

prof. dr hab. SŁAWOMIR GRALEWICZ
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Dinitrofenol – mieszanina izomerów

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,5 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09. 2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 27.06.2001

Słowa kluczowe: dinitrofenol, fosforylacja oksydacyjna, metabolizm, zaćma.

Key words: dinitrophenol, oxidative phosphorylation, metabolism, cataract.

Dinitrofenol (DNP) – mieszanina izomerów: 2,3- DNP, 2,4- DNP i 2,6-DNP z przewagą 2,4-DNP, jest stosowany w produkcji barwników, kwasu pikrynowego i pikraminowego, wywoływaczy fotograficznych i materiałów wybuchowych oraz jako pestycyd w rolnictwie i sadownictwie.

Dinitrofenol jest trucizną metaboliczną, a mechanizm jego działania toksycznego polega na rozprzęgnięciu fosforylacji oksydacyjnej. Zawodowe narażenie na pary i pyły 2,4-DNP może wywoływać objawy wzmożonego metabolizmu. 2,4-DNP nie jest kancerogenem, nie wykazuje także działania genotoksycznego ani mutagennego.

Za podstawę wyliczenia wartości NDS dla 2,4-DNP przyjęto wartość LOAEL dla skutków metabolicznych. Wartość ta u człowieka wynosi 1,2 mg/kg/dzień. W warunkach narażenia drogą oddechową taką dawkę pracownik może wchłonąć, gdy stężenie 2,4-DNP we wdychanym powietrzu wynosi 10,5 mg/m³. Przyjmując współczynnik niepewności równy 16 (2 dla różnic we wrażliwości osobniczej, 2 dla przejścia z wartości LOAEL do wartości NOAEL, 2 dla różnicy w sposobie narażenia i 2 dla ekstrapolacji z narażenia średnioterminowego do przewlekłego), to wyliczona wartość normatywu będzie wynosiła 0,66 mg/m³. W związku z powyższym proponuje się przyjęcie stężenia 0,5 mg/m³ za wartość NDS dla 2,4-DNP. Przyjmując, że 2,4-DNP jest najbardziej toksycznym izomerem dinitrofenolu oraz, że udział tego izomeru w dinitrofenolu – mieszaninie izomerów jest dominujący, proponujemy przyjęcie dla dinitrofenolu – mieszaniny również takiej samej wartości NDS jaką zaproponowano dla 2,4-DNP.

* Wartość normatywna jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

W normie PN-Z-04274-1:2000 podano metodę oznaczania stężenia dinitrofenolu w powietrzu na stanowiskach pracy.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji:

– wzór sumaryczny	C ₆ H ₄ N ₂ O ₅
– numer CAS	25550-58-7
– numer NIOSH RTEC	SL2625000
– synonimy	roztwór dinitrofenolu
– nazwy handlowe:	Caswell No. 392, Sulfo Black B i Nitro Klenup.

Właściwości fizykochemiczne

Podstawowe właściwości fizykochemiczne dinitrofenoli zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Właściwości fizykochemiczne dinitrofenoli (TPD 1995)

Właściwości	2,3-DNP	2,4-DNP	2,6-DNP	Mieszanina
Postać	substancja stała	substancja stała	substancja stała	substancja stała
Barwa	żółta	żółta	jasnożółta	żółta
Temperatura topnienia, °C	144	112 ÷ 114	63 ÷ 64	brak danych
Temperatura wrzenia	brak danych	sublimuje	brak danych	brak danych
Gęstość, g/cm ³	1,681	1,683	brak danych	brak danych
Zapach	brak danych	zapach migdałowy	brak danych	migdałowy
Stała dysocjacji, pK _a	4,89	4,09	3,71	brak danych
Rozpuszczalność w wodzie (w temp. 35 ÷ 36 °C), mg/l	2200	790	420	brak danych
Rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych	brak danych	w temp. 15 °C (w g/100 g roztworu): w octanie etylowym – 15,55; w acetonie – 35,90; w chloroformie – 5,39; w toluenie – 6,36; rozpuszczalny w alkoholu i benzenie	słabo rozpuszczalny w zimnym alkoholu, dobrze rozpuszczalny w chloroformie, eterze, gorącym alkoholu i alkaliach	rozpuszczalny w alkoholu, eterze, benzenie i chloroformie
Ciśnienie pary nasyconej, mmHg	brak danych	1,49 · 10 ⁵ w temp. 18 °C	brak danych	brak danych
Temperatura samozapłonu	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
Temperatura zapłonu	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
Palność	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
Wybuchowość	brak danych	w postaci stałej wybuchowy	niebezpieczeństwo wybuchu w razie ogrzania	suchy stwarza duże zagrożenie wybuchem

Dinitrofenol jest krystaliczną, żółtą substancją słabo rozpuszczalną w zimnej, lecz dobrze w gorącej wodzie. Dobrze rozpuszcza się także w alkoholu, eterze, benzenie i chloroformie. Podobnie jak inne związki dinitrowe barwi trwale skórę, wełnę, futro i pióra na intensywny żółty kolor.

Masa cząsteczkowa dinitrofenolu wynosi 184,1, a współczynniki konwersji: $1 \text{ ppm} = 7,65 \text{ mg/m}^3$ i $1 \text{ mg/m}^3 = 0,13 \text{ ppm}$.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Dinitrofenol – mieszanina izomerów: 2,3-, 2,4- i 2,6-D (z przewagą izomeru 2,4-D), jest wytwarzany przez nitrowanie fenolu (*Sax, Lewis 1987*) i stosowany w syntezie barwników, kwasu pikrynowego, kwasu pikraminowego, środków do konserwacji drewna, wywoływaczy fotograficznych i materiałów wybuchowych. W latach trzydziestych (do 1938 r.) 2,4-DNP znajdował się na liście leków. Dinitrofenole (głównie 2,4-DNP) są również stosowane jako insektycydy, fungicydy i akarycydy, a także jako spowalniacze polimeryzacji w produkcji styrenu (HSDB 1999). Do środowiska dostają się podczas produkcji, stosowania (głównie jako pestycydy), a także wskutek uwalniania ze składowisk odpadów. Istotnym źródłem dinitrofenoli są spaliny silników benzynowych. Z powietrza atmosferycznego są usuwane w wyniku opadania z kurzem lub z wodą oraz w wyniku reakcji z rodnikami hydroksylowymi powstającymi w reakcjach fotochemicznych. Okres półtrwania DNP w powietrzu wynosi do 14 h (HSDB 1999). Zawodowo na dinitrofenole (głównie 2,4-DNP) są narażeni pracownicy zakładów fotograficznych i drzewnych oraz produkujących barwniki. Nie ma jednak danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących wielkości i czasu trwania narażenia z jakiegokolwiek funkcjonującego obecnie zakładu. Według informacji zawartych w Toxicological Profile for Dinitrophenols (1995) w USA, w 1983 r. było 158 pracowników potencjalnie narażonych na działanie 2,4- lub 2,6-DNP

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie ma opisów przypadków ostrego zatrucia dinitrofenolem, chociaż takie zatrucia niewątpliwie się zdarzały.

Zatrucia podprzewlekłe i przewlekłe

Istnieją dwa doniesienia dotyczące skutków zawodowego narażenia na dinitrofenol. Pierwsze dotyczy pracowników francuskich zakładów produkujących materiały wybuchowe, narażonych w miejscu pracy na pary i pyły 2,4-DNP (*Perkins 1919*). Charakterystyczne objawy występujące u sporej części zatrudnionych w tych zakładach osób to nadmierne pocenie się, zwłaszcza w nocy, a także mdłości, wymioty i jadłowstręt prowadzące do krańcowego wychudzenia. Przypadki zgonów zdarzały się najczęściej wśród alkoholików oraz osób z niedomogą nerek lub wątroby. Zgon poprzedzało nagle uczucie zmęczenia, wzrost temperatury ciała do 40 °C zlewne poty barwiące skórę na żółto, utrudniony oddech, pragnienie, odwodnienie oraz zwężenie źrenic i drgawki. Temperatura ciała wzrastała jeszcze przez pewien czas po zgonie, a stężenie pośmiertne rozwijało się bardzo szybko. W badaniu sekcyjnym w narządach wewnętrznych nie stwierdzano uszkodzeń, oprócz obrzęku płuc, który można było

by uznać za charakterystyczny objaw narażenia na DNP. Opracowanie nie zawierało danych na temat czasu trwania i wielkości narażenia. Wspomniano jedynie, że po wprowadzeniu obowiązku noszenia masek i zainstalowaniu lepszej wentylacji częstość zatruć zmalała z 20% do 0 ÷ 6%, zaś liczba zgonów na 10 000 t wyprodukowanego 2,4-DNP zmniejszyła się 14-krotnie.

