

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXXVI, 5

SECTIO D

1981

Zakład Chemii Toksykologicznej. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej. Akademia
Medyczna w Lublinie

Kierownik: doc. dr hab. Stanisław Szczepaniak

Henryk ROMANOWSKI

**Wpływ siarczanu atropiny (SA) na resorpcję i wydalanie chlorku
chlorocholiny (CCC) u szczurów po jednorazowym podaniu**

Влияние сульфата атропина (СА) на впитывание и удаление хлорида
хлорхолина (CCC) у крыс после однократовой подачи

The Influence of Atropine Sulphate (SA) on the Resorption and Excretion of Chloro-
choline Chloride (CCC) in Rats after Intoxication with a Single Dose

Regulator wzrostu roślin, antywylegacz zbóż, chlorek chlorocholiny — chlorek 2-chloroetylotrójmetyloamoniowy (CCC, Chloromekwat) jest nadal szeroko stosowany w sadownictwie, ogrodnictwie, głównie w rolnictwie (1—5), co stwarza niebezpieczeństwo zatruc tym związkim. Dlatego też prowadzone są poszukiwania odtrutek na chlorek chlorocholiny. W trakcie badań zwrócono uwagę na siarczan atropiny (1 mg SA na 500 mg CCC) o antagonistycznym farmakologicznym w stosunku do CCC działaniu (4, 5). Celem zatem wydaje się prowadzenie badań nad wpływem siarczanu atropiny na toksyczne oddziaływanie chlorku chlorocholiny i co się z tym wiąże na intensywność resorpcji i wydalania CCC u szczurów. Poprzednio takie sprawdziany wykonano w odniesieniu do DDT (6), 2,4-D (7), Alaru (8), chlorku choliny (9).

W niniejszej pracy przeprowadzono taki sprawdzian, dotyczący wpływu siarczanu atropiny (SA) na resorpcję i wydalanie chlorku chlorocholiny u szczurów. Uzyskane wyniki mogą być wykorzystane do oceny wpływu siarczanu atropiny na toksyczne oddziaływanie chlorku chlorocholiny na zwierzęta stałocieplne oraz do ewentualnego potwierdzenia celowości stosowania siarczanu atropiny jako odtrutki na ten związek.

W pracy zastosowano uprzednio opracowane dla chlorku chlorocholiny (CCC) metody chromatografii bibułowej i kolorymetrii (10, 11), jego ekstrakcji z moczu szczurów wraz z określeniem wartości odzysku CCC (6).

BADANIA WŁASNE

WPŁYW SIARCZANU ATROPINY (SA) NA RESORPCJĘ CHLORKU CHLOROCHOLINY (CCC)
Z PRZEWODU POKARMOWEGO SZCZURÓW

Badania resorpcji przeprowadzono na białych szczurach rasy Wistar o c.c. 160—220 g, żywionych znormalizowaną karmą (LSM), przebywających w oświetlonym pomieszczeniu o temp. 20°. Roztwory wodne CCC i SA podawano sondą metalową do żołądków szczurów. Badania przeprowadzono w 10 grupach szczurów. Pięciu pierwszym grupom podano jednorazowo wodne roztwory CCC: pierwszej — po 0,025 g/kg, drugiej — po 0,05 g/kg, trzeciej — po 0,1 g/kg, czwartej — po 0,2 g/kg i piątej — po 0,4 g/kg. Kolejnym zaś pięciu grupom, tj. szóstej — po 0,025 g CCC/kg i 0,05 mg SA/kg, siódmej — po 0,05 g CCC/kg i 0,1 mg SA/kg, ósmej — po 0,1 g CCC/kg i 0,2 mg SA/kg, dziewiątej — po 0,2 g CCC/kg i 0,4 mg SA/kg oraz dziesiątej — po 0,4 g CCC/kg i 0,8 mg SA/kg.

