

WIADOMOŚCI *chemiczne*

A 1263 I

DI. 3

2003

(57)

7-8

(673-674)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez KBN

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, JERZY BŁAŻEJOWSKI, RYSZARD BODALSKI,
JACEK GAWROŃSKI, ZBIGNIEW HUBICKI, JERZY KONARSKI,
TADEUSZ M. KRYGOWSKI, JANUSZ LIPKOWSKI, JACEK MŁOCHOWSKI,
PIOTR PANETH, STANISŁAW SŁOMKOWSKI, ZOFIA STASICKA

Z REDAKCJĄ STAŁE WSPÓŁPRACUJĄ

HENRYK GALINA (Rzeszów), MAREK K. KALINOWSKI (Warszawa),
BENIAMIN LENARCIK (Bydgoszcz), ZOFIA LIBUŚ (Gdańsk), JAN MAŁYSZKO (Kielce),
BOGDAN MARCINIEC (Poznań), ZOFIA MICHALSKA (Łódź),
ROMAN MIERZECKI (Warszawa), WŁADYSŁAW RUDZIŃSKI (Lublin),
ZOFIA STASICKA (Kraków), JAN SZYMANOWSKI (Poznań), JÓZEF ŚLIWIOK (Katowice)

KOMITET REDAKCYJNY

BOGDAN BURCZYK, JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZIEFSKI, ADOLF KISZA,
LUDWIK KOMOROWSKI, ZDZISŁAW LATAJKA, PRZEMYSŁAW MASTALERZ,
IGNACY Z. SIEMION, MIROSLAW SOROKA, MARIA SUSZYŃSKA

REDAKTOR NACZELNY

JÓZEF J. ZIÓŁKOWSKI

SEKRETARZ REDAKCJI

KRYSTYNA MARKSOWA

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel. 375 73 89, tel./fax 322 14 06

INTERNET (English abstracts) <http://www.chem.uni.wroc.pl/wiadchem.htm>

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2002

ISSN 0043-5104

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w lipcu 2003

trzygotowanie do druku i druk: Firma Wydawnicza K-2, ul. Konopnickiej 6, 00-491 Warszawa, tel./fax: (22) 628-97-66

**CHARAKTERYSTYKA ZJAWISKA
INTERFERENCJI RNA,
PODSTAWY STRUKTURALNE
I WŁAŚCIWOŚCI siRNA**

**CHARACTERIZATION OF RNA INTERFERENCE
MECHANISM,
STRUCTURAL BASICS AND FEATURES OF SMALL
INTERFERING RNAs**

Małgorzata Sierant, Barbara Nawrot

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN

ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź

e-mail msierant@bio.cbmm.lodz.pl

Abstract

Wstęp

1. Mechanizm RNAi
2. Mechanizm typu „degradacyjny PCR”
3. Nicspecyficzne działanic długiego dsRNA w komórkach ssaków
4. Syntetyczne dupleksy siRNA. Wpływ modyfikacji w łańcuchach o sekwencji sens i anty-sens siRNA na przebieg reakcji RNAi
 - 4.1. Modyfikacje 3'-końców dupleksów siRNA
 - 4.2. Modyfikacja 5'-końców dupleksów siRNA
 - 4.3. Modyfikacje wewnątrz nici siRNA
 - 4.4. Modyfikacja siRNA typu DNA/RNA
5. Metody uzyskiwania siRNA alternatywne do syntezy chemicznej
6. Terapeutyczne zastosowanie zjawiska RNAi

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr inż. Małgorzata Sierant ukończyła studia na Wydziale Chemii Spożywczej i Biotechnologii Politechniki Łódzkiej. Od 1988 r. jest zatrudniona w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi, w Zakładzie Chemii Bioorganicznej.

Prowadziła badania, których celem było uzyskanie istotnych terapeutycznie, rekombinantowych białek w bakteriiach *Escherichia coli*. Obecnie bierze udział w projekcie badawczym wyciszania ekspresji niepożądanych genów poprzez zastosowanie zjawiska interferencji RNA (RNAi).



Dr hab. Barbara Nawrot jest docentem w Zakładzie Chemii Bioorganicznej CBMiM PAN w Łodzi. Od szeregu lat zajmuje się chemią kwasów nukleinowych. Prowadziła badania nad syntezą analogów kwasów nukleinowych i ich oddziaływaniem z białkami. Obecnie zajmuje się badaniami w zakresie zastosowania terapeutycznych kwasów nukleinowych (rybozymów, deoksyrybozymów, siRNA, oligonukleotydów antysensowych i TFO) do hamowania ekspresji niepożądanych genów.

ABSTRACT

RNA interference (RNAi) is a natural biological mechanism for sequence-specific posttranscriptional gene silencing triggered by double-stranded RNA (dsRNA) homologous to a silenced gene. RNAi is found in a wide range of eukaryotes including human cells. The natural function of RNAi appears to be protection of a genome against invasion by mobile genetic elements such as transposons and viruses which produce aberrant RNA or dsRNA in a host cell. Specific mRNA degradation prevents transposon and virus replication. The majority of studies on the molecular mechanism underlying RNAi activity has been conducted *in vivo* using *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* or in selected mammalian cell cultures. It has been demonstrated that long dsRNA is cleaved to 21–23 nucleotide long fragments by RNase III-like nuclease Dicer. These short interfering RNAs (siRNAs) are essential sequence-specific mediators of RNAi. They are bound by RNAi specific enzymes of nuclease complex RISC that targets mRNA for degradation. In this complex siRNA recognises, binds and cleaves the target mRNA. Cleavage occurs in the middle of the mRNA region recognized by the siRNA. The second model, which has been proposed for RNAi to explain the mechanism by which siRNA direct target mRNA destruction, requires RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) to convert the target mRNA into dsRNA. RdRP is hypothesized to use anti-sense strand of siRNA as a primer in mRNA templated synthesis of complementary chain RNA. The resulting dsRNA is proposed to be cleaved then by Dicer for generation of secondary siRNA.

Short interfering RNAs can be synthesized chemically or by *in vitro* transcription with T7 RNA polymerase, or expressed from siRNA coding vectors in the cells. These 21-nt siRNA duplexes cause efficient inhibition of exogenous and endogenous genes expression in a sequence-specific manner. Detailed analysis of potential modifications, that can be introduced into siRNA strands shows, that chemical modifications of sense strand are tolerated without loss of RNAi activity. However, some modification of antisense strand of siRNA (especially in the middle of the chain as well as modification of the 5' end) completely abolish RNAi. These results indicate that two strands of siRNA have different function in RNAi. RNAi approach can be broadly used for analysis of gene functions, and, what is even more important, this phenomenon can be used for searching new agents for therapeutic applications.

WYKAZ AKRONIMÓW

ATP	trifosforan adenozyiny,
CTP	trifosforan cytydyny
UTP	trifosforan urydyny
FITC	izotiocyanian fluoresceiny (ang. <i>fluorescein isothiocyanate</i>)
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy
RNAi	interferencja RNA (ang. <i>RNA interference</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe
dsRNA	dwuniciowy kwas rybonukleinowy
mRNA	informacyjny kwas rybonukleinowy
shRNA	krótkie duplekty RNA* o strukturze typu spinka (ang. <i>hairpin</i>)
siRNA	krótkie duplekty RNA* (ang. <i>short interfering RNA</i>)
RdRP	polimeraza RNA zależna od RNA (ang. <i>RNA-dependent RNA polymerase</i>)
RISC	kompleks nukleazowy (białka nukleazowe, helikazy związane z siRNA i docelowym RNA) wywołujący wyciszenie docelowego genu poprzez zjawisko RNAi
EIF2α	eukariotyczny czynnik inicjacji translacji
PKR	kinaza białkowa zależna od RNA
DNAs/RNAas	dupleks złożony z sensowej nici DNA i antysensowej nici RNA
RNAs/DNAas	dupleks złożony z sensowej nici RNA i antysensowej nici DNA
pppA(2'p5'A)_n	2',5'cykliczny trifosforan adenozyiny

* duplekty RNA wywołujące efekt RNAi

WSTĘP

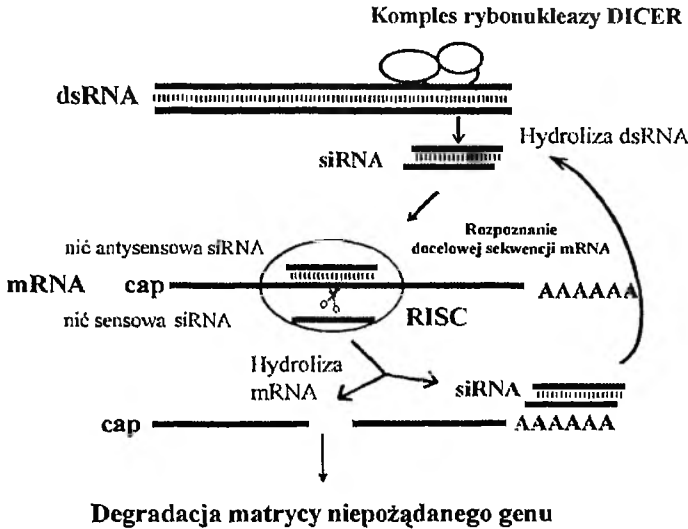
W czasie realizowania projektu badania genomu *Caenorhabditis elegans*, Andrew Fire i Craig Mello opisali w 1998 roku nową technologię, która opierała się na specyficznym hamowaniu ekspresji wyselekcjonowanego genu poprzez wprowadzenie do organizmu nicienia dwuniciowego RNA (dsRNA) o sekwencji homologicznej do tego genu. Technologię tę nazwali *RNA interference* (RNAi) [1]. Wykazali oni, że w nicieniu *C. elegans* obecność kilku cząsteczek dsRNA jest wystarczająca do zahamowania ekspresji homologicznego genu. Praca ta zapoczątkowała falę doniesień opisujących „wyciszanie genów” w roślinach, w nicieniach (*C. elegans*), w owadach (*D. melanogaster*), w organizmach kręgowców, jak również w systemach komórek ssaczych [2].

Większość komórek eukariotycznych wyposażona jest w system obronny, zabezpieczający ich genom przed inwazją obcych elementów genetycznych (wirusów, transpononów). Pojawienie się dwuniciowego RNA jest interpretowane przez komórkę jako sygnał do aktywacji działającego potranskrypcyjnie procesu RNAi, zahamowania ekspresji obcego genu. Interferencja RNA stanowi ewolucyjnie wykształcony, komórkowy system kontroli ekspresji obcych genów, obecny w większości komórek eukariotycznych, w tym również ludzkich. Dwuniciowy RNA, wprowadzony egzogenicznie do komórki, wywołuje sekwencyjno-specyficzną degradację homologicznego mRNA. W procesie degradacji mRNA aktywnie uczestniczą krótkie dupлекsy RNA (*siRNA*, ang. *short interfering RNA*) będące produktami enzymatycznej hydrolizy długiego dsRNA przez rybonukleazę Dicer. Cząsteczki siRNA posiadają charakterystyczną budowę. Są to dwie nici RNA (RNAs/RNAas – odpowiednio nici – sensowa i antysensowa dla danej sekwencji docelowego mRNA), każda o długości 21–23 nukleotydów (nt). Nici siRNA tworzą komplementarny 19-nt dupлекс, przy czym na 3'-końcu każdej nici dwa, trzy lub cztery nukleotydy pozostają niesparowane. Chemicznie syntetyzowane dupлекsy RNA w pełni naśladują naturalne siRNA, są zatem doskonałym narzędziem dla analizy funkcji genów. Te syntetyczne cząsteczki siRNA mogą być użyte jako genowo-specyficzne czynniki terapeutyczne.

1. MECHANIZM RNAi

Biochemiczne i genetyczne badania RNAi pozwoliły na opracowanie modelu mechanizmu tego zjawiska. Eksperymenty przeprowadzane w organizmach *C. elegans* i *D. melanogaster* wykazały, że w procesie RNAi występują dwa niezależne etapy. W pierwszym etapie, zależnym od ATP, rybonukleaza Dicer, specyficzna w stosunku do dwuniciowego RNA endonukleaza z rodziny RNazy III, hydrolizuje egzogenne, długi dsRNA na 21–23 nt fragmenty tzw. krótkie interferujące RNA (siRNA) [3, 4]. W drugim etapie, siRNA są włączane w kompleks nukleazowy RISC (ang. *RNA-induced silencing complex*) [5]. Nici dupлекsu siRNA są rozplatane dzięki

helikazie obecnej w kompleksie RISC, co pozwala na generowanie aktywnego kompleksu RISC* [6]. RISC* rozpoznaje komplementarną sekwencję mRNA. Tworzy się dupleks nici antysensowej siRNA i mRNA, który aktywuje aktywność endonukleazową RISC* (Rys. 1).



Rysunek 1. Mechanizm procesu RNAi

Endorybonukleaza Dicer degradowuje długi dwuniciowy RNA (dsRNA). Produktem tej reakcji są siRNA, które po włączeniu do kompleksu RISC rozpoznają komplementarną sekwencję mRNA.