Drugie doniesienie dotyczyło przypadków zgonów w jednej z fabryk chemicznych w Stanach Zjednoczonych na początku lat czterdziestych (*Gisclard, Woodward 1946*). U dwóch mężczyzn pracujących od kilku miesięcy w narażeniu na aerozol i pył 2,4-DNP wystąpiły: gorączka, zlewne poty i niepokój ruchowy. Po otrzymaniu pierwszej pomocy i odpoczynku powrócili oni do swoich zajęć. Wkrótce po ponownym podjęciu pracy stracili przytomność i zmarli. Stężenie 2,4-DNP w powietrzu miejsca pracy wynosiło nie mniej niż 40 mg/m³. Wielkości narażenia dermalnego, które zapewne było znaczne, jednak nie ustalono.

Spora liczba doniesień dotyczyła skutków stosowania DNP w lecznictwie. W latach trzydziestych 2,4-DNP był stosowany jako lek na nadwagę. Zażywany był w kapsułkach, które zawierały 100 i więcej miligramów związku, zwykle 1 ÷ 3 razy dziennie z posiłkiem. W latach 1933-1935 leczono w ten sposób około 100 000 osób, najczęściej kobiety. Podstawowym skutkiem zażywania 2,4-DNP było podwyższenie metabolizmu podstawowego (ocznianego na podstawie pomiaru kalorymetrycznego, czasem na podstawie poziomu zużycia tlenu). Wielkość tego wzrostu była zależna od dawki – od 13% po dawkach około 1 mg/kg/dzień do 56% po dawkach 4,7 mg/kg/dzień. Towarzyszącymi objawami było uczucie gorąca, podwyższona temperatura ciała, pocenie się i przyspieszone tętno (*Simkins 1937 a, b*).

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego na 37 pacjentach, którzy brali 2,4-DNP przez 14 dni w celu zmniejszenia nadwagi, stwierdzono, że wartość LOAEL dla skutków metabolicznych wynosiła 1,2 mg/kg/dzień. Objawy zgłaszane po takim dawkowaniu to uczucie ciepła, wzmożona potliwość oraz utrata masy ciała w tempie około 0,43 kg/tydzień (*Tainter i in. 1935*). Kilkoro spośród pacjentów zażywających 2,4-DNP zmarło. W dwóch przypadkach zgon nastąpił po kilku dziennych dawkach (46 mg/kg/dzień, dwa razy w odstępie tygodnia i 7,0 mg/kg/dzień przez 5 dni). Objawy kliniczne oraz wyniki badania sekcijnego i badania histologicznego narządów były podobne do stwierdzanych w przypadkach udaru termicznego.

Pozostałe zarejestrowane przypadki dotyczyły osób biorących 2,4-DNP przez długi czas. Kilka osób zmarło wskutek agranulocytozy, którą przypisano braniu 2,4-DNP. Wyniki badań sekcyjnych były jednak niejednoznaczne. W kilku przypadkach stwierdzono następujące zmiany w narządach wewnętrznych:

- w wątrobie: wybroczyny krwawe, rozpad hepatocytów na obrzeżach płacików i pyknotyczne jądra komórek okołoportalnych
- w nerkach: obrzmienia, pyknoza i nekroza komórek kanalików nerkowych, obrzęk tkanki interstycjalnej, rozcięcie pętli włosniczki i tętniczych, wybroczyny krwawe, rozpad komórek wyściółki kanalików nerkowych
- w żołądku: obrzęk i przekrwienie śluzówki oraz rozpad nabłonka gruczołowego
- sercu: zapalenie mięśnia sercowego (jeden przypadek)
- w ośrodkowym układzie nerwowym: przekrwienie rdzenia kręgowego, mostu i rdzenia przedłużonego, nieznaczne zwyrodnienie komórek zwojowych w móście (jeden przypadek).

Podkreślano, że przynajmniej niektóre ze zmian ujawnionych w materiale sekcyjnym mogły istnieć przed rozpoczęciem kuracji. W większości przypadków zmian w narządach wewnętrznych nie stwierdzano. Ponieważ testy biochemiczne wykonywane w kontrolowa-

nych badaniach klinicznych nie wskazywały na uszkodzenia wątroby lub nerek osób biorących 2,4-DNP, dlatego przypuszcza się, że związek ten nie jest ani hepatotoksyczny, ani nefrotoksyczny (TPD 1995).

Niepożądanymi skutkami, które często występowały u pacjentów biorących 2,4-DNP w celu zmniejszenia nadwagi, były mdłości, wymioty i biegunka oraz objawy skórne (u około 20% leczonych). Te ostatnie ograniczały się do świądu bez widocznych zmian powierzchniowych lub przybierały formę swędzącego rumienia czy wysypki (Nadler 1935). W krańcowych sytuacjach rozwijało się rozległe zapalenie skóry obejmujące 100% powierzchni ciała (Hitch, Schwartz 1936). Zmiany skórne ustępowały po zakończeniu terapii, a czasem jeszcze w czasie jej trwania. Badanie właściwości uczulających 2,4-DNP przeprowadzone na 12 pacjentach (podanie na skórę nieuszkodzoną, uszkodzoną i podskórną) dało wyniki negatywne (Tainter i in. 1935). Negatywne wyniki uzyskano również w obszernym badaniu na 157 osobach (w tym 117 pacjentach z rozpoznaniem gorączki siennej, astmy lub wyprysku), z naneszeniem na skórę, wcieraniem lub wstrzykiwaniem pod skórę roztworów 2,4-DNP (0,001 ÷ 1,0%) lub surowicy pacjenta wykazującego silną reakcję na 2,4-DNP (Matzger 1934).

Wśród ubocznych skutków zażywania 2,4-DNP do stosunkowo częstych (0,6 ÷ 1,8% leczonych) należała zaćma. Zmiany w oczach były obustronne, rozwijały się szybko, czasem w okresie trwania kuracji, a czasem dopiero po jej zakończeniu i postępowały aż do całkowitej utraty wzroku (Hitch, Schwartz 1936; Horner 1942; Simkins 1937a, b). Często zgłaszano również objawy neurologiczne. W jednym z obszernych badań pacjentów leczonych dużymi dawkami 2,4-DNP (4 mg/kg/dzień lub większymi) przez długi okres (88 dni) u 18 osób (na 170 badanych) występowały objawy obwodowej neuropatii (uczucie drętwienia, „igły i szpilki” oraz podwyższona wrażliwość na ból), które cofały się w czasie trwania kuracji lub w kilka dni lub tygodni po przerwaniu leczenia. Podobnych skutków nie obserwowano u pacjentów otrzymujących 2,4-DNP w dawkach 1,2 mg/kg/dzień (Tainter i in. 1935).

Stwierdzono, na podstawie wyników badań pacjentów biorących 2,4-DNP, zmniejszoną tolerancję glukozy (u pięciu spośród ośmiu badanych) oraz istotne zmniejszenie wiążących jod białek surowicy bez zmian w poziomie przyswajania i wydalania jodu (Castor, Beierwaltes 1956).

W nielicznych przypadkach obserwowano:

- zmniejszenie siły skurczu mięśni szkieletowych i szybkie męczenie się, bóle mięśniowe (ramiona i nogi) przypominające bóle reumatyczne
- zapalenie gardła nasilające się w czasie trwania kuracji
- zmiany hematologiczne w postaci agranulocytozy (osiem opisanych przypadków) lub anemii (dwa przypadki)
- zaburzenia cyklu miesięczkowego; nie wykluczono możliwości występowania tych zaburzeń przed rozpoczęciem kuracji (TPD 1995).

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie pozwalających podejrzewać rakotwórcze działanie dinitrofenolu na człowieka.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień z badań epidemiologicznych dotyczących skutków narażenia na dinitrofenol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wszystkie badania toksyczności ostrej na zwierzętach dotyczą skutków narażenia drogą pokarmową (2,4-DNP podawany w diecie lub sondą do żołądka). Większość z tych badań została przeprowadzona w latach trzydziestych i czterdziestych ubiegłego wieku. Zestawienie podstawowych wyników badań toksyczności ostrej przedstawiono w tabeli 2. Na ich podstawie 2,4-DNP należy zaklasyfikować jako związek toksyczny. W doświadczeniach ostrych za przyczynę śmierci uznawano zazwyczaj nasilenie metabolizmu i wzrost temperatury ciała (szok termiczny). U szczurów, które przeżyły narażenie, nie obserwowano skutków odległych (*Spencer i in.* 1948).

Tabela 2.

Toksyczność ostra 2,4-dinitrofenolu

Gatunek zwierząt	Płeć	Wiek	Droga narażenia	Dawka, mg/kg	Śmiertelność, %	Piśmiennictwo
Szczur	–	–	dożołądkowa (sondą)	60	100	Dow Chemical Co. 1940
Szczur	–	–	dożołądkowa (sondą)	30	50 (LD ₅₀)	Dow Chemical Co. 1950
Szczur	samce	–	dożołądkowa (sondą)	71	50 (LD ₅₀)	<i>Kaiser</i> 1964
Szczur	samce i samice	–	dożołądkowa (sondą)	10 ÷ 27 30 100	0 37 100	<i>Spencer i in.</i> 1948
Mysz	samce	–	dożołądkowa (sondą)	72	50 (LD ₅₀)	<i>Kaiser</i> 1964
Świnka morska	–	–	przez skórę	200 300 700	0 20 100	<i>Spencer i in.</i> 1948
Mysz	albino i żółte z wrodzoną otyłością	dorośle	w zatrutym pokarmie, który był dostępny przez 8 h	108	100	<i>Bettman</i> 1946

– brak danych.