Poszczególne grupy szczurów podzielono na podgrupy (po 4 szczury w każdej): pierwszą i szóstą — na 3 (a, b, c), drugą i siódmą — na 4 (a, b, c, d), trzecią i ósmą — na 4 (a, b, d, f), czwartą i dziewiątą — na 5 (a, d, g, h, i), piątą i dziesiątą — na 5 (b, g, h, j, k). Szczury poszczególnych podgrup zabijano po upływie: a) 1/2 godz., b) 1 godz., c) 1 i 1/2 godz., d) 2 godz., e) 2 i 1/2 godz., f) 3 godz., g) 4 godz., h) 6 godz., i) 8 godz., j) 12 godz., k) 15 godz. Wyizolowane żołądki wraz z treścią, dwunastnice, jelita cienkie i jelita grube ekstrahowano uprzednio opracowanym sposobem (11).

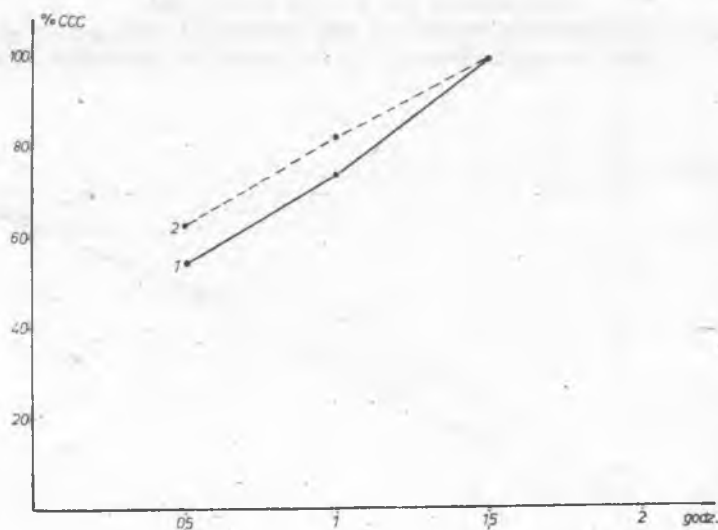
Oznaczenia ilościowe chlorku chlorocholiny przeprowadzono w acetonowych eluatach charakterystycznych dla CCC ($R_f=0,48$) czerwonych plam, uzyskanych w trakcie badań ekstraktów z żołądków szczurów wraz z treścią (10). Nie stwierdzono obecności CCC w ekstraktach poszczególnych części przewodu pokarmowego poza żołądkiem.

Ilościowej oceny chromatogramów dokonano kolorymetrycznie, posługując się uprzednio skalibrowaną krzywą wzorcową dla CCC w zakresie 0,01—0,15 mg. Wykrywalność — 0,001 mg, dokładność metody — 1,92% (10). Oznaczenia ilościowe chlorku chlorocholiny pozostałego w żołądku i jego treści pokarmowej szczurów pozwoliły wyliczyć (w %) resorpcję tego związku.

Otrzymane wyniki co do wpływu siarczanu atropiny (SA) na intensywność i czas resorpcji w zależności od jego dawek podano w tab. 1 oraz zilustrowano w przypadku dawek: 0,025 g/kg — na ryc. 1; 0,05 g/kg — na ryc. 2; 0,1 g/kg — na ryc. 3; 0,2 g/kg — na ryc. 4 i największej (0,4 g/kg) — na ryc. 5.

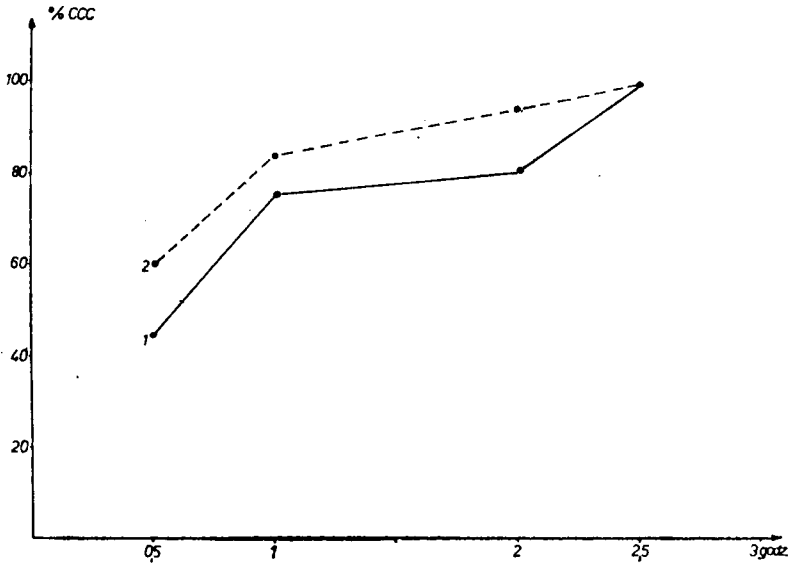
Tab. 1. Wpływ siarczanu atropiny (SA) na resorpcję CCC u szczurów
The influence of atropine sulphate (SA) on the resorption of CCC in rats

