

Stefan Kossmann¹
Jerzy Tustanowski²
Bożena Kołodziej²

DYSFUNKCJA NEREK U PRACOWNIKÓW ZAKŁADU CHEMICZNEGO PRODUKUJĄCYCH PYLISTE ŚRODKI OCHRONY ROŚLIN

RENAL DYSFUNCTION IN CHEMICAL PLANT WORKERS PRODUCING DUST PESTICIDES

¹ Z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Z. Kalina

² Z Katedry i Zakładu Mikrobiologii

Kurator: prof. dr hab. med. D. Rogala-Zawada

Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

STRESZCZENIE Do oceny funkcji nerek u pracowników oddziału produkcji pylistych środków ochrony roślin – 24 mężczyzn w wieku od 29 do 54 lat, zatrudnionych bezpośrednio w produkcji, i 22 kobiet w wieku od 31 do 52 lat, wykonujących prace pomocnicze w styczności z zamkniętymi opakowaniami – oznaczono stężenie kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy oraz stężenie białek, albumin i α_1 -mikroglobuliny i aktywność fosfatazy zasadowej (AP) oraz N-acetylo- β -glukozaminidazy (NAG) w moczu. Średnie stężenie pyłu zawierającego wolną krzemionkę wynosiło w powietrzu poszczególnych stanowisk pracy od 0,42 do 16,66 mg/m³. Substancjami czynnymi, których zawartość w preparacie wynosiła od 10–75%, były pochodne triazyny, dwutiokarbaminiany, karbendazym i metylotiofanat, kaptan, pochodne fenylmocznika, tlenochlorek miedzi, a sporadycznie także karbaminiany, dodyna, 2,4-D.

W porównaniu z wynikami w grupach kontrolnych 31 mężczyzn i 22 kobiet, nienarażonych zawodowo na szkodliwość chemiczną, stwierdzono u mężczyzn znacznie wyższe stężenie kreatyniny w surowicy (u żadnego z badanych poziom kreatyniny nie przekraczał górnej granicy normy), wyższe stężenie białek, albumin i α_1 -mikroglobuliny oraz wyższą aktywność AP i NAG w moczu; u kobiet jedynie aktywność obu enzymów w moczu była znacznie podwyższona.

Wyniki badań przemawiają za dyskretnym subklinicznym uszkodzeniem nerek. Med. Pr. 2001; 52; 4; 253–256

SŁOWA KLUCZOWE: pestycydy, pył zawierający krzemionkę, nerki, białkomocz, enzymy w moczu

ABSTRACT The study covered workers of a chemical plant producing dust pesticides. A study group included 24 men, aged 29–54 years, employed directly in the production, and 22 women, aged 31–52 years, performing auxiliary jobs and handling only closed packages. In order to assess the renal function in the workers, the concentrations of serum creatinine and uric acid, protein, albumin and α_1 -microglobulin, as well as the activity of alkaline phosphatase (AP) and N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) in urine were determined. The average air dust concentration at the workplaces was 0.42–16.66 mg/m³. The active substances with concentrations ranging from 10 to 75% in the final product were as follows: triazines, dithiocarbamates, carbendazim and thiophanate-methyl, captan, phenylureas, cupric oxychloride and occasionally also carbamates, dodine and 2,4-D.

As compared to the results in the control groups of 31 healthy men and 22 women, free from occupational exposure to chemical noxas, a significantly higher serum creatinine concentration (in none of the subjects creatinine concentration exceeded the upper normal limit) and higher urinary protein, albumin and α_1 -microglobulin concentrations, and higher enzyme activity were found in men, while in women only urine enzyme activity was significantly increased.