Nukleazowa aktywność kompleksu RISC prowadzi do degradacji docelowego mRNA

Natywne siRNA są zdolne do prowadzenia procesu RNAi dopóki zachowują swój dwuniciowy charakter. Ogrzewanie oczyszczonych, natywnych siRNA w 95°C niszczy ich dwuniciową strukturę oraz zdolność do inicjacji interferencji [6]. siRNA w kompleksie RISC są w postaci dwuniciowej. Przypuszcza się, że konwersja nieaktywnego kompleksu RISC do formy aktywnej (RISC*) (m.cz. < 232 kDa) związana jest z aktywnością helikazy RNA zależnej od ATP, obecnej w kompleksie RISC. Helikaza RNA rozdysocjowuje obie nici siRNA tak, że w samym procesie rozpoznania docelowej sekwencji mRNA bierze udział tylko nić o sekwencji komplementarnej. Dane te pochodzą z pracy Nykänen i wsp. [6] i nie są zgodne z wcześniejszymi wynikami uzyskanymi przez Hammonda i wsp. [5], którzy stwierdzili, że aktywna forma RISC ma masę cząsteczkową ~500 kDa. Przypuszczalnie metody chromatograficzne zastosowane w badaniach Nykänen pozwoliły na wydzielenie mniejszego aktywnego kompleksu o niższej masie cząsteczkowej z jego formy prekursorowej. Nie wiadomo, czy obie rozdysocjowane nici tego samego dupleksu siRNA pozostają w tym samym kompleksie, czy tylko jedna nić oryginalnego kompleksu wchodzi w skład pojedynczego kompleksu RISC. Autorzy wymienionych prac nie komentują, w jaki sposób antysensowa nić siRNA hybryduje do docelo-

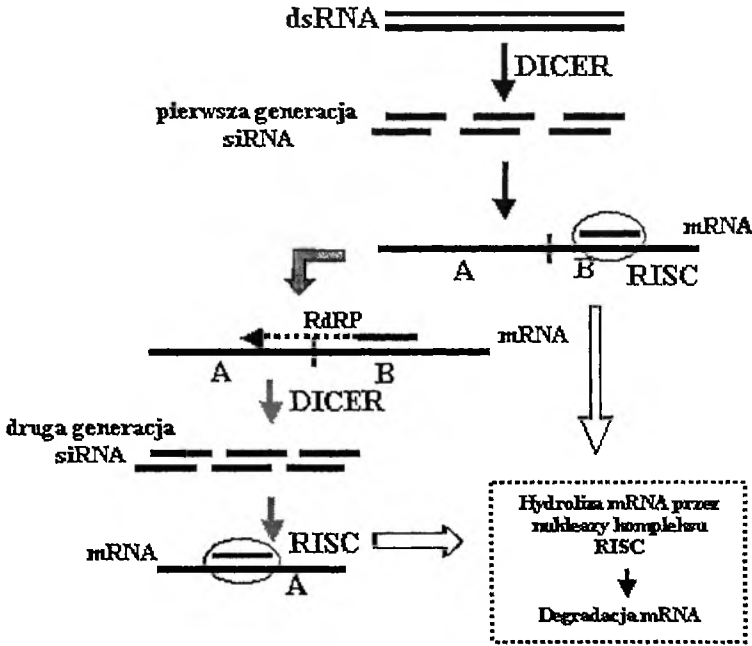
wej sekwencji mRNA, oraz jak zachodzi degradacja mRNA. Wiadomo, że produktami nukleolitycznej degradacji dsRNA za pomocą enzymu Dicer są siRNA, posiadające na 5'-końcach grupy fosforanowe [2]. Fosforylacja 5'-końców obu nici dupleksu siRNA jest trzecim, zależnym od ATP etapem w procesie RNAi, tym niemniej syntetyczne siRNA, posiadające na 5'-końcu wolną grupę hydroksylową są z powodzeniem używane do zainicjowania procesu RNAi. Zadano sobie pytanie, czy obecność grup fosforanowych jest konsekwencją mechanizmu enzymatycznej hydrolizy dsRNA, czy też grupy te mają jakieś szczególne znaczenie dla któregoś z etapów aktywacji siRNA, etapu rozpoznawania lub cięcia docelowej sekwencji mRNA. Tuschl i wsp. [2] zaproponowali, że miejsce hydrolizy mRNA jest zależne od położenia 5'-końca komplementarnego łańcucha siRNA. Stwierdzono, że dodatkowe nukleotydy wprowadzone na 3'-końcu siRNA nie mają żadnego wpływu na miejsce cięcia mRNA, natomiast wprowadzenie dodatkowych nukleotydów na 5'-końcu powoduje odpowiednie przesunięcie miejsca degradacji mRNA [15]. Sugeruje się więc, że 5'-terminalna grupa fosforanowa antysensowej nici siRNA jest „molekularnym punktem odniesienia”, od którego mierzone jest miejsce hydrolizy mRNA. Reakcja fosforylacji siRNA katalizowana jest przez kinazę nukleotydową, która rozróżnia 5'-terminalne rybo- i deoksyrybonukleotydy (te drugie fosforylowane są znacznie wolniej i mniej wydajnie) [6]. Możliwe jest, że natywne siRNA, generowane przez Dicer, są w ten sam sposób fosforylowane na 5'-końcu. Nykänen [6] wysuwa przypuszczenie, że kinaza nukleotydowa wprowadza grupę fosforanową na 5'-końcu siRNA po zakończonej reakcji w kompleksie RISC, co jest sygnałem do jego regeneracji i wielokrotnego udziału siRNA w procesie RNAi. Podstawową właściwością dupleksów siRNA jest charakterystyczna długość nici (21–23 nt), w tym 19–21 nt w sekwencji sparowanej i dwa nukleotydy niesparowane na obu 3'-końcach, oraz obecność grupy fosforanowej na 5'-końcach i wolnej grupy hydroksylowej na 3'-końcach obu nici siRNA. Cechy te pozwalają na odróżnienie siRNA od innych krótkich cząsteczek RNA, obecnych w komórce. Taka struktura siRNA wywołuje zjawisko interferencji RNA.

2. MECHANIZM TYPU „DEGRADACYJNY PCR”

Jedną z najbardziej intrygujących właściwości RNAi u *C. elegans* jest jego charakter katalityczny. Kilka cząsteczek dsRNA wystarcza do degradacji docelowej sekwencji mRNA przez długi okres czasu. Wyciszenie określonych genów utrzymuje się podczas podziałów komórkowych, przenoszone jest do nietransfekowanych komórek i tkanek, pojawia się również w następnym pokoleniu [1]. Wydaje się, że za ten proces odpowiada jakiś specjalny mechanizm, który pozwala na samorzutne trwanie tego zjawiska [7–9].

Jak dotychczas, jedynie w organizmie *C. elegans* stwierdzono efekt zwielokrotnienia zjawiska RNAi, tzw. degradacyjny PCR. Zgodnie z tym modelem [7–9] polimeraza RNA (*RdRP*, ang. *RNA-dependent RNA Polymerase*,) syntetyzuje kom-

plementarną nici RNA na matrycy mRNA. Starterem reakcji polimeryzacji jest antysensowa nić dupletu siRNA. Powstały w ten sposób nowy, długi dwuniciowy RNA, rozpoznawany jest i degradowany przez rybonukleazę Dicer, tworząc następną generację 21–23 nt siRNA tzw. „secondary siRNA” (Rys. 2).



Rysunek 2. Mechanizm RNAi typu „degradacyjny PCR”

RdRP – polimeraza RNA zależna od RNA syntetyzując na matrycy mRNA nić komplementarnego RNA, tworząc nową cząsteczkę dsRNA. Starterem w reakcji polimeryzacji jest antysensowa nić dupletu siRNA.

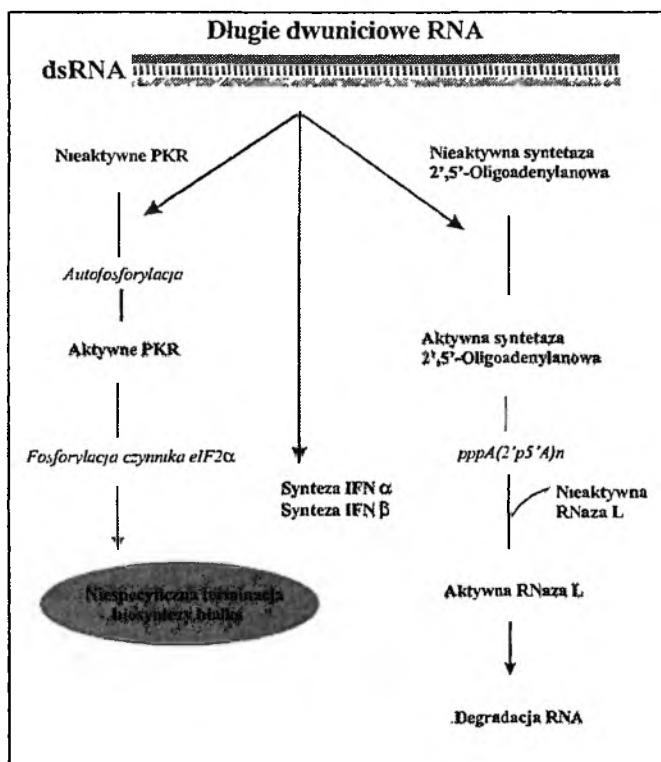
Dwuniciowy RNA jest rozpoznawany i degradowany przez rybonukleazę Dicer. Następuje amplifikacja siRNA co może tłumaczyć katalityczny charakter procesu RNAi

w organizmie nicienia *C. elegans*. Jest oczywiste, że zablokowanie grupy 3'-hydroksylowej nici antysensowej siRNA uniemożliwia jej wykorzystanie jako startera w reakcji amplifikacji. Ten fakt sugeruje, że w komórkach ssaków proces RNAi zachodzi według innego mechanizmu, lub też nie ma charakteru katalitycznego.

Grupa hydroksylowa, obecna na 3'-końcu nici antysensowej dupletu siRNA jest bardzo istotna dla opisanego procesu polimeryzacji. Fosforylacja 3'-końca całkowicie hamuje proces amplifikacji RNA [6, 7]. Zaobserwowano również, że powstanie secondary siRNA może powodować hydrolizę mRNA poza rejonem pierwotnie wybranym jako cel degradacji. W komórkach ssaków najprawdopodobniej jednak nie zachodzi amplifikacja dsRNA. Jak dotąd nie zidentyfikowano u ssaków genu kodującego polimerazę RdRP. Wydaje się więc, że pomiędzy różnymi gatunkami istnieją zasadnicze różnice w mechanizmie wyciszania ekspresji genów.

3. NIESPECYFICZNE DZIAŁANIE DŁUGIEGO dsRNA W KOMÓRKACH SSAKÓW

Podczas gdy w komórkach *Caenorhabditis elegans* i *Drosophila melanogaster* długi dwuniciowy RNA wywołuje zjawisko wyciszania ekspresji genów według mechanizmu RNAi, w komórkach somatycznych ssaków RNA dłuższy niż 30 par zasad wywołuje szereg odpowiedzi komórkowych [10]. Dominującą wśród nich jest aktywacja kinazy białkowej PKR, enzymu, który fosforyluje czynnik EIF2 α , powodując niespecyficzne zakończenie translacji białek komórkowych. Dwuniciowy RNA aktywuje również 2',5'syntetazę oligoadenylanową, której produktem jest pppA(2'p5'A)_n, kofaktor dla niespecyficznego rybonukleazy RNazy L (Rys. 3). W rezultacie długi dsRNA nie tylko wywołuje aktywność RNAi, ale powoduje również szereg niespecyficznego odpowiedzi prowadzących do apoptozy komórki.



Rysunek 3 Indukcja odpowiedzi immunologicznej wywołanej w komórkach ssaków przez dsRNA o długości > 30 par zasad

- Aktywacja kinazy białkowej zależnej od dsRNA, fosforylacja czynnika inicjacji translacji eIF2 α , terminacja syntezy białek komórkowych
 - Indukcja syntezy IFN typu I
- Aktywacja 2',5'syntetazy oligoadenylanowej, aktywacja niespecyficznego RNazy L, niespecyficzna degradacja RNA komórkowego

Tuschl i wsp. [2, 11] pokazali, że u ssaków RNAi może być wywołane poprzez krótkie siRNA, syntetyzowane chemicznie lub generowane wewnątrzkomórkowo. Ze względu na swą wielkość siRNA nie indukują systemu interferonowego, obecnego w komórkach ssaków, natomiast zostają włączone w proces RNAi imitując produkty rybonukleazy Dicer.

4. SYNTETYCZNE DUPLEKSY siRNA

Wpływ modyfikacji w łańcuchach o sekwencji sens i antysens siRNA na przebieg reakcji RNAi

Syntetyzowane chemicznie dwuniciowe fragmenty RNA (siRNA) są wartościowym narzędziem dla inaktywacji ekspresji genów. Przeprowadzono systematyczną analizę, która pozwoliła określić optymalną długość nici, liczbę niesparowanych nukleotydów na 3'-końcach, przydatność potencjalnych modyfikacji, które mogą być wprowadzone do każdej z nici siRNA i ich wpływ na wydajność procesu RNAi [11–16]. Najbardziej efektywne wyciszenie genów powodowały dupleksy złożone z obu nici RNA, 21-nt nici sensowej i 21-nt nici antysensowej, komplementarnych do siebie na długości 19 nt, posiadające symetrycznie po dwa niesparowane nukleotydy na 3'-końcach w każdej z nici [15].

4.1. MODYFIKACJE 3'-KOŃCÓW DUPLEKSÓW siRNA

Dupleksy siRNA otrzymywane w wyniku hydrolitycznego cięcia dsRNA przez endonukleazę Dicer, jak i te, syntetyzowane chemicznie, zawierają na 3'-końcu wolną grupę hydroksylową. Taka struktura może sugerować, że niekomplementarna siRNA służy jako starter w reakcji polimeryzacji cRNA na matrycy mRNA, lub też uczestniczy w reakcji ligacji katalizowanej przez komórkową ligazę RNA, w wyniku czego otrzymuje się również cRNA. W celu zbadania mechanizmu, według którego 3'-koniec każdej z nici uczestniczy w procesie RNAi, wprowadzano w tej pozycji szereg modyfikacji. Stwierdzono, że podstawienie grupy 3'-hydroksylowej nici antysensowej siRNA resztą fluoresceiny [12], puromycyny czy biotyną [16], lub też wprowadzenie na 3'-terminalnego 2',3'-dideoksynukleotydu lub grupy 3-amino-propylo-fosfodiesterowej [17] nie powoduje zahamowania efektu RNAi. W niektórych przypadkach efekt ten był nieznacznie obniżony [12]. Jedynie Hama-da i wsp. [14] zanotowali, że reszty 2'-O,4-C-etyleno-tymidyny (eT, ang. *locked T*) lub 2-hydroksyetylofosforanu tymidyny (hp) wprowadzone na 3'-koniec nici antysensowej siRNA powodują zniesienie efektu RNAi. Analogiczne modyfikacje 3'-końca nici sensowej nie wywołują tego zahamowania. Wyniki powyższe zaprzeczają wcześniej zaproponowanemu mechanizmowi amplifikacji dsRNA w systemie

komórek ssaczych, poprzez wydłużenie 3'-końca nici antysensowej za pomocą polimerazy RdRP [7-9]. Jest oczywiste, że zablokowanie grupy 3'-hydroksylowej nici antysensowej siRNA uniemożliwia jej wykorzystanie jako startera w reakcji amplifikacji. Ten fakt sugeruje, że w komórkach ssaków proces RNAi zachodzi według innego mechanizmu, lub też nie ma charakteru katalitycznego.

