
Zakład Chemii Toksykologicznej, Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej,
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Szczepaniak

Stanisław SZCZEPANIAK, Ewa SIENKIEWICZ

Wpływ chlorfenwinfosu na procesy biochemiczne ustroju

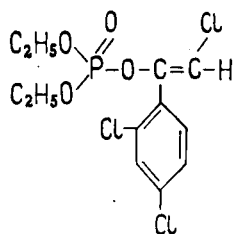
Влияние хлорфенвинфоса на биохимические процессы организма

The Influence of Chlorfenvinphos on Biochemical Processes of the Organism

Stosowanie pestycydów przyniosło korzyści zdrowotne i ekonomiczne człowiekowi. Estrы kwasów fosforowych są pestycydami odgrywającymi coraz większą rolę we współczesnej produkcji rolnej jako środki owadobójcze o dużej skuteczności i stosunkowo małej trwałości w środowisku. Niektóre preparaty fosforoorganiczne są znacznie mniej toksyczne dla ludzi i zwierząt stałocieplnych w porównaniu z ich toksycznością dla owadów. Związki te po dostaniu się do gleby ulegają rozkładowi w ciągu kilku tygodni, chociaż w niektórych rodzajach podłoża utrzymują się nawet przez kilka miesięcy (10).

Insektycydy fosforoorganiczne są łatwo wchłanialne przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy i nie uszkodzoną skórę. Są one szybko metabolizowane i wydalane, wskutek czego nie kumulują się.

Do pestycydów pochodnych kwasu fosforowego, szczególnie silnie toksycznych, należy zaliczyć związek o nazwie chlorfenwinfos, który został wprowadzony do obrotu przez koncern chemiczny Shell International Petroleum Co w latach 1966—1968, a w Polsce zaczęto go stosować od r. 1970. Związek ten jest jednym ze składników czynnych w takich preparatach krajowych, jak Karbatox Extra P i Enolofos 50, produkowanych na bazie importowanego koncentratu chlorfenwinfosu i stosowanych głównie przeciwko słońce ziemniaczanej. Strukturę chemiczną chlorfenwinfosu można przedstawić następująco:



Wzór sumaryczny: $C_{12}H_{14}O_4Cl_3P$.

WŁASNOŚCI FIZYKOCHEMICZNE I OSTRZA TOKSYCZNOŚĆ

Chlorfenwinfos (Birlane, Sapecron, Supona) jest to ciecz o zabarwieniu bursztynowym, niepalna, o łagodnym, specyficznym zapachu. Rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych, trudno w wodzie. Posiada temperaturę topnienia od -2 do $-9^{\circ}C$, a temperaturę wrzenia od 333 do $338^{\circ}C$ przy ciśnieniu $0,5$ mm Hg. Ciężar cząsteczkowy — $359,5$; ciężar właściwy — $1,36$.

Dawka LD_{50} per os dla szczurów wynosi $10-15$ mg/kg, dla myszy $150-200$, a dla królików $500-1000$ mg/kg. Psy są mało wrażliwe na ten związek — LD_{50} p.o. wynosi dla nich ponad 5000 mg/kg (4). W odniesieniu do dawki śmiertelnej dla ludzi — ścisłych danych brak, ale można przyjąć, że podobnie jak dla większości związków fosforoorganicznych dawka śmiertelna chlorfenwinfosu wynosi dla człowieka ok. 300 mg, a toksyczna — ok. 20 mg.

DZIAŁANIE NA UKŁADY ENZYMATYCZNE

Chlorfenwinfos, podobnie jak i pozostałe związki fosforoorganiczne, wpływa hamująco na aktywność acetylocholinesterazy, występującej w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, erytrocytach, szpiku, śledzionie i w tkance gruczołów chłonnych, oraz oddziałuje blokująco na cholinesterazę, występującą w osoczu krwi i w wątrobie. Acetylocholina wywiera pobudzające działanie na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, a inhibitory acetylocholinoesterazy potęgują spazmogeny efekt działania tego neurohormonu (1).

Hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy powoduje nagromadzenie się w ustroju nadmiaru acetylocholíny i w przypadku zatrucia ostrych objawy rozwijają się w trzech kierunkach, charakteryzujących się działaniem muskarynowym, nikotynowym i na ośrodkowy układ nerwowy. Działanie muskarynowe powoduje silne pobudzenie parasympa-

tycznego układu nerwowego. Występują wtedy objawy ze strony przewodu pokarmowego, którym towarzyszą obfite poty, ślinotok i łzawienie. Po objawach muskarynowych występuje działanie nikotynowe, charakteryzujące się drżeniem włókienkowym mięśni oraz drgawkami kloniczno-tonicznymi o charakterze epileptycznym. Działanie na ośrodkowy układ nerwowy powoduje zahamowanie odruchów, a ze strony układu oddechowego występuje najpierw bradykardia, potem tachykardia, a w końcowym efekcie zapaść.