Z porównania danych zawartych w tabeli 3. wynika, że mysz i szczur praktycznie nie różnią się pod względem wrażliwości na poszczególne izomery DNP. Różnice między izome-

rami wartości LD_{50} prawdopodobnie są związane z różnicami w mechanizmie działania oraz metabolizmie i mechanizmie wydalania.

Tabela 3.

Porównanie toksyczności ostrej izomerów dinitrofenolu po podaniu dootrzewnowym
(Harvey 1959)

Izomery dinitrofenolu	Wartość LD_{50} , mg/kg	
	szczur	mysz
2,4-DNP	35	36
2,6-DNP	38	45
3,5-DNP	45	50
3,4-DNP	98	112
2,5-DNP	150	273
2,3-DNP	190	200

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Liczba badań średnioterminowych i długoterminowych nad skutkami narażenia drogą pokarmową na 2,4-DNP jest niewielka. Istotnym czynnikiem określającym wielkość skutków toksycznych 2,4-DNP podawanego drogą pokarmową jest sposób narażenia. Zagrożenie życia jest mniejsze, gdy 2,4-DNP jest podawany w diecie, niż gdy jest podawany dożołądkowo (bolus). Na przykład, u szczurów otrzymujących 2,4-DNP sondą w dawkach 30/mg/kg/dzień przez cztery tygodnie śmiertelność wynosiła 50%, a 100% wśród otrzymujących dawkę 60 mg/kg/dzień (Dow Chemical Co. 1950), natomiast w badaniach z podawaniem związku w diecie, po dawce 110 mg/kg/dzień przez 30 dni przeżyły wszystkie szczury, a po dawce 40 mg/kg/dzień nie obserwowano żadnych szkodliwych skutków narządowych i układowych (Pugsley 1935; Tainter 1938).

Zawarte w doniesieniach informacje na temat występujących u zwierząt objawów po narażeniu na 2,4-DNP są nieliczne. Wspomniano, że u niektórych psów, którym 2,4-DNP podawano w kapsułkach drogą pokarmową w dawkach 12,5 mg/kg/dzień, występowały wymioty, zaś u ciężarnych myszy (narażenie dożołądkowe sondą w dawkach 12,5 mg/kg/dzień) – nadpobudliwość. Głównym następstwem długoterminowego narażenia na 2,4-DNP drogą pokarmową jest zależny od dawki wzrost metabolizmu podstawowego manifestujący się wzrostem temperatury ciała i zmniejszeniem tempa przyrostu masy ciała, bez zmian poziomu spożycia paszy. U szczurów zjawisko to obserwowano, gdy codzienne pobranie związku było większe niż 20 mg/kg (Tainter 1938).

Na podstawie wyników badań biochemicznych, które przeprowadzono w okresie narażenia, nie wykazano zmian hematologicznych (liczba erytrocytów, hematokryt oraz liczba krwinek białych), a także w obrazie krwi i szpiku szczurów otrzymujących 2,4-DNP w diecie (5 ÷ 50 mg/kg/dzień) przez 6 miesięcy (Spencer i in. 1948) oraz psów narażanych na 2,4-DNP (10 mg/kg/dzień) przez 6 miesięcy (Tainter i in. 1934). Nie uzyskano również biochemicznych dowodów uszkodzenia wątroby lub nerek.

Z dostępnych danych (Tainter, Borley 1938) wynika, że ani u szczurów, ani u myszy karmionych pełnowartościową paszą 2,4-DNP nie wywołuje zaćmy nawet wówczas, gdy

dzienne pobranie związku z paszą jest bardzo duże (do 325 mg/kg/dzień). Przypadki zaćmy obserwowano u świnek morskich karmionych paszą pozbawioną witaminy C i otrzymujących 2,4-DNP w diecie w dawkach około 40 mg/kg/dzień przez 4 ÷ 57 dni (Ogino, Yasukura 1957). U ptaków (kurcząt, kaczek) zaćma może pojawić się już po jednorazowym podaniu 2,4-DNP, a częstość pojawiania się jest dodatnio skorelowana z wielkością dawki (Gehring, Buerge 1969 b). Wyliczona dawka LD₅₀ wynosiła 21,5 (17,9 ÷ 25,8) mg/kg. Zmiany w oku pojawiły się w ciągu 1 ÷ 3 h po iniekcji i zanikały całkowicie w ciągu 12 h.

W żadnym z opublikowanych wyników badań na zwierzętach nie ma wzmianki o zmianach skórnych. Nie obserwowano również histologicznych zmian w mięśniach szkieletowych, żołądka, jelitach, wątrobie, śledzionie czy nerkach. Nie uzyskano również histologicznych dowodów uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego.

Opublikowano cztery doniesienia, w których sugerowano szkodliwy wpływ 2,4-DNP na czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej (Bakke, Lawrence 1965; England i in. 1973; Maayan 1968; Wilkins i in. 1974). Ze względu na poważne niedociągnięcia metodyczne (brak odpowiednich grup kontrolnych) uznano jednak, że wyniki powyższych badań nie dają rzetelnej podstawy do wnioskowania o powodowaniu przez 2,4-DNP skutków endokrynnych (TPD 1995).

Tabela 4.

Wpływ toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 2,4-dinitrofenolu na zwierzęta doświadczalne

Gatunek zwierząt	Wiek	Płeć	Okres narażenia, dni	Wartość NOAEL, mg/kg/dzień	Wartość LOAEL, mg/kg/dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	–	samce	9	–	350	podwyższony poziom tyroksyny, zmniejszenie masy ciała o 12%	England i in. 1973
Szczur	–	samce	7 ÷ 14	–	350	zmniejszenie bezwzględnej masy tarczycy (o 21 ÷ 35%), obniżenie poziomu białek wiążących jod w surowicy, spadek masy ciała (o 24 ÷ 36%)	Maayan 1968
Szczur	–	samce	14	–	350	34% zmniejszenie bezwzględnej masy przysadki, osłabienie czynności przysadki i tarczycy, spadek poziomu syntezy hormonu wzrostu i zmniejszony poziom tyroksyny	Wilkins i in. 1974
Mysz	–	ciężarne samice	3	25,5	38,3	nadpobudliwość, hypertermia	Gibson 1973
Pies (beagle)		Samice	1 ÷ 14	12,5	25	zmiany w zapisie EKG, wzrost częstości skurczów serca	Kaiser 1964
Prze-	–	samice	8	?	33,6	biegunka	Dominguez

piórka							i in. 1993
Kurczęta		samice	13	36,3	77,9	zmniejszenie przyrostu masy ciała	<i>Toyomizu</i> i in. 1992

cd. tabeli 4.

Gatunek zwierząt	Wiek	Płeć	Okres narażenia, dni	Wartość NOAEL, mg/kg/dzień	Wartość LOAEL, mg/kg/dzień	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	–	samce	30	–	350	zmniejszenie masy tarczycy i przysadki, spadek masy ciała, wzrost temperatury	<i>Bakke, Lawrence</i> 1965
Szczur	–	?	28	59	–	–	<i>Kaiser</i> 1964
Szczur	–	?	24 ÷ 26	?	110	zmniejszenie masy ciała o 30%, wzrost zużycia tlenu o 30 ÷ 85%	<i>Puglsley</i> 1935
Szczur	–	samce	180	50	350	atrofia jąder	<i>Spencer</i> i in. 1948
Szczur	–	samce	84		420	zmniejszenie przyrostu masy ciała o 93%; brak zmian w narządzie wzroku	<i>Tainter</i> 1938
Pies	–	–	45 ÷ 77 (kapsułki, 1/dzień, 7 ÷ 14 · w okresie badań)	–	20	wzrost temperatury ciała o więcej niż 2 °C; brak zmian w narządach	<i>Tainter, Cutting</i> 1933
Pies	–	–	180 (kapsułki, 1/dzień, 6/tydzień, 6 mies.)	10	–	–	<i>Tainter</i> i in. 1934
Szczur	–	samice	całe życie	20	30	spadek tempa przyrostu masy ciała o 25%	<i>Tainter</i> 1938

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie genotoksyczne i mutagenne

Genotoksyczne skutki 2,4-DNP badano w kilku doświadczeniach *in vivo* i licznych *in vitro*. W dwóch doświadczeniach badano skutki 2,4-DNP, podanego jednorazowo sondą dożołądkowo, na syntezę DNA w komórkach jąder samców myszy (Friedman, Staub 1976; Seiler 1981). Tylko w jednym z tych badań (dawka 30 mg/kg) stwierdzono, 3 h po podaniu 2,4-DN, 55-procentowy spadek poziomu syntezy (Seiler 1981). Na podstawie wyników kolejnego doświadczenia *in vitro* autorzy stwierdzili, że zahamowanie syntezy DNA było związane raczej z hamowaniem metabolizmu komórkowego niż ze specyficznym działaniem genotoksycznym.