Innym rodzajem modyfikacji 3'-końców dupleksów siRNA jest zamiana niesparowanych rybonukleotydów na deoksyrybonukleotydy. Elbashir i wsp. [11, 15], oraz Hoken i wsp. [12] twierdzą, że modyfikacja 3'-końców obu nici siRNA, polegająca na wprowadzeniu dwóch 2'-deoksyrybonukleotydów zamiast rybonukleotydów, nie wpływa w znacznym stopniu na wydajność RNAi. Najbardziej wydajnym jest wprowadzenie dwóch nukleotydów tymidyny (TT). Taka modyfikacja nie zmienia efektu wyciszenia ekspresji genu i jednocześnie, z technologicznego punktu widzenia, redukuje koszty syntezy oligonukleotydów i zwiększa trwałość siRNA [11]. Rozszerzenie tej modyfikacji na większą ilość nukleotydów w niciach siRNA znacznie obniża lub całkowicie hamuje proces RNAi [12]. Zjawisko RNAi jest sekwencyjnie specyficzne, jednakże udowodniono, że ostatni nukleotyd na 3'-końcu nici antysensowej nie uczestniczy w rozpoznawaniu docelowej sekwencji mRNA. Wiadomo też, że przedostatni nukleotyd hybryduje z nicią docelową mRNA, dlatego też jakakolwiek modyfikacja w tym miejscu powoduje 2-4 krotne obniżenie efektu wyciszenia [12]. Wyniki uzyskane przez Hohjoh i wsp. [13] różnią się od wymienionych powyżej. Twierdzą oni, że zastąpienie dwóch niesparowanych rybonukleotydów na 3'-końcu nici antysensowej dwoma deoksyrybonukleotydami znacznie obniża aktywność dupleksu siRNA. Taka sama modyfikacja w nici sensowej, przy zachowaniu niezmodyfikowanej nici antysensowej, nie zmienia tej aktywności. Niezgodność z wcześniejszymi wynikami [2, 11, 12, 15, 16] tłumaczona jest różnicą wybranego celu i użyciem innych linii komórkowych.

4.2. MODYFIKACJA 5' KOŃCÓW DUPEKSÓW siRNA

Natywne siRNA, powstałe w wyniku cięcia dsRNA przez nukleazę Dicer, zawierają na 5'-końcu grupę fosforanową [11]. Jak stwierdzono, również syntetyczne siRNA, posiadające na 5'-końcu grupę hydroksylową, wydajnie hamują ekspresję egzogennych i endogennych genów w komórkach *Drosophila melanogaster* [2], oraz w liniach komórek ssaczych [11]. W eksperymentach prowadzonych w warunkach *in vitro*, wykazano, że w komórkach *Drosophila* istnieje aktywność kinazowa, w wyniku której fosforylowane są obydwa 5'-końce syntetycznych dupleksów siRNA [6]. Fosforylacja 5'-końców siRNA zachodzi również w ekstraktach S100 komórek HeLa [17] w ciągu pierwszych 5 minut inkubacji, przed wprowadzeniem dupleksu na szlak RNAi. W celu określenia funkcji 5'-końca w przebiegu RNAi, do obu nici siRNA wprowadzono następujące modyfikacje: przyłączono grupę 3-amino-propylofosforanową lub wprowadzono grupę *O*-metylową [16, 17]. Modyfikacje takie utrudniają dostęp do siRNA różnym czynnikiem biorą-

cym udział w rozpoznawaniu 5'-końcowej, wolnej grupy hydroksylowej. Stwierdzono, że wymienione modyfikacje wprowadzone na 5'-koniec nici sensowej nie wywołują żadnego wpływu na efekt RNAi, podczas gdy takie same modyfikacje w nici antysensowej całkowicie hamują efekt wyciszania ekspresji genu. Wynik ten wskazuje, że wolna grupa hydroksylowa na 5'-końcu nici antysensowej dupleksu siRNA pełni istotną funkcję w procesie RNAi zarówno w komórkach owadzych, jak i w komórkach ludzkich. Hydroliza docelowej sekwencji mRNA pojawia się w tym samym miejscu w obu typach komórek [17].

4.3. MODYFIKACJE WEWNĄTRZ NICI siRNA

Nukleotydy znajdujące się w środku nici antysensowej mają szczególne zadanie w dokładnym rozpoznaniu komplementarnej sekwencji mRNA. Pojedyncza mutacja nukleotydowa wprowadzona do tej nici hamuje całkowicie efekt RNAi [15], natomiast mutacje w obrębie nici sensowej (pojedyncza lub podwójna) nie mają wpływu na efekt RNAi [12]. Dopuszczalna jest również potrójna mutacja w nici sensowej [14]. Hohen i wsp. [12] zademonstrowali, że pewien stopień modyfikacji wewnątrz łańcuchów siRNA może być jednak tolerowany. Zamiana jednego nukleotydu w środku łańcucha antysensowego w niewielkim stopniu wpływa na zdolność siRNA do inicjowania RNAi, jednak podwójna mutacja znosi kompletnie efekt RNAi.

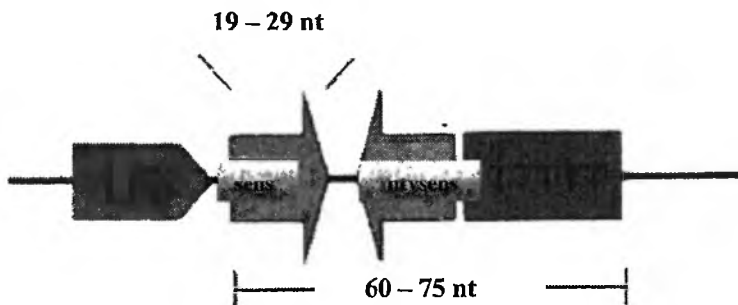
4.4. MODYFIKACJA siRNA TYPU DNA/RNA

Badano aktywność dupleksów typu DNAs/RNAAs i RNAs/DNAAs w procesie RNAi [12, 13]. Stwierdzono, że dopuszczalna jest modyfikacja dupleksu siRNA typu DNAs/RNAAs. Dupleks taki wywołuje zjawisko RNAi. Natomiast odwrotny układ RNAs/DNAAs całkowicie znosi efekt RNAi [13]. Wynik ten podkreśla ważność natury RNA łańcucha antysensowego dla wywołania procesu RNAi. Wcześniejsze badania w *C. elegans* [18] wykazały silną indukcję RNAi przez hybrydy DNAs/RNAAs, co sugeruje istnienie odmiennych mechanizmów zjawiska wyciszania ekspresji genów na drodze siRNA w komórkach ludzkich i *C. elegans*.

5. METODY UZYSKIWANIA siRNA ALTERNATYWNE DO SYNTEZY CHEMICZNEJ

Obecne metody wprowadzania syntetycznych siRNA do komórek w obecności lipofektyny znacznie ograniczają zakres zastosowań RNAi, dając niskie wydajności transfekcji i krótki okres wyciszania. Wiele prac na temat RNAi, które ostatnio ukazały się w literaturze, przedstawia sposoby uzyskiwania krótkich dupleksów

RNA *in vitro* i *in vivo* omijające syntezę chemiczną. Jednym z nich jest otrzymywanie dużych ilości siRNA poprzez syntezę RNA na matrycy DNA za pomocą RNA polimerazy T7 [19, 20]. Użycie tej metody pozwala również na wprowadzenie pewnych modyfikacji w syntetyzowanych niciach, np. zastosowanie fluoropochodnych CTP i UTP generuje odpowiednie fluoropochodne RNA [20]. Możliwe jest uzyskiwanie siRNA poprzez hydrolizę długiego dsRNA za pomocą rybonukleazy RNazy III z *E. coli* [21] lub rekombinantowej rybonukleazy Dicer [22, 23]. Dupleksy siRNA mogą być również otrzymywane endogennie poprzez ekspresję wewnątrz komórki z kodujących je plazmidów lub wektorów wirusowych. Paddison i wsp. [24], Brummelkamp i wsp. [25], Yu i wsp. [26] i Sui i wsp. [27] wykazali, że uzyskany endogennie dwuniciowy RNA o strukturze spinki (shRNA, ang. *short hairpin* RNA), jest w wielu liniach komórkowych równie efektywny jak syntetyczne siRNA. Skonstruowano plazmidy zawierające sekwencje kodujące shRNA pod kontrolą promotora U6 (Rys. 4).

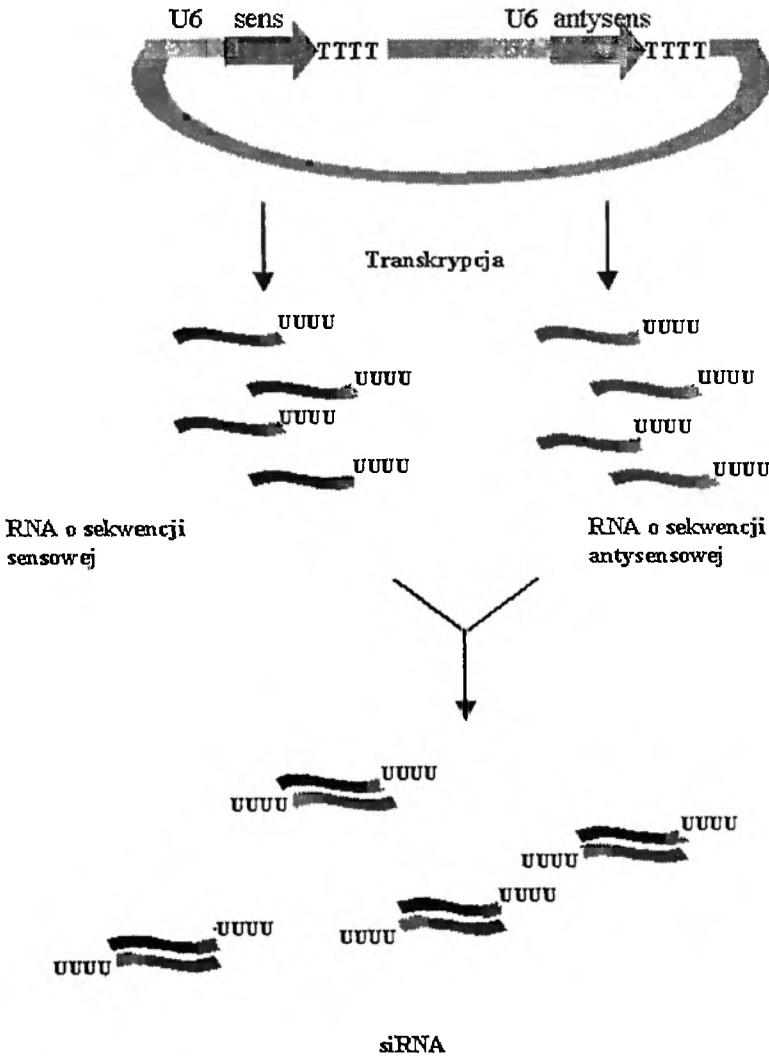


Rysunek 4. Sposób otrzymywania transkryptów siRNA typu spinki

Elementy składowe kasety transkrypcyjnej:

- U6 – promotor polimerazy III
- 19–29 nt sekwencja sensowa
 - Pętla o długości 3–9 nt
- 19–29 nt sekwencja antysensowa
- TTTTT – sekwencja terminacji transkrypcji dla polimerazy III

Zaproponowano, że shRNA syntetyzowany przez polimerazę III (Pol III) wewnątrz komórki tworzy spontanicznie strukturę dwuniciową, która jest w dalszym etapie rozpoznawana i hydrolizowana przez rybonukleazę Dicer z utworzeniem siRNA [28]. Podobne eksperymenty przeprowadzili Paul i wsp. [29]. Miyagishi i Taira rozszerzyli dalej ten system poprzez zastosowanie kasety kodującej nici RNA o sekwencji sens i antysens w jednym plazmidzie (Rys. 5) [30]. Nici RNA są syntetyzowane równocześnie i natychmiast tworzą dupleks siRNA, co najprawdopodobniej zabezpiecza je przed szybką degradacją nukleolityczną i wydłuża ich okres półtrwania w komórce w porównaniu z transkryptami sens i antysens syntetyzowanymi oddzielnie [30].

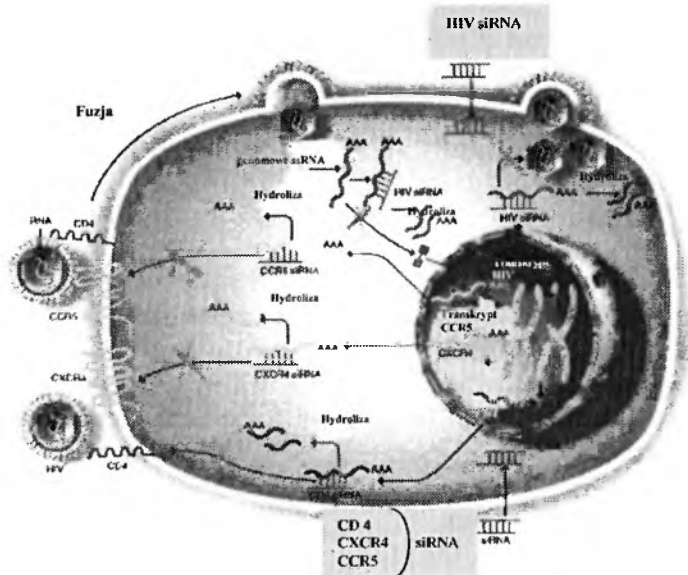


Rysunek 5. Strategia generowania siRNA zastosowana przez Miyagishi i Taira [30]. Wektor zawierający dwa promotory U6 koduje niezależnie nici sensową i antysensową dupletu siRNA. W wyniku transkrypcji uzyskuje się jednocześnie obydwie nici RNA hybridyzujące w warunkach *in vivo* do dupletu siRNA.

