

BOGUMIŁA BERLIŃSKA, KRYSZYNA SITAREK

ZABURZENIA ROZWOJU PRENATALNEGO SZCZURÓW NARAŻANYCH
NA FENITROTIONDISTURBANCES OF PRENATAL DEVELOPMENT OF RATS EXPOSED TO
FENITROTHION

Zakład Toksykologii i Kancerogenezy
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra J. Nofera w Łodzi
90-950 Łódź, ul. Św. Teresy 8
Kierownik: prof. dr hab. K. Rydzyński

Oceniono wpływ fenitrotionu, insektycydu fosforoorganicznego, na prenatalny rozwój szczurów. Samice szczura narażano per os na badaną substancję w dawkach 3, 15, 30 mg/kg m.c. od 6 do 15 dnia ciąży. Wyniki badań wskazują, że fenitrotion podawany samicom szczura w okresie organogenezy w dawce 15 mg/kg jest substancją fetotoksyczną. Natomiast w dawce 30 mg/kg prócz działania fetotoksycznego wywiera również działanie embriotoksyczne. W zastosowanym zakresie dawek 3-30 mg/kg badana substancja nie wywiera działania teratogenicznego.

WSTĘP

Związki fosforoorganiczne stanowią liczną grupę środków ochrony roślin, a także leków weterynaryjnych. Działanie neurotoksyczne tych związków zostało udowodnione zarówno w badaniach ludzi [8,12,14,15,16] jak i zwierząt doświadczalnych [5,8,9].

Mechanizm działania neurotoksycznego insektycydów fosforoorganicznych polega na inhibicji aktywności acetylocholinoesterazy, nagromadzeniu się acetylocholino i nadmiernym pobudzeniu układu nerwowego. Objawy zatrucia u ludzi można podzielić na 3 grupy: muskarynowe: silne pocenie się, łzawienie, ślinotok, mdłości, wymioty, bóle brzucha, biegunka, wzmożenie wydzieliny oskrzelowej, spastyczny skurcz oskrzeli, zwężenie źrenic, zniesienie reakcji źrenic na światło, bradykardia; nikotynowe: drżenie włókienkowe mięśni, języka, powiek, drgawki kloniczne, osłabienie mięśni, m.in. oddechowych; ze strony ośrodkowego układu nerwowego: niepokój, lęk, zawroty głowy, zaburzenia mowy, bezsenność, zamroczenie, śpiączka, zaburzenia psychiczne z omamami, ogniskowe objawy neurologiczne z osłabieniem lub zniesieniem odruchów [2].

Wykazano, że narażenie prenatalne na insektycydy fosforoorganiczne może być przyczyną zaburzeń czynnościowych ośrodkowego układu nerwowego (oun) stwierdza-

Praca wykonana w ramach zadania finansowanego z dotacji na działalność statutową IMP 5.2 „Ocena zaburzeń rozrodu u zwierząt narażanych na substancje chemiczne stosowane lub nowo wprowadzane do produkcji przemysłowej”.

nych w okresie postnatalnym [3, 10]. Kompleksowe badania związków z tej grupy przeprowadzone przez *Chruścielską* [3] ujawniły występowanie zaburzeń w zachowaniu się szczurów narażanych in utero na enolofosforany w szeregu testach behawioralnych. Zaburzenia one ujawniono w testach behawioralnych, oceniających zarówno reakcje odruchowe (np. awersja przed upadkiem, ujemna geotaksja), behawior sensoryczno-motoryczny (np. koordynacja ruchowa, test wysiłkowy), behawior motywacyjny (np. test wolnego pola), czy też zdolność uczenia i zapamiętywania (nabywanie warunkowej reakcji unikania).

Podobnie *Lehotzky* i wsp. [10] stwierdzili obniżenie aktywności w teście wolnego pola oraz zaburzenia koordynacji ruchowej i długo utrzymujące się zaburzenia nabywania i wygaszania warunkowej reakcji ucieczki u szczurów, których matki otrzymywały jeden z insektycydów fosforoorganicznych – fenitroton w okresie organogenezy (od 7 do 15 dnia ciąży).

Badania *Chruścielskiej* [3] wskazały, że insektycydy fosforoorganiczne, zwłaszcza te, które dobrze rozpuszczają się w wodzie, mogą przenikać przez łożysko szczura do zarodka lub płodu i powodować opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego.

W niniejszej pracy podjęto próbę ustalenia czy pod wpływem narażenia ciężarnych samic szczura na fenitroton w okresie organogenezy dochodzi u płodów do zaburzeń morfologicznych, których następstwem mogą być obserwowane przez *Lehotzky'ego* i wsp. [10] w okresie postnatalnym zaburzenia czynnościowe one.

