

BARBARA STEFANIAK

## Toksyczność ostra chlorku chlorocholiny (CCC) dla szczurów

Zakład Farmakologii i Toksykologii Instytutu Weterynarii w Puławach  
Kierownik: prof. dr T. JUSZKIEWICZ

Chlorek chlorocholiny, znany pod nazwą CCC stosowany jest od niedawna jako regulator wzrostu roślin (10). Szczególnie dobre wyniki osiągnięto przy zapobieganiu wylegania pszenicy u której CCC powoduje skrócenie długości źdźbła i zgrubienie ścianek słomy (7, 4). W literaturze spotkać można wiele doniesień dotyczących działania CCC na wzrost i wydajność roślin, bardzo szczupłe są natomiast wiadomości na temat toksyczności tego związku dla zwierząt (2, 3, 6). Produkcję CCC rozpoczęły na skalę przemysłową w kraju Nadodrzańskie Zakłady Przemysłu Organicznego „Rokita”, natomiast prace polowe nad wartością chlorku chlorocholiny jako inhibitora wzrostu roślin na polskich glebach i różnych gatunkach roślin, prowadzi od paru lat IUNG w Puławach oraz kilka katedr Wyższych Szkół Rolniczych. Specjaliści od upraw roślin proponują ostatnio stosowanie CCC pod większość upraw pszenicy w kraju.

Cykl badań nad toksycznością i toksykodynamiką CCC rozpoczęliśmy od porównania na szczurach toksyczności ostrej kilku preparatów CCC.

### Materiał i metody

Do doświadczeń użyto 240 trzymiesięcznych białych szczurów obu płci, o ciężarze ciała 150–230 g. Porównano toksyczność następujących preparatów: Preparat „333” — prod. „Permedia”, Lublin: CCC — prod. „Rokita”, Brzeg Dolny; CCC — prod. Badische Anilin und Soda Fabrik A. G., Ludwigshafen am Rhein, NRF i CCC — prod. Österreichische Stickstoffwerke, Aktiengesellschaft, Linz/Donau, Austria.

Do oznaczania wartości  $DL_{50}$  i błędu standardowego wybrano graficzną metodę Millera — Taintera (5, 9). Dla zbadania toksyczności każdego z preparatów użyto 60 szczurów podzielonych losowo na 6 grup po 10 zwierząt, tak aby w każdej grupie było po 5 samic i 5 samców. Chlorek chlorocholiny podawano w roztworze wodnym, sondą do żołądka w ilości 1 ml roztworu na 100 g ciężaru ciała. Zgodnie z wymaganiami metody, dawki uszeregowano w postępie geometrycznym i notowano śmiertelność w grupach. Śmiertelność przedstawioną w procentach zamieniało na probity (1, 9), sporządzono wykresy dla wszystkich czterech preparatów w układzie dawka (mg/kg) — reakcja (probity) i odczytano wartość  $DL_{50}$ . Błędy standardowe obliczono wg wzoru:

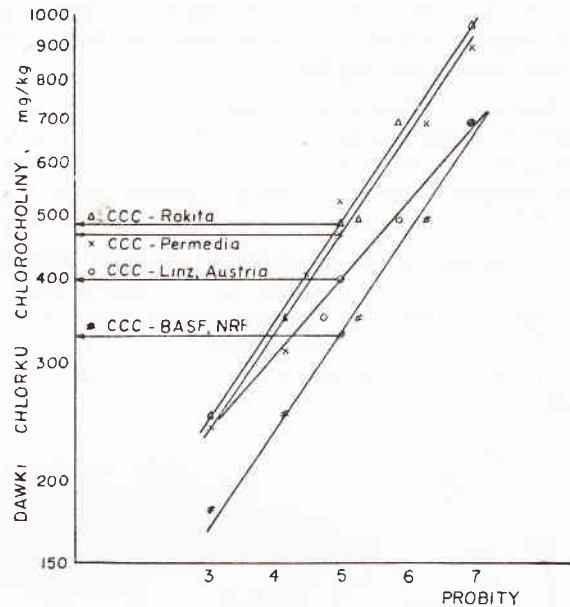
$$SE_{DL_{50}} = \frac{2s}{\sqrt{2n}}$$

gdzie — 2s jest różnicą między dawkami przy probitach 4 i 6, natomiast  $2n'$  jest sumą ilości zwierząt w grupach mieszczących się w zakresie 3,5–6,5 probitów (5, 9).