The results speak in support of a discreet subclinical kidney impairment. Med Pr 2001; 52; 4; 253–256

KEY WORDS: pesticides, silica containing dust, kidneys, proteinuria, urinary enzymes

Większość pestycydów lub ich metabolitów wydalana jest przez nerki (1), a ich oznaczenie w moczu znalazło praktyczne zastosowanie w ocenie ekspozycji na te związki (2). Można oczekiwać, że związki te uszkadzają nerki. Doświadczenia na zwierzętach potwierdzają takie uszkodzenie (3–9), podczas gdy badania pracowników aplikujących pestycydy nie są jednoznaczne (10,11,12) i nie pozwalają na jednoznaczne określenie nefrotoksyczności chemicznych środków ochrony roślin. W przeciwieństwie do rolników sezonowo stosujących pestycydy, pracownicy zakładów chemicznych produkujących pestycydy są ekspozowani na te związki w sposób ciągły. Poprzednie badania wykazały dyskretny objawy dysfunkcji nerek u pracowników produkujących pestycydy fosforoorganiczne (13), polichlorowe (14), a także pracowników brigad remontowych (15). Celem kolejnego doniesienia jest ocena funkcji nerek u pracowników narażonych łącznie na wybrane pestycydy.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto załogę oddziału produkcji pylistych środków ochrony roślin (herbicydów, fungicydów i zapraw nasien-

nych) zakładu chemicznego; 24 mężczyzn w wieku od 29 do 54 lat i stażu pracy od 5 do 32 lat, zatrudnionych bezpośrednio w produkcji, oraz 22 kobiety w wieku od 31 do 52 lat i stażu pracy od 5 do 30 lat, wykonujące prace pomocnicze w styczności z zamkniętymi opakowaniami. Substancjami czynnymi produkowanych preparatów były pochodne triazyny, dwutiokarbaminiany, karbendazym i metylotiofanat, który w organizmie ulega transformacji do karbendazymu (1), kaptan, pochodne fenylmocznika, tlenochlorek miedzi, karbaminiany, dodyna, 2,4-D, a nośnikami krzemionka, ziemia okrzemkowa, kaolin, kreda i talk. Produkcja polegała na mieleniu oraz mieszaniu związków biologicznie czynnych z nośnikiem oraz związkami powierzchniowo czynnymi, homogenizacji mieszaniny oraz konfekcjonowaniu gotowego wyrobu. Wykluczono z badań chorych na cukrzycę, nadciśnienie i choroby nerek. Grupę kontrolną stanowili zdrowi mieszkańcy regionu, nienarażeni zawodowo na szkodliwość chemiczną – 31 mężczyzn w wieku od 21 do 54 lat i 22 kobiety w wieku od 25 do 55 lat.

U wszystkich badanych oznaczono w surowicy stężenie kreatyniny reakcją Jaffego oraz kwasu moczowego metodą

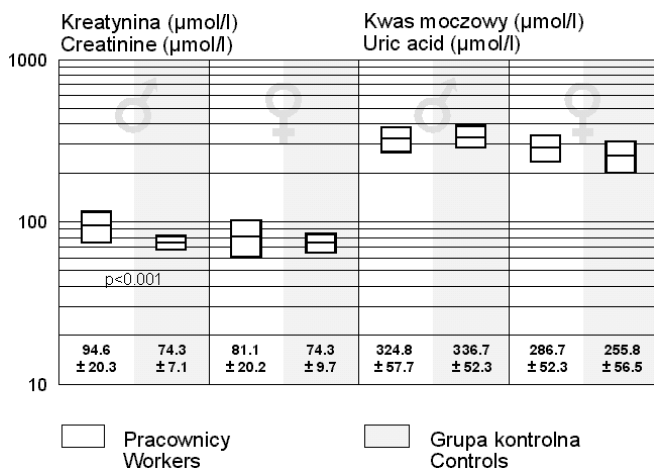
hydroksylaminową w autoanalyzerze Technicon SMA 12/60 (16) oraz wykonano rutynowe badanie moczu.

W moczu oddanym około godziny 8 rano oznaczono stężenie białek metodą kolorymetryczną Yatzidesa (17) oraz albumin i α_1 -mikroglobulin metodą nefelometryczną, wykorzystując nefelometr Behring 100 i zestawy odczynników tej samej firmy. Następnie mocz dializowano przez godzinę wobec wody bieżącej i oznaczono aktywność fosfatazy zasadowej (AP) metodą kolorymetryczną z p-nitrofenylofosforanem dwusodowym jako substratem (18) oraz N-acetylo- β -glukozaminidazy (NAG) metodą Lewitzkiego i wsp. (19). Stężenia białek oraz aktywność enzymów przeliczono na 1 g kreatyniny w moczu, oznaczanej przed dializą metodą Rehberga-Folina (20). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej testem t Studenta lub testem C Cochra i Coxa (21).

