

Arh. hig. rada, 29 (1978) 251.

AKUTNA TOKSIČNOST KARBARILA I PROPOKSURA
U MIŠEVA PRETHODNO TRETIRANIH
FENOBARBITONOM I SKF 525-A

N. NEŠKOVIĆ, M. TERZIĆ i S. VITOROVIĆ

*Zavod za pesticide INEP, Zemun, Institut za farmakologiju i toksikologiju
Medicinskog fakulteta, Beograd i Katedra za pesticide Poljoprivrednog fakul-
teta, Zemun*

(Primitljeno 9. I 1978)

U radu je ispitivana akutna toksičnost insekticida karbarila i propoksura u miševa oba pola pri intraperitonealnom i supkutanoj unošenju. Istovremeno praćen je uticaj fenobarbitona i SKF 525-A na akutnu intraperitonealnu toksičnost ovih insekticida.

Fenobarbiton (60 mg/kg) je primjenjivan intraperitonealno na 24 časa pre karbarila i propoksura, a SKF 525-A (50 mg/kg), takođe intraperitonealno, na jedan sat pre primene karbarila i propoksura.

Rezultati su pokazali da su i karbaril i propoksura toksičniji pri intraperitonealnoj nego pri supkutanoj primeni, kao i da su znatno toksičniji za mužjake nego za ženke. Isto tako, pokazalo se da fenobarbiton primenjen na 24 časa pre karbarila i propoksura smanjuje akutnu intraperitonealnu toksičnost oba ispitivana jedinjenja. Nasuprot fenobarbitonu, SKF 525-A primenjen na jedan sat pre karbarila i propoksura povećava njihovu akutnu intraperitonealnu toksičnost.

Karbaril i propoksura su supstancije koje se veoma široko primenjuju za suzbijanje štetnih insekata u poljoprivredi i komunalnoj higijeni. Međutim, ova jedinjenja pored toga što su toksična za veliki broj štetnih insekata, mogu biti toksična i za druge, korisne organizme pa i za čoveka. Njihova akutna toksičnost je različita za različite vrste, a varira zavisno i od načina unošenja (1, 2, 3). U odnosu na pojedine vrste živih bića akutna toksičnost ovih jedinjenja može se razlikovati i 4—5, pa i više puta (2). Ove razlike u akutnoj toksičnosti za pojedine vrste, pa čak i za različite polove u okviru iste vrste, najvjerovatnije su posledica razlika u aktivnosti sistema za detoksikaciju. Zapaženo je, takođe, da

na toksičnost ovih pesticida mogu uticati i druge supstancije, bilo da je povećavaju, ili pak smanjuju (4). To su, uglavnom, supstancije koje svoje delovanje ispoljavaju na aktivnost mikrozomskih enzima čija je uloga u procesima transformacije pesticida u organizmu veoma važna.

Imajući u vidu značaj transformacije pesticida u organizmu na ispoljavanje toksičnih efekata, a u vezi sa tim i na mogućnosti pojave raznih negativnih posledica, u našem radu je praćen uticaj fenobarbitona i SKF 525-A, aktivatora i inhibitora mikrozomskih enzima na akutnu intraperitonealnu toksičnost insekticida karbarila i propoksura u miševa.

MATERIJAL I METODE RADA

U eksperimentima su korišćeni albino miševi oba pola, težine 20—23 g.

Korišćene su sledeće supstancije: *Karbaril* — (1-naftil N-metil-karbamat), analitički standard čistoće 99,9%, proizvod firme »Union Carbide Co.«; *Propoksur* — (2-izopropoksifenil N-metilkarbamat), analitički standard čistoće 99,2%, proizvod firme »Bayer AG«; *Fenobarbiton* — natrijumova so, čistoće 98%, proizvod firme »BDH Chem. Ltd«, i *SKF 525-A* (beta-dietilaminoetil difenilpropilacetat hidrohlorid), proizvod firme »Smith, Kline & French Co.«.