Majda i Chruścielska (8) podają, że dwuletnie podawanie szczurom chlorfenwinfosu w dawce 10 mg/kg paszy powodowało znamienny spadek aktywności cholinoesterazy osocza jedynie u zwierząt płci żeńskiej. Dawkę 1 mg/kg paszy można uważać u szczurów za nieefektywną w odniesieniu do zjawiska hamowania cholinoesterazy, natomiast poziom 10 mg/kg jest najniższym poziomem efektywnym, jeśli chodzi o hamowanie aktywności cholinoesterazy osocza i erytrocytów. Syrowatka i Jurek (13) wykazali, że spośród badanych inhibitorów cholinoesterazy najsilniejszy okazał się chlorfenwinfos, a najłagodniejszy karbaryl.

Preparaty fosforoorganiczne wykazują również działanie na enzymy proteolityczne (2). Przeprowadzone badania *in vitro* na izolowanych mitochondriach mózgu szczura wykazały (9), że chlorfenwinfos wywiera silny wpływ uszkadzający procesy regulacji oddechu, powodując zaburzenia procesu fosforylacji oksydacyjnej, prawdopodobnie poprzez blokowanie transportu ADP przez błonę mitochondrialną. Chlorfenwinfos obniża także aktywność enzymów mitochondrialnych w wątrobie oraz zmienia metabolizm wielu substancji endogennych (11).

ODDZIAŁYWANIE NA GOSPODARKE BIAŁKOWĄ I AMINOKWASOWĄ

Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się oddziaływaniu pestycydów na gospodarkę azotową ustroju. Tyburczyk i wsp. (20) obserwowali wpływ chlorfenwinfosu na poziom hydroksyprowiny wolnej i peptydowej we krwi i tkance wątrobowej szczura. Stwierdzili znamienne obniżenie zawartości tego aminokwasu we krwi, zarówno w postaci wolnej, jak i związanej. W badaniach nad wpływem zatrucia chlorfenwinfosem w dawce 0,5 LD₅₀ na poziom białka całkowitego, azotu aminowego i stosunek albumin do globulin w surowicy krwi szczurów (15) obserwowano wzrost poziomu białka całkowitego w surowicy już w 2 godzinie od podania trucizny. Stosunek stężenia albumin do globulin nie ulegał zmianie, natomiast poziom azotu aminowego obniżył się bardzo wyraźnie w 2 godzinie po zatruciu, by po 24 godzinach wrócić do normy. Badając

zmiany stężenia wolnych aminokwasów w surowicy krwi szczura wykazano, że chlorfenwinfos w zatruciu ostrym powoduje statystycznie istotne zmniejszenie poziomu większości aminokwasów osocza, przy czym największe różnice obserwowano w poziomie alaniny (14). W dalszych badaniach (16) stwierdzono jeszcze większe spadki stężeń aminokwasów i azotu aminowego w erytrocytach. Obserwowano również zaburzenia w funkcjonowaniu nerek, objawiające się wydatnie obniżonym dobowym wydalaniem aminokwasów z moczem w pierwszych dniach po zatruciu (18). Zauważono, że zmiany w erytrocytach są silniej zaznaczone i trwają dłużej (72 godz.) niż w osoczu (24 godz.). W osoczu największy spadek stężeń dotyczył aminokwasów endogennych i glukogennych, a w krwinkach czerwonych — egzogennych. Przyczyn obniżonego poziomu aminokwasów we krwi jest wiele, a jedną z nich może być wiązanie tych związków przez wprowadzony pestycyd lub jego metabolity. Badania w tym zakresie (17) wykazały, że szczególnie metabolity chlorfenwinfosu (monodesetylochlorfenwinfos, chlorek 2,4-dwuchlorofenacylu i kwas 2,4-dwuchloromigdałowy) posiadają zdolność blokowania grup funkcyjnych aminokwasów krwi, przy czym zjawisko to zachodzi w większym stopniu w erytrocytach niż w osoczu.