WYNIKI

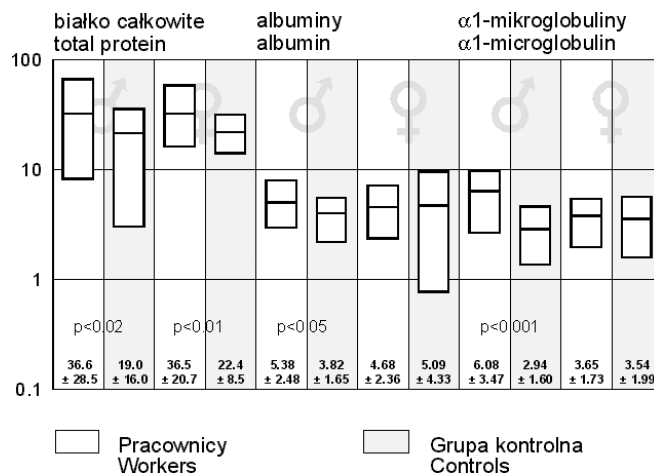
Stężenie płynu całkowitego w powietrzu stanowisk pracy wynosiło od 0,42 do 16,66 mg/m³, pyłu respirabilnego od 0,12 do 3,09 mg/m³, zawartość SiO₂ wahała się od 1 do 40%. Zawartość substancji aktywnych w preparatach wynosiła dla triazyn 40–50%, dwutiokarbaminianów 37–75%, karbendazymu 45%, metylotiofanatu 75%, kaptanu 50%, pochodnych fenylomocznika 50–75%, miedzianu 10–50%. Ekspozycja pracowników na karbaminiany, dodynę i 2,4-D była w ciągu roku sporadyczna. Stężenie dwutiokarbaminianów (tiuram) w powietrzu stanowisk pracy wynosiło od 0,054 do 0,447 mg/m³ a miedzi 0,02 mg/m³. Czas zmiany roboczej wynosił 6 godzin.

Stężenie kreatyniny w surowicy krwi mężczyzn było istotnie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej, aczkolwiek u żadnego z badanych nie przekraczało górnej granicy normy; u kobiet stężenie to nie różniło się istotnie od grupy kontrolnej (ryc. 1). Nie było istotnych zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Nie stwierdzono patologicznego



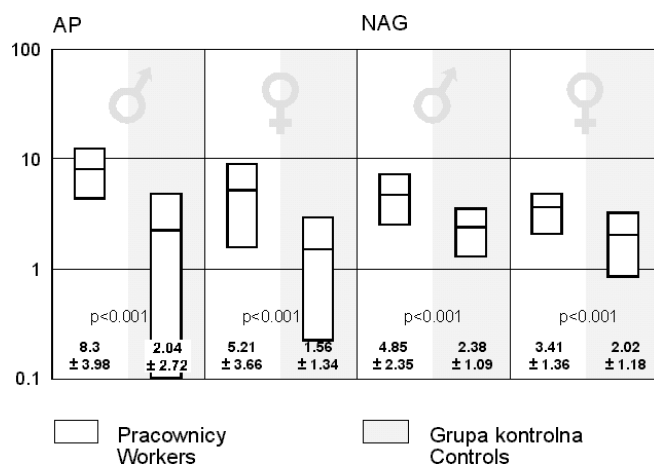
Ryc. 1. Stężenie kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Fig. 1. Concentrations of serum creatinine and uric acid.



Ryc. 2. Stężenie białek w moczu (mg/g kreatyniny).

Fig. 2. Urinary protein concentration (mg/g creatinine).