U myszy zabitych 24 h po dożołądkowym podaniu 2,4-DNP, w dawkach: 0,25; 0,50 i 1 ml nasyconego roztworu 2,4-DNP, stwierdzono zależny od dawki wzrost liczby aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego (Mitra, Manna 1971). Autorzy stwierdzili, że 2,4-DNP działa klastogennie i przypisali to działanie elektrofilności związku.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych z doświadczeń *in vivo* na temat genotoksycznych skutków narażenia na: 2,3-DNP; 2,5-DNP; 2,6-DNP; 3,4-DNP i 3,5-DNP.

Genotoksyczność 2,4-DNP i innych dinitrofenoli oceniano w licznych badaniach *in vitro*. 2,4-DNP nie indukował odwrotnych mutacji w komórkach szczepów *Salmonelli* (*S. typhimurium*: TA100, TA1530, TA1535, TA1537, TA1538, G46, C7036 i D3052) mikrosomami S9 wątroby szczura, zarówno w badaniu z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej. W jednym z badań stwierdzono słabe działanie mutagene 2,4-DNP w komórkach szczepów TA98 i TA100 nieaktywowanych metabolicznie. W doświadczeniu z aktywacją metaboliczną skutków mutagennych nie obserwowano (Kawai i in. 1987). Spośród pozostałych izomerów DNP w teście odwrotnych mutacji na komórkach szczepu TA98 i TA100, z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji metabolicznej, dodatkowo wyniki uzyskano w przypadku 2,3-DNP i 2,5-DNP, natomiast ujemne w przypadku 3,4-DNP, który nie indukował mutacji w komórkach szczepu TA98, lecz indukował w komórkach szczepu TA100 (Kawai i in. 1987).

W badaniach z użyciem bakterii *Escherichia coli* 2,4-DNP nie indukował odwrotnych mutacji u szczepów Wp2 i Wp2 (uvrA-) zarówno w teście z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej (Probst i in. 1981). Dodatkowo wyniki uzyskano w warunkach bez aktywacji metabolicznej na szczepach B/Sd-4/1,3,4,5 i B/Sd-4/3,4 (Demerec i in. 1951). Zdaniem autorów uzyskane wyniki świadczą o mutagenności 2,4-DNP, lecz zdaniem innych badaczy nie są one wiarygodne, zważywszy bardzo duże zróżnicowanie grup pod względem przeżywalności i odsetka mutacji.

2,4-DNP nie powodował uszkodzeń DNA w komórkach *S. typhimurium* (Nakamura i in. 1987), hepatocytach szczurzych (Probst i in. 1981) i komórkach jajników samicy chomika chińskiego (Svenberg i in. 1976). W jednym z badań stwierdzono zwiększoną częstość uszkodzeń DNA w mysich komórkach L1210 i ludzkich komórkach HeLa (Hilton, Walker 1977), jednak – jak sądzą autorzy – obserwowane skutki były prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem rezerw ATP, ponieważ po wypłukaniu 2,4-ADP poziom ATP wzrastał, a liczba uszkodzeń DNA malała.

Na podstawie wyników badań stwierdzono zahamowanie syntezy DNA oraz niewielkie zmiany indeksu mitotycznego w komórkach ssaków narażonych na 2,4-DNP (Garrett, Lewtas 1983; Gautschi i in. 1973; Ghosh i in. 1989; Miyagawa 1977). Zwykle jednak obserwowano również drastyczne spadki syntezy ATP, dlatego też uznano, że zmiany w DNA są następstwem spadku poziomu ATP i upośledzenia procesów wymagających energii.

Na podstawie powyższych danych uważa się, że 2,4-DNP nie jest związkiem genotoksycznym. Wyniki dodatkowo (spadek syntezy DNA) wskazują raczej na właściwości cytotoksyczne.

Tabela 5.

Genotoksyczność dinitrofenoli

Gatunek (układ badawczy)	Rodzaj badania	Wynik testu		Izomer DNP	Piśmiennictwo
In vivo					
Mysz, podanie dootrzewnowe	aberracje chromosomowe w komórkach szpiku	+		2,4-DNP	<i>Mitra, Manna 1971</i>
Mysz, podanie dożołądkowe	synteza DNA w komórkach gonad męskich	+		2,4-DNP	<i>Seiler 1981</i>
Mysz, podanie dożołądkowe	synteza DNA w komórkach gonad męskich	+		2,4-DNP	<i>Friedman, Staub 1976</i>
In vitro					
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej		
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100	odwrotne mutacje	brak danych brak danych	– –	2,4-DNP	<i>Chiu i in. 1978</i>

<i>S. typhimurium</i> TA1538	odwrotne mutacje	–	–	2,4-DNP	<i>Garner, Nutman 1977</i>
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA1538	odwrotne mutacje	– – – –	brak danych brak danych brak danych brak danych	2,4-DNP	<i>Anderson, Styles 1978</i>
<i>S. typhimurium</i> TA1538	odwrotne mutacje	brak danych	–	2,4-DNP	<i>Kleinhofs, Smith 1976</i>
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA1537 G46 C7036 D3052	odwrotne mutacje	– – – – – – –	– – – – – – –	2,4-DNP	<i>Probst i in. 1981</i>
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	odwrotne mutacje	– – – – –	– – – – –	2,4-DNP	<i>De Flora 1981</i>
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100	odwrotne mutacje	– –	(+) (+)	2,4-DNP	<i>Kawai i in. 1987</i>

cd. tabeli 5.

Gatunek (układ badawczy)	Rodzaj badania	Wynik testu		Izomer DNP	Piśmiennictwo
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100	odwrotne mutacje	+ +	+ +	2,5-DNP	<i>Kawai i in. 1987</i>
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100	odwrotne mutacje	– –	– –	2,6-DNP	<i>Kawai i in. 1987</i>
<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100	odwrotne mutacje	– +	– +	3,4-DNP	<i>Kawai i in. 1987</i>
<i>S. typhimurium</i> TA11535/pSK 1002	wymiana chroma- tyd siostrzanych	–	–	2,4-DNP	<i>Nakamura i in. 1987</i>
<i>E. coli</i> WP2 WP2(uvrA-)	odwrotne mutacje	– –	– –	2,4-DNP	<i>Probst i in. 1981</i>

<i>E. coli</i> B/Sd-4/1,3,4,5 B/Sd-4/3,4	odwrotne mutacje	brak danych	+	2,4-DNP	<i>Demerec</i> i in. 1951
<i>E. coli</i> K-12(λ)	indukcja fagów	brak danych	+	2,4-DNP	<i>Heinemann,</i> <i>Howard</i> 1964
Komórki jajnika chomika chińskiego	uszkodzenia DNA	–	–	2,4-DNP	<i>Swenberg</i> i in. 1976
Hepatocyty szczura	synteza DNA	brak danych	–	2,4-DNP	<i>Probst</i> i in. 1981
Komórki białaczkowe myszy L1210	uszkodzenia DNA (elucja alkaliczna)	brak danych	+	2,4-DNP	<i>Hilton, Walker</i> 1977
Ludzkie komórki HeLa	uszkodzenia DNA (elucja alkaliczna)	brak danych	+	2,4-DNP	<i>Hilton, Walker</i> 1977
Komórki V79 chomika chińskiego	hamowanie replikacyjnej syntezy DNA	brak danych	+	2,4-DNP	<i>Richard</i> i in. 1991

+ – wynik dodatni.
– – wynik ujemny.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania rakotwórczego izomerów dinitrofenolu na ludzi i zwierzęta narażanych inhalacyjnie lub drogą pokarmową (IARC 1993 a, b). W dwóch przypadkach badano wpływ narażenia dermalnego na 2,4-DNP na indukcję nowotworu przez modelowy kancerogen (DMBA) i nie stwierdzono wpływu ułatwiającego (*Bouthwell, Bosch* 1959; *Stenback, Garcia* 1975). W jednym z badań (*Levij, Rubin* 1975) uzyskano wyniki, które wydają się świadczyć, że 2,4-DNP nie tylko nie promuje, lecz wręcz hamuje powstawanie nowotworów. U żadnego z dziesięciu chomików, których worki policzkowe smarowano mieszaniną 9,10-dimetylo-1,2-benzoantracenu i 2,4-DNP przez 10 tygodni, nie rozwinął się żaden nowotwór. U ośmiu zwierząt traktowanych wyłącznie benzoantracenenem stwierdzono 49 przypadków raka skóry. Autorzy sądzili, że hamowanie kancerogenezy przez 2,4-DNP jest związane z hamowaniem syntezy ATP.

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie wyników badań nad kancerogennością pozostałych izomerów DNP.