6. TERAPEUTYCZNE ZASTOSOWANIE RNAi

Zjawisko wyciszania ekspresji genów w komórkach roślinnych jest ich naturalnym mechanizmem obrony przed atakiem wirusów i transpononów. Komórki zwierzęce wyposażone są również w ten mechanizm, natomiast jego funkcja nie jest tam do końca wyjaśniona [32]. Istnieje kilka przykładów zastosowania zjawiska RNAi do hamowania ekspresji genów białek wirusowych w komórkach ssaczych. Wyka-

ziano, że siRNA mogą hamować replikację wirusa HIV-1 poprzez wyciszenie ekspresji genów białek wirusowych i komórkowych, potrzebnych do infekcji [20, 31–36]. Kilka grup badawczych wykazało, że siRNA skierowane przeciwko różnym genom wirusa HIV-1 (*p24*, *gag*, *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *LTR*) specyficznie indukują degradację RNA prowirusa, zapobiegając integracji wirusowego materiału genetycznego z genomem gospodarza (Rys. 6).



Rysunek 6. Hamowanie replikacji wirusa HIV-1 za pomocą siRNA [36]

Dupleksy siRNA zaprojektowane dla ukierunkowanej degradacji mRNA białek CD4, CXCR4, CCR5 powodują wyciszenie ekspresji tych genów, zapobiegając rozpoznaniu, fuzji i wnikaniu wirusa HIV-1 do komórki

Wyniki badań Jacque i wsp. oraz Lee i wsp. wskazują, że siRNA mogą wpływać na późny etap cyklu życiowego wirusa HIV-1 i powodować tzw. pointegracyjną degradację RNA wirusowego [33, 34]. Możliwe jest 20–30-krotne obniżenie szybkości replikacji wirusa w porównaniu do komórek nietransfekowanych specyficznymi siRNA [33]. Lee i wsp. opracowali system plazmidowy, zdolny do ekspresji funkcjonalnego, siRNA i pozwalający na znaczne obniżenie namnażania się wirusa [34]. Gitlin i wsp. badali wpływ siRNA na replikację wirusa polio w zainfekowanych komórkach HeLa [32]. Wybrane dupleksy o sekwencji homologicznej do genów kodujących białko kapsydu i wirusowej polimerazy powodowały 90% zahamowanie ekspresji docelowych białek. Komórki zainfekowane wirusem, którym podano odpowiednie siRNA, po 24 godzinach nie wykazywały zmian morfologicznych, podczas gdy komórki kontrolne ulegały całkowitej lizie. Wyżej wymienione badania prowadzono w warunkach *in vitro*, w hodowlach komórkowych. Pierwsze

próby wprowadzania siRNA do organizmów ssaków zakończyły się powodzeniem. Uzyskano specyficzne wyciszenie ekspresji wybranych genów [37, 38].

PODSUMOWANIE

Zjawisko RNAi jest sekwencyjnie zależnym procesem potranskrypcyjnego wyciszenia ekspresji genów. Polega ono na degradacji mRNA indukowanej przez dwuniciowe RNA, homologiczne do wyciszanego genu. Aktywną formą dwuniciowego RNA są krótkie, 21–23 nt dupлексы RNA (siRNA), będące produktami degradacji dsRNA za pomocą nukleazy Dicer. Sugeruje się, że nić antysensowa siRNA kieruje kompleks RISC do sekwencji komplementarnej mRNA, który w dalszym etapie ulega degradacji. Egzogennie podane siRNA wywołują także efekt wyciszenia genów. Efekt RNAi może mieć charakter katalityczny, polegający na amplifikacji RNA, jak to ma miejsce w nicieniu *C. elegans*. Zależna od RNA polimeraza RNA (RdRP) na matrycy mRNA syntetyzuje drugą nić RNA, przy czym w reakcji polimeryzacji jako starter wykorzystywana jest antysensowa nić siRNA. Modyfikacje w obrębie nici antysensowej prowadzą zazwyczaj do zaniku aktywności RNAi, natomiast tolerowane są modyfikacje w obrębie nici homologicznej do sekwencji docelowej. Zjawisko RNAi wykorzystywane jest standardowo do analizy funkcji genów, szybkiej oceny zmian fenotypowych. Ponadto może mieć również znaczenie terapeutyczne do hamowania ekspresji niepożądanych genów białek chorobotwórczych czy genów wirusowych.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] A. Fire, S. Xu, M.K. Montgomery, S.A. Kostas, S.E. Driver, C.C. Mello, *Nature*, 1998, **391**, 806.
- [2] S. Elbashir, W. Lendeckel, T. Tuschl, *Genes Dev.*, 2001, **15**, 188.
- [3] E. Bernstein, A.A. Caudy, S.M. Hammond, G.J. Hannon, *Nature*, 2001, **409**, 363.
- [4] P. Zamore, T. Tuschl, P. Sharp, D. Bartel, *Cell*, 2001, **101**, 25.
- [5] S.M. Hammond, E. Bernstein, D. Beach, G.J. Hannon, *Nature*, 2000, **404**, 293.
- [6] A. Nykänen, B. Haley, P. Zamore, *Cell*, 2001, **107**, 309.
- [7] C. Lipardi, Q. Wei, B. Paterson, *Cell*, 2001, **107**, 297.
- [8] T. Sijen, J. Fleenor, F. Simmer, K.L. Thijssen, S. Parrish, L. Timmons, A. Plasterk, A. Fire, *Cell*, 2001, **107**, 465.
- [9] K. Nishikura, *Cell*, 2001, **107**, 415.
- [10] G.R. Stark, I.M. Kerr, B.R. Williams, R.H. Silverman, R.D. Schreiber, *Annu. Rev. Biochem.*, 1998, **67**, 227.
- [11] S. Elbashir, T. Tuschl, *Nature*, 2001, **411**, 494.
- [12] T. Holen, M. Amarzguioui, M. Wiiger, E. Babaic, H. Prydz, *Nucleic Acid Res.*, 2002, **30** 1757.
- [13] H. Hohjoh, *FEBS Lett.*, 2002, **521**, 195.
- [14] M. Hamada, R. Kawaida, M. Koizumi, K. Morita, H. Furukawa, T. Imanishi, M. Miyagishi, K. Taira, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 2002, **12**(5), 301.

- [15] S. Elbashir, J. Martimez, A. Patkaniowska, W. Lendeckel, T. Tuschl., *EMBO J.*, 2001, **20**(23), 6877.
- [16] Y.L. Chiu, T.M. Rana, *Mol. Cell* 2002, **10**, 549.
- [17] D.S. Schwarz, G. Hutvagner, B. Haley, P.D. Zamore, *Mol. Cell*, 2002, **10**, 537.
- [18] S. Parrish, J. Fleenor, S. Xu, A. Fire, C.C. Mello, *Mol. Cell*, 2000, **6**, 1077.
- [19] O. Donze, D. Picard, *Nucleic Acid Res.*, 2002, **30**, e46.
- [20] J. Capodici, K. Kariko, D. Weissman, *J. Immunol.*, 2002, **169**, 5196.
- [21] D. Yang, F. Buchholz, Z. Huang, A. Goga, Ch-Y. Chen, F.M. Brodsky, J.M. Bishop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, 9942.
- [22] H. Kawasaki, E. Suyama, M. Iyo, K. Taira, *Nucleic Acids Res.*, 2003, **31**(3), 981.
- [23] J.W. Myers, J.T. Jones, T. Meyer, J.E. Ferrell Jr, *Nat. Biotech.*, 2003, **21**, 324.
- [24] P.J. Paddison, A.A. Caudy, E. Bernstein, G.J. Hannon, D.S. Conklin, *Genes Dev.*, 2002, **16**(8), 948.
- [25] T.R. Brummelkamp, R. Bernards, R. Agami, *Science*, 2002, **296**, 550.
- [26] J.Y. Yu, S.L. DeRuiter, D.L. Turner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, 6047.
- [27] G. Sui, C. Soohoo, E. Affar, F. Gay, Y. Shi, W.C. Forrester, Y. Shi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, 5515.
- [28] H. Kawasaki, K. Taira, *Nucleic Acids Res.*, 2003, **31**, 700.
- [29] C.P. Paul, P.D. Good, I. Winer, D.R. Engelke., *Nat. Biotech.*, 2002, **19**, 505.
- [30] M. Miyagishi, K. Taira, *Nat. Biotech.*, 2002, **19**, 497.
- [31] G.A. Coburn, B.R. Cullen, *J. Virol.*, 2002, **76**, 9225.
- [32] L. Gittlin, S. Karelsky, R. Andino, *Nature*, 2002, **418**, 430.
- [33] J.M. Jacque, K. Triques, M. Stevenson., *Nature*, 2002, **418**, 435.
- [34] N.S. Lee, T. Dohjima, G. Bauer, H. Li, M-J. Li, A. Ehsani, P.Salvaterra, J. Rossi, *Nat. Biotech.*, 2002, **19**, 500.
- [35] M.A. Martinez, B. Clotet, J.A. Este, *Trends Immunol.*, 2002, **23**, 559.
- [36] M.A. Martinez, A. Gutierrez, M.A. Ugon, J. Blanco, M. Parera, J. Gomez, B. Clotet, J.A. Este, *AIDS*, 2002, **16**, 2385.
- [37] H. Xia, Q. Mao, H.L. Paulson, B.L. Davidson, *Nat. Biotech.*, 2002, **20**, 1006.
- [38] A.P. Caffrey, L. Meuse, T.T.T. Pham, D.S. Conklin, G.J. Hannon, M.A. Kay, *Nature*, 2002, **418**, 38.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 stycznia 2003

**NARZĘDZIA CHEMII KOMBINATORYCZNEJ:
NOŚNIKI STOSOWANE W SYNTEZIE
ORGANICZNEJ ZWIĄZKÓW NISKO-
I WYSOKOCZĄSTECZKOWYCH**

TOOLS FOR COMBINATORIAL CHEMISTRY:
SUPPORTS USED FOR ORGANIC SYNTHESIS OF
SMALL MOLECULES AND MACROMOLECULES

Ryszard Łażny, Aneta Nodzewska

*Instytut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku
Al. Piłsudskiego 11/4, 15-443 Białystok*

Abstract

Spis skrótów i akronimów

Wstęp

1. Synteza na nośniku, a chemia kombinatoryczna
 - 1.1. Podstawowe definicje
 - 1.2. Zalety syntez na nośnikach
2. Nośniki do unieruchamiania substratów w syntezie na fazie stałej
 - 2.1. Żele polimeryczne
 - 2.2. Polimery rozpuszczalne
 - 2.3. Nośniki makroporowe
 - 2.4. Inne nośniki do immobilizacji substratów w syntezie na fazie stałej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Ryszard Łazny jest absolwentem Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku. Studia doktoranckie w University of Saskatchewan w Kanadzie ukończył w 1996 roku pod kierunkiem prof. M. Majewskiego. Odbył staże naukowe w Kanadzie (prof. D.E. Ward) i w Niemczech w Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH-Aachen) w zespole prof. D. Enderasa. Obecnie jest adiunktem w Instytucie Chemii w Białymstoku.

Jego główne zainteresowania naukowe to: synteza związków enancjomerycznie czystych, metodologia syntezy organicznej na fazie stałej i zastosowanie związków azotu (chiralnych amin, hydrazonów, triazenów) w syntezie organicznej.



Mgr Aneta Nodzevska jest absolwentką Uniwersytetu w Białymstoku. Jej praca dyplomowa dotyczyła syntezy nowych nośników polimerycznych z łącznikiem triazenowym do immobilizacji amin drugorzędowych. Obecnie jest asystentką w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku i kontynuuje badania nad wykorzystaniem nowych nośników polimerycznych.

ABSTRACT

Progress in combinatorial chemistry is largely determined by development of specific synthetic organic chemistry tools such as solid supports, linkers, polymer supported reactions and methods of analysis, screening and deconvolution of combinatorial libraries. This review article presents basic terms related to polymer supported synthesis, enumerates major advantages of supported reactions, and gives a comprehensive, up to date, overview of support matrices used for immobilization of small and large molecules. The review covers the literature up to September 2002. The supports reviewed include (i) polymeric gels (Merrifield gel, TentaGel, ArgoGel™, JandaJel™, PEGA, POEPS, POEPOP, SPOCC, PS-TTEGDA, CLEAR, DendroGel, Pepsyn, and Sucholeiki paramagnetic gel), (ii) soluble polymers (LPS, PEG, ROMP-polymer, PAMAM-dendrymer, Boltron), (iii) macroporous supports (CPG, Pepsyn K, PolyHIPE, ArgoPore™) and other developments including SMART reactors, MicroTube™, membranes, pins, and cellulose. For most of the supports reviewed basic characteristics such as swelling in different solvents, solvent usability, typical loading, typical anchoring groups, preparation, and recent applications are given or cited. The reviewed literature suggests that the supports most often used for synthesis of small molecules and peptides are based on gel matrices. The variety of available supports, many of which were introduced in the last years, shows that this area of synthetic methodology may grow dynamically in the future.

