

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXXVI, 24

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 wydalanie chlorku chlorocholiny (CCC)
u szczurów w czasie subchronicznego zatrucia**

Влияние сульфата атропина (СА) на удаление хлорхолинхлорида (CCC) у крыс
во время субхронического отравления

The Influence of Atropine Sulphate (SA) on the Excretion of Chlorocholine Chloride
(CCC) in Rats during Subchronical Intoxication

Z uwagi na szerokie stosowanie w ogrodnictwie, sadownictwie, głównie w rolnictwie, regulatora wzrostu roślin oraz „antywylegacza zbóż”, chlorku chlorocholiny (CCC, Chloromekwatu) — chlorku 2-chloroetylotrójmetylamoniowego mogą zdarzać się zatrucia ostre, podostre i przewlekłe (1—5). Celowe jest więc poszukiwanie odtrutek na ten związek. W trakcie dotychczasowych badań wykazano, że znana odtrutka na CCC — chlorek choliny (6, 7) może być stosowany tylko w zatruciach ostrych i podostrych (8). Celowe jest więc poszukiwanie odtrutek na CCC także w zatruciach przewlekłych. Zwrócono uwagę na siarczan atropiny (SA) o antagonistycznym w stosunku do CCC farmakologicznym działaniu, który, jak sprawdzono (1 mg na 500 mg CCC), może być odtrutką przy ostrych i podostrych zatruciach (9). Wskazane więc wydawało się przeprowadzenie dalszych uzupełniających badań nad przydatnością siarczanu atropiny również jako odtrutki przy skróconych przewlekłych zatruciach chlorkiem chlorocholiny. Dlatego też w niniejszej pracy sprawdzono jego wpływ na intensywność wydalania CCC z moczem szczurów w omawianej intoksykacji. Uzyskane wyniki mogą być przydatne do oceny wpływu siarczanu atropiny na toksyczne oddziaływanie CCC na zwierzęta stałocieplne oraz do potwierdzenia ewentualnej przydatności SA również jako odtrutki w zatruciach subchronicznych chlorkiem chlorocholiny.

W pracy zastosowano opracowane dla CCC metody chromatografii bibułowej i kolorymetrii (10, 11) jego ekstrakcji z moczu szczurów wraz z określeniem wartości odzysku chlorku chlorocholiny (12).

BADANIA WŁASNE

Badania wydalania przeprowadzono na białych szczurach rasy Wistar o c.c. 160—200 g, żywionych znormalizowaną karmą (LSM) w oświetlonym pomieszczeniu w temp. 20°C.

W czterech grupach (po 3 szczury) codziennie przez 14 tygodni podawano sondą metalową do żołądków szczurów wodne roztwory chlorku chlorocholiny (CCC) o stężeniu: pierwszej — po 0,0125 g/kg, drugiej — po 0,025 g/kg, trzeciej — po 0,05 g/kg i czwartej — po 0,1 g/kg. Kolejnym czterem grupom (po 4 szczury), tj. piątej — po 0,0125 g CCC/kg i po 0,025 mg SA/kg, szóstej — po 0,025 g CCC/kg i po 0,05 mg SA/kg, siódmej — po 0,05 g CCC/kg i po 0,1 mg SA/kg i ósmej — po 0,10 g CCC/kg i po 0,20 mg SA/kg.

Codziennie zbierano mocz, który ekstrahowano opracowanym sposobem (12), oczyszczone ekstrakty badano chromatograficznie i kolorymetrycznie (10, 11).

Wyniki ilościowych (w %) oznaczeń CCC wydalonego z moczem podczas 14-tygodniowego zatrucia bez podania i po podaniu siarczanu atropiny (SA) w zależności od dawek przedstawiono dla grup 1 i 5 — w tab. 1 i na ryc. 1, dla grup 2 i 6 — w tab. 2 i na ryc. 2, dla grup 3 i 7 — w tab. 3 i na ryc. 3, dla grup 4 i 8 — w tab. 4 i na ryc. 4.