### Wyniki i omówienie

Śmiertelność szczurów, którą notowano po podaniu sondą do żołądka czterech różnych preparatów CCC we wzrastających dawkach przedstawiono w probitach na wykresie. Po-

służył on do odczytania wartości  $DL_{50}$  i obliczenia błędów standardowych (wykres 1). Jak wynika z danych zilustrowanych na wykresie, wartości  $DL_{50}$  wyniosły odpowiednio:



Wykres 1. Graficzne szacowanie  $DL_{50}$  czterech preparatów chlorku chlorocholiny.

CCC — „Permedia”, Lublin:  $468 \pm 51$  mg/kg  
 CCC — „Rokita”, Brzeg Dolny:  $484 \pm 67$  mg/kg  
 CCC — B.A.S.F., NRF:  $330 \pm 38$  mg/kg  
 CCC — Linz/Donau, Austria:  $400 \pm 44$  mg/kg

W toku doświadczenia poczyniono obserwacje dotyczące czasu przeżywania szczurów i objawów towarzyszących śmierci. Większość szczurów (72%) padała w 45–150 minut po wprowadzeniu preparatu *per os*. Śmierci towarzyszyły drgawki kloniczne, silne pocenie, ślinotok, przekrwienie spojówek i łzawienie. Po śmierci stwierdzano silne przekrwienia w płucach, śledzionie i wątrobie.

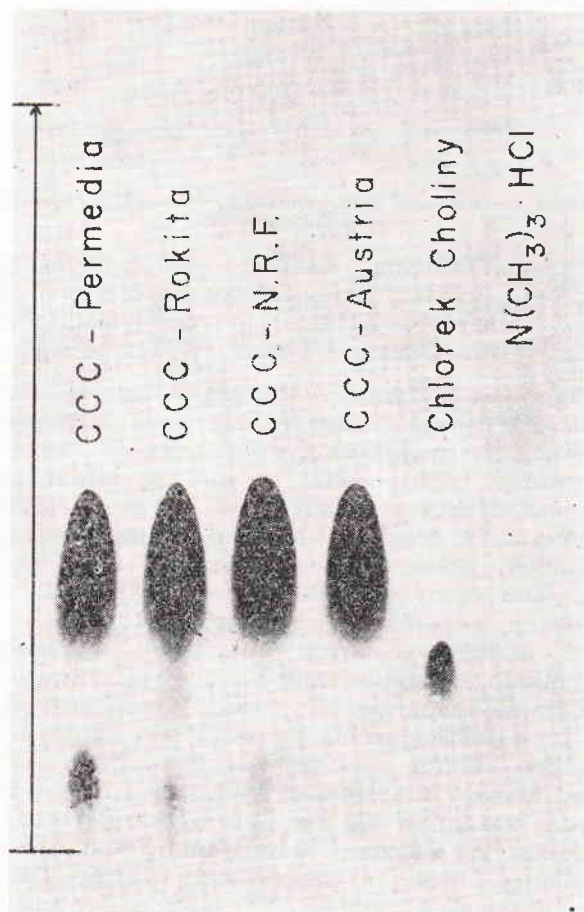
Z przeprowadzonych obserwacji wyraźnie wynikało, że samice były bardziej wrażliwe na działanie preparatu niż samce. Wśród padłych w toku doświadczenia szczurów 55% stanowiły samice. Średni czas padania samic był również krótszy niż samców i wynosił  $1,74 \pm 0,15$  godz., natomiast dla samców  $2,71 \pm 0,31$  godz. (różnica statystycznie znamienne,  $p < 0,01$ ).

Oettel i wsp. (16) przedstawili wartości  $DL_{50}$  preparatu CCC prod. BASF, NRF podawanego również *per os* zwierzętom kilku gatunków. Autorzy ci określili dawkę  $DL_{50}$  dla myszy na 405 mg/kg, dla szczurów rasy Sprague-Dawley — 433 mg/kg, dla szczurów rasy Wistar — 660 mg/kg, dla świnek morskich — 210 mg/kg, dla

królików i psów około 75 mg/kg, a dla kotów tylko 10 mg/kg. Ta zaskakująca duża różnica wrażliwości poszczególnych gatunków zwierząt na zatrucie chlorkiem chlorocholiny została częściowo potwierdzona także w tutejszym Zakładzie przez Rakalską i Dzierżawskiego (8). Autorzy ci badając zmiany elektrokardiograficzne u królików otrzymujących *per os* różne dawki CCC, określili  $DL_{50}$  dla królików na około 80 mg/kg dla preparatu CCC prod. „Rokita”. Ignatiew (3) podaje wartości  $DL_{50}$  dla myszy samców — 700 mg/kg a dla samic 450 mg/kg, zaś dla szczurów samców 750 mg/kg a dla samic 500 mg/kg.