SPIS SKRÓTÓW I AKRONIMÓW

Boc	– grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
CLEAR	– ang. <i>Crosslinked Ethoxylate Acrylate Resin</i>
CPG	– ang. <i>controlled pore glass</i> , szkło o kontrolowanej wielkości porów
DCC	– ang. <i>Dendrimer-Supported Combinatorial Chemistry</i> , chemia kombinatoryczna na nośniku dendrymerycznym
DCC	– dicykloheksylokarbodiimid
DCM	– dichlorometan
DIC	– diizopropylkarbodiimid
DMAP	– 4-dimetyloaminopirydyna
DMF	– dimetyloformamid
DVB	– diwinylobenzen
HIPE	– ang. <i>High Internal Phase Emulsion</i>
HL	– ang. <i>High Loading</i> , wysoki stopień załadowania
LCAA	– ang. <i>long-chain alkylamine</i> , alkiloamina o długim łańcuchu
LPS	– liniowy polistyren
łącznik-Rinka	– łącznik 4-(2',4'-dimetoksyfenylohydroksymetylo)-fenoksyloxy
łącznik-Wanga	– łącznik 4-hydroksymetylofenoksyloxy
MSNT	– 1-(mezytyleno-2-sulfonylo)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol
NMP	– <i>N</i> -metylopirolidon
PAM	– łącznik 4-hydroksymetylofenyloacetamidometyloxy
PAMAM	– poliamidoamina
PE	– polietylen
PEG	– poli(glikol etylenowy)
PEGA	– kopolimer poli(glikolu etylenowego) i poliakrylamidu
PEO	– ang. <i>polyethylene oxide</i> , poli(tlenek etylenu)
PG	– ang. <i>protecting group</i> , grupa ochronna
POE	– ang. <i>polyoxyethylene</i> , polioksyetylen
POEPOP	– kopolimer polioksyetyleny i polioksypropylenu
POEPS	– kopolimer polioksyetyleny i polistyreny
PS	– polistyren
PTHF	– politetrahydrofuran
REC	– ang. <i>Radiofrequency Encoded Combinatorial Chemistry</i> , chemia kombinatoryczna kodowana częstością radiową
ROMP	– ang. <i>Ring-Opening Metathesis Polymerization</i>
RF	– ang. <i>radiofrequency</i> , częstość radiowa
SEC	– ang. <i>Size-Exclusion Chromatography</i> , chromatografia żelowa
SMART	– ang. <i>Single or Multiple Addressable Radiofrequency Tag</i> , ctykieta pojedynczego lub wielokrotnego zapisu częstością radiową
SPOCC	– ang. <i>Superpermeable Organic Combinatorial Chemistry Resin</i> , superprzepuszczalna żywica do kombinatorycznej chemii organicznej

SPOS	– ang. <i>Solid-Phase Organic Synthesis</i> , synteza związków organicznych na fazie stałej
THF	– tetrahydrofuran
TMSOTf	– triflan trimetylosililowy
TTEGDA	– diakrylan tetraglikolu etylenowego

WSTĘP

Chemia kombinatoryczna jest młodą dziedziną chemii intensywnie rozwijaną od ok. 15 lat [1–5]. Początkowo wprowadzona jako nowatorska strategia syntezy peptydów o potencjalnym działaniu biologicznym rozwinęła się w dojrzałą dyscyplinę, której literatura obejmuje liczne monografie i samodzielne czasopismo „Journal of Combinatorial Chemistry”. Zakres zastosowań metod chemii kombinatorycznej wykroczył poza syntezy bibliotek związków do badań biologicznych i obejmuje również poszukiwanie i optymalizację katalizatorów [6–9] lub optymalizację enacjoselektywnych faz stacjonarnych [10]. Postępy tej dynamicznej dziedziny są warunkowane rozwojem metod syntezy bibliotek, ich analizy i przesiewania. Do generowania bibliotek wykorzystuje się metody chemiczne (synteza na nośniku, synteza w roztworze) i metody biologiczne (metody inżynierii genetycznej z zastosowaniem wirusów jako wektorów, oraz metody immunochemiczne). Chemiczne narzędzia chemii kombinatorycznej można podzielić na cztery zasadnicze grupy: (i) nośniki (matryce), (ii) metody kotwiczenia i odkotwiczenia syntetyzowanych związków z nośnika (łącniki), (iii) reakcje możliwe do przeprowadzenia na zakotwiczonych na nośnikach związkach, (iv) metody analizy i dekonwolucji bibliotek kombinatorycznych. Trzy pierwsze grupy metod chemii kombinatorycznej (nośniki, łączniki, reakcje na nośniku) są coraz częściej stosowane do syntezy małych molekuł i powinny być postrzegane jako narzędzia ogólnie rozumianej nowoczesnej syntezy organicznej. Obecny artykuł przedstawia przegląd nośników i podstawowych pojęć stosowanych w syntezie i chemii kombinatorycznej związków nisko- i wysokocząsteczkowych. Należy tu wyjaśnić, że często stosowane określenia takie jak nośniki stałe lub fazy stałe i synteza na fazie stałej nie są za zwyczaj określeniami ścisłymi, ponieważ większość nośników ma postać pęczniejących żeli (np. żel Merrifielda). Niektóre są rozpuszczalne w medium reakcyjnym (np. poli(glikol etylenowy), dendrymery) a jedynie nieliczne są istotnie fazą stałą (np. szkło porowate). Większość nośników określana jest jako nośniki polimeryczne lub żywice (ang. *resins*) ponieważ szkielety tych nośników stanowią mniej lub bardziej usieciowane polimery.

1. SYNTEZA NA NOŚNIKU A CHEMIA KOMBINATORYCZNA

Pierwsze syntezy na fazie stałej opisali w 1963 roku R.B. Merrifield [11] i R.L. Letsinger [12]. Merrifield przedstawił metodę otrzymywania tetrapeptydów na

nośniku polimerycznym. Syntezę prowadził na stałym podłożu ususzczonego diwinylobenzenem chlorometylowanego polistyrenu, tak spreparowanym, że mniej więcej co piąty pierścień fenyłowy polistyrenu zawierał grupę chlorometylową. Zapoczątkowało to gwałtowny rozwój syntezy peptydów na stałym nośniku. W późniejszym okresie znacznie zautomatyzowano tę technikę, co skracało czas otrzymywania związków. W latach 60. nie prowadzono wielu badań nad syntezą na nośnikach stałych niskocząsteczkowych związków organicznych. Dopiero sukcesy w tej dziedzinie odnoszone przez Leznoffa, Neckersa i Frecheta [13] udowodniły, że synteza na fazie stałej związków organicznych jest skuteczną metodą ich otrzymywania. Lata 70. i 80. były okresem rosnącego zainteresowania wykorzystaniem i doskonaleniem syntezy niskocząsteczkowych związków organicznych na stałym podłożu, lecz gwałtownie rozwijająca się synteza peptydów na stałych nośnikach zdominowała zastosowanie tej techniki.

Sytuacja radykalnie zmieniła się na początku lat 90. XX w., po ukazaniu się większej liczby prac z dziedziny otrzymywania bibliotek związków organicznych, które dały początek chemii kombinatorycznej. Synteza na nośniku oraz technika mieszania i porcjowania (*mix and split*) umożliwiły szybkie generowanie złożonych bibliotek związków organicznych, jak również prowadzenie syntez równoległych i automatyzację procesów syntezy. Od tamtej pory synteza na stałym nośniku stała się główną metodą otrzymywania związków w chemii kombinatorycznej. Ograniczenia syntezy na nośniku określają obszar zastosowań chemii kombinatorycznej. Dlatego prowadzone są badania nad doskonaleniem istniejących i otrzymywaniem nowych nośników o coraz lepszych właściwościach.

1.1. PODSTAWOWE DEFINICJE

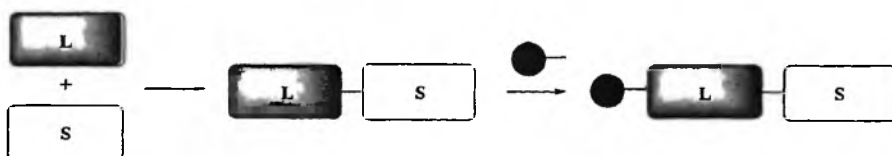
Synteza na fazie stałej (SPOS, ang. *Solid Phase Organic Synthesis*) polega na unieruchomieniu odpowiedniego związku organicznego na nośniku polimerycznym, następnie na przeprowadzeniu na przyłączonym do nośnika związku jednej lub szeregu reakcji chemicznych, a w końcowym etapie na odłączeniu powstałego produktu. Miejsce na nośniku, do którego przyłącza się fragment molekuly, która ma być unieruchomiona nazywa się grupą kotwiczącą. **Grupą kotwiczącą** (ang. *anchor, anchoring group*) jest grupa funkcyjna nośnika polimerycznego. Mimo bardzo bogatej literatury z dziedziny SPOS nie przedstawiono do tej pory dokładnej i jednoznacznej definicji grupy kotwiczącej. Najczęściej używa się: halogenometylowych, aminowych, tritylowych i karboksylowych grup funkcyjnych [14, 15]. Ususzczonego szkielet polimeru (nośnika) określa się jako **matrycę polimerową** (ang. *polymer matrix*).

Terminami spokrewnionymi z grupą kotwiczącą są: **łącznik** (ang. *linker*) oraz **wysięgnik** (ang. *spacer*) [16]. Według jednej z definicji łącznik jest to dwufunkcyjny fragment struktury łączący syntetyzowaną molekulę z nośnikiem stałym lub rozpuszczalnym, który może być rozerwany w celu odłączenia syntetyzowanego związku od podłoża [17]. Jest on stabilny w warunkach reakcji, w których prowadzi się syntezę

na fazie stałej, lecz labilny w ściśle określonych warunkach odłączenia syntetyzowanego związku [18].

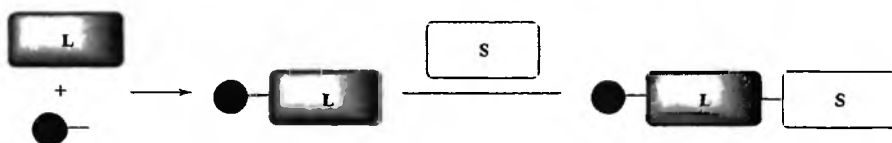
Zakotwiczenie (immobilizacja) substratu na nośniku może odbywać się w dwójki sposób [15]:

- poprzez *pre-loading*, tzn. zakotwiczenie na nośniku łącznika z przyłączonym substratem;



Rysunek 1. Schemat immobilizowania związku na nośniku poprzez *pre-loading* (● oznacza matrycę stałego nośnika polimerycznego, L – łącznik, S – substrat)

- poprzez *direct loading*, tzn. zakotwiczenie na nośniku łącznika a następnie unieruchomienie substratu.



Rysunek 2. Schemat immobilizowania związku na nośniku poprzez *direct loading* (● oznacza matrycę stałego nośnika polimerycznego, L – łącznik, S – substrat)

Metoda pierwsza zapewnia zwykle wyższy stopień funkcjonalizacji, druga natomiast jest prostsza do wykonania, ponieważ nie występuje w niej etap syntezy w roztworze.

Polimery najczęściej stosowane jako stałe podłoża w SPOS, muszą być odporne na działanie reagentów i rozpuszczalników organicznych, oraz muszą zapewnić możliwość penetracji szkieletu polimeru przez reagenty.

Ważnymi parametrami decydującymi o jakości i wykorzystaniu żelu polimerycznego jako nośnika jest: (i) pęcznienie żelu pod wpływem rozpuszczalnika i (ii) stopień funkcjonalizacji. Pęcznienie żelu polimerycznego zależy głównie od typu matrycy polimerowej i jej modyfikacji. **Obsadzenie** lub **stopień funkcjonalizacji** (ang. *loading*) nośnika polimerycznego jest miarą liczby miejsc kotwiczących na jednostkę masy polimeru. Jednostką, która wyraża tę pojemność jest zwykle mmol/g lub $\mu\text{mol}/\text{ziarno}$ żelu. Wysokie obsadzenie jest korzystne z powodów ekonomicznych, gdyż zużywa się mniej żelu do syntezy większej ilości związku [19] i pozwala otrzymać więcej produktu na jednym ziarnie służącym jako mikroreaktor [20]. Jednak zbyt duże obsadzenie może prowadzić do gorszego pęcznienia i do niekorzystnego usieciowania nośnika.

1.2. ZALETY SYNTEZ NA NOŚNIKACH

Zastosowanie nośników w chemii kombinatorycznej ma na celu ułatwienie operacji, umożliwienie prowadzenia syntez równoległych oraz umożliwienie automatyzacji procesu syntezy. Synteza peptydów i związków niskocząsteczkowych na fazie stałej ma pewną przewagę nad syntezą w roztworze. Posiada ona następujące zalety:

- reakcja może być przeprowadzona do końca, z większą wydajnością poprzez zastosowanie nadmiaru reagentów;
- nadmiar reagentów i rozpuszczalne produkty uboczne reakcji mogą być usunięte z nośnika poprzez jego przemycie odpowiednim rozpuszczalnikiem;
- straty produktu są minimalizowane podczas syntezy od momentu zakotwiczenia związku wyjściowego do nośnika;
- proces syntezy może być wysoce zautomatyzowany;
- zjawisko „pseudo-rozcieńczenia” tzn. maksymalnego, nieskończonego rozcieńczenia może być wykorzystane do cyklizacji lub tworzenia monopochodnych związków dwufunkcyjnych;
- reakcje, które wykazują niską chemoselektywność mogą często, dzięki zakotwiczeniu związku do żelu polimerycznego dać jeden, pożądaný produkt;
- substancje toksyczne lub niebezpieczne po zakotwiczeniu na żelu stwarzają mniejsze ryzyko dla eksperymentatora i otoczenia;
- pojedyncze ziarno żelu może funkcjonować jako „mikroreaktor”, co umożliwia przygotowanie dużej liczby związków jednocześnie w syntezach równoległych lub preparowanie złożonych bibliotek związków chemicznych [21], poprzez zastosowanie metod kombinatorycznych.