MATERIAŁ I METODYKA

Preparat do badań otrzymano z Zakładów Chemicznych „Organika-Azot” w Jaworznie. Fenitroton (tiofosforan 0,0-dimetylo-0-3-metylo-4-nitrofenylu) jest oleistą, praktycznie bezwoną cieczą o temperaturze wrzenia 109°C, słabo rozpuszcza się w wodzie, dobrze rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych. Fenitroton jest składnikiem stosowanych szeroko preparatów takich jak: Metation EC50, Owadofos płynny 50EC, Alpha-Combi 26,25EC, Sumithion 500EC.

Badania wykonano na dojrzałych płciowo samicach i samcach szczura niekrewniaczego stada Imp: DAK w wieku 3–3,5 miesiąca. W okresie 14-dniowej kwarantanny po przeniesieniu zwierząt do zwierzętarni doświadczalnej i przez cały okres eksperymentu przebywały one w pomieszczeniu o temperaturze 22–24°C, wilgotności względnej powietrza 50–60% i regulowanym automatycznie czasie oświetlenia (12h : 12h). Karmione były standardową paszą granulowaną (Wytwórnia Pasz, Motycz k/Lublina), pojone wodą wodociągową. Paszę i wodę zwierzęta otrzymywały *ad libitum*.

W I etapie pracy wyznaczono wartość medialnej dawki śmiertelnej dla badanego stada szczurów. Medialna dawka śmiertelna fenitrotonu dla samic szczura po jednorazowym podaniu zgłębnikiem do żołądka wynosi 871 mg/kg (z 95% przedziałem ufności 868 – 874 mg/kg). Przydzielone losowo po 23–28 do grupy kontrolnej i grup narażonych samice kojarzone z samcami umieszczając w klatce 2 samice i samca. Następnego dnia rano pobierano wymazy pochwowe, sporządzano preparaty cytologiczne i oceniano je pod mikroskopem. Samice, u których w preparatach z wymazów stwierdzano obecność plemników uznawano za inseminowane i odsadzano po dwie do oddzielnych klatek. Dzień, w którym stwierdzono w preparatach plemniki traktowano jako zerowy dzień ciąży.

Badanie wpływu fenitrotonu na prenatalny rozwój szczurów przeprowadzono w następujący sposób. Ciężarnym samicom szczura podawano zgłębnikiem do żołądka zawiesinę fenitrotonu w oleju słonecznikowym. Zawiesinę sporządzano w taki sposób, aby zwierzęta na 100 g masy ciała otrzymywały 0,5 ml zawiesiny fenitrotonu. Zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały

proporcjonalne do masy ciała ilości oleju słonecznikowego. Samice eksponowano w okresie organogenezy przez 10 dni od 6 do 15 dnia ciąży podając badaną substancję w dawkach dziennych 3,15 lub 45 mg/kg m.c. Ze względu na znaczną (około 88%) śmiertelność samic w grupie otrzymującej fenitroton w dawce 45 mg/kg konieczne było wykonanie II serii badań, w której podawano badany preparat w dawce 30 mg/kg stosując równolegle drugą grupę zwierząt kontrolnych otrzymujących olej słonecznikowy.

Przez cały czas doświadczenia obserwowano zachowanie zwierząt, ich wygląd, notowano śmiertelność. W 3, 10, 17 i 20 dniu ciąży kontrolowano spożycie paszy i wody oraz masę ciała i przyrost masy ciała samic.

Samice sekcjonowano w 20 dniu ciąży stosując narkozę eterową. Po otwarciu jamy brzusznej i wypreparowaniu macicy określano liczbę płodów żywych i martwych, liczbę resorpcji wczesnych i późnych, liczbę implantacji oraz ciałek żółtych ciążowych w jajnikach. Resorpcje, w których możliwe było rozróżnienie makroskopowe części płodowej i części łożyska uznano za późne, te zaś gdzie to było niemożliwe, klasyfikowano jako resorpcje wczesne. Liczbę implantacji określano jako sumę wszystkich płodów i resorpcji u danej samicy. Następnie dokonywano makroskopowej oceny płodów zwracając uwagę na występowanie ewentualnych obrzęków, krwiaków podskórnych, czy widocznych makroskopowo wad rozwojowych, płody ważono i mierzono ich długość od pyszczka do nasady ogona.

Połowę miotu każdej samicy przeznaczono do makroskopowej oceny rozwoju kośćca i barwiono czerwieńią alizarynową S, połowę zaś do makroskopowej oceny narządów wewnętrznych i utrwalano w płynie *Bouina*. W ocenie zaburzeń rozwojowych kośćca stosowano kryteria podane przez *Lorke* [11]. Narządy wewnętrzne płodów oceniano stosując zalecenia metodyczne *Wilsona* [19] z uwzględnieniem modyfikacji metody podanej przez *Dyban* [6].