Według podanej metodyki badano resorpcję CCC w seriach 1, 2, 3 i 4 oraz 5, 6, 7 i 8 po upływie 1 doby od ostatniego podania CCC i CCC wraz z siarczanem atropiny (SA) w ekstraktach z żołądków, jelit cienkich i jelit grubych, nie stwierdzając chromatograficznie chlorku chlorocholiny. Świadczy to, że CCC nie kumuluje się w tych narządach podczas przewlekłego (14-tygodniowego) zatrucia.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

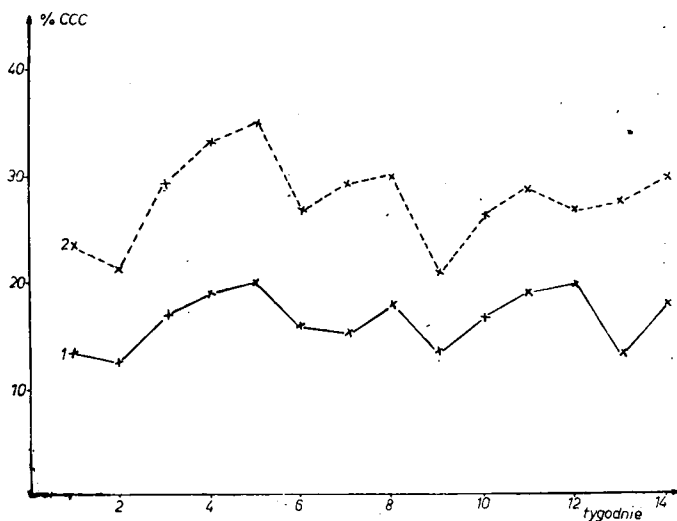
Z uzyskanych w trakcie badań rezultatów (ryc. 1, 2, 3 i 4 oraz tab. 1, 2, 3 i 4) wynika, że pod wpływem siarczanu atropiny (SA) (0,025, 0,05, 0,10 i 0,20 mg/kg) zachodzi zwiększenie intensywności wydalania z moczem szczurów chlorku chlorocholiny (CCC) w czasie 14-tygodniowego codziennego zatrucia dawkami tego związku 0,0125, 0,025, 0,05 i 0,10 g/kg.

Wpływ ten wyraźniej się zaznaczył (ryc. 1, 2, 3 i 4) w przypadku wyżej wymienionych 4 serii badań, w pierwszym etapie — w 3, 6 i 7 tygodniu, a w drugim etapie — w 8, 11 i 13 tygodniu zatrucia.

Na podstawie uzyskanych wyników można sądzić o celowości stosowania siarczanu atropiny (1 mg na 500 mg CCC) jako odtrutki na chlorek

Tab. 1. Wpływ siarczanu atropiny (SA) na wydalanie CCC z moczem szczurów
Influence of atropine sulphate (SA) on the excretion of CCC in Rats

Dawka CCC g/kg	Okres po zatruciu (tygodnie)	Procent wydalonego CCC	
		bez podania SA	po podaniu SA
0,0125	1	13	23
	2	12	21
	3	17	29
	4	19	33
	5	20	35
	6	16	27
	7	15	29
	8	18	30
	9	13	21
	10	17	26
	11	19	29
	12	20	27
	13	13	28
	14	18	30

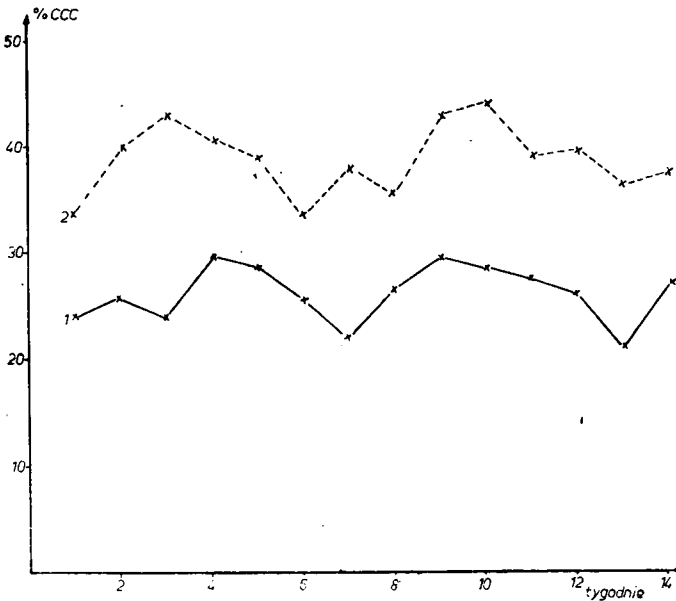


Ryc. 1. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,0125 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC in the rats urine intoxicated with 0,0125 g/kg of body weight;
1 — rats not given SA, 2 — rats given SA