Użycie nośnika skraca czas przeprowadzenia syntezy, ze względu na prostszy i szybszy sposób oczyszczania immobilizowanego produktu. Proces wyodrębniania i oczyszczania produktów pośrednich wieloetapowej syntezy ogranicza się do przemywania nośnika rozpuszczalnikami, bez potrzeby stosowania krystalizacji, destylacji lub chromatografii, jak ma to często miejsce w syntezach prowadzonych bez nośnika.

2. NOŚNIKI DO UNIERUCHAMIANIA SUBSTRATÓW W SYNTEZIE NA FAZIE STAŁEJ

Sukces prowadzonej syntezy na fazie stałej zależy, w bardzo dużym stopniu, od wyboru odpowiedniego nośnika [22, 23] służącego do unieruchamiania związku. Jako nośniki w tej technice stosuje się:

- żele polimeryczne (nośniki pęczniące pod wpływem rozpuszczalnika);
- polimery rozpuszczalne i dendrymery;
- nośniki makroporowe (nośniki posiadające pory o określonej wielkości);
- inne nośniki (materiały naturalne, nośniki w postaci folii, mikroreaktorów).

Najpowszechniej w syntezie na fazie stałej stosuje się żele polimeryczne, w mniejszym stopniu polimery rozpuszczalne i nośniki makroporowe.

2.1. ŻELE POLIMERYCZNE

Żel Merrifielda

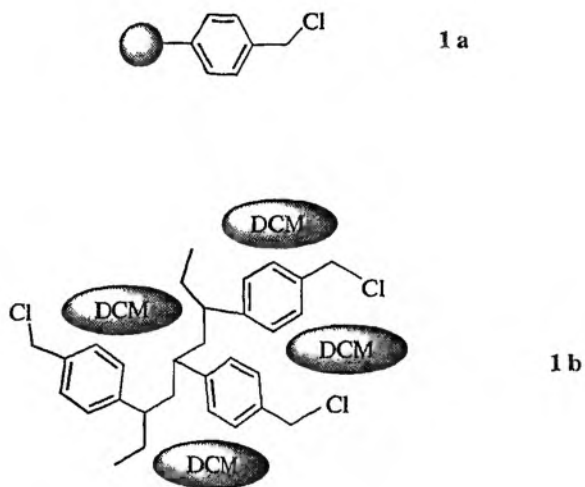
Żel Merrifielda (1) już od ponad 30 lat wykorzystywany jest do syntezy i jest standardowym nośnikiem w syntezie organicznej na fazie stałej. Jest to polistyren (PS) usieciowany dodatkiem 1–2% diwinylobenzenu (DVB) i uformowany w postaci małych ziaren. Jeden gram żelu o wielkości ziaren 45–100 μm (200–400 mesh) zawiera około 4 do 10 milionów ziaren. Jest to nośnik hydrofobowy o typowym stopniu funkcjonalizacji około 1 mmol/g. Grupą funkcyjną jest w tym przypadku grupa chlorometylowa, jednak możliwe są liczne modyfikacje [21, 24].

Właściwości żelu Merrifielda przedstawiono poniżej:

- trwałość termiczna: do 105–130°C w zależności od rozpuszczalnika;
- dostępna wielkość ziaren: 100 mesh (212 μm), 140 mesh (150 μm), 200 mesh (106 μm), 325 mesh (75 μm), 400 mesh (45 μm);
- objętość suchego PS-DVB: 1,6 ml/g;
- pęcznienie w rozpuszczalnikach: DMF (5,6 ml/g), THF (8,8 ml/g), CH_3OH (1,6 ml/g), toluen (8,5 ml/g), DCM (8,3 ml/g), dioksan (7,8 ml/g) [12].

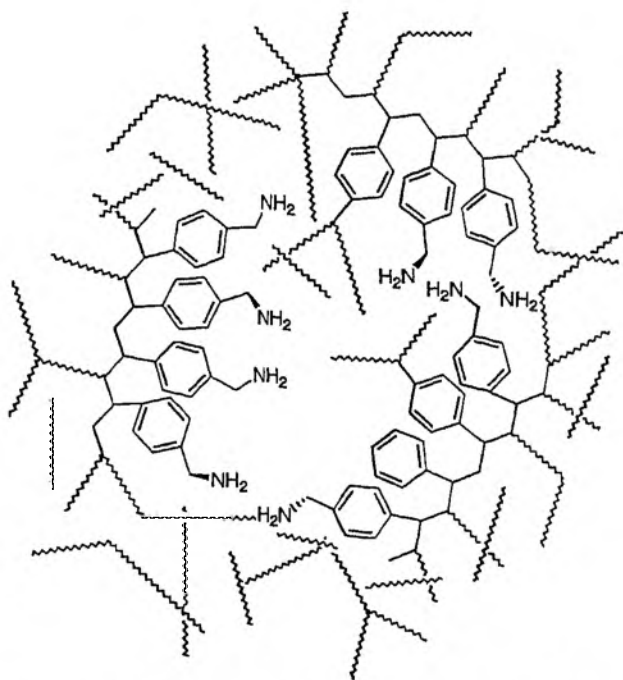
Żel ten otrzymywany jest dwiema metodami. Jedna z nich polega na alkilowaniu polistyrenu eterem chlorometylometylowym, z zastosowaniem kwasu Lewisa, zwykle SnCl_4 , jako katalizatora. Otrzymuje się w ten sposób żel niejednorodny chemicznie, w którym grupy fenylowe są podstawione w pozycji *orto*-, *meta*-, *para*- lub wielokrotnie chlorometylową grupą funkcyjną. Chlorometylowanie powoduje wzrost dodatkowego usieciowania szkieletu polimeru, które może mieć szkodliwy wpływ na przeprowadzane na żelu reakcje chemiczne. W drugiej, nowszej, metodzie stosuje się kopolimeryzację chlorku *p*-winylobenzylu, styrenu i diwinylobenzenu. Otrzymuje się w ten sposób strukturalnie jednorodny polimer o lepszych właściwościach chemicznych, niż żel otrzymywany metodą konwencjonalną [24].

Usieciowany polistyren Merrifielda swoją strukturą przypomina gąbkę, w której wnętrzu znajduje się większość grup chlorometylowych. Rozpuszczalniki takie jak dichlorometan i tetrahydrofuran powodują pęcznienie, „rozprężanie się” żelu, podczas gdy metanol i eter powodują jego kurczenie. Wyższy poziom usieciowania (powyżej 2% dodanego DVB) obniża zdolność pęcznienia żelu i wywiera wpływ na poziom jego reaktywności. Niski poziom usieciowania żelu (poniżej 1% dodanego DVB) obniża wytrzymałość chemiczną i termiczną nośnika.



Rysunek 3. Żel Merrifielda: Umowne przedstawienie polimeru z grupą kotwiczącą (1a), struktura żelu i jego solwatacja przez cząsteczki DCM (1b)

Modyfikacje polimeru Merrifielda polegają na zamianie chlorometylowej grupy funkcyjnej na inne grupy kotwiczące, np. na grupę hydroksymetylową, aminometylową (rys. 4) lub na wprowadzeniu specyficznego łącznika czasem wraz z dodatkowym wysięgnikiem.



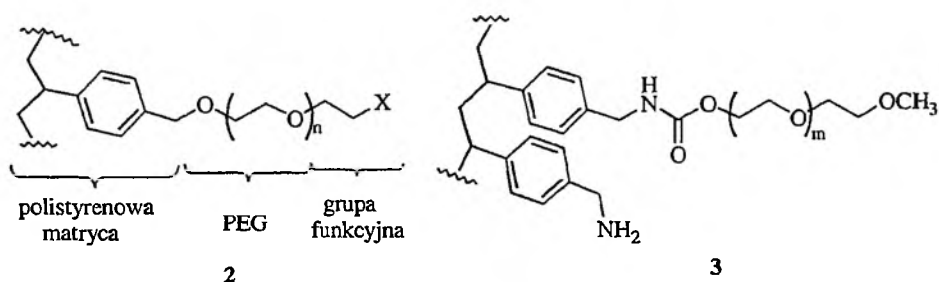
Rysunek 4. Struktura spęczniałego poliaminometylostyrcnu [13]

Nośniki oparte na polimerze Merrifielda wyposażone w specjalne łączniki, często noszą nazwy pochodzące od nazwisk wynalazców np. żel Wang, Rinka. Wszystkie nośniki oparte na matrycy PS-DVB charakteryzują się podobną zdolnością do pęcznienia i podobną stabilnością temperaturową i mechaniczną.

W nowoczesnej syntezie organicznej modyfikowany żel Merrifielda często jest wykorzystywany w reakcjach ze związkami metaloorganicznymi i w podwyższonej temperaturze [21].

Polistyren–poli(glikol etylenowy)

Reakcje przeprowadzane na fazie stałej mogą być utrudnione przez istnienie granicy faz: roztwór–nierozpuszczalny polimer. Opracowano więc nowe żele hybrydowe, w których wykorzystano długie wysięgniki (ang. *spacer arms, tentacles*) pomiędzy matrycą polistyrenową a grupą kotwiczącą. Wysięgnikiem może być poli(glikol etylenowy) (PEG) lub kwas ϵ -aminokapronowy [25]. Żel składający się z polistyrenu usieciowanego w 1% diwinylobenzenem i kowalencyjnie połączonego poli(glikolu etylenowego) jest handlowo dostępny. Kopolimer o nazwie TentaGel [26] (schemat 1, 2, monofunkcyjny kopolimer PS-PEG) otrzymuje się w procesie polimeryzacji tlenku etylenu z alkoholem umiejscowionym na usieciowanym polistyrenie. Rozpatrując takie parametry jak: pojemność żelu, pęcznienie i solwatację łańcuchów wysięgnika kopolimer PS-PEG funkcjonuje najlepiej, gdy ciężar łańcucha glikolowego wynosi ok. 1300 lub 3000. Stopień funkcjonalizacji standardowego żelu wynosi 0,2–0,3 mmol/gram żelu, jednak może on dochodzić do 0,6 mmol/g dla żelu o wysokim obsadzeniu (HL, ang. *High Loading*) [13]. Nośnik ten jest dostępny z grupami aminowymi, karboksylowymi, hydroksylowymi, bromometylowymi i innymi grupami funkcyjnymi [26]. Schemat 1 przedstawia strukturę TentaGelu, w którym $n = 30$ (HL) albo $n = 70$ (S – standardowy).



Schemat 1

NovaGel™ (schemat 1, 3) jest innym rodzajem polimeru PS-PEG. Uretanowe połączenie pomiędzy poli(glikolem etylenowym) a polistyrenem, sprawia, że żel ten jest stabilny w obecności piperydyny i TFA. Zaletą tego nośnika jest także to, że

grupa kotwicząca (grupa aminowa, ok. 0,7 mmol/g) w odróżnieniu od TentaGelu, nie jest połączona z matrycą polimerową przez wysięgnik, co zmniejsza niebezpieczeństwo utraty zakotwiczonego związku, w przypadku rozzerwania wiązania żel-wysięgnik (ang. *PEG leaching*).

Właściwości nośników hybrydowych typu TentaGelu są w znacznym stopniu podobne do właściwości poli(glikolu etylenowego), a tylko w niewielkim do matrycy polistyrenowej. Spowodowane jest to tym, że PEG stanowi wagowo ok. 70% całego kopolimeru. Pęcznienie polimerów: PS-DVB i PS-PEG pod wpływem różnych rozpuszczalników porównano i zestawiono w tab.1.

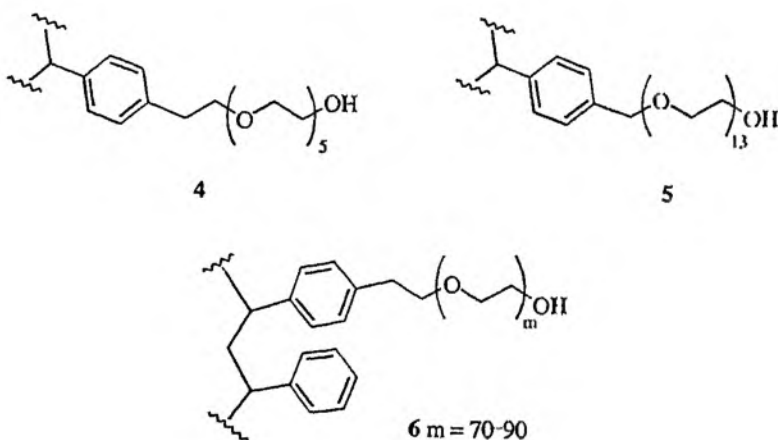
Tabela 1. Pęcznienie polimerów: PS-DVB i TentaGel pod wpływem różnych rozpuszczalników*

	Woda	MeOH	DCM	Toluen	DMF	THF	dioksan	eter
PS (1% DVB)	–	1,6	8,3	8,5	5,6	8,8	7,8	4,0
TentaGel**	4,25	4,25	5,1	5,3	5,4	5,8	6,2	1,9

* Objętość spęczniałego polimeru. Objętość 1g suchego PS: 1,6 ml, objętość 1 g suchego TentaGelu: 1,7 ml; ** Standardowy: załadowanie = 0,25–0,3 mmol/g

Kopolimer PS-PEG pęcznieje w rozpuszczalnikach, w których rozpuszcza się poli(glikol etylenowy) i nieznacznie w tych, w których poli(glikol etylenowy) się nie rozpuszcza np. w eterze dietylowym. W rozpuszczalnikach powodujących pęcznienie grupy kotwiczące znajdujące się na końcu łańcucha glikolowego są łatwo dostępne dla reagentów. Wysięgnik, który jest dobrze solwatowany, charakteryzuje się wysoką elastycznością co powoduje, że przyłączona molekula zachowuje się podobnie jak w roztworze, dzięki czemu ułatwiona jest rejestracja widm $^{13}\text{C-NMR}$ [13].