Działanie na rozrodczość

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących wpływu 2,4-DNP i pozostałych izomerów na rozrodczość u ludzi. W kilku przypadkach obserwowano zmiany w narządach rodnych kobiet biorących 2,4-DNP w celu zmniejszenia nadwagi. Nie ma jednak dowodów na to, że zmiany te były skutkiem kuracji (TPD 1995).

Wyniki badań histologicznych: szczurów narażonych na dawki 5 ÷ 10 mg/kg/dzień 2,4-DNP przez sześć miesięcy (*Spencer i in.* 1948), szczurów narażonych przez całe życie na dawki 60 mg/kg/dzień (*Tainter* 1938) lub psów otrzymujących 2,4-DNP w kapsułkach w dawkach 5 ÷ 10 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy (*Tainter i in.* 1934) – nie wykazały uszkodzenia tkanki jąder. U szczurów narażonych na dawkę 350 mg/kg/dzień 2,4-DNP przez 6 miesięcy stwierdzono pewne oznaki atrofii jąder (*Spencer i in.* 1948), co prawdopodobnie było związane z ogólnym wyniszczeniem tych zwierząt.

Działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących skutków narażenia na 2,4-DNP i inne dinitrofenole na rozwój prenatalny człowieka. Dowody wskazujące na możliwe skutki rozwojowe uzyskano na podstawie wyników jedynie dwóch badań na zwierzętach narażonych drogą pozajelitową. W jednym z badań na ciężarnych samicach szczura, w którym 2,4-DNP podawano podskórnym, stwierdzono zmniejszenie masy i wielkości płodów (*Goldman, Yackovac* 1964). Podobne skutki stwierdzono również w drugim badaniu na myszach narażonych na 2,4-DNP dootrzewnowo (*Gibson* 1973). W dwóch badaniach, w których 2,4-DNP podawano sondą dożołądkowo, nie stwierdzono szkodliwego wpływu związku na rozwój płodów (*Gibson* 1973; *Kavlock i in.* 1987). Jednak na podstawie wyników trzeciego badania, podczas którego samicom podawano dawkę 20 mg/kg/dzień 2,4-DNP dożołądkowo przez osiem dni przed zapłodnieniem oraz w okresie ciąży i laktacji, stwierdzono większą częstość urodzeń martwych i większą śmiertelność potomstwa w okresie karmienia (*Wulff i in.* 1935).

W badaniach *in vitro* wykryto, że 2,4-DNP o bardzo małych stężeniach pobudza, natomiast o dużych stężeniach hamuje rozwój zarodków cieląt (*Thompson i in.* 2000), zaś u zarodków szczurzych hamuje rozwój cewy nerwowej (*Hunter, Tugman* 1993). Dinoseb (2,4-dinitro-6-*sec*-butylofenol), pestycyd o podobnym działaniu jak 2,4-DNP, podany ciężarnym myszom zaburza rozwój szkieletu u płodów (*Branch i in.* 1996).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

2,4-DNP wchłania się łatwo w układzie oddechowym i pokarmowym (*Gisclard, Woodward* 1946; *Kaiser* 1964; *Robert, Hagardorn* 1983; *Tainter, Wood* 1934). Wchłania się również przez skórę w stopniu stwarzającym zagrożenie zdrowia (*Gisclard, Woodward* 1946; *Perkins* 1919). 2,4-DNP jest związkiem o znacznej lipofilności. Ze względu na swój charakter ($pK_a = 4,09$) jest szybko wchłaniany na drodze biernej dyfuzji z przedziałów o dużej kwasowości, np. z żołądka. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat absorpcji pozostałych izomerów dinitrofenolu u ludzi i u zwierząt.

Rozmieszczenie w organizmie

Istniejące dane wskazują, że 2,4-DNP wiąże się z białkami osocza. W dostępnym piśmiennictwie nie ma jednak szczegółowych informacji dotyczących rozmieszczenia dinitrofenolu w tkankach i narządach.

Metabolizm i wydalanie

Istniejące dane na temat metabolizmu dinitrofenoli dotyczą wyłącznie 2,4-DNP. Z danych tych wynika, że w organizmie człowieka i zwierząt laboratoryjnych (szczurów i myszy) 2,4-DNP jest metabolizowany do 2-amino-4-nitrofenolu, 4-amino-2-nitrofenolu i 2,4-diaminofenolu, a głównym metabolitem jest 2-amino-4-nitrofenol. Na podstawie wyników wszechstronnych badań *in vitro* (na homogenatach wątroby szczura) stwierdzono, że w optymalnych warunkach pH 81% 2,4-DNP ulega przemianie metabolicznej; 2-amino-4-nitrofenol stanowi 75% powstających metabolitów, 4-amino-2-nitrofenol około 23%, zaś 2,4-diaminofenol około 1% (Eiseman i in. 1972). Podobne różnice w ilości powstających metabolitów obserwowano również u myszy po dożołądkowym podaniu 2,4-DNP (Robert, Hagardorn 1985).

2,4-DNP jest szybko metabolizowany w organizmie. U myszy po dożołądkowym podaniu związku stężenie 2-amino-4-nitrofenolu i 4-amino-2-nitrofenolu w surowicy jest największe w okresie pierwszych 30 min (Robert, Hagardorn 1985). U szczura półokres eliminacji 2,4-DNP z krwi wynosi 225 min (Harvey 1959).

Na podstawie porównania tkanek (szczurzych) pod względem zdolności do metabolizowania 2,4-DNP wykazano, że największą zdolność mają homogenaty wątroby. W porównaniu z wątrobą aktywność nerek, śledziony, tkanki tłuszczowej, serca, mięśni szkieletowych i tkanki mózgowej wynosiła odpowiednio: 60; 59; 47; 29; 16 i 3%. U królika aktywność homogenatu nerek wynosiła 43%, a serca 3% aktywności homogenatu wątroby. Homogenaty śledziony nie wykazywały aktywności metabolicznej (Parker 1952). Innych tkanek nie badano.

Wydalenie DNP i metabolitów następuje z moczem. (Davidson, Shapiro 1934; Gisslard, Woodward 1946; Ogino, Yasukura 1957; Perkins 1919; Robert, Hagardorn 1985). Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat wydalania metabolitów 2,4-DNP z kałem.

Nieliczne dane z badań na zwierzętach wskazują, że izomery: 2,3-DNP, 2,5-DNP, 3,4-DNP oraz 3,5-DNP są usuwane z organizmu znacznie szybciej niż 2,4-DNP i 2,6-DNP (Harvey 1959).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

2,4-DNP jest trucizną metaboliczną, a jego działanie w komórce polega na rozprzęgnięciu procesu fosforylacji oksydatywnej (Loomis, Lippmann 1948). 2,4-DNP, odłączając fosforylację od oddychania, powoduje, że oddychanie przebiega w sposób niekontrolowany. 2,4-DNP zwiększa przepuszczalność błony mitochondrialnej dla protonów, zmniejszając w ten sposób jej potencjał elektrochemiczny. Spadek potencjału sprawia, że przenoszenie równoważników redukujących przez łańcuch oddechowy nie jest hamowane, a synteza ATP jest nieaktywna. Wytwarzana energia, która nie może być zmagazynowana w postaci wiązań wysokoenergetycznych, uwalnia się w postaci ciepła i ulega rozproszeniu (Murray i in. 1995). Kliniczne objawy zatrucia DNP obserwowane u ludzi i zwierząt – zwiększenie podstawowej przemiany materii, duże zużycie tlenu, nasilone oddychanie i wysokie tętno, wzmożona potliwość oraz podwyższona temperatura ciała – są następstwem rozprzęgnięcia fosforylacji oksydatywnej. Gdy produkcja ciepła przekroczy zdolność organizmu do utraty ciepła, rozwija się wówczas hipertermia, która może doprowadzić do śmierci (Murphy 1986).

Z rozprzęgnięciem fosforylacji oksydatywnej i zmniejszeniem produkcji ATP jest prawdopodobnie związane również kataraktogenne działanie 2,4-DNP. U większości zwierząt zapotrzebowanie energetyczne soczewki jest zaspokajane głównie przez beztlenową glikolizę

i tylko w około 30% przez fosforylację oksydacyjną. Jednak u niektórych gatunków (człowiek, królik czy ptactwo domowe) udział fosforylacji oksydacyjnej jest prawdopodobnie znacznie większy i dlatego jest większa wrażliwość tych gatunków na kataraktogenne działanie 2,4-DNP (*Gehring, Buerge 1969 a*). Za skutki wtórne do rozprzęgania fosforylacji oksydacyjnej uznaje się również efekty neurotoksyczne (*Saransaari, Oja 1999*), teratogenne (*Thompson i in. 2000; Branch i in. 1996*), hamowanie procesu nowotworzenia (*Levij, Rubin 1975*) oraz pobudzanie procesu apoptozy (*Linsinger i in. 1999*) przez 2,4-DNP.