Tab. 2. Wpływ siarczanu atropiny (SA) na wydalanie CCC z moczem szczurów
Influence of atropine sulphate (SA) on the excretion of CCC in Rats

Dawka CCC g/kg	Okres po zatruciu (tygodnie)	Procent wydalonego CCC	
		bez podania SA	po podaniu SA
0,025	1	24	34
	2	26	40
	3	24	43
	4	30	41
	5	24	39
	6	21	33
	7	22	38
	8	27	36
	9	30	43
	10	29	44
	11	28	39
	12	27	40
	13	21	37
	14	28	38

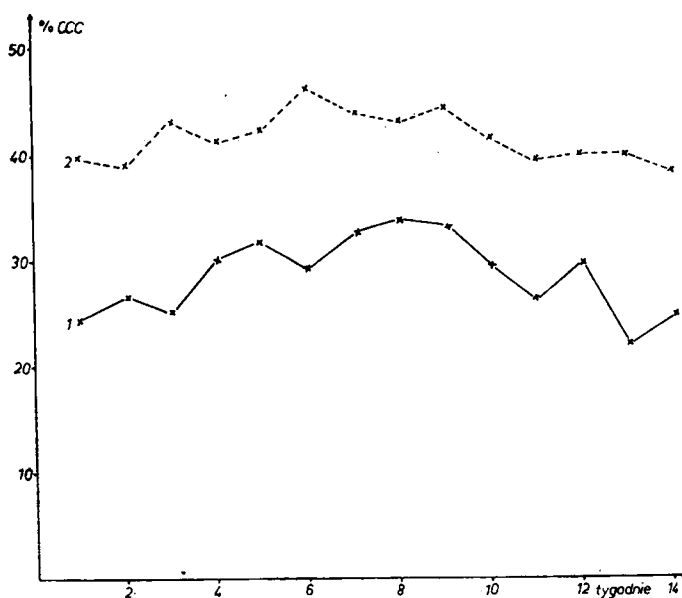


Ryc. 2. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,025 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC in the rats urine intoxicated with 0,025 g/kg of body weight;
1 — rats not given SA, 2 — rats given SA

Tab. 3. Wpływ siarczuanu atropiny (SA) na wydalanie CCC z moczem szczurów
Influence of atropine sulphate (SA) on the excretion of CCC in Rats

Dawka CCC g/kg	Okres po zatruciu (tygodnie)	Procent wydalonego CCC	
		bez podania SA	po podaniu SA
0,05	1	25	40
	2	27	39
	3	26	43
	4	30	41
	5	32	42
	6	29	46
	7	31	44
	8	34	43
	9	33	44
	10	29	41
	11	26	39
	12	30	40
	13	22	37
	14	24	38

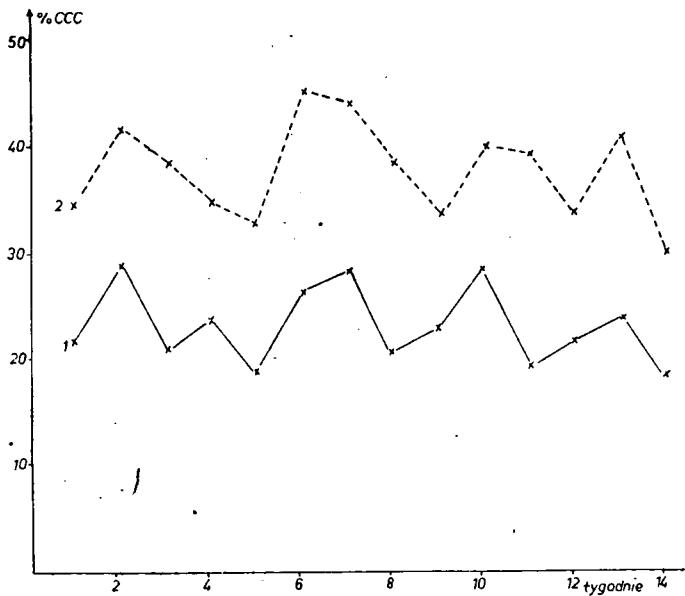


Ryc. 3. Wydalanie CCC z moczem szczurów po zatruciu dawką 0,05 g/kg; 1 — bez podania SA, 2 — po podaniu SA

Excretion of CCC in the rats urine intoxicated with 0,05 g/kg of body weight;
1 — rats not given SA, 2 — rats given SA