INNE ODDZIAŁYWANIA

Badania przeprowadzone przez Garszel i Olędzką (3) wykazały, że zatrucie chlorfenwinfosem wywołuje zaburzenia w metabolizmie wapniowo-fosforowym organizmu, przy czym wielkość i charakter tych oddziaływań były uzależnione od dawki i czasu podawania. Latuszńska, Toś-Luty i Przyłepa (6) zauważyły zmiany histopatologiczne w płucach, sercu, wątrobie i nerkach szczurów padłych po podaniu chlorfenwinfosu *per os* w dawce 0,01 i 0,02 LD₅₀, natomiast u zwierząt, które eksperyment przeżyły i poddane były sekcji po 2-miesięcznym okresie zatruwania, nie stwierdziły tych zmian.

Zatrucie ciężarnych samic białych szczurów chlorfenwinfosem (19) wywołuje zaburzenia w kostnieniu płodów, charakteryzujące się zmniejszeniem ilości punktów kostnienia mostka i śródstopia kończyn przednich oraz nieprawidłowym rozwojem kości czaszki.

Chlorfenwinfos stosowany w doświadczeniach chronicznych wywołuje zmiany w oddychaniu tkankowym. Strobek-Kamińska (12) wykazała, że małe dawki chlorfenwinfosu wzmagają pobieranie tlenu, natomiast duże wpływają depresyjnie na oddychanie tkankowe.

Insektycyd ten powoduje również obniżenie się poziomu glukozy we krwi (7) oraz wywołuje leukocytozę (5). W warunkach ostrego działania

tego związku wzrasta znamienne liczba leukocytów, procentowy udział limfocytów ulega zmniejszeniu, a ilość neutrofilów z jądrem segmentowym wzrasta (5). Związek ten ma również własności uczulające dla królików, świnek morskich i szczurów. U królików i świnek morskich uczulonych chlorfenwinfosem obserwowano wyraźne odczyny zapalne na skórze, a objawom tym towarzyszyło ostre zapalenie nerek.

WNIOSKI I WSKAZÓWKI PRAKTYCZNE

Z przytoczonego, aczkolwiek niepełnego przeglądu piśmiennictwa, wynika, że chlorfenwinfos oddziałuje silnie toksycznie zarówno na organizm ludzki, jak i zwierzęcy. Wpływa on hamująco na aktywność cholinesteraz, wykazuje działanie na enzymy proteolityczne, hamuje aktywność enzymów mitochondrialnych w wątrobie i obniża poziom glukozy we krwi, a także powoduje degeneracyjne zmiany tkanek i narządów. W zatruciach ostrych wywołuje również poważne zaburzenia w gospodarce aminokwasowej ustroju.

Przypadki zatruc, zarówno ostrych, jak i podostrych, zdarzają się głównie z powodu nieprawidłowego stosowania preparatów owadobójczych, braku zachowania środków ostrożności przy produkcji, transporcie i magazynowaniu.

Istotną sprawą jest właściwy dobór pracowników stykających się zawodowo z tym związkiem, sprawdzanie ich ogólnego stanu zdrowia oraz przestrzeganie podstawowych zasad bhp.

W przypadku zatruc preparatami zawierającymi chlorfenwinfos drogą inhalacyjną należy jak najszybciej podać atropinę, która jest antagonistą farmakologicznym acetylocholino. W zatruciach doustnych wywołuje się wymioty i płukanie żołądka 2% roztworem wodorowęglanu sodu. W zatruciach przez skórę należy jak najszybciej usunąć odzież, a skórę przemyć wodą z mydłem lub 5% roztworem wodorowęglanu sodu.

PIŚMIENNICTWO

1. Carpenter F. G.: Excitation of Rat Urinary Bladder by Coaxial Electrode and by Chemical Agents. *Am. J. Physiol.* **204**, 727, 1963.
2. Desnuelle P., Constantin M., Sarda L.: Action de certains dérivés organophosphoriques sur la lipase et l'estérase du pancréas. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **38**, 625, 1956.
3. Garszel J., Olędzka R.: Badania nad wpływem chlorfenwinfosu i karbarylu na metabolizm wapnia i fosforu w kościach szczurów. *Roczn. PZH* **25**, 65, 1978.