Inne izomery DNP również rozprzęgają fosforylację oksydacyjną. W badaniach *in vitro* *Burke i Whitehouse (1967)* ustalili, że pod względem potencjału rozprzęgającego izomery DNP można uszeregować następująco: 3,5-DNP > 2,4- > 2,6- ≈ 3,4-DNP > 2,3- ≈ 2,5-DNP. Uszeregowanie to nie koreluje w pełni z obserwacjami toksyczności ostrej u zwierząt (*Harvey 1959*) prawdopodobnie dlatego, że w warunkach *in vivo* o wielkości skutków toksycznych decyduje tempo metabolizmu i wydalanie. Półokres eliminacji poszczególnych izomerów z krwi szczura wynosi: 225; 210; 13; 12,5; 11,5 i 2,1 min, odpowiednio dla: 2,4-DNP; 2,6-DNP; 2,5-DNP; 2,3-DNP; 3,4-DNP i 3,5-DNP (*Harvey 1959*). Możliwe, że wysoki poziom toksyczności 2,4-DNP i 2,6-DNP wynika z dużej zdolności tych izomerów do rozprzęgania fosforylacji oksydacyjnej i dłuższego okresu półtrwania (3,5-DNP jest wprawdzie najsilniejszym rozprzęgaczem fosforylacji, lecz jego okres półtrwania jest kilkadziesiąt razy krótszy niż okres półtrwania 2,4- DNP i 2,6-DNP).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

2,4-DNP znacznie (100 ÷ 160%) przyspiesza metabolizm alkoholu w skrawkach wątroby szczura (*Videla, Israel 1970*). W izolowanych komórkach jelitowych szczura 2,4-DNP powoduje wzrost poziomu wapnia w cytosolu, czego następstwem jest pęcznienie komórek i zmniejszenie ich witalności. Aspiryna w niewielkich dawkach zmniejsza, lecz w większych potęguje to działanie (*Nishihata i in. 1988*). Premedykacja szczurów haloperidolem znacznie osłabia pirogenne skutki 2,4-DNP i obniża poziom śmiertelności. Zdaniem autorów może to oznaczać, że haloperidol zapobiega rozprzęganiu fosforylacji oksydacyjnej przez 2,4-DNP (*Gatz, Jones 1972*).

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących interakcji izomerów DNP z substancjami chemicznymi, innymi niż leki. Można jednak się spodziewać, że związki zdolne do rozprzęgania fosforylacji oksydacyjnej, a także takie czynniki, jak wysoka temperatura otoczenia czy wysiłek fizyczny będą zwiększały toksyczność 2,4-DNP i odwrotnie – związki zapobiegające rozprzężeniu, niska temperatura otoczenia oraz ograniczenie wysiłku będą wywierały wpływ protekcyjny.

2,4-DNP osłabia kardiotoksyczne działanie kadmu w kardiomiocytach szczura (*Limaye, Shaikh 1999*) i hamuje absorpcję aluminium w jelitach (*van der Voet i in. 1989*). Oba te skutki są związane ze zmniejszeniem podaży ATP przez 2,4-DNP.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Istniejące dane dotyczące skutków zdrowotnych ostrego i średnioterminowego narażenia na 2,4-DNP drogą doustną u ludzi wskazują, że skutkiem podstawowym jest podwyższony metabolizm, który manifestował się uczuciem gorąca, wzmożonym wydzielaniem potu oraz – po większych dawkach – przyspieszeniem akcji serca i częstości oddychania oraz podwyższoną temperaturą ciała. Ustalono, że wartość LOAEL wystąpienia tych objawów wynosi

1,2 mg/kg/dzień. Podwyższenie metabolizmu prowadzi do zmniejszenia masy ciała. W obszernych badaniach obejmujących 170 pacjentów, którzy zażywali średnio 4,0 mg/kg 2,4-DNP dziennie przez około 88 dni, stwierdzono statystycznie istotną dodatnią korelację między wielkością dawki i tempem chudnięcia (*Tainter i in.* 1935).

W piśmiennictwie opisano wiele przypadków zaćmy u pacjentów zażywających 2,4-DNP w celu pozbycia się nadwagi. Dzielne dawki leku wynosiły $1,86 \div 4,29$ mg/kg. Nie stwierdzono zależności między wielkością dawki a długością kuracji. Czynnikiem decydującym o wystąpieniu zmian wydaje się być indywidualna wrażliwość pacjenta (*Hitch, Schwartz* 1936).

Opisane przypadki agranulocytozy i zapalenia nerwów obwodowych dotyczyły osób zażywających 2,4-DNP w dawkach dziennych $3,5 \div 5,7$ mg/kg (agranulocytoza) i $1,86 \div 3,53$ mg/kg (zapalenie nerwów). Nie znaleziono podstaw do wnioskowania o zależności między wielkością dziennych dawek i czasem narażenia a którymkolwiek z tych skutków (TPD 1995).

W badaniach chronicznych na szczurach ustalono wartość NOAEL dla zmniejszenia masy ciała na poziomie 20 mg/kg/dzień. U szczurów otrzymujących 2,4-DNP w dziennych dawkach 30 mg/kg lub większych masa ciała zmniejszyła się o około 25% (*Tainter* 1938).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości normatywne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących zdrowotnych skutków narażenia ludzi i zwierząt na inne niż 2,4-DNP izomery dinitrofenolu. Dwa istniejące doniesienia dotyczące zdrowotnych skutków zawodowego narażenia na 2,4-DNP (*Perkins* 1919; *Gisclard, Woodward* 1946) nie zawierały danych pozwalających precyzyjnie określić udział narażenia inhalacyjnego i skórniego w indukcji skutków toksycznych, a ponadto nie zmierzono w nich wielkości narażenia. W piśmiennictwie nie ma również danych dotyczących zdrowotnych skutków inhalacyjnego narażenia na 2,4-DNP u zwierząt doświadczalnych. Z powyższych względów w ACGIH nie przedstawiono rekomendacji dotyczących wartości TLV dla dinitrofenoli (ACGIH 1999).

Normatywy higieniczne narażenia zawodowego dla dinitrofenolu (tab. 6), ustalono tylko w ZSRR (NDSch = 0,05 mg/m³) i w Polsce (NDS = 0,05 mg/m³ i NDSch = 0,15 mg/m³), lecz dokumentacje stanowiące uzasadnienie tych ustaleń są, niestety, niedostępne.

Tabela 6.

Istniejące wartości dopuszczalnych stężeń dinitrofenolu (mieszaniny izomerów) w środowisku pracy

Państwo/ organizacja/institucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Oznaczenia dodatkowe
Rosja	–	0,05	S
Polska	0,05	0,15	–
USA – ACGIH	brak rekomendacji	brak rekomendacji	brak

Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych ustaliła dawkę referencyjną (RfD) 2,4-DNP na poziomie 0,002 mg/kg/dzień dla narażenia całościowego, co ma zapobiegać indukcji zaćmy przez DNP (EPA 1994). Za wartość LOAEL wystąpienia tego skutku przyjęto, na podstawie zestawienia informacji z raportów klinicznych (*Horner 1942*), dawkę 2 mg/kg/dzień oraz współczynnik niepewności równy 1000 (10 dla różnic we wrażliwości osobniczej, 10 dla przejścia z wartości LOAEL do wartości NOAEL i 10 dla przejścia z narażenia krótkoterminowego do chronicznego).

Podstawy proponowanej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)

Z informacji przedstawionych w niniejszym opracowaniu wynika, że dinitrofenol nie ma właściwości kancerogennych i nie promuje procesu nowotworowego, zaś wszystkie obserwowane skutki narządowe i układowe są związane z działaniem ogólnoustrojowym.

Podstawowym skutkiem działania tego związku w organizmie jest wzmożony metabolizm, który objawia się uczuciem gorąca, poceniem się, podwyższoną akcją serca i przyspieszeniem oddychania oraz – w dalszej perspektywie – zmniejszeniem masy ciała. W przypadku 2,4-DNP wartość LOAEL dla wystąpienia tych skutków u człowieka wynosi 1,2 mg/kg/dzień. Wartość LOAEL dla zaćmy, która jest wtórnym skutkiem zaburzeń metabolicznych, ustalono na 2,0 mg/kg/dzień. Należy pamiętać, że obie te wartości zostały ustalone na podstawie danych uzyskanych w sytuacji, gdy DNP był podawany jako lek w postaci tabletek, najczęściej 3 razy dziennie z posiłkiem. Oznacza to, że przepisane dawki pobierane były w ciągu około 12 h.

Za podstawę ustalenia normatywu higienicznego narażenia zawodowego na dinitrofenol proponuje się przyjęcie wartości NOAEL dla objawów nasilonego metabolizmu, tj. 1,2 mg/kg/dzień.