Dawka CCC g/kg	Okres po zatruciu (godz.)	Procent zresorbowanego CCC	
		bez podania SA	po podaniu SA
0,025	1/2	54	63
	1	74	82
0,05	1/2	45	60
	1	76	84
	2	81	94
0,10	1/2	23	35
	1	47	58
	2	78	88
0,20	1/2	40	49
	2	61	74
	4	78	88
	6	91	98
0,40	1	40	59
	4	70	78
	6	80	89
	12	89	95



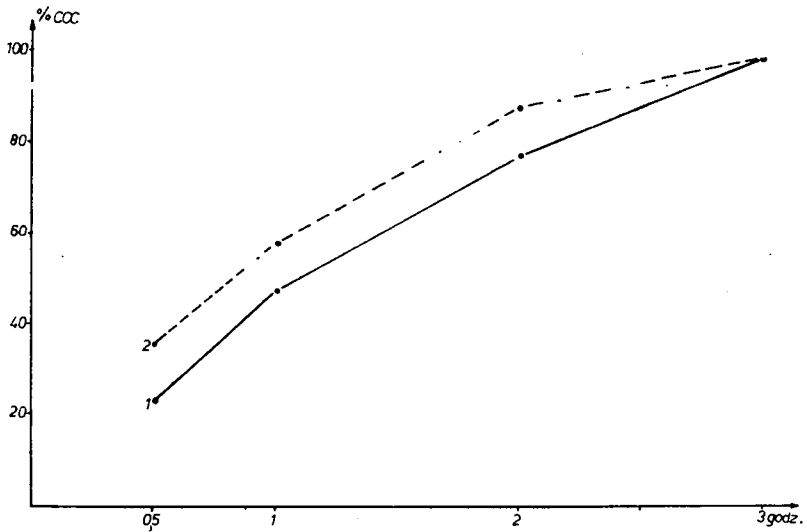
Ryc. 1. Resorpcja CCC z żołądków szczurów po zatruciu dawką 0,025 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Resorption of CCC from the stomach of rats intoxicated with a dose of 0,025 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA



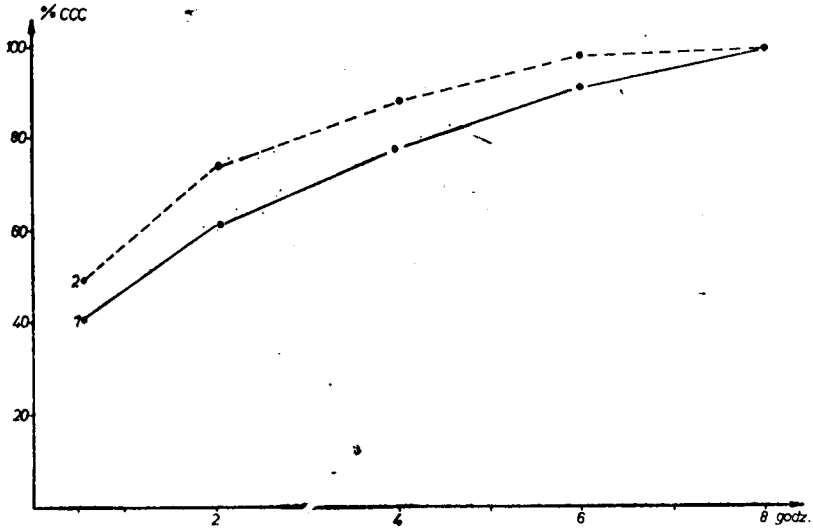
Ryc. 2. Resorpcja CCC z żołądków szczurów po zatruciu dawką 0,05 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Resorption of CCC from the stomach of rats intoxicated with a dose of 0,05 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA

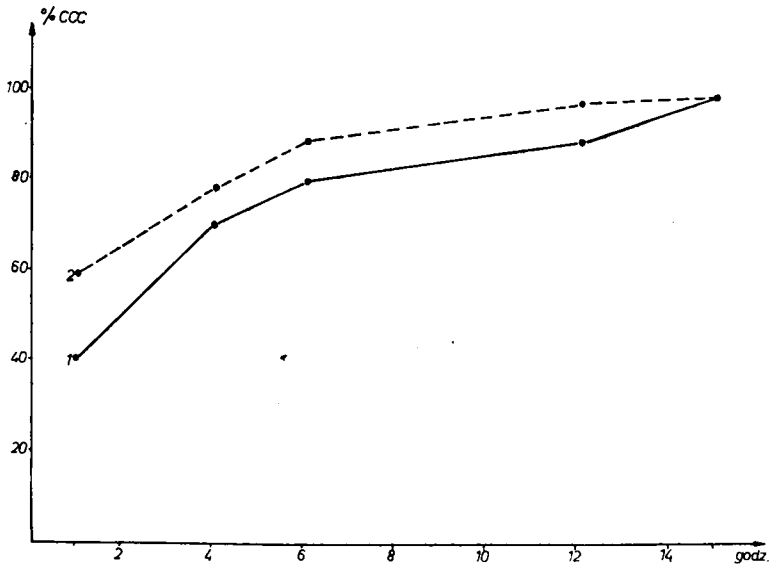


Ryc. 3. Resorpcja CCC z żołądków szczurów po zatruciu dawką 0,1 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Resorption of CCC from the stomach of rats intoxicated with a dose of 0,1 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA



Ryc. 4. Resorpcja CCC z żołądków szczurów po zatruciu dawką 0,2 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA
 Resorption of CCC from the stomach of rats intoxicated with a dose of 0,2 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA



Ryc. 5. Resorpcja CCC z żołądków szczurów po zatruciu dawką 0,4 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA
 Resorption of CCC from the stomach of rats intoxicated with a dose of 0,4 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA

WPLYW SIARCZANU ATROPINY (SA) NA WYDALANIE CHLORKU CHLOROCHOLINY (CCC)
Z MOCZEM SZCZURÓW

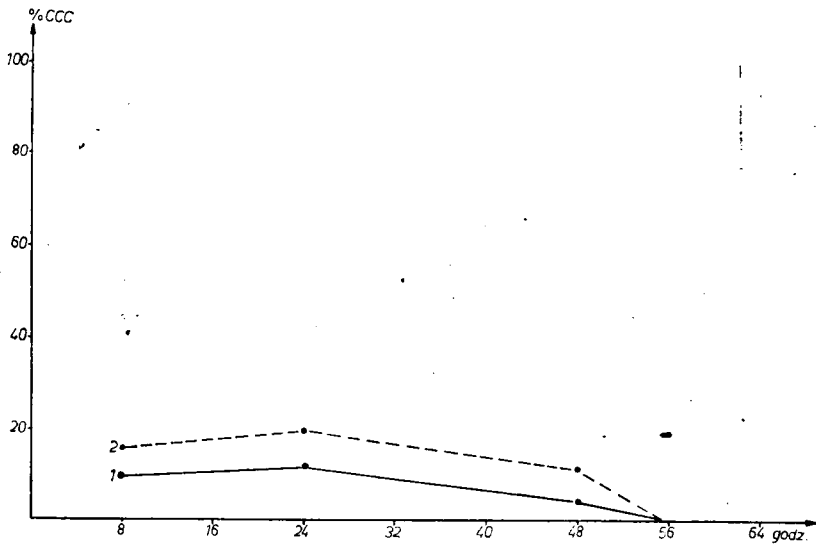
W 10 kolejnych grupach (po 4 szczury), znajdujących się w klatkach metabolicznych (w 20°), podawano do żołądków szczurów wodne roztwory tych samych związków (CCC i SA) i w tych samych dawkach jak w trakcie badania procesu wchłaniania.