Dla oceny toksyczności badanej substancji dla samic ciężarnych podczas sekcji określano masę wątroby, nerek, nadnerczy, jajników, śledziony, łożysk oraz stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu.

Analizę statystyczną w przypadku jednorodności wariancji przeprowadzono jednoczynnikową analizą wariancji i testem *Dunnetta*, nieparametryczną jednoczynnikową analizę wariancji *Kruskala-Wallisa* i nieparametrycznymi testami porównań wielokrotnych. Istotność między częściami występowania cech jakościowych analizowano testem dokładnego prawdopodobieństwa *Fishera*. Spożycie paszy i wody, przyrost masy ciała oceniano dwuczynnikową analizę wariancji, uzupełnioną testem porównań wielokrotnych *Scheffego* [21].

WYNIKI BADAŃ

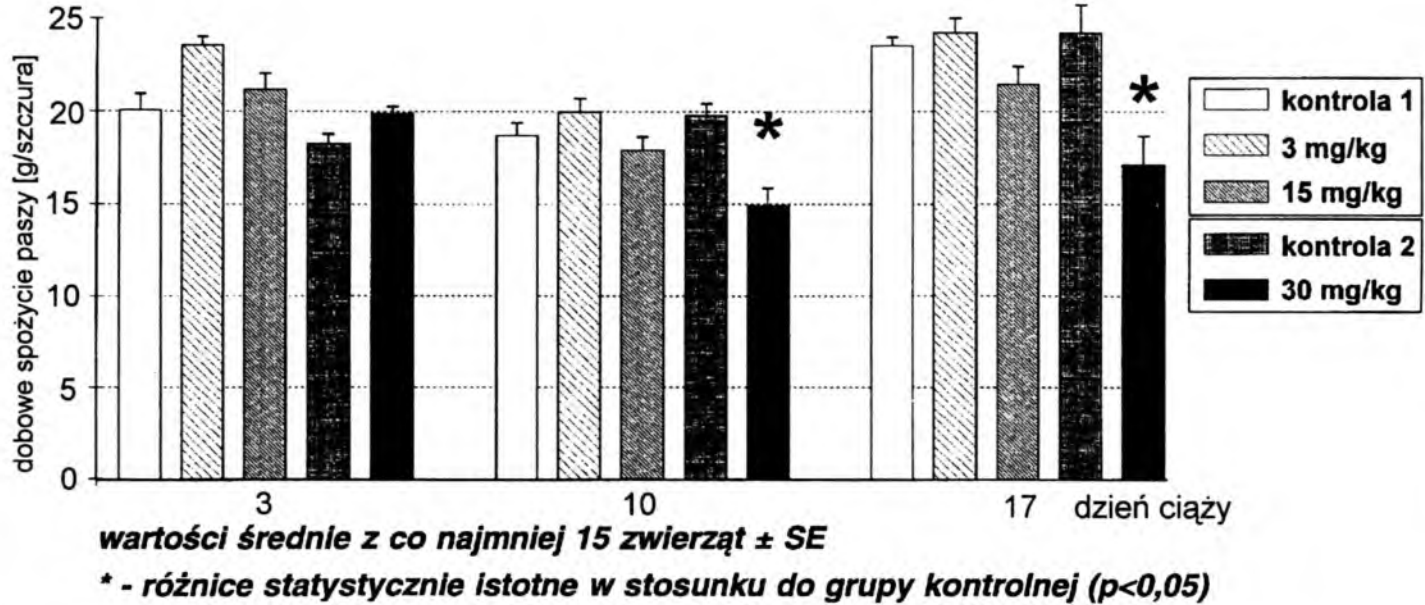
Śmiertelność zwierząt w grupach narażanych na fenitroton w dawkach 3, 15, 30, i 45 mg/kg m.c. wynosiła odpowiednio 0%, 4%, 39% i 88%. Samice narażane na tę substancję w dawkach 30 i 45 mg/kg po kilku dniach ekspozycji miały drgawki całego ciała, niewspółmiernie silne reakcje na dźwięk, w stosunku do bodźca oraz krwawą wydzielinę z nosa i worka spojówkowego. Ze względu na bardzo dużą śmiertelność samic z grupy 45 mg/kg niemożliwa była ocena rozwoju ich potomstwa. Fenitroton w dawce 30 mg/kg podawany w okresie ciąży powodował u samic istotnie mniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży, dobowe spożycie paszy, obniżenie bezwzględnej masy wątroby i nerek, wzrost względnej masy nadnerczy i jajników oraz obniżenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (ryc. 1, 2, tab. I). Obserwowano również obniżenie względnej masy wątroby samic eksponowanych na badaną substancję w dawce 15 mg/kg nie stwierdzono jednak zależności dawka-efekt. Była to jedyna w tej grupie istotna statystycznie różnica w porównaniu z kontrolą (tab. I).