Osnovni rastvori karbarila i propoksura su napravljeni u dimetilsulfoksidu (DMSO), a razblaženja su pravljena propilen glikolom. Jedinjenja su primenjivana intraperitonealno (i.p.) i supkutano (s.c.) u dozi od 0,01 ml/g telesne težine miša.

U eksperimentima praćenja uticaja fenobarbitona i SKF 525-A na akutnu toksičnost karbarila i propoksura životinje su prethodno dobile fenobarbiton (60 mg/kg), 24 časa pre primene karbarila i propoksura, odnosno SKF 525-A (50 mg/kg) na jedan sat pre primene karbarila i propoksura. I fenobarbiton i SKF 525-A su rastvarani u destilovanoj vodi, a primenjivani su i.p. u zapremini od 0,01 ml/g telesne težine miša. Po isteku ovog vremena životinje su tretirane karbarilom, odnosno propoksurom.

LD₅₀ vrednosti su određivane grafički po metodi *Litchfielda* i *Wilcoxon* (5), a statistička značajnost razlike između dve srednje vrednosti određivana je primenom Studentovog t-testa.

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati ispitivanja akutne toksičnosti karbarila i propoksura u miševa pri različitim putevima unošenja prikazani su u tablici 1.

Kao što se vidi karbaril je u mužjaka 4,5 a u ženki 3,8 puta toksičniji pri intraperitonealnoj nego pri supkutanoj primeni. Osim toga, karbaril je toksičniji za mužjake nego za ženke, i to, kako posle i.p. (oko 1,5 puta), tako i posle s.c. primene (približno 1,2 puta).

Tablica 1

Akutna toksičnost karbarila i propoksura u miševa posle intraperitonealne (i.p.) i supkutane (s.c.) primene

Supstancija	Pol	LD ₅₀ (mg/kg) ¹	
		i.p.	s.c.
Karbaril	M	190,0 (162,5—222,3) ²	860,0 (682,5—1083,6)
	Ž	275,0 (192,3—393,2)	1040,0 (920,6—1210,4)
Propoksura	M	69,5 (59,4—81,3)	81,0 (60,0—109,3)
	Ž	76,0 (62,3—92,7)	106,0 (82,8—135,7)

¹ LD₅₀ vrednosti su određene na 160 do 200 životinja u 4 do 5 eksperimentalnih grupa.

² Brojevi u zagradama predstavljaju 95% interval poverenja.

Tablica 2

Uticaj fenobarbitona na akutnu toksičnost (i.p.) karbarila i propoksura u miševa

Supstancija	Pol	LD ₅₀ (mg/kg)		P
		Kontrola	+ Fenobarbiton ¹	
Karbaril	M	190,0 (162,5—222,3) ²	220,0 (151,7—319,0)	<0,05
	Ž	275,0 (192,3—393,0)	335,0 (274,5—408,7)	<0,01
Propoksura	M	69,5 (59,4—81,3)	195,0 (158,5—239,8)	<0,01
	Ž	76,0 (62,3—92,7)	179,0 (140,9—227,3)	<0,01

¹ Fenobarbiton (60 mg/kg) je primenjen intraperitonealno 24 časa pre primene karbarila, odnosno propoksura.

² Brojevi u zagradama predstavljaju 95% interval poverenja.

Kada je u pitanju propoksura, konstatovano je da je on u mužjaka za oko 16, a u ženki za oko 39 procenata toksičniji pri i.p. nego pri s.c. primeni. Istovremeno je toksičniji i pri i.p. i pri s.c. primeni (za oko 9, odnosno 30%) za mužjake nego za ženke.