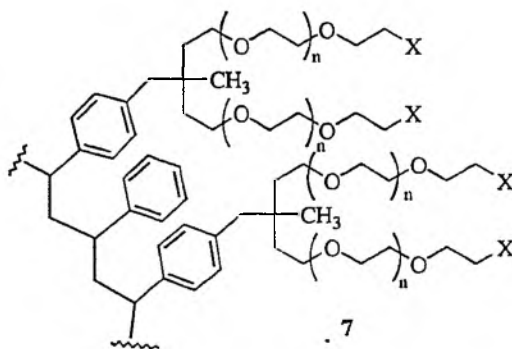
Ciekawym przykładem zmodyfikowanego żelu TentaGel jest NovaSyn[®]TG (6), który nie zawiera eterowych wiązań benzytowych (schemat 2).



Schemat 2

HypoGel[®]200 (4) jest innym rodzajem polimeru hybrydowego, podobnego do NovaSyn[®]TG, składającego się z polistyrenu i krótkiego łańcucha poli(glikolu etylenowego). Łańcuch glikolowy HypoGelu[®]200 składa się z 5 jednostek monomerycznych i zakończony jest grupą: hydroksylową, aminową lub innymi grupami kotwiczącymi. Stosunkowo krótki łańcuch glikolowy posiada także PS-PEG-600 (5), którego stopień obsadzenia wynosi 0,35 mmol/g [26].

Innym typem dość powszechnie stosowanego kopolimeru PS-PEG jest ArgoGel[™] (7). Jest to nośnik pozbawiony eterowych wiązań benzylowych, a więc odporniejszy na działanie kwasów i wodorolizę, posiadający rozgałęziony bifunkcyjny wysięgnik. Typowe obsadzenie tego nośnika wynosi 0,4–0,6 mmol/g (schemat 3).



Schemat 3

ArgoGel[™] jest dostępny handlowo z aminową, chlorometylową, hydroksylową lub aldehydową grupą funkcyjną oraz modyfikowany łącznikami Wanga i Rinka [27].

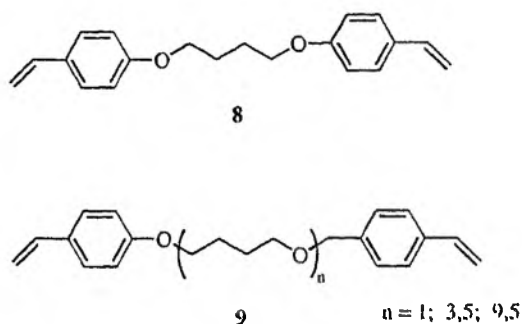
Wadą TentaGelu i ArgoGelu[™] jest to, że nie mogą być one stosowane w środowisku mocnych elektrofilów i kwasów Lewisa, gdyż te reagenty tworzą kompleksy z łańcuchami PEG [18].

ArgoGel[™], NovaSyn[®]TG i HypoGel[®] są nośnikami bardziej odpornymi chemicznie niż TentaGel ponieważ nie posiadają w swej strukturze ugrupowań benzylowych. W ostrych warunkach TentaGel może ulegać rozpadowi przyczyniając się do utraty zakotwiczonego związku lub do zanieczyszczenia produktu fragmentami poli(glikolu etylenowego).

Powyższe żele są często stosowane w syntezach „jedno ziarno – jeden związek” (ang. *one bead – one compound*). TentaGel o mniejszych rozmiarach ziaren jest zwykle wykorzystywany w syntezie bibliotek peptydów, a o większych, ok. 130 μm , w syntezie bibliotek związków niepeptydowych. ArgoGel[™] znalazł zastosowanie m.in. jako nośnik w syntezie związków azabicyklicznych [28].

JandaJel™

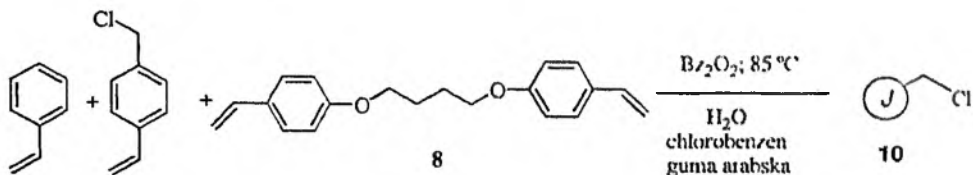
Obok diwinylobenzenu (w żelu Merrifielda) i poli(glikolu etylenowego) (w POEPS), innymi, ostatnio zastosowanymi, czynnikami sieciującymi polistyren są pochodne politetrahydrofuranu (PTHF). Jako czynniki sieciujące stosuje się przede wszystkim pochodne **8** i **9**. Pochodne **9** otrzymywano z 1,4-butandiolu ($n = 1$) i politetrahydrofuranów o średnich ciężarach cząsteczkowych: 250 ($n = 3,5$) i 650 ($n = 9,5$).



Schemat 4

Pochodna PTHF **8** wykazuje lepsze właściwości użytkowe niż **9**, ponieważ zawiera w swej cząsteczce stabilniejsze niż benzyloeterowe połączenia fenyleterowe, przez co wykazuje większą odporność chemiczną [29].

Żel o nazwie handlowej JandaJel™ (**10**) jest jednym z najnowszych nośników stosowanych w syntezie organicznej. Jest to polistyren usieciowany w dwóch procentach polimerową pochodną tetrahydrofuranu **8**. Jego stopień funkcjonalizacji wynosi około 0,9 mmol/g. Otrzymuje się go w reakcji polimeryzacji styrenu, chlorku winylobenzylu i PTHF (**8**) [30].



Schemat 5

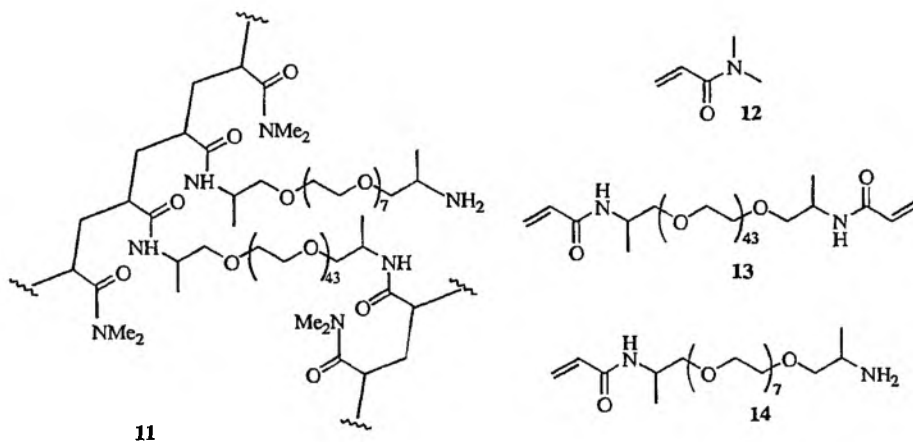
Żel ten jest stabilny w bezwodnym, ciekłym fluorowodorze i czystym kwasie trifluoroctowym, dzięki czemu może być stosowany w syntezie peptydów przy użyciu grup ochronnych *tert*-butoksykarbonylowych (Boc). Jest on również odporny na działanie butylolitu [29]. Ponadto nośnik ten wykazuje większe powinowactwo do rozpuszczalników organicznych niż PS-DVB i bardzo dobrze pęcznieje w typo-

wych rozpuszczalnikach używanych w syntezie organicznej (THF, DCM, DMF, benzen, dioksan). Swoista swoboda konformacyjna i polarność sieciującego politetrahydrofuranu **8** pozwala na zwiększenie oddziaływania pomiędzy rozpuszczalnikiem a nośnikiem. To oddziaływanie podnosi wartość tego żelu w syntezie organicznej, ponieważ poprawia dostępność reagentów do miejsc kotwiczących i do immobilizowanego substratu. Jest on również łatwy do otrzymania i ekonomiczny [30].

Polimer JandaJel™ stosowano jako nośnik wiążący reagenty, w syntezie związków ftalidowych przy zastosowaniu strategii bezpośredniego *orto*-litowania [31], do otrzymywania bibliotek amin [30], oraz w reakcjach z użyciem *n*-butylolitu [18, 32].

Kopolimer poli(glikol etylenowy) – poliakryloamid (PEGA)

Żel PEGA (schemat 6, **11**) jest to hydrofilowy polimer używany głównie do syntezy peptydów [33]. Jest to nośnik zawierający długie łańcuchy rozpuszczalnego poli(glikolu etylenowego) o ciężarze cząsteczkowym ok. 800 połączone wiązaniami amidowymi ze szkieletem węglowym poliakryloamidu. Żel PEGA jest otrzymywany poprzez kopolimeryzację rodnikową *N,N*-dimetyloakryloamidu (**12**), bis-2-akryloamidoprop-1-yl-(2-aminoprop-1-yl)-poli(glikolu etylenowego) (**13**) i 2-akryloamidoprop-1-yl-(2-aminoprop-1-yl)-poli(glikolu etylenowego) 300 (**14**).



Schemat 6

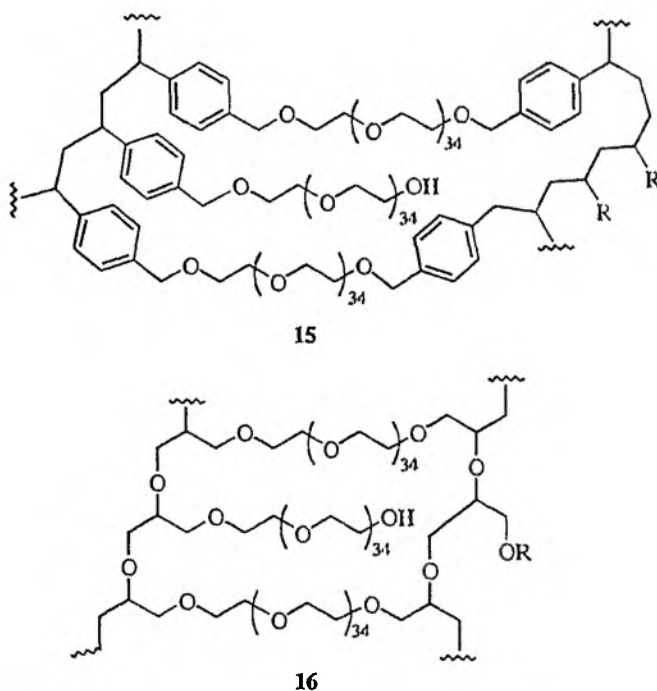
Nośnik ten pęcznieje w wielu rozpuszczalnikach: DMF (11 ml/g), THF (13 ml/g), metanol (13 ml/g), toluen (12 ml/g), DCM (13 ml/g), a nawet w wodzie (16 ml/g) [21]. Żel PEGA ze względu na swoje właściwości doskonale nadaje się do otrzymywania bibliotek peptydów i oznaczania enzymów. Stosowany jest on przede wszystkim w środowisku wodnym. Niestety obecność grup amidowych czasami utrudnia prowadzenie pewnych reakcji, np. glikozylowania. Nośnik tego typu nie jest

również odporny na działanie mocnych zasad ponieważ mogą one deprotonować ugrupowanie amidowe [34].

Polioksyetylen–polistyren i polioksyetylen–polioksypropylen

Nośniki POEPS (polioksyetylen–polistyren, **15**) i POEPOP (polioksyetylen–polioksypropylen, **16**) mają podobną strukturę do PEGA, z tym wyjątkiem, że połączenia amidowe łączące poliakryloamid z długimi łańcuchami aminopoli(glikolu etylenowego), zostały zastąpione stabilniejszymi wiązaniami eterowymi (schemat 7).

W pierwszym etapie syntezy nośników POEPS i POEPOP długie łańcuchy glikolu etylenowego zostały użyte jako reagenty syciąjące odpowiednio: chlorek winylobenzylu lub epichlorohydrynę [35, 36]. Otrzymano w ten sposób liniowe makromonomery, których homopolimeryzacja rodnikowa lub jonowa dała usieciowane poli(glikolem etylenowym) nośniki polimeryczne, odpowiednio, POEPS i POEPOP [36].



Schemat 7

Polimery te wykazują różne właściwości w warunkach silnie kwaśnych lub w warunkach wodorowania. POEPOP jest odporny na wodorowanie, a POEPS jest bardziej odporny na działanie mocnych kwasów. Obsadzenie obu polimerów waha się od 0,1 do 0,6 mmol wolnych grup hydroksylowych na gram żel. Grupy hydrok-

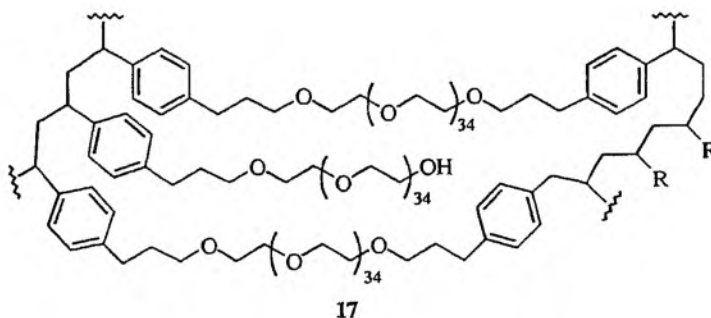
syłowe można odpowiednio przekształcać nie uszkadzając szkieletu polimeru. Główną zaletą tych nośników jest brak amidowych grup funkcyjnych (w przeciwieństwie do PEGA). Polimery te bardzo dobrze pęcznieją w wielu rozpuszczalnikach o różnej polarności. Przykładowe pęcznienie tych polimerów przedstawiono w tab. 2.

Tabela 2. Pęcznienie POEPS i POEPOP w różnych rozpuszczalnikach [36]

	DMF [ml/g]	DCM [ml/g]	woda [ml/g]
POEPS	8,6	10,7	8,6
POEPOP	9,2	12,2	9,2

Wysoka energia solwatacji poli(glikolu etylenowego) powoduje, że polimer z długim łańcuchem glikolowym może nawet 50-krotnie powiększyć swoją objętość, w stosunku do suchego polimeru, pod wpływem rozpuszczalnika. POEPS i POEPOP wykazują dużą stabilność mechaniczną, zwłaszcza gdy zawierają krótsze łańcuchy PEG [35].