W przypadku grup: I, II, III i VI, VII, VIII — po upływie 8, 24, 48 i 56 godz. oraz grup IV i V, IX i X — po upływie 8, 24, 32, 48, 72 i 80 godz. zbierano mocz i kał, które ekstrahowano opracowanym sposobem (6, 11), oczyszczone ekstrakty badano chromatograficznie i kolorymetrycznie (10). W moczu zebrany w przypadku grup I, II, III i VI, VII, VIII — po upływie 56 godz. oraz grup IV, V i IX, X — po upływie 80 godz. oraz kale we wszystkich grupach nie stwierdzono chlorku chlorocholiny.

Wyniki ilościowych (w %) oznaczeń CCC wydalonego z moczem szczurów w zależności od czasu badania w seriach bez podania SA i po podaniu SA w zależności od wielkości dawek podano w tab. 2 oraz na ryc. 6—10.

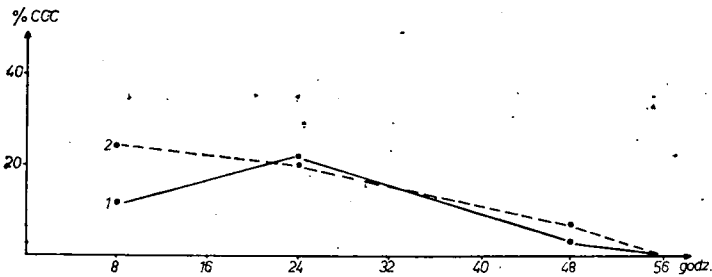
Tab. 2. Wpływ siarczanu atropiny (SA) na wydalanie CCC z moczem szczurów
The influence of atropine sulphate (SA) on the excretion of CCC in the rats' urine

Dawka CCC g/kg	Okres po zatruciu (godz.)	Procent wydalonego CCC	
		bez podania SA	po podaniu SA
0,025	8	10	16
	24	22	36
	48	26	44
0,05	8	12	25
	24	33	45
	48	36	52
0,10	8	14	21
	24	25	37
	48	30	48
0,20	8	30	39
	24	45	58
	48	55	75
	72	58	82
0,40	8	19	25
	24	32	45
	32	35	53
	48	37	58
	72	39	62



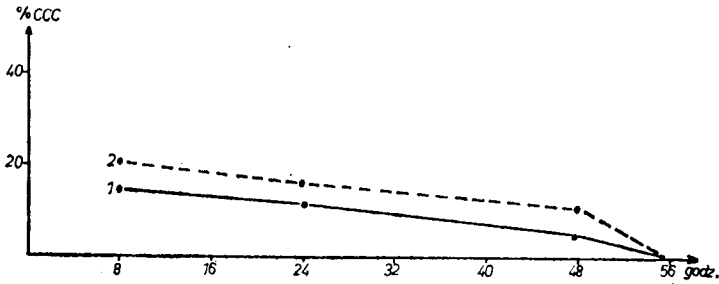
Ryc. 6. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,025 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC in the urine of rats intoxicated with a dose of 0,025 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA



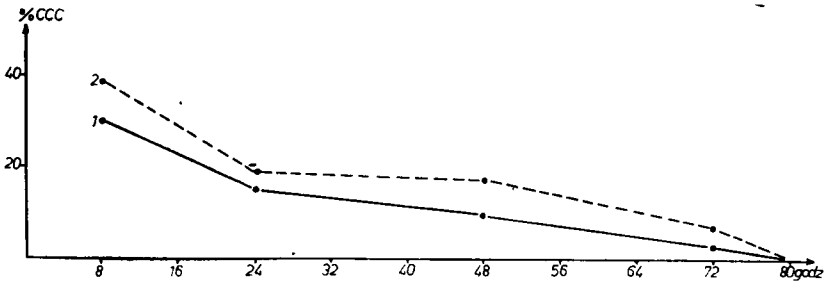
Ryc. 7. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,05 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC in the urine of rats intoxicated with a dose of 0,05 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA



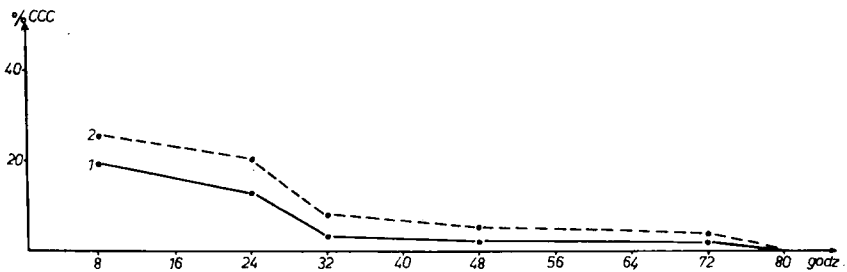
Ryc. 8. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,1 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC the urine of rats intoxicated with a dose of 0,1 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA



Ryc. 9. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,2 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC in the urine of rats intoxicated with a dose of 0,2 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA



Ryc. 10. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,4 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC in the urine of rats intoxicated with a dose of 0,4 g/kg; 1 — without the application of SA, 2 — after the application of SA

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, że siarczan atropiny (SA) nie wpływa na czas resorpcji i wydalania chlorku chlorocholiny (CCC) u szczurów po jednorazowym podaniu dawek 0,025 i 0,05 g/kg w zatruciu podostrym (0,1 i 0,2 g/kg) i ostrym (0,4 g/kg). Wykazano natomiast wpływ na intensywność tych procesów.

Przyśpieszający wpływ siarczanu atropiny (1 mg SA na 500 mg CCC) na intensywność resorpcji CCC wykazano po jednorazowym podaniu dawek: 0,025 g/kg — po upływie 1/2 i 1 godz. (ryc. 1, tab. 1), 0,05 i 0,1 g/kg — po upływie 1/2, 1 i 2 godz. (ryc. 2, tab. 1, ryc. 3, tab. 1), 0,2 g/kg — po upływie 1/2, 1, 2, 4 i 6 godz. (ryc. 4, tab. 1) i w przypadku dawki 0,4 g/kg — po upływie 1, 4, 6 i 12 godz. (ryc. 5, tab. 1).

Należy podkreślić, że przyśpieszający wpływ siarczanu atropiny na intensywność resorpcji CCC — co jest istotne przy ratowaniu zatrutych — był wyraźniejszy w pierwszym okresie po zatruciu, tj. w przypadku dawek: 0,025 g/kg — po upływie 1 godz. (ryc. 1, tab. 1), 0,05 i 0,1 g/kg — po upływie 2 godz. (ryc. 2 i 3, tab. 1), a dawek 0,2 i 0,4 g/kg — po upływie 4 godz. (ryc. 4 i 5, tab. 1).

Po jednorazowym podaniu wyżej wymienionych dawek wykazano również przyśpieszający wpływ siarczanu atropiny na intensywność wydalania chlorku chlorocholiny z moczem szczurów w przypadku dawek: 0,025, 0,05 i 0,1 g/kg — po upływie 8, 24 i 48 godz. (ryc. 6, 7 i 8, tab. 2) oraz dawek 0,2 i 0,4 g/kg — po upływie 8, 24, 48 i 72 godz. (ryc. 9 i 10, tab. 2).

Na podstawie przedstawionych rezultatów badań można sądzić o celowości stosowania siarczanu atropiny (1 mg na 500 mg CCC) jako odtrutki na chlorek chlorocholiny (CCC) po jednorazowym podaniu dawek 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 i 0,4 g/kg, ponieważ powodują one zwiększenie (szczególnie w pierwszym okresie po zatruciu) intensywności procesów resorpcji i wydalania tego związku u szczurów, a tym samym, jak się wydaje, zmniejszenie jego toksycznego oddziaływania.

PIŚMIENNICTWO

1. Bachtazin A. N.: Primienienije chlorcholinchlorida w udobrienii pod oziomu roż'. Chim. w sielsk. choz. **16**, 6, 55, 1978.
2. Drapatyj N. A.: Kombinirowannaja obrabotka jaczmienija protiv rinchosporioza i poleganija. Chim. w sielsk. choz. **17**, 2, 31, 1979.
3. Hennighausen G. i wsp.: Über die Ursachen für die Speziesdifferenzen der akuten Toxizität von Chlorcholinchlorid. Arch. exper. Vet. med. **31**, 4, 527, 1977.