Autorzy niemieccy obserwowali znaczny spadek toksyczności CCC jeśli stosuje się ten związek w mieszaninie z chlorkiem choliny (6), preparat taki o nazwie Cycocel produkuje BASF.

Uzyskane w doświadczeniu wyniki sugerowały, że różnice w toksyczności ostrej preparatów krajowych i zagranicznych spowodowane były niejednakowym stopniem czystości, a tym samym różną zawartością substancji czynnej.



Fot. 1. Chromatogram cienkowarstwowy preparatów chlorku chlorocholiny (200  $\mu$ g), chlorku choliny (10  $\mu$ g) i chlorku trójmetyloamoniowego (40  $\mu$ g; jeden z substratów do produkcji CCC).

Adsorbent: żel krzemionkowy G (Merck). Układ rozwijający: kwas octowy — aceton — 25% kwas solny (85 — 10 — 5).  
Wywoływanie: zmodyfikowany odczynnik Dragendorffa.

Posługując się metodą chromatografii cienkowarstwowej (6) stwierdzono obecność chlorku choliny w krajowym preparacie CCC pochodzącym z „Rokity”, natomiast w preparacie CCC z „Permedii” inne produkty uboczne, występujące w znacznie większym stopniu niż w preparatach austriackich i niemieckim (fot 1). Jest to prawdopodobnie przyczyną nieco mniejszej toksyczności preparatów krajowych.

Dane liczbowe wskazują na dość wysoką toksyczność ostrą CCC i powinny być przestrożką przed nieumiejętnym stosowaniem tego preparatu w rolnictwie. W piśmiennictwie brak jest zupełnie danych na temat toksyczności CCC dla dużych zwierząt domowych i drobiu. Znaczne różnice we wrażliwości poszczególnych gatunków zwierząt przy dużo większej wrażliwości samic przemawiają za możliwością zatruc niektórych gatunków zwierząt domowych preparatem CCC przy jego masowym stosowaniu. Wydaje się, że szczególnie wrażliwe mogą tu okazać się koty, psy i świnię.

#### Piśmiennictwo

1. Batson H. C.: An Introduction to Statistics in the Medical Sciences, Burgess Publishing Co., 1958.
2. Ciemięga K., Grundboeck M., Leziak K., Ruszkowski M.: *Medycyna Wet.* 23, 14, 1967.
3. Ignatiew A. D.: *Chimia w siel. choz.* 5, 37, 1967.
4. Michniewicz M., Chromiński A., Belt H.: *Rocz. Nauk Rol.* 93-A, 131, 1967.
5. Miller L. C., Tainter M. L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 57, 261, 1944.
6. Oettel H. i wsp.: CCC Symposium BASF, 119, 1965.
7. Prusakowa L. D.: *Chimia w siel. choz.* 5, 31, 1967.
8. Rakalska Z., Dzierżawski A.: Wpływ chlorku chlorocholiny (CCC) na elektrokardiogram królika (w przygotowaniu do druku).
9. Stefaniak B.: *Medycyna Wet.* 20, 284, 1964.
10. Tolbert N. E.: *J. Biol. Chem.* 235, 475, 1960.

Adres autora: mgr Barbara Stefaniak, Puławy, Al. Partyzantów 55, Instytut Weterynarii.

#### Стефаниак В. — Острая токсичность хлорохолинхлорида (CCC) для крыс.

Четыре препарата хлорохолинхлорида (CCC) разной продукции исследовали на 240 молодых крысах.  $DL_{50}$  устанавливали графическим методом по Millera-Taintera. Получили следующие результаты: CCC — „Permedia — Lublin” (ПНП) —  $468 \pm 51$  мг/кг; CCC — „Rokita — Brzeg Dolny” (ПНП) —  $484 \pm 67$  мг/кг;

CCC — „BASF” (ГНДР) —  $330 \pm 38$  мг/кг;  
CCC — „Österreichische Stickstoffwerke” (Oesterreich)  $400 \pm 44$  мг/кг.

Чувствительность самок к CCC была значительно выше чем самцов.

#### Stefaniak B. — Severe toxicity of chlorocholine chloride (CCC) for rats.

$DL_{50}$  of four preparations of chlorocholine chloride (CCC) of different production was estimated in 240 young male and female rats. The estimations were carried out acc. to the graphic method of Miller-Tainter.  $DL_{50}$  estimated this way for the following preparations was:

CCC — „Permedia” Lublin  $468 \pm 51$  mg/kg  
CCC — „Rokita” Brzeg Dolny  $484 \pm 67$  mg/kg  
CCC — B.A.S.F. NRF  $330 \pm 38$  mg/kg  
CCC — Österreichische Stickstoffwerke Austria  $400 \pm 44$  mg/kg

The higher sensitivity of females to CCC was found.