Tabela 1. Bezwzględna i względna (na 100 g m.c.) masa narządów oraz wyniki badań hematologicznych samic kontrolnych i otrzymujących *per os* fenitroton od 6 do 15 dnia ciąży
Absolute, relative organ weights (per 100 g b.w.), haemoglobin level and haematocrit value of female rats exposed *per os* to fenitroton on days 6-15 of gestation

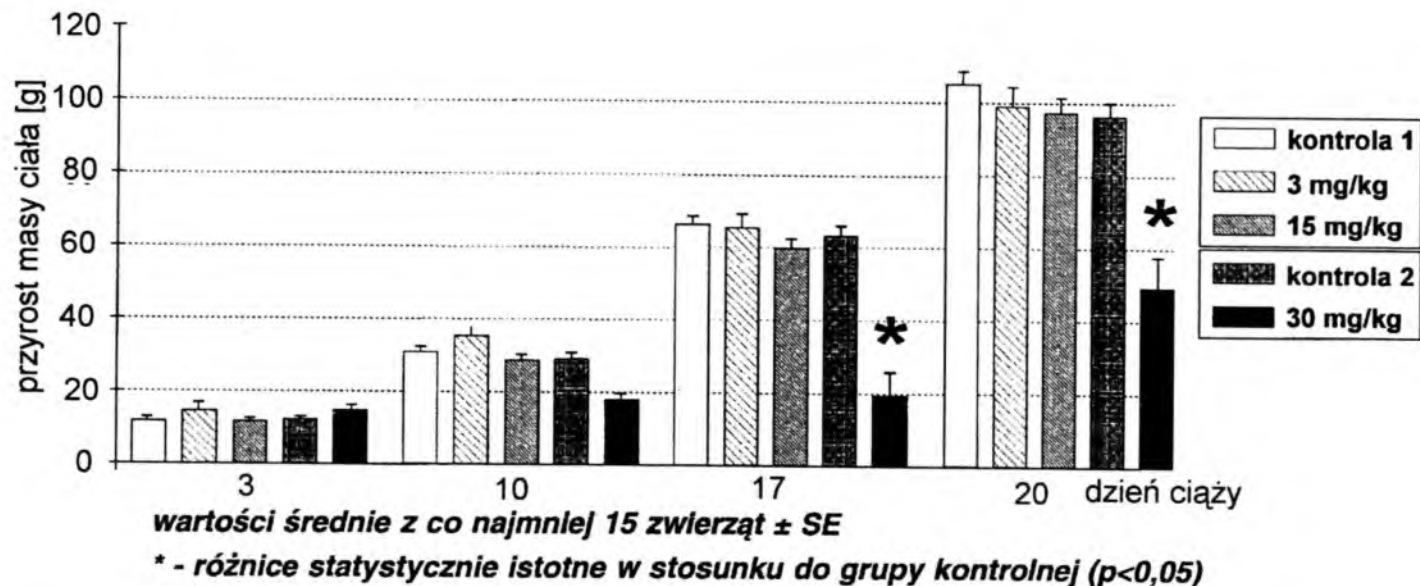
	Kontrola 1	Fenitroton		Kontrola 2	Fenitroton
		3 mg/kg	15 mg/kg		
Wątroba (n)	19	21	18	19	14
g	12,2 ± 1,25	11,7 ± 1,39	11,5 ± 1,10	11,6 ± 1,52	9,9 ± 1,27*
g%	3,7 ± 0,31	3,5 ± 0,23	3,4 ± 0,20*	3,6 ± 0,33	3,6 ± 0,37
Nerki (n)	19	21	18	19	14
g	1,4 ± 0,16	1,5 ± 0,18	1,5 ± 0,13	1,4 ± 0,14	1,2 ± 0,28*
g%	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,05	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,04	0,5 ± 0,07
Nadnercza (n)	19	21	18	19	14
mg	92,4 ± 12,73	96,5 ± 12,21	96,9 ± 11,00	87,3 ± 11,18	96,4 ± 14,73
mg%	27,7 ± 3,93	29,0 ± 3,71	28,4 ± 3,53	27,3 ± 3,96	35,4 ± 6,80*
Jajniki (n)	19	21	18	19	14
mg	91,3 ± 17,23	89,4 ± 12,30	95,0 ± 15,05	81,6 ± 12,95	88,2 ± 22,17
mg%	27,4 ± 5,14	26,9 ± 3,65	27,7 ± 3,65	25,4 ± 3,29	31,8 ± 7,96*
Śledziona (n)	19	21	18	19	14
g	0,8 ± 0,10	0,8 ± 0,13	0,7 ± 0,13	0,7 ± 0,11	0,7 ± 0,26
g%	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,02	0,3 ± 0,08
Hematokryt (n)	19	21	18	19	14
jeden	0,35 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,34 ± 0,02	0,35 ± 0,02	0,33 ± 0,02*
Hemoglobina (n)	19	19	18	18	14
mmol/l	7,70 ± 0,69	7,67 ± 0,59	7,48 ± 0,25	7,30 ± 0,25	6,85 ± 0,67*

