) начальным, ведущим к последующему развитию порфирии, симптомом является увеличение выделения копропорфиринов с мочой, 6) пробы препаратов пентахлорфенола польского производства загрязнены полихлорированными дибенз-р-диоксидами и дибензофуранами в степени опасной с токсикологической точки зрения.

J. Bańkowska

#### HEPATOTOXICITY OF CERTAIN POLYCHLORINATED AROMATIC HYDROCARBON

##### Summary

The study is a monograph on the characteristic features of hepatotoxicity of hexachlorobenzene, 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine and samples of pentachlorophenol of Polish production.

The experimental part of this study included a number of acute and chronic experiments mainly on rats, in which the tested substances were studied in the aspect of their porphyrinogenic activity, ability of induction of microsomal mono-oxygenases in the liver and influence on the hepatocytes.

The results of the studies presented in the paper suggest that: 1) the induction of the microsomal hepatic mono-oxygenases is a very early reaction of the organism to polychlorinated aromatic hydrocarbons and it precedes significantly the onset of porphyria symptoms, 2) hydrocarbon arylhydroxylase and as second one — p-nitroazole-O-demethylase are the enzymes highly susceptible to the inducing action of this group of compounds, 3) a considerable fall in the activity of the system of hepatic mono-oxygenases in chronic experiments may be an index of a considerable morphological damage to the hepatocytes with appearance of myelin-like concentric structures 4) evaluation of porphyrin synthesis using cultures of chicken embryonal liver may be used as a rapid, preliminary test for qualitative evaluation of the porphyrinogenic activity evaluation of various compounds 5) the increase of urinary coproporphyrin excretion is an initial sign of porphyria developing later, 6) samples of pentachlorophenol preparations of Polish origin are contaminated with polychlorinated dibenzo-p-dioxines and dibenzofurans in a degree dangerous from the toxicological standpoint.

#### PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo (218 pozycji) znajduje się w pracy habilitacyjnej w Bibliotece Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie.

Dn. 18.XI.1981 r.

00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24.