4. Hennighausen G. i wsp.: Über die Mechanismen der akuten toxischen Wirkung von Chlorcholinchlorid und 2-Chloräthylphosphonsäure (Etephon). Arch. exper. Vet. med. **32**, 4, 600, 1978.
5. Hennighausen G. i wsp.: Untersuchungen über toxikologische und pharmakologische Eigenschaften von Chlorcholichloid und N,N-Dimethyl-(2-bromäthyl)-hydraziniumbromid. Acta biol. med. germ. **33**, 89, 1974.
6. Romanowski H.: Wpływ DDT na resorpcję i wydalanie chlorku chlorocholiny (CCC) u szczurów. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **31**, 299, 1976.
7. Romanowski H.: Wpływ kwasu 2,4-dwuchlorofenoksyoctowego (2,4-D) na resorpcję i wydalanie chlorku chlorocholiny (CCC) u szczurów. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **31**, 333, 1976.
8. Romanowski H.: Wpływ 2,2-dwumetylohydrozydu kwasu bursztynowego (Alaru) na resorpcję i wydalanie chlorku chlorocholiny (CCC) u szczurów. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **33**, 401, 1978.
9. Romanowski H.: Wpływ chlorku (2-hydroksyetylo)-trójmetyloamoniowego (chlorku choliny — CC) na resorpcję i wydalanie chlorku chlorocholiny (CCC) u szczurów. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **35**, 33, 1980.
10. Romanowski H.: Wydalanie chlorku chlorocholiny (CCC) z moczem szczurów. Bromat. Chem. Toksykol. **5**, 1, 83, 1972.
11. Romanowski H.: Resorpcja chlorku chlorocholiny (CCC) z żołądka szczura po jednorazowej dawce. Bromat. Chem. Toksykol. **5**, 2, 203, 1972.

Otrzymano 29 I 1980.

РЕЗЮМЕ

Используя бумажную хроматографию (растворитель: ацетон+вода (8:2), реагент Драгендорффа) и колориметрические обмеры красных ацетоновых элюатов пятен ($R_f=0,48$) установлено, что сульфат атропина (СА) в дозах 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 и 0,8 мг/кг не влияет на время впитывания CCC (после подачи 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 и 0,4 мг/кг) и удаления его с мочой крыс, но влияет на интенсивность этих процессов.

Под влиянием сульфата атропина (СА) ускорилось впитывание CCC после истечения 1/2, 1, 2, 4, 6 и 12 часов, а удаление с мочой крыс — после истечения 8, 24, 32, 48 и 72 часов.

Наиболее ускорилась интенсивность впитывания CCC после подачи доз: 0,025 г/кг — после истечения 1 часа, 0,05 и 0,1 г/кг — после истечения 2 часов, 0,2 и 0,4 г/кг — после истечения 4 часов, а интенсивность удаления CCC — после подачи доз — 0,025 и 0,05 г/кг — после истечения 48 часов, 0,1, 0,2 и 0,4 г/кг — после истечения 24 часов.

SUMMARY

Using the paper chromatography technique (with acetone and water (8:2) as a solvent and Dragendorff's reagent) and the colorimetry of the red acetone eluats of spots ($R_f=0,48$) it was indicated that, atropine sulphate (SA) in doses of 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 and 0,8 mg/kg had no influence on the period of the resorption of CCC

(after application with doses of 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 and 0.4 g/kg) in the stomach and on the excretion in the urine of rats but on the intensity of this process.

The increasing influence of atropine sulphate on the intensity of the CCC resorption revealed after 1/2, 1, 2, 4, 6 and 12 hours and on the intensity of CCC excretion after 8, 24, 32, 48 and 72 hours.

The maximum increase of the intensity of CCC resorption was ascertained after intoxication with doses of 0,025 g/kg — after 1 hour, 0,05 and 0,1 g/kg — after 2 hours, 0.2 and 0.4 g/kg — after 4 hours and the maximum intensity of CCC excretion after intoxication with doses of 0,025 and 0,05 g/kg — after 48 hours, 0.1, 0.2 and 0.4 g/kg — after 24 hours.