W tabeli przedstawiono wartości średnie ± SD; n - liczba badanych zwierząt

* - istotnie różna od średniej w grupie kontrolnej ($p < 0,05$)



Ryc. 1. Przyrost masy ciała (g) w czasie ciąży samic kontrolnych i narażanych *per os* na fenitroton od 6 do 15 dnia ciąży
 Body weight gain (g) during pregnancy of female rats receiving fenitrothion *per os* on days 6–15 of gestation



Ryc. 2. Dobowe spożycie paszy (g/szczura) przez samice kontrolne i narażane *per os* na fenitrothion od 6 do 15 dnia ciąży
Daily food consumption (g/rat) by female rats receiving fenitrothion *per os* on days 6–15 of gestation

Tabela II. Wpływ fenitrotonu podawanego *per os* samicom szczura w okresie organogenezy na płodność i rozwój ich potomstwa
Effects of fenitroton given *per os* during organogenesis on pregnancy and fetal development in rats

	Kontrola 1	Fenitroton		Kontrola 2	Fenitroton
		3 mg/kg	15 mg/kg		30 mg/kg
Liczba samic inseminowanych	23	23	24	24	28
Liczba samic padłych	0	0	1	0	11
Liczba samic ciężarnych	19	21	18	19	15
Liczba żywych płodów w miocie	10,9 ± 2,83	10,1 ± 3,92	11,7 ± 2,74	10,8 ± 2,73	9,5 ± 4,09
Liczba miotów z resorpcjami	14	9	13	13	13
Liczba wczesnych resorpcji w miocie ^a	0,8 ± 0,76	0,6 ± 1,03	1,0 ± 1,14	1,0 ± 0,97	3,2 ± 3,01*
Liczba późnych resorpcji w miocie ^a	0,3 ± 0,56	0,3 ± 0,66	0,4 ± 0,78	0,3 ± 0,56	0,4 ± 0,50
Liczba śmierci przedimplantacyjnych ^a	1,7 ± 1,88	2,7 ± 2,69	1,8 ± 1,86	1,1 ± 1,87	1,1 ± 1,35
Liczba śmierci postimplantacyjnych ^a	1,1 ± 0,99	0,9 ± 1,39	1,4 ± 1,34	1,2 ± 1,18	3,6 ± 3,16*
Długość ciała płodów ^b (cm)	4,0 ± 0,14	3,9 ± 0,10	4,0 ± 0,11	4,0 ± 0,16	3,7 ± 0,24*
Masa ciała płodów ^b (g)	3,4 ± 0,25	3,4 ± 0,20	3,5 ± 0,20	3,4 ± 0,39	3,0 ± 0,43*
Masa łożysk ^b (g)	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,07	0,5 ± 0,03	0,5 ± 0,13	0,5 ± 0,08

a - średnia ± SD

b - średnia ze średnich w miotach ± SD

* - istotnie różna od wartości w grupie kontrolnej (p < 0,05)

Tabela III. Rodzaj i częstość występowania zmian patologicznych narządów wewnętrznych i tkanek miękkich oraz zaburzeń rozwojowych kośćca u płodów samic kontrolnych i narażanych *per os* na fenitroton
Effects of maternal exposure to fenitroton on gross external, soft tissue and skeletal morphology of fetal rat

	Kontrola 1	Fenitroton		Kontrola 2	Fenitroton
		3 mg/kg	15 mg/kg		30 mg/kg
Ocena narządów wewnętrznych					
Liczba ocenianych płodów (miotów)	102 (19)	106 (20)	105 (18)	99 (19)	71 (14)
Liczba płodów (miotów) z:					
- poszerzeniem przestrzeni podpajęczynówkowej	0	2 (1)	9* (8)*	0	12* (6)*
- poszerzeniem bocznych lub/i trzeciej komory mózgu	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (2)
Ocena kośćca					
Liczba ocenianych płodów (miotów):	105 (19)	105 (20)	105 (18)	106 (18)	69 (12)
Liczba płodów (miotów) z opóźnieniami kostnienia ogółem:	9 (8)	6 (6)	10 (7)	11 (7)	23* (7)
w tym:					
- mostka	7 (7)	5 (5)	6 (5)	8 (5)	18* (6)
- czaszki	2 (2)	1 (1)	5 (3)	3 (2)	7* (4)