Ryc. 3. Aktywność enzymów w moczu (j.m./g kreatyniny) AP - fosfataza alkaliczna, NAG - N-acetylo- β -glukozaminidaza.

Fig. 3. Urinary enzyme activity (I.U./g creatinine), AP - alkaline phosphatase, NAG - N-acetyl- β -glucosaminidase.

osadu moczu u żadnego z badanych. Stężenie białek w moczu było w obu badanych grupach wyższe w stosunku do grup kontrolnych, u mężczyzn także stężenie albumin i α_1 -mikroglobulin było wyższe (ryc. 2) jednak i tutaj żaden z wyników oznaczeń nie przekraczał górnej granicy normy (22).

Aktywność obu oznaczanych w moczu enzymów była w obu grupach pracowników istotnie wyższa niż w grupach kontrolnych (ryc. 3), u 10 pracowników i u 4 pracownicy aktywność AP przekraczała 8 j.m./g kreatyniny, aktywność NAG przekraczała 5 j.m./g kreatyniny u 8 pracowników i 3 pracownicy.

OMÓWIENIE

Prawidłowe stężenia kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi przemawiają za nieupośledzoną funkcją nerek, chociaż nieco wyższe w stosunku do grupy kontrolnej stężenie kreatyniny w grupie mężczyzn zatrudnionych bezpośred-

nio w produkcji może przemawiać za dyskretną dysfunkcją kłębków nerkowych.

Istotne znaczenie w ocenie nefrotoksyczności przypisuje się oznaczeniom biomarkerów w moczu; różne ich konstelacje pozwalają na lokalizację uszkodzenia w obrębie nefronu (23). Wyższe wydalanie albumin z moczem przemawia za zwiększoną przepuszczalnością kłębków nerkowych (24), podczas gdy zwiększone wydalanie α_1 -mikroglobulin świadczy o dysfunkcji kanalików (24,25).

Uznaną rolę w toksykologii nerek odgrywają oznaczenia aktywności enzymów w moczu. Do najczęściej oznaczanych enzymów należy lizosomalna NAG (26) oraz zawarta w rąbku szczoteczkowym AP (27). U chorych na kłębkowe zapalenie nerek we wczesnych okresach choroby podwyższona aktywność NAG w moczu dobrze korelowała z wydalaniem α_1 -mikroglobulin (28). Poprzednio prowadzone badania wykazały wyższą aktywność AP w moczu pracowników zatrudnionych przy produkcji pestycydów fosforoorganicznych (13). W obecnym badaniu wzrost aktywności obu enzymów przemawia za lokalizacją zmian w obrębie kanalików nerkowych.

W grupie pracownic, mniej ekspozowanych na szkodliwość chemiczną niż grupa pracowników zatrudnionych bezpośrednio w produkcji, zmiany były mniejsze.

Pracownicy ekspozowani byli naprzemiennie na wiele grup pestycydów, które w doświadczalnym zatruciu wykazywały działanie nefrotoksyczne. Takie działanie wywierały triazyny (3), dwutiokarbaminiany (4), karbendazym (7), kaptan (5), pochodne fenylomocznika (8), 2,4-D (6); nefrotoksyczne są też sole miedzi (29). Karbaminiany nie miały działania nefrotoksycznego w badaniach morfologicznych (30,31), powodowały jednak zaburzenia w metabolizmie fosforanowym nerki (32). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień na temat nefrotoksycznego działania dodyny, związek ten jednak ma działanie cytotoksyczne (33). W poprzednich latach pracownicy byli także narażeni na związki chloroorganiczne, takie jak lindan, który ma działanie nefrotoksyczne (9,14) lub chloridazon, uszkadzający błony komórkowe (34). Obok pestycydów pracownicy ekspozowani byli na pył zawierający wolną krzemionkę. U pracowników kamieniołomów stwierdzono zwiększone wydalanie albumin i α_1 -mikroglobulin, a u pracowników ze zmianami krzemiczymi w płucach także zwiększoną aktywność NAG w moczu (35). U żadnego z badanych pracowników nie było zmian pyliczych w obrazie radiologicznym płuc; używali oni masek oddechowych i ekspozycja była głównie dermalna, nie można jednak wykluczyć, że obok pestycydów także ekspozycja na pył mogła przyczynić się do rozwoju dysfunkcji nerek. Zmienna ekspozycja pracowników na kilka rodzajów pestycydów nie pozwala na przypisanie tej dysfunkcji poszczególnym czynnikom szkodliwym.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na potrzebę oceny funkcji nerek u osób produkujących lub aplikujących pyliste środki ochrony roślin.