Rezultati i drugih autora su pokazali da toksičnost ovih jedinjenja varira u zavisnosti od načina unošenja, vrste i pola eksperimentalnih

životinja (1, 3, 6). Najverovatnije je da ispoljavanje toksičnog delovanja ovih jedinjenja u velikom stepenu zavisi od brzine njihovog prodiranja kroz određene barijere i dospevanja na mesto delovanja. Isto tako, izvesno je da u tome veoma značajnu ulogu ima i sistem za detoksikaciju koji se razlikuje u različitim vrsta, a veoma često i u različitim polova u okviru jedne iste vrste.

Uticao fenobarbitona na akutnu toksičnost karbarila i propoksura prikazan je u tablici 2. Kao što se vidi fenobarbiton primenjen u dozi od 60 mg/kg, 24 časa pre primene karbarila, odnosno propoksura smanjuje akutnu intraperitonealnu toksičnost oba jedinjenja.

LD₅₀ karbarila u mužjaka prethodno tretiranih fenobarbitonom veća je za blizu 16 procenata od LD₅₀ vrednosti u kontrolnih životinja. U ženki ta razlika je veća i iznosi oko 22 procenta. Dobijene razlike su statistički značajne za P<0,05, odnosno P<0,01.

Prethodnom primenom fenobarbitona smanjena je i akutna i.p. toksičnost propoksura, i to tako što je LD₅₀ povećana blizu 3 puta u mužjaka, a u ženki više od 2 puta. Razlike su statistički značajne (P<0,01) u odnosu na vrednosti dobijene u kontrolnih životinja.

Tablica 3

Uticao SKF 525-A na akutnu toksičnost (i.p.) karbarila i propoksura u miševa

Supstancija	Pol	LD ₅₀ (mg/kg)		P
		Kontrola	+ SKF 525-A ¹	
Karbaril	M	190,0 (162,5—222,3) ²	112,0 (77,2—162,4)	<0,01
	Ž	275,0 (192,3—393,0)	134,0 (102,3—175,5)	<0,01
Propoksura	M	69,5 (59,4—81,3)	32,5 (20,9—50,4)	<0,01
	Ž	76,0 (62,3—92,7)	53,0 (38,4—73,1)	<0,01

¹ SKF 525-A (50 mg/kg) je primenjen intraperitonealno jedan čas pre primene karbarila, odnosno propoksura.

² Brojevi u zagradama predstavljaju 95% interval poverenja.

Rezultati prikazani u tablici 3. pokazuju da SKF 525-A primenjen intraperitonealno na jedan sat pre primene karbarila, odnosno propoksura povećava njihovu akutnu toksičnost, i to kako u mužjaka tako i u ženki. LD₅₀ vrednosti karbarila u miševa prethodno tretiranih sa SKF 525-A niže su, u mužjaka za oko 40 procenata, a u ženki za približno 50 procenata od vrednosti dobijenih u kontrolnih životinja. Dobijene razlike su statistički značajne (P<0,01).

Prethodnom primenom SKF 525-A menja se i akutna i.p. toksičnost propoksura. Dobijene vrednosti u ženki su za 30 procenata niže, a u mužjaka više od dva puta niže nego u kontrola. U oba slučaja razlika je statistički značajna ($P < 0,01$). Uticaj ovih i drugih, njima sličnih, supstancija na akutnu toksičnost pojedinih pesticida izučavali su i drugi autori (4, 7, 8). Rezultati njihovih istraživanja su pokazali da ove supstancije, u manjem ili većem stepenu, izazivaju promene akutne toksičnosti karbamatnih, a i nekih drugih insekticida.

Ovakvo delovanje fenobarbitona i SKF 525-A na akutnu toksičnost karbarila i propoksura najverovatnije je posledica njihovog delovanja na aktivnost i koncentraciju mikrozojskih enzima jetre čija je uloga u procesima detoksikacije pesticida i uopšte stranih materija u organizmu veoma značajna.

ZAKLJUČCI

Akutna toksičnost karbarila je znatno veća pri i.p. nego pri s.c. primeni i to u mužjaka 4,5 a u ženki 3,8 puta. Isto tako, ovo jedinjenje je toksičnije za mužjake nego za ženke, i to kako pri i.p. tako i pri s.c. primeni (oko 1,5, odnosno približno 1,2 puta).