* - istotnie różna od częstości w grupie kontrolnej ($p < 0,05$)

Plodność samic oceniana liczbą płodów w miocie nie różniła się istotnie w żadnej z grup narażanych na fenitroton w porównaniu z plodnością samic kontrolnych. Stwierdzono natomiast istotnie wyższą liczbę wczesnych resorpcji i śmierci postimplantacyjnych w miotach samic otrzymujących badaną substancję w dawce dziennej 30 mg/kg (tab. II). Poza efektem embriotoksycznym fenitroton wywierał również działanie fetotoksyczne przejawiające się obniżeniem masy i długości ciała płodów narażanych prenatalnie w dawce 30 mg/kg. Efektów takich nie obserwowano natomiast u potomstwa samic otrzymujących niższe dawki badanej substancji (tab. II).

W żadnej z ocenianych grup płodów nie stwierdzono widocznych makroskopowo zewnętrznych zmian patologicznych, ani też wad wrodzonych narządów wewnętrznych i kośćca, które mogłyby świadczyć o teratogennym działaniu badanej substancji. Stwierdzono natomiast, że wywiera ona działanie fetotoksyczne. Ocena kośćca płodów ujawniła bowiem statystycznie istotny wzrost częstości płodów z opóźnieniami kostnienia mostka i kości pokrywy czaszki natomiast ocena narządów wewnętrznych częstości płodów i miotów z poszerzeniem przestrzeni podpajęczynówkowej (tab. III). W grupie otrzymującej fenitroton efekty fetotoksyczne w postaci poszerzenia przestrzeni podpajęczynówkowej obserwowano zarówno w dawce 15 jak i 30 mg/kg podczas, gdy opóźnienie kostnienia jedynie w dawce 30 mg/kg (tab. III).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Działanie teratogenne insektycydów fosforoorganicznych było przedmiotem wielu prac dotyczących głównie zarodków kur i innych ptaków. Wyniki tych badań wykazały, że szereg insektycydów fosforoorganicznych np. dichlorfos, paration etylowy, malation, azodrin, fenitroton są teratogenne dla zarodków ptaków [13].

W większości badań toksyczności prenatalnej tych związków wykonywanych na ssakach nie wykazano działania teratogenne. Np. paration metylowy nie indukował wad wrodzonych u szczurów, powodował natomiast rozszczepy podniebienia u płodów myszy, którym w 10 dniu ciąży podawano do jamy otrzewnej pojedynczą dawkę (60 mg/kg) tego związku [18]. Chloropiryfos, insektycyd z grupy fosfotioanów, do której należy również badany fenitroton oraz wyżej wspomniany paration, podawany od 6 do 15 dnia ciąży samicom myszy *per os* w zakresie dawek 1 – 25 mg/kg/dzień⁻¹ powodował opóźnienie procesu kostnienia u ich płodów, nie wywierał jednak działania teratogenne [4]. Podobnie nie obserwowano wad wrodzonych u potomstwa myszy lub szczurów narażanych na dichlorfos podawany *per os* w okresie organogenezy [1, 17] lub w diecie przez dwa lata [20].

W dostępnym piśmiennictwie są informacje na temat biologicznego działania fenitrotonu. W niepublikowanych raportach cytowanych w Environmental Health Criteria Nr 133 [7] przytaczane są wyniki badań tego związku. Wskazują one na brak działania embriotoksycznego lub teratogenne u myszy i szczurów, które otrzymywały fenitroton w okresie organogenezy *per os* w szerokim zakresie dawek. Jedynie u królików otrzymujących 30 mg/kg fenitrotonu od 7 do 19 dnia ciąży stwierdzono mniejszą niż w kontroli liczbę implantacji, nie obserwowano natomiast wad wrodzonych u ich potomstwa. Z badań *Lehotzky'ego* i wsp. [10] wynika natomiast, że fenitroton w następstwie narażenia prenatalnego zaburza funkcjonowanie ośrodkowego układu ner-

wowego szczurów przejawiające się upośledzeniem zachowania w testach behawioralnych.

Wyniki badań przeprowadzonych w ramach prezentowanej pracy wskazują, że fenitroton podawany *per os* samicom szczura w okresie organogenezy wywiera szkodliwy wpływ zarówno na organizm narażanych samic jak również na ich potomstwo. Toksyczny wpływ tej substancji dla matek przejawiał się niewielkim (około 9%) w stosunku do kontroli, obniżeniem względnej masy wątroby samic otrzymujących dawkę dzienną fenitrotonu 15 mg/kg. Skutki działania toksycznego nasilały się wraz ze wzrostem dawek. U samic, którym przez okres 10 dni (od 6 do 15 dnia ciąży) podawano 30 mg/kg/dzień⁻¹ fenitrotonu obserwowano istotnie mniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży, mniejsze stężenie hemoglobiny, niższą wartość hematokrytu, niższą bezwzględną masę wątroby i nerek oraz wyższą względną masę nadnerczy i jajników. Fenitroton w dawce 45 mg/kg/dzień⁻¹ powodował znaczną, sięgającą 90%, śmiertelność zwierząt w tej grupie.