Można założyć, że narażenie na DNP następuje wyłącznie drogą oddechową, retencja DNP w płucach wynosi 100%, średnia masa ciała zatrudnionego wynosi 70 kg, a średnia wentylacja w ciągu 8 h – 8 m³. Jeżeli powyższe założenia są spełnione, wówczas pracownik może wchłonąć dawkę 1,2 mg/kg w ciągu zmiany, gdy stężenie pary DNP w powietrzu będzie wynosiło 10,5 mg/m³ [(1,2 mg · 70 kg) : 8 m³]. Wprawdzie dawka ta będzie wchłaniana w czasie krótszym niż 12 h, jednak wchłanianie w warunkach narażenia inhalacyjnego będzie stopniowe. Na podstawie wyników doświadczeń na szczurach stwierdzono, że w wypadku stopniowego pobierania DNP z pokarmem, zwierzę może przez wiele dni przyjmować dzienne dawki znacznie większe niż dawka śmiertelna ustalona na podstawie skutków jednorazowego podania dożołądkowego. Przyjmując zatem wartość 10,5 mg/m³ za podstawę, możemy ustalić wartość NDS.

Proponuje się przyjęcie następujących współczynników niepewności: 2 – różnice we wrażliwości osobniczej, 2 – przejście z wartości LOAEL do wartości NOAEL, 2 – przejście z narażenia drogą pokarmową na narażenie inhalacyjne i 2 – przejście z narażenia krótkoterminowego do długoterminowego. Wyliczona w ten sposób wartość NDS dla 2,4-DNP będzie wynosiła: 10,5 mg/m³ : 16 = 0,66 mg/m³. Wśród izomerów dinitrofenolu, związkiem najbardziej toksycznym jest 2,4-DNP (*Harvey 1959*), a w mieszaninie izomerów udział 2,4-DNP jest dominujący. Proponujemy zatem przyjąć dla dinitrofenolu – mieszaniny izomerów wartość NDS równą 0,5 mg/m³. Ze względu na działanie układowe związku nie proponuje się wartości NDS_{Ch}. Ponieważ związek wchłania się bardzo dobrze przez skórę, powinien być oznakowany literami „Sk”.

POTRZEBY BADAWCZE

Określenie potrzeb badawczych będzie możliwe po uzyskaniu informacji o rodzaju narażenia i wielkości populacji osób narażonych zawodowo na DNP w Polsce. Wśród stosowanych obecnie w Polsce pestycydów znajduje się tylko jedna pochodna dinitrofenoli – dinkap (fenylokrotonian 2,4-dinitro-6-oktylu).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na tarczycę, skórę, obwodowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy i badanie okulistyczne. Morfologia krwi, poziom glukozy w surowicy oraz TSH.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na tarczycę, skórę, obwodowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy i badanie okulistyczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na tarczycę, skórę, obwodowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy i badanie okulistyczne. Morfologia krwi, poziom glukozy w surowicy oraz TSH.

U w a g a

Lekarz, który przeprowadza badanie profilaktyczne, może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania dodatkowe, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, tarczyca, obwodowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy oraz aparat przezierny oka.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Nadczynność tarczycy, przewlekłe stany zapalne skóry pochodzenia alergicznego, polineuropatia, zaćma oraz choroby układu białokrwinkowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (1999) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Anderson D., Styles J.A. (1978) The bacterial mutation test. *Br. J. Cancer.* 37, 924-930.

Bakke J.L., Lawrence N. (1965) Effect of dinitrophenol on pituitary-thyroid activity in the rat. *Endocrinology* 77, 382-389.

Bettman J.W. (1946) Experimental dinitrophenol cataract. *Am. J. Ophthalmol.* 29, 1388-1395.

Bouthwell R.K., Bosch D.K. (1959) The tumor-promoting action of phenol compounds for mouse skin. *Cancer Res.* 19, 413-424.

Branch S. i in. (1996) Supernumerary lumbar rib: manifestation of basic alteration in embryonic development of ribs. *J. Appl. Toxicol.* 16(2), 115-119.

Burke J.F., Whitehouse M.W. (1967) Concerning the differences in uncoupling activity of isomeric dinitrophenols. *Biochem. Pharmacol.* 16, 209-211.

Castor C.W., Beierwaltes W. (1956) Effect of 2,4-dinitrophenol on thyroid function in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 1026-1031.

Chiu C.W. i in. (1978) Mutagenicity of some commercially available nitro compounds. *Mutat. Res.* 58, 11-22.

Davidson E.N., Shapiro M. (1934) Neutropenia following dinitrophenol with improvement after pentnucleotide and leucocyte cream. *JAMA* 103, 480-482.

De Flora S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella/microsome* test. *Carcinogenesis* 2, 283-298.

Demerec M., Bertani G., Gibson J.E. (1951) A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am. Nat.* 85, 119-136.

Dominguez S.E. i in. (1993) The effect of 2,4-dinitrophenol on the metabolic rate of bobwhite quail. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 123(2), 226-233.

Dow Chemical Co. (1940) Initial 8e submission: toxicity and health hazard of 2,4-dinitrophenol, dinitro-ortho-cresol, and dinitro-ortho-cyclohexyl phenol (final report) with letter dated 3/18/92 (sanitized). EPA/OPTS Public Files, Washington DC. Fiche 3 OPTS 0536148.

Dow Chemical Co. (1950) Initial 8e submission. The comparative acute oral toxicity of several dinitrophenols used in agriculture (final report) with cover letter dated 3/18/92 (sanitized). EPA/OPTS Public Files, Washington DC. Fiche 3 OPTS 0536145.

England P. i in. (1973) Increased thyroxine secretion following administration of dinitrophenol to rats. *J. Physiol. (Lond)* 229,33-49.

Eiseman J.L., Gehring P.J., Gibson J.E. (1972) In vitro metabolism of 2,4-dinitrophenol by rat liver homogenates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21, 275-285.

Eiseman J.L., Gehring P.J., Gibson J.E. (1974) Kinetics of in vitro reduction of 2,4-dinitrophenol by rat liver homogenates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27, 140-144.

EPA, Environmental Protection Agency (1994) Federal Register. 59 FR 15504.

Friedman M.A., Staub J. (1976) Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat. Res.* 37, 67-76.

Garner R.C., Nutman C.A. (1977) Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA1538. *Mutat. Res.* 44, 9-19.

Garrett N.E., Lewtas J. (1983) Cellular toxicity in Chinese hamster ovary cell cultures. I. Analysis of cytotoxicity endpoints for twenty-nine priority pollutants. *Environ. Res.* 32, 455-465.

Gatz E.E., Jones J.R. (1972) Haloperidol antagonism to the hypermetabolic effects of 2,4-dinitrophenol (in vitro and in vivo correlation). W: Cellular biology and toxicity of anesthetics. Baltimore, MD. Williams and Wilking Co., 304-311; 1972.

Gautschi J.R., Kern R.M., Painter R.B. (1973) Modification of replicon operation in HeLa cells by 2,4-dinitrophenol. *J. Mol. Biol.* 80, 393-403.

Gehring P.J., Buerge J.F. (1969 a) The cataractogenic activity of 2,4-dinitrophenol in ducks and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14(3), 475-86.

Gehring P.J., Buerge J.F. (1969 b) The distribution of 2,4-dinitrophenol relative to its cataractogenic activity in ducklings and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15(3), 574-92.

Ghosh S., Paweletz N., Armas-Portella R. (1989) Post-metaphase mitotic events in cells treated with dinitrophenol. *Indian J. Exp. Biol.* 27, 317-323.

Gibson J.E. (1973) Teratology studies in mice with 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol (Dinoseb). *Food Cosmet. Toxicol.* 11, 31-43.

Gisclard J.B., Woodward M.M. (1946) 2,4-Dinitrophenol poisoning: a case report. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28, 47-51.

Goldman A.S., Yakovac W.C. (1964) Salicylate intoxication and congenital anomalies. *Arch. Environ. Health* 8, 648-656.

Harvey D.G. (1959) On the metabolism of some aromatic dinitro compounds by different species of animal: Part III. The toxicity of the dinitrophenols, with a note on the effects of high environmental temperatures. *J. Pharm. Pharmacol.* 11, 462-474.

Heinemann B., Howard A.J. (1964) Induction of lambda-bacterial phage in *Escherichia coli* as a screening test for potential antitumor agents. *Appl. Microbiol.* 12, 234-239.

Hilton J., Walker M. (1977) DNA strand scission and its repair following exposure of cells to inhibitors of oxidative phosphorylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 75, 909-914.

Hitch J.M., Schwartz W.F. (1936) Late, toxic results, including dermatitis exfoliative, from "slim" (dinitrophenol). *JAMA* 106, 2130-2132.

Horner W.D. (1942) Dinitrophenol and its relation to formation of cataracts. *Arch. Ophthalmol. (Paris)* 27, 1097-1121.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (May 1999).

Hunter E.S., Tugman J.A. (1993) Neural tube defects produced by inhibitors of mitochondrial metabolism in mouse embryos in vitro. *Teratology* 47(5), 410.