4. Hutson D. H., Hathway D. E.: Toxic Effects of Chlorfenvinphos in Dogs and Rats. *Biochem. Pharmacol.* **16**, 949, 1967.
5. Klukowska L.: Wpływ długotrwałego podawania chlorfenwinfosu na obraz krwi obwodowej. *Bromat. Chem. Toksykol.* **9**, 267, 1976.
6. Latuszyńska J., Toś-Luty S., Przylepa E.: Wpływ chlorfenwinfosu, karbarylu i mieszaniny obu preparatów na narządy szczurów. *Bromat. Chem. Toksykol.* **6**, 359, 1973.
7. Łozowski S. Z., Klukowska L.: Wpływ chronicznego zatrucia chlorfenwinfosem na poziom glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych we krwi szczurów. *Bromat. Chem. Toksykol.* **9**, 47, 1976.
8. Majda T., Chruścielska K.: Porównanie toksyczności bromfenwinfosu i chlorfenwinfosu — dwóch strukturalnych enolofosforanów o właściwościach insektobójczych. *Pestycydy* **4**, 23, 1976.
9. Podolak M., Warchocki B.: Wpływ chlorfenwinfosu i karbarylu na fosforylację oksydacyjną i procesy oddychania mitochondriów mózgu szczura. *Bromat. Chem. Toksykol.* **12**, 141, 1979.
10. Read D. C.: Persistence of some Newer Insecticides in Mineral Soil Measured by Bioassay. *J. Econ. Entomol.* **62**, 1338, 1969.
11. Strobek-Kamińska T.: Metabolizm oddechowy mięśnia sercowego w zatruciach chlorfenwinfosem. XIII Zjazd Pol. Tow. Fizjolog. Gdańsk 1975, s. 347.
12. Strobek-Kamińska T., Klukowska Z.: Oddychanie tkankowe u szczura w warunkach chronicznego zatrucia chlorfenwinfosem. *Bromat. Chem. Toksykol.* **10**, 243, 1977.
13. Syrowatka T., Jurek A.: Oznaczanie insektycydów fosforoorganicznych i karbaminianowych kinetyczną metodą enzymatyczną. *Roczn. PZH* **25**, 695, 1974.
14. Szczepaniak S. i wsp.: Wpływ karbarylu i chlorfenwinfosu na poziom wolnych aminokwasów w surowicy krwi szczura. Część I. Zatrucie jednorazowe 1/2 DL₅₀. *Bromat. Chem. Toksykol.* **9**, 419, 1976.
15. Szczepaniak S. i wsp.: Białko całkowite, współczynnik A/G i azot α-aminowy w surowicy krwi po jednorazowym zatruciu chlorfenwinfosem i karbarylem w dawce 1/2 DL₅₀. *Roczn. PZH* **28**, 79, 1977.
16. Szczepaniak E., Sienkiewicz E.: Wpływ ostrego zatrucia chlorfenwinfosem na poziom azotu aminowego i stężenia wolnych aminokwasów w erytrocytach krwi szczura. *Bromat. Chem. Toksykol.* **12**, 267, 1979.
17. Szczepaniak S., Sienkiewicz E.: Badania *in vitro* nad wiązaniem się chlorfenwinfosu i jego metabolitów z wolnymi aminokwasami osocza i erytrocytów. *Bromat. Chem. Toksykol.* **12**, 319, 1979.
18. Szczepaniak S., Sienkiewicz E.: Wydalanie aminokwasów z moczem szczurów w ostrym zatruciu chlorfenwinfosem. *Bromat. Chem. Toksykol.* **13**, 31, 1980.
19. Toś-Luty S., Latuszyńska J., Przylepa E.: Wpływ chlorfenwinfosu na rozwój embrionalny białych szczurów. *Bromat. Chem. Toksykol.* **5**, 331, 1972.
20. Tyburczyk W., Wypchło W., Zwolska G.: Wpływ przewlekłego zatrucia chlorfenwinfosem i karbarylem na poziom hydroksyproliny krwi i tkanki wątrobowej szczura. *Bromat. Chem. Toksykol.* **5**, 323, 1972.

Otrzymano 26 IV 1981.

РЕЗЮМЕ

Опираясь на литературные данные и результаты собственных исследований, авторы описали влияние хлорфенвинфоса на некоторые биохимические процессы млекопитающих организмов с особым учетом активности ферментов, белкового и аминокислотного баланса и других эндогенных веществ. Кроме того представлено данные относительно профилактики и спасательной службы в отравлениях этим пестицидом.

SUMMARY

The paper deals with the influence of chlorfenvinphos on some biochemical processes in the mammals. The action of chlorfenvinphos on enzymes, proteins, amino acids and other endogenous substances and the body organs is described. Moreover, some data are given on the prophylaxis and treatment of acute poisoning with this pesticide.