Szkodliwy wpływ fenitrotonu na rozwijające się zarodki i płody przejawiał się jego działaniem embriotoksycznym i fetotoksycznym. Wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej zarodków oraz działanie fetotoksyczne obserwowano w grupie zwierząt narażanych na ten związek w dawce 30 mg/kg. U płodów samic z tej grupy poza opóźnieniem rozwoju fizycznego (istotnie mniejsza masa i długość ciała płodów) stwierdzono zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (poszerzeniem przestrzeni podpajęczynówkowej) oraz opóźnienie procesu kostnienia mostka i kości czaszki.

Prenatalne narażenie na niższą dawkę tej substancji (15 mg/kg) wywierało jedynie efekt fetotoksyczny w postaci poszerzenia przestrzeni podpajęczynówkowej, nie stwierdzono natomiast wyższej niż w kontroli śmiertelności zarodków i/lub płodów.

Najniższa z zastosowanych dawek fenitrotonu 3 mg/kg podawana w okresie organogenezy okazała się być nietoksyczna dla matek i dla ich potomstwa.

Podobnie jak w innych omówionych wyżej pracach również w naszym badaniu nie wykazano działania teratogenego fenitrotonu, natomiast działanie embriotoksyczne ujawniono w relatywnie wysokiej, toksycznej dla samic ciężarnych dawce 30 mg/kg.

Stwierdzono w prezentowanej pracy wzrost częstości płodów z poszerzeniem przestrzeni podpajęczynówkowej koreluje z wynikami badań *Lehotzky'ego* i wsp. [10], którzy stwierdzili zaburzenia czynnościowe u szczurów narażanych prenatalnie na ten związek i jest pośrednim dowodem na to, że łożysko szczura nie stanowi dostatecznej bariery chroniącej płody przed szkodliwym wpływem fenitrotonu.

W oparciu o wyniki badań tej pracy należy przyjąć, że najwyższa dawka fenitrotonu NOEL (no-observed-effect level), po podaniu której nie obserwowano istotnych skutków szkodliwego działania tego związku u płodów wynosi 3 mg/kg (0,3% DL₅₀), a najniższa dawka, po podaniu której stwierdzono szkodliwy wpływ na organizm płodów LOEL (lowest-observed-effect level) wynosi 15 mg/kg (1,7% DL₅₀).

WNIOSKI

1. Fenitroton podawany samicom szczura od 6 do 15 dnia ciąży *per os* w dawce dziennej 15 i 30 mg/kg/dzień⁻¹ wywiera działanie toksyczne na organizm narażanych zwierząt.

2. Fenitrothion w dawce 30 mg/kg wywiera działanie embriotoksyczne, natomiast działanie fetotoksyczne już w dawce 15 mg/kg.

3. Fenitrothion podawany *per os* samicom szczura w okresie organogenezy w dawkach 3, 15 i 30 mg/kg nie wywiera działania teratogennego.

B. Berlińska, K. Sitarek

DISTURBANCES OF PRENATAL DEVELOPMENT OF RATS EXPOSED TO FENITROTHION

Summary

Female rats were given fenitrothion by gavage every other day from days 6–15 of gestation at daily doses 3, 15, 30, 45 mg/kg (0,3%, 1,7%, 3,4%, 5,2% LD₅₀).

Assessment of general toxicity of pregnant dams (death rate, body weight gain, food and water consumption, relative and absolute organs weight, hematocrit and hemoglobin level), embriotoxicity, fetotoxicity and teratogenicity of fenitrothion was performed.

Death rate in female rats exposed at doses 45 mg/kg and 30 mg/kg was 88% and 39% respectively. The toxic activity of fenitrothion at dose 30 mg/kg was reflected in significant decreased body weight gain, food consumption, also hemoglobin and hematocrit values and decreased of absolute weight of liver and kidneys, increased relative weight of adrenal and ovaries. The toxic activity at dose 15 mg/kg/day was reflected in significant decreased of relative weight of liver.

At the dose 30 mg/kg of fenitrothion exhibited embriotoxic effect producing significant increase in the frequency of early resorption per litter and postimplantation losses. Fetotoxic effect manifested by increased of frequency fetuses and litters with enlarged cerebral ventricles was observed at doses 15 mg/kg and 30 mg/kg. Furthermore, at dose 30 mg/kg fenitrothion produced delayed ossification of sternum and cranium, and decrease fetal body weight and length. Fenitrothion at doses 3–30 mg/kg did not induced teratogenic effects.