- IARC, International Agency for Research on Cancer (1993 a) IARC monographs on the evaluation of the carcinogenicity risk of chemicals to humans: 2-amino-4-nitrophenol 57, 161-176.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1993 b) IARC monographs on the evaluation of the carcinogenicity risk of chemicals to humans: 2-amino-5-nitrophenol 57, 177-184.
- Kaiser J.A.* (1964) Studies on the toxicity of diisophenol (2,6-diiodo-4-nitrophenol) to dogs and rodents plus some comparison with 2,4-dinitrophenol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 232-244.
- Kavlock R.J., Short R.D., Chernoff N.* (1987) Further evaluation of an in vitro teratology screen. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagen.* 7, 7-16.
- Kawai A.* i in. (1987) Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds, industrial materials and related compounds. *Japn. J. Ind. Health* 29, 34-54.
- Kleinhofs A., Smith J.A.* (1976) Effect of excision repair on azide-induced mutagenesis. *Mutat. Res.* 41, 233-240.
- Levij I.S., Rubin D.* (1975) Inhibition by 2,4-dinitrophenol of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene carcinogenesis in the hamster cheek pouch. *Oncology* 31, 334-337.
- Limaye D.A., Shaikh Z.A.* (1999) Cytotoxicity of cadmium and characteristics of its transport in cardiomyocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 154, 59-66.
- Linsinger G.* i in. (1999) Uncouplers of oxidative phosphorylation can enhance a fas death signal. *Mol. Cell. Biol.* 19, 3299-3311.
- Loomis W.F., Lippmann F.* (1948) Reversible inhibition of the coupling between phosphorylation and oxidation. *J. Biol. Chem.* 173, 807-808.
- Matzger E.* (1934) Can sensitivity to dinitrophenol be determined by skin tests? *JAMA* 103, 253.
- Maayan M.L.* (1968) Effect of dinitrophenol on thyroid responses to thyrotropin. *Endocrinology* 83, 938-944.
- Mitra A.B., Manna G.K.* (1971) Effect of some phenolic compounds on chromosomes of bone marrow cells in mice. *Indian J. Med. Res.* 59, 1442-1447.
- Miyagawa S.* (1977) Differential effects of continuous and short time treatment with 2,4-dinitrophenol on the cell cycle of mouse L cells. *Tokushima J. Ex. Med.* 24, 147-154.
- Murphy S.D.* (1986) Toxic effects of pesticides: dinitrophenols. *Casarett and Doull's toxicology.* New York, Macmillan Publishing Co. 555-556.
- Murray* i in. (1995) *W: Biochemia Harpera.* Wyd. III. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Nadler J.E.* (1935) Peripheral neuritis caused by prolonged use of dinitrophenol. *JAMA* 195,12-13.
- Nakamura S.* i in. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002, Examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.* 192, 239-246.
- Nishihata T.* i in. (1988) Protective effect of salicylate against 2,4-dinitrophenol-induced protein-thiol loss in the small intestine of rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 40, 516-518.
- Ogino S., Yasukura K.* (1957) Biochemical studies on cataracts. VI. Production of cataracts in guinea pigs with dinitrophenol. *Am. J. Ophthalmol.* 43, 936-946.
- Parker V.H.* (1952) Enzymic reduction of 2,4-dinitrophenol by rat-tissue homogenates. *Biochem. J.* 51, 363-370.
- Perkins R.G.* (1919) A study of the munition intoxications in France. *Public. Health Rep.* 34, 2335-2374.
- Probst G.S.* i in. (1981) Chemically induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.* 3, 11-32.

- Pugsley L.I.* (1935) The effect of 2,4-dinitrophenol upon calcium, creatine, and creatinine excretion in the rat. *Biochem. J.* 29, 2247.
- Richard A.M.* i in. (1991) Structure-activity study of paracetamol analogues: inhibition of replicative DNA synthesis in V79 chinese hamster cells. *Chem. Res. Toxicol.* 4, 151-156.
- Robert T.A., Hagardorn A.N.* (1983) Analysis and kinetics of 2,4-dinitrophenol in tissues by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 276, 77-84.
- Robert T.A., Hagardorn A.N.* (1985) Plasma levels and kinetic disposition of 2,4-dinitrophenol and its metabolites 2-amino-4-nitrophenol and 4-amino-2-nitrophenol in the mouse. *J. Chromatogr.* 45, 177-186.
- Saransaari P., Oja S.S.* (1999) Mechanisms of D-aspartate release under ischemic conditions in mouse hippocampal slices. *Neurochem. Res.* 24, 1009-1016.
- Sax N.I., Lewis R.J.* (1987) *Havley's condensed chemical dictionary.* 11 ed. New York, Van Nostrand Reinhold, 421.
- Seiler J.P.* (1981) Testicular DNA synthesis inhibition: an in vivo system for the detection of mutagenic and carcinogenic chemicals. *Toxicol. Environ. Chem.* 3, 239-249.
- Simkins S.* (1937 a) Dinitrophenol and dessicated thyroid in the treatment of obesity: a comprehensive clinical and laboratory study. *JAMA* 108, 2110-2117.
- Simkins S.* (1937 b) Dinitrophenol and dessicated thyroid in the treatment of obesity: a comprehensive clinical and laboratory study. *JAMA* 108, 2193-2199.
- Spencer H.C.* i in. (1948) Toxicological studies on laboratory animals of certain alkyldinitrophenols used in agriculture. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 10-28.
- Stenback F., Garcia H.* (1975) Studies on the modifying effect of dimethyl sulfoxide and other chemicals on experimental skin tumor induction. *Ann NY, Acad. Sci.* 243, 209-227.
- Swenberg J.A., Petzold G.L., Harbach P.R.* (1976) In vitro DNA damage/alkaline elution assay for predicting carcinogenic potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 72, 732-738.
- Tainter M.L.* (1938) Growth, life-span, and food intake of white rats fed dinitrophenol throughout life. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 63, 51057.
- Tainter M.L., Borley W.E.* (1938) Influence of vitamins and dinitrophenol on the production of experimental cataract. *Arch. Ophtalmol.* 20, 30-36.
- Tainter M.L., Cutting W.C.* (1933) Miscellaneous actions of dinitrophenol. Repeated administrations, antidotes, fatal doses, antiseptic tests and actions of some isomers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 49, 187-209.
- Tainter M.L.* i in. (1934) Di-nitrophenol. Studies of blood, urine, and tissue of dogs on continued medication and after acute fatal poisoning. *Arch. Pathol.* 18, 881.
- Tainter M.L., Stockton A.B., Cutting W.C.* (1935) Dinitrophenol in the treatment of obesity. Final report. *JAMA* 105, 332-337.
- Tainter M.L., Wood D.A.* (1934) A case of fatal dinitrophenol poisoning. *JAMA* 102, 1147.
- Thompson J.G.* i in. (2000) Effects of inhibitors and uncouplers of oxidative phosphorylation during compaction and blastulation of bovine embryos cultured in vitro. *J. Reprod. Fertil.* 118, 47-55.
- TPD, Toxicological Profile for Dinitrophenols (August 1995) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Toyomizu M.* i in. (1992) Research note: effect of 2,4-dinitrophenol on growth and body composition of broilers. *Pult. Sci.* 71, 10-96-1100.
- Van der Voet G.B., van Ginkel M.F., de Wolff F.A.* (1989) Intestinal absorption of aluminum in rats: stimulation by nitric acid and inhibition by dinitrophenol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 90-97.

Videla L., Israel Y. (1970) Facts that modify the metabolism of ethanol in rat liver and adaptive changes produced by its chronic administration. Biochem. J. 118, 275-281.

Wilkins J.N., Mayer S.E., Vanderlaan W.P. (1974) The effects of hypothyroidism and 2,4-dinitrophenol on growth hormone synthesis. Endocrinology 95, 1259-1267.

Wulf L.M.R., Emge L.A., Bravo F. (1935) Some effects of alpha-dinitrophenol on pregnancy in the white rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 32, 678-680.

ŚLAWOMIR GRALEWICZ

Dinitrophenol

A b s t r a c t

Dinitrophenol (DNP) is a mixture of 2,4-DNP and smaller amounts of 2,3-DNP and 2,6-DNP). It is a yellow, crystalline solid.

DNP is used in synthesis of dyes, picric acid, picramic acid, wood preservatives, photographic developers, explosives, and insecticides. In the 1930s, 2,4-DNP was used as a weight-reducing drug.

Short-term exposure to DNP may affect metabolism resulting in hyperthermia. High-level exposure may be fatal. The existing data concerning the health effects of 2,4-DNP oral exposure in humans indicate that the characteristic effects of 2,4-DNP for this route are: increased basal metabolic rate and perspiration, weight loss, a sensation of warmth, and – at higher dosage – increased heart and respiratory rate, and increased body temperature.

Repeated or prolonged contact with the skin may cause dermatitis. Exposure to DNP may result in changes in the functional state of the peripheral nervous system, cardiovascular system and gastrointestinal system. It may also induce cataracts.

Taking into account the results obtained in clinical studies on people ingesting 2,4-DNP (LOAEL for metabolic effects was 1.2 mg/kg/day), a concentration 0.5 mg of dinitrophenol/m³ is proposed as a maximum exposure limit (maximum admissible concentration) with a skin notation. With regard to systemic effects of DNP no STEL value has been established.