Tab. 4. Wpływ siarczanu atropiny (SA) na wydalanie CCC z moczem szczurów
 Influence of atropine sulphate (SA) on the excretion of CCC in Rats

Dawka CCC g/kg	Okres po zatruciu (tygodnie)	Procent wydalonego CCC	
		bez podania SA	po podaniu SA
0,10	1	22	35
	2	29	42
	3	21	39
	4	24	35
	5	19	33
	6	27	46
	7	29	45
	8	21	39
	9	23	34
	10	29	41
	11	20	40
	12	22	33
	13	25	42
	14	19	31



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

Excretion of CCC in the rats urine intoxicated with 0,1 g/kg of body weight;
 1 — rats not given SA, 2 — rats given SA

chlorocholiny w subchronicznych zatruciach dawkami — 0,0125, 0,025, 0,05, i 0,10 g/kg, ponieważ zachodzi zwiększenie intensywności jego wydalania u szczurów, a tym samym, jak się wydaje, zmniejszenie toksycznego oddziaływania tego związku na zwierzęta stałocieplne. Ma to szczególne znaczenie z uwagi na brak w ogóle odtrutek na CCC w tego rodzaju zatruciach.

PIŚMIENNICTWO

1. Bachtazin A. N.: Primienienije chłorcholinchlorida w udobrenii pod ozi-
muju roz'. Chim. w sielsk. choz. **16**, 6, 55, 1978.
2. Drapatyj N. A.: Kombiniruwannaja obrabotka jaczmenia protiwo rincho-
sporioza 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 Chlorcholinechlorid. Arch. exper. Vet. med. **31**, 4,
527, 1977.
4. Goriennkow A. N.: Obrabotka siemiennikow kostra bezostogo chłorcholin-
chloridom. Chim. w sielsk. choz. **16**, 5, 17, 1978.
5. Mirolubow N. G.: Biologičeskaja cennost' plodow obrabotannych chłorch-
olinchloridom i osobienności biosintieza białka w subkletocznych strukturach
pieczeni żywotnych pri wozdiejstwwi cholinchlorida i chłorcholinchlorida. Naucz-
ny trudy Riazan. mied. inst. **63**, 95, 1978.
6. Hennighausen G., Tiefenbach B.: Über die Mechanismen der akuten-
toxischen Wirkung von Chlorcholinechlorid und 2-Chloräthylphosphorsäure
(Etephon). Arch. exper. Vet. med. **32**, 4, 609, 1978.
7. Oettel H., Froberg H., Meinecke K. H., Schilling B.: Zur
Toxizität und Entgiftung von Chlorcholinechlorid (CCC), dem Wirkstoff des
Pflanzenwachstumregulators Cycocel. XV. Internationaler Kongress für Arbeits-
medizin Wien 19.—24.9.1966.
8. 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.
9. Romanowski H.: Wpływ siarczanu atropiny (SA) na resorpcję i wydalanie
chlorku chlorocholiny (CCC) u szczurów po jednorazowym podaniu. Ann.
Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **36**, 31, 1981.
10. Romanowski H.: Wydalanie chlorku chlorocholiny (CCC) z moczem szczu-
rów. 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.
12. Romanowski H.: Wpływ DDT na resorpcję i wydalanie chlorku chloro-
choliny (CCC) u szczurów. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D
31, 299, 1976.

РЕЗЮМЕ

Используя бумажную хроматографию (растворитель: ацетон+вода (8:2), ре-
агент Драгендорфа) и колориметрические обмеры полученных красных аце-
тоновых растворов пятен CCC $R_f=0,48$, установлено, что сульфат атропина (СА)

во время 14-недельной ежедневной подачи в дозах (0,025, 0,05, 0,10, 0,20 мг/кг) ускорил удаление CCC с мочой крыс после его подачи в дневных дозах 0,0125, 0,025, 0,05 и 0,10 г/кг.

S U M M A R Y

Using the paper chromatography technique (with acetone and water (8:2) as solvent and Dragendorff's reagent) and the colorimetry of the red acetone eluates of spots ($R_f=0,48$), the author found that atropine sulphate (SA) in daily doses of 0,025, 0,05, 0,1 and 0,2 mg/kg of body weight accelerated the excretion of CCC in the rat's urine during a 14-week intoxication with CCC (daily doses 0,0125, 0,025, 0,05 and 0,1 g/kg of body weight).