The NOAEL for developmental toxicity was 3 mg/kg/day (0,3 LD₅₀) and the LOAEL 15 mg/kg/day (1,7 LD₅₀).

PIŚMIENNICTWO

1. *Baksi S.*: Effect of dichlorvos on embryonal and fetal development in thyroparathyroidectomized, thyroxine-treated and euthyroid rats, *Toxicol. Lett.* 1978, 2, 213. – 2. *Cholewa L.*: Zagadnienie informacji toksykologicznej w zatruciach pestycydami. Stud. Mat. Monogr. IMP, Łódź, 1980, 1, 71. – 3. *Chruścielska K.*: Toksyczność pre- i postnatalna enolofosforanów o działaniu insektobójczym z uwzględnieniem zaburzeń funkcjonalnych ośrodkowego układu nerwowego u szczurów. Prace Naukowe Instytutu Przemysłu Organicznego. Wydanie Specjalne, 1992, 2. – 4. *Deacon M., Murray J., Pilny M., Rao K., Dittenber D., Hanley T., John J.*: Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered chlorpyrifos in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980, 54, 31. – 5. *Desi I.*: Neurotoxicological investigation of pesticides in animal experiments. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1983, 5, 503. – 6. *Dyban A.P., Baranow V.S., Akimov J.N.*: Osnovnye metodiceskie podchody k testirovaniju teratogennoj aktivnosti chemiceskich vescestv. *Arch. Anat.* 1970, 10, 89. – 7. Environmental Health Criteria 133, Fenitrothion; World Health Organization, Geneva, 1992. – 8. Kryteria Zdrowotne Środowiska. Insektycydy fosforoorganiczne. A. Wprowadzenie ogólne. PZWL, Warszawa, 1991. – 9. *Kurtz P.J., Weeks M.H.*: Effects of single and repeated exposures to ABATE on rats behavior and cholinesterase activity. *Toxicology*, 1979, 13, 35. – 10. *Lehotzky K., Szeberenyi M.J., Kiss A.*: Behavioral consequences of prenatal exposure to the organophosphate insecticide sumithion. *Neurotoxicol. Teratol.* 1989, 11, 321.

11. *Lorke D.*: Evaluation of skeleton. W: *Methods in prenatal toxicology*. *Neuberg D., Merker H.J., Kwasigroch T.E.* (eds) Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1977, 145. – 12. *Metcalf D.R., Holmes J.H.*: Toxicology and physiology. EEG, psychological and neurological alterations in humans with organophosphorus exposure. *Ann. NY Acad. Sci.* 1969, 160, 357. – 13. *Moutschen J., Moutschen-Dahmen M., Degraeve N.*: Mutagenicity, carcinogenicity, and teratogenicity of insecticides. W: *Mutagenicity, Carcinogenicity and Teratogenicity of Industrial Pollutants*. Ed. *Kirch-Volders M.* 1984, Plenum Press, New York. – 14. Ostre zatrucia pestycydami. Wybrane zagadnienia toksykologii klinicznej. *Stud. Mat. Monogr. IMP Łódź*, 1980, 1. – 15. *Rudak-Zakrzewska A.*: Zatrucia pestycydami fosforoorganicznymi – mechanizm działania, objawy kliniczne i leczenie. *Wiad. Lek.* 1980, 33, 1, 15. – 16. *Sakamoto T., Sawada Y., Nishide K., Sadamitsu D., Yoshioka T., Sugimoto T., Nishii S., Kishii H.*: Delayed neurotoxicity produced by an organophosphorus compound (Sumithion). *Arch. Toxicol.* 1984, 56, 136. – 17. *Schwetz B., Ioset H., Leong B., Staples R.*: Teratogenic potential of dichlorvos given by inhalation and gavage to mice and rabbits. *Teratology.*, 1979, 20, 383. – 18. *Tanimura T., Katsuya T., Nishimura H.*: Embryotoxicity of acute exposure to methyl parathion in rats and mice. *Arch. Environ. Health.* 1967, 15, 609. – 19. *Wilson J.G.*: Embryological consideration in teratology W: *Teratology. Principles and techniques*. *Wilson J.G., Warkany J.* (eds.) Univ. Chicago Press, Chicago, 1965, 251. – 20. *Witherup S., Jolley W., Stemmer R., Pfizter E.*: Chronic toxicity studies with 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate (DDVP) in dogs and rats including observations on rat reproduction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971, 19, 377.
21. *Zar J.H.*: Biostatistical analysis. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, New York, 1974.

Otrzymano: 1997.04.02