W żelach POEPS i TentaGel poli(glikol etylenowy) z polistyrenem łączy się poprzez ugrupowanie eteru benzylowego, które jest wrażliwe na kwasy Lewisa i wodorolizę. Wstawiając trójwęglowy wysięgnik pomiędzy cząsteczkę glikolu a polistyren uzyskuje się trwalsze i obojętne chemicznie połączenie w polimerze PEG-PS-3 (schemat 8, 17) [37].



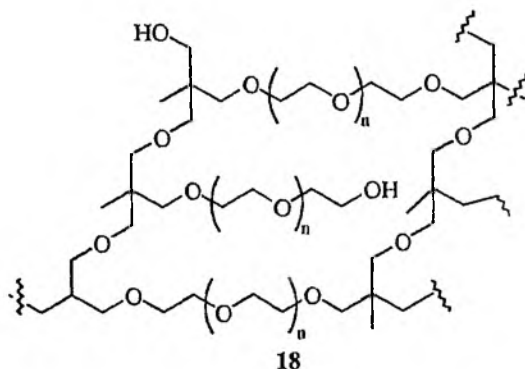
Schemat 8

Podobnie jak PEGA polimery te znalazły zastosowanie w syntezie peptydów i do oznaczania enzymów w buforach wodnych [36, 37].

Superprzepuszczalna żywica do kombinatorycznej chemii organicznej (SPOCC)

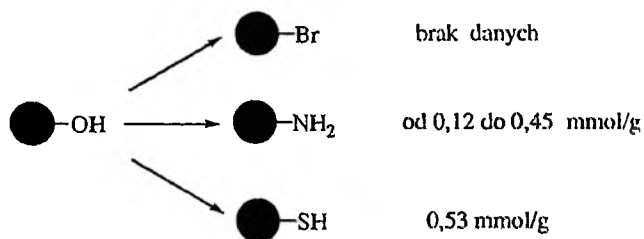
Nośnikiem szczególnie przydatnym do reakcji w roztworze wodnym jest SPOCC [34] (18, ang. *Superpermeable Organic Combinatorial Chemistry Resin* – superprzepuszczalna żywica do kombinatorycznej chemii organicznej). Jest wysoce pene-

trowalnym, polarnym podłożem do syntezy związków organicznych i reakcji enzymatycznych.



Schemat 9

Synteza tej żywicy polega na uszciovaniu długich łańcuchów poli(glikolu ctylenowego) o ciężarze cząsteczkowym 400 lub 1500 z 3-(hydroksymetylo)-3-metyloksetanem w reakcji polimeryzacji kationowej z otwarciem pierścienia oksetanowego, katalizowanej eteratem trifluorku boru. Wprowadzone grupy funkcyjne bardzo dobrze nadają się do syntezy peptydów i niskocząsteczkowych związków organicznych w rozpuszczalnikach organicznych i w wodzie. Obecne w żywicy hydroksylowe grupy kotwiczące mogą być przekształcone w grupy halogenowe, aminowe i tiolowe, co przedstawia rys. 5.

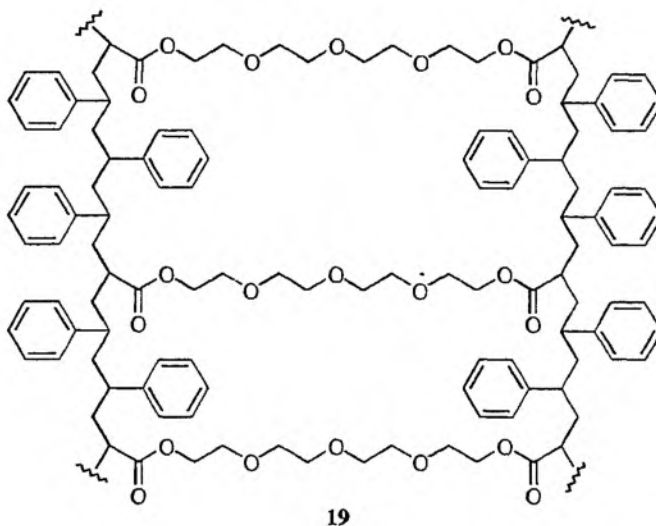


Rysunek 5. Derywatywacja nośnika i jego stopień funkcjonalizacji w zależności od rodzaju grupy funkcyjnej

Mimo, że polimer SPOCC ma podobną budowę do POEPOP, to jest od tej żywicy bardziej odporny na działanie agresywnych reagentów. Jest on m.in. stabilny w obecności kwasu solnego, fluorowodoru, butylolitu, chlorku tionylu, 35% bromowodoru w lodowatym kwasie octowym, oraz 5% roztworu triflanu trimetylosililu (TMSOTf) w bezwodniku octowym i chlorku metylenu.

Kopolimer polistyrenu z diakrylanem tetraglikolu etylenowego (PS-TTEGDA)

Jednym z najnowszych osiągnięć jest kopolimer polistyrenu usieciowany dodatkiem 4% diakrylanu tetraglikolu etylenowego (PS-TTEGDA 19). Nośnik ten (schemat 10) wykazuje wysoką trwałość termiczną i silniej pęcznieje w rozpuszczalnikach polarnych i niepolarnych niż polistyren usieciowany dodatkiem 2% diwinylobenzenu. PS-TTEGDA najlepiej pęcznieje w chlorku metylenu i tetrahydrofuranie, a najslabiej w metanolu (tab. 3).



Schemat 10

Stosuje się go przede wszystkim do syntezy peptydów. Wiązania estrowe, które są charakterystyczne dla tego nośnika są na tyle stabilne, że do rozszczepienia łączników można używać piperydyny a nawet mocniejszych od niej zasad.

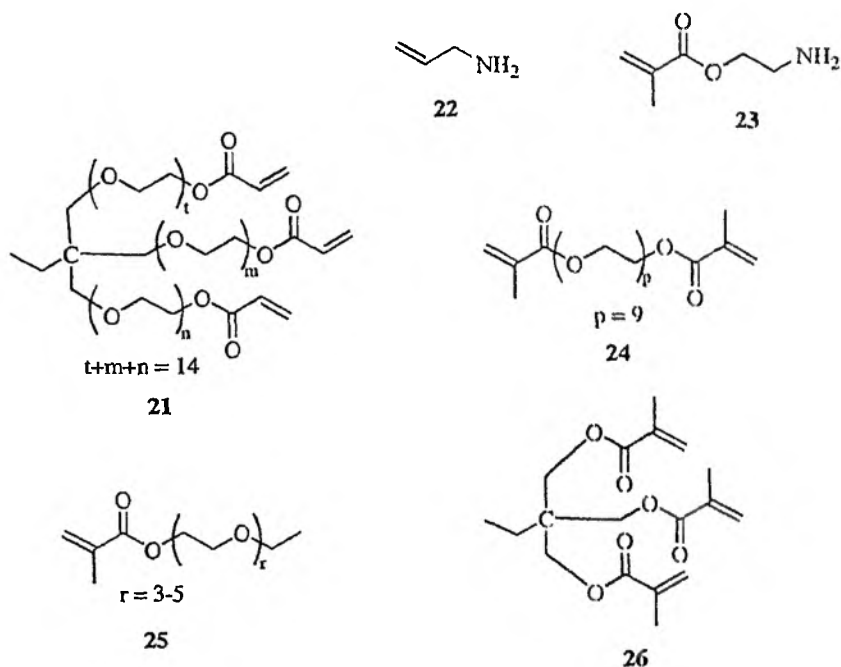
Tabela 3 Pęcznienie polimeru PS-TTEGDA w różnych rozpuszczalnikach [38]

chloroform [ml/g]	THF [ml/g]	toluen [ml/g]	dioksan [ml/g]	DCM [ml/g]	DMF [ml/g]	NMP [ml/g]	MeOH [ml/g]
6,8	8,6	7,2	6,5	8,4	6,5	7,8	2,8

Nośnik ten jest funkcjonalizowany w reakcji Friedla-Craftsa poprzez wprowadzenie grup chlorometylowych do pierścieni fenyłowych polimeru. Stopień funkcjonalizacji wynosi 0,3 mmol/g i jest określony metodą Volhardta [39]. Możliwa jest derywatywizacja nośnika i wprowadzenie, zamiast chlorowych, aminowych grup kotwiczących. Obsadzenie jest wtedy nieco niższe i wynosi 0,2 mmol/g.

Żywica CLEAR

Nośnik CLEAR (20, ang. *Cross-Linked Ethoxylate Acrylate Resin*) składa się z wysoko usieciowanego poli(glikolu etylenowego) i różnych jednostek akrylowych [35, 40]. Otrzymuje się go w procesie kopolimeryzacji rodnikowej triakrylanu poli(glikolu etylenowego)-trimetylopropanu (14/3 EO/OH) (21) z jednym lub kilkoma związkami takimi jak: alliloamina (22), metakrylan 2-aminoetylu (23), dimetakrylan poli(glikolu etylenowego) o ciężarze cząsteczkowym 400 (24), metakrylan eteru etylowego poli(glikolu etylenowego) (25) i trimetakrylan trimetylopropanu (26).



Schemat 11

Tabela 4. Rodzaje żywic CLEAR w zależności od rodzaju składników [40]

Nośnik	Monomer lub czynnik sieciujący					
	21	22	23	24	25	26
CLEAR-I*	+	+				
CLEAR-II	+		+	+		
CLEAR-III	+		+		+	
CLEAR-IV	+	+				+
CLEAR-V**	+	+				

* stosunek monomerów 1:1,

** stosunek monomerów 1:3,85

Otrzymuje się wysoko usieciowany kopolimer w postaci masy lub zawiesiny posiadający aminowe grupy funkcyjne. Należy zaznaczyć, że grupy funkcyjne wprowadza się bezpośrednio w procesie polimeryzacji, a nie poprzez derywatyzację. Stopień funkcjonalizacji takiego nośnika wynosi od 0,13 do 0,3 mmol NH₂/g w zależności od rodzaju żywicy CLEAR. Polimer ten charakteryzuje bardzo dobre pęcznienie w szerokim zakresie rozpuszczalników polarnych i niepolarnych włączając: wodę, alkohole, tetrahydrofuran, chlorek metylenu i dimetyloformamid (tab. 5).

Tabela 5. Pęcznienie nośnika CLEAR [40]

Rozpuszczalnik	Pęcznienie [ml/g]				
	CLEAR-I	CLEAR-II	CLEAR-III	CLEAR-IV	CLEAR-V
DMF	8	5	5	5,5	5
DCM	10	7	7	5,5	8
THF	6,5	4,5	5	5	5
MeOH	7	5	5	5	5
Woda	8	5	5	4	5
Toluen	5	4	5	5	4
Heksan	3	3	3	3	3

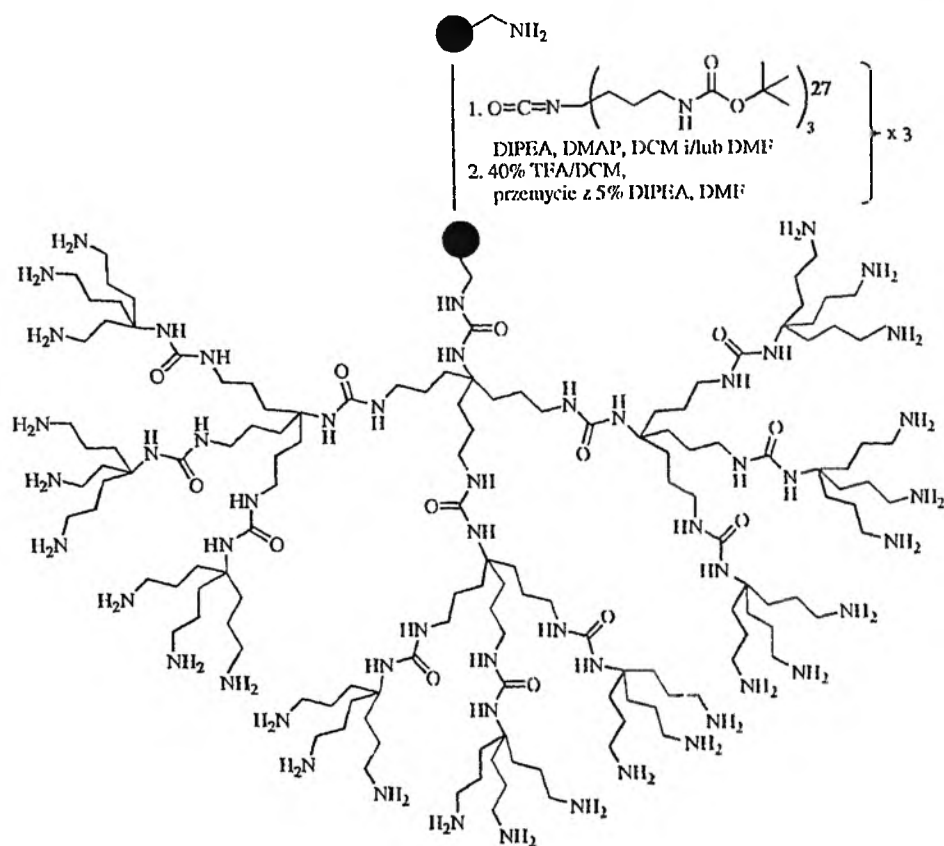
Polimer CLEAR jest stabilny w standardowych warunkach syntezy peptydów, ale może być wrażliwy na działanie mocnych zasad, ze względu na zawarte w jego strukturze wiązanie estrowe.

DendroGel i inne żele modyfikowane dendrycznie

Prowadzenie syntezy „jedno ziarno – jeden związek” napotyka duże ograniczenia spowodowane niskim stopniem funkcjonalizacji dostępnych nośników opartych na polistyrenie