WNIOSKI

U pracowników produkujących pyliste środki ochrony roślin stwierdza się dyskretne objawy dysfunkcji nefronu zlokalizowane w części kłębkowej i kanalikowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Różański L.: Przemiany pestycydów w organizmach żywych i środowisku. PWRL, Warszawa 1992.
2. Bradway D.E., Lores E.M., Edgerton T.R.: Minimizing occupational exposure to pesticides: Recent developments in methodology for monitoring pesticide metabolites in human urine. *Residue Rev.* 1980, 75, 51-65.
3. Dshurow A.: Über histologische Organveränderungen bei Schafen mit chronischer Simazinvergiftung. *Zbl. Vet. Med. A.* 1979, 26, 1, 44-54.
4. Kurttio P., Savolainen K., Naukkarinen A., Kosma V.N., Tuomisto L., Penttilä J. i wsp.: Urinary excretion of ethylenethiourea and kidney morphology in rats after continuous oral exposure to nabam or ethylenethiourea. *Arch. Toxicol.* 1991, 65, 5, 381-385.
5. Boyd E.M., Carsky E.: The 100-day LD 50 index of captan. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1971, 29, 23, 226-240.
6. Łukowicz-Ratajczak J., Krechniak J.: Wpływ soli sodowej 2,4-D na nerkę szczura. *Bromat. Chem. Toksykol.* 1989, 22, 3-4, 204-209.
7. Sońnierz M., Kita K., Szczurek Z., Kita J.: Skrócone zatrucie przewlekłe szczurów pestycydem IPO-1250. *Med. Pr.* 1997, 28, 1, 7-13.
8. Sarkar S.N., Chattopadhyay S.K., Majumdar A.C.: Subacute toxicity of urea herbicide, isoproturon, in male rats. *Indian J. Exp. Biol.* 1995, 33, 11, 851-856.
9. Andrews J.E., Gray L.E.: The effects of lindane and linuron on calcium metabolism, bone morphometry and the kidney in rats. *Toxicology* 1990, 60, 1-2, 99-107.
10. Morgan D.P., Roan C.C.: Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. *Arch. Environ. Health* 1969, 19, 5, 633-636.
11. Gombart A.K., Beat V.B., Bonderman P., Long K.R.: Seasonal pesticide exposure relationships. Including renal phosphate reabsorption and urinary alpha-amino acid nitrogen loss. *Arch. Environ. Health* 1970, 21, 2, 128-132.
12. Tocci P.M., Mann J.B., Davies J.E., Edmundson W.F.: Biochemical differences found in persons chronically exposed to high levels of pesticides. *Industr. Med.* 1969, 38, 6, 40-47.
13. Kossmann S., Magner-Krężel Z., Sobieraj R., Szwed Z.: The assessment of nephrotoxic effect of organophosphorous pesticides based on the determination of the activity of some selected enzymes in urine. *Przeg. Lek.* 1997, 54, 10, 707-711.
14. Kossmann S., Wartalska G.: Aktywność niektórych enzymów w moczu pracowników zatrudnionych przy produkcji pestycydów polichlorowych. *Med. Pr.* 1984, 35, 6) 403-407.
15. Kossmann S., Magner-Krężel Z.: Aktywność wybranych enzymów w moczu pracowników brygad remontowych Zakładów Chemicznych „Organika-Azot” w Jaworznie. *Med. Pr.* 1992, 43, 6, 509-513.
16. Reagent data handbook for the Technicon SMA 12/60 System. Technicon, New York 1973.
17. Yatzides H.: New colorimetric method for quantitative determination of protein in urine. *Clin. Chem.* 1977, 23, 5, 811-812.
18. Krawczyński J.: Diagnostyka enzymologiczna w praktyce klinicznej. PZWL, Warszawa 1972.