Propoksura je, takođe, toksičniji pri i.p. nego pri s.c. primeni i to u mužjaka za oko 16, a u ženki za oko 39 procenata. I pri i.p. i pri s.c. primeni propoksura je toksičniji za mužjake nego za ženke (oko 9, odnosno 30 procenata).

Fenobarbiton (60 mg/kg) primenjen na 24 časa pre karbarila, odnosno propoksura smanjuje akutnu i.p. toksičnost oba jedinjenja. LD_{50} karbarila u mužjaka prethodno tretiranih fenobarbitonom povećava se za blizu 16, a u ženki za oko 22 procenata. Slično je i sa propoksurom, LD_{50} u mužjaka veća je blizu 3, a u ženki više od 2 puta.

SKF 525-A (50 mg/kg), za razliku od fenobarbitona, povećava akutnu i.p. toksičnost i karbarila i propoksura, i to kako u mužjaka tako i u ženki. LD_{50} karbarila u miševa prethodno tretiranih sa SKF 525-A niže su za oko 40 procenata u mužjaka, odnosno približno 50 procenata u ženki. Što se tiče propoksura, LD_{50} vrednosti su niže za 30 procenata u ženki i više od dva puta u mužjaka prethodno tretiranih sa SKF 525-A.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se Zori Rađanović-Žagar, tehničkom saradniku u Zavodu za pesticide INEP na pomoći u izradi ovog rada.

LITERATURA

1. *Gaines, T. B.*: Toxicol. Appl. Pharmacol., 14 (1969) 515.
2. *Rivière, J. L.*: Ann. Zool. Écol. Anim., 2 (1970) 479.
3. *Vandekar, M., Pleština, R., Wilhelm Katja*: Bull. Wld. Hlth. Org., 44 (1971) 241.

4. Meksongsee, B., Yang, R. S., Guthrie, F. E.: *J. Econ. Entomol.*, 60 (1967) 1469.
5. Litchfield, J. T., Wilcoxon F.: *J. Pharmacol.*, 96 (1949) 99.
6. Black, A. L., Yu-Chang Chin, Fahmy, M. A. H., Fukuto T. R.: *J. Agr. Food Chem.*, 21 (1973) 747.
7. Metcalf, R. L., Fukuto, T. R., Wilkinson, C., Fahmy, M. H., El-Áziz, S. Abd., Metcalf, E. R.: *J. Agr. Food Chem.*, 14 (1966) 555.
8. Diaz Gomez, M. J., Castro J. A.: *Biochem. Pharmacol.*, 20 (1971) 929.

Summary

ACUTE TOXICITY OF CARBARYL AND PROPOXUR IN MICE PREVIOUSLY TREATED WITH PHENOBARBITON AND SKF 525-A

Acute toxicity of the insecticides carbaryl and propoxur was examined in mice of both sexes by intraperitoneal and subcutaneous administration. The effect of phenobarbiton and SKF 525-A on intraperitoneal toxicity of these insecticides was also studied.

Phenobarbiton (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$) was administered intraperitoneally 24 hours before carbaryl or propoxur, and SKF 525-A (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) was also given intraperitoneally one hour before carbaryl or propoxur.

The results showed a higher toxicity of carbaryl and propoxur after intraperitoneal than after subcutaneous administration, as well as a considerably higher toxicity in male than in female mice. It was also established that phenobarbiton administered 24 hours before carbaryl and propoxur decreases the acute intraperitoneal toxicity of both examined compounds, while SKF 525-A given one hour before carbaryl and propoxur increases their acute intraperitoneal toxicity.

*INEP Department of Pesticides, Zemun,
Institute of Pharmacology and Toxicology,
Medical Faculty, Beograd
and Department of Pesticides,
Faculty of Agriculture, Zemun*

*Received for publication
January 9, 1978*