19. Szczeklik E. [red.]: *Enzymologia kliniczna*. Wyd. 3. PZWL, Warszawa 1974.
 20. Kokot F.: *Metody badań laboratoryjnych stosowanych w klinice*. PZWL, Warszawa 1969.
 21. Oktaba W.: *Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa*. PWN, Warszawa 1966.
 22. Hofman W., Guder W.G.: Präanalytische und analytische Faktoren bei der Bestimmung von IgG, Albumin, α 1-Mikroglobulin und Retinol-bindendem Protein im Urin mit dem Behring Nephelometer System (BNS). *Lab. Med.* 1989, 13, 12, 470-478.
 23. Price R.G.: Urinalysis to exclude and monitor nephrotoxicity. *Clin. Chim. Acta* 2000, 297, 1-2, 173-182.
 24. Dati F., Lammers M.: Early diagnosis of kidney damage by new methods for proteinuria detection. *Clin. Diagnosis* 1988, 1, 2, 71-80.
 25. Yu H., Yanagisawa Y., Forbes M.A., Cooper E.H., Crockson R.A.: Alpha-1-microglobulin : an indicator protein for renal tubular function. *J. Clin. Pathol.* 1983, 36, 3, 253-259.
 26. Lockwood T.D., Bosmann H.B.: The use of urinary N-acetyl-b-glucosaminidase in human renal toxicology. I. Partial biochemical characterization and excretion in humans and release from the isolated perfused rat kidney. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1979, 49, 2, 323-336.
 27. Pflleiderer G., Mössner E., Schenk R.: Alkaline phosphatase isoenzymes in human kidney and urine, immunohistochemical, immunological and biochemical characterization. *Histochemistry* 1984, 80, 2, 145-148.
 28. Holdt-Lehmann B., Lehmann A., Korten G., Nagel H.R., Nizze H., Schuff-Werner P.: Diagnostic value of urinary alanine aminopeptidase and N-acetyl-b-D-glucosaminidase in comparison to α 1-microglobulin as a marker in evaluating tubular dysfunction in glomerulonephritis patients. *Clin. Chim. Acta* 2000, 297, 1-2, 93-102.
 29. Chmielnicka J.: *Metale i metaloidy*. W: Seńczuk W. [red.]. *Toksykologia*. Wyd. 3. PZWL, Warszawa 1999, ss. 433-516.
 30. Jurek A.: Przewlekła długookresowa toksyczność karbaminianu propoksuru. *Roczn. PZH* 1976, 23, 3, 327-338.
 31. Dikshith T.S.S., Gupta P.K., Gaur J.S., Datta K.K., Mathur A.K.: Ninety day toxicity of carbaryl in male rats. *Environ. Res.* 1976, 12, 2, 161-170.
 32. Garszel J., Ołędzka R., Napieralska A., Rojek B., Nadolska M., Karpińska E.: Metabolizm fosforanowy w nerkach szczurów po zatruciu pestycydami karbaminianowymi. *Bromat. Chem. Toksykol.* 1986, 19, 4, 243-250.
 33. Cabral J.P.: Damage to the cytoplasmic membrane and cell death caused by dodine (dodecylguanidine monoacetate) in *Pseudomonas syringae* ATCC 12271. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 2, 341-343.
 34. Suwalski M., Benites M., Villena F., Norris B., Quevedo L.: The organochlorine herbicide chloridazon interacts with cell membranes. *Comp. Biochem. Physiol. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 1998, 120, 1, 29-35.
 35. Ng T.P., Ng Y.L., Lee H.S., Chia K.S., Ong H.Y.: A study of silica nephrotoxicity in exposed silicotic and non-silicotic workers. *Br. J. Ind. Med.* 1992, 49, 1, 35-37.
- Adres autorów: Medyków14, 40-752 Katowice
Nadesłano: 26.03.2001
Zatwierdzono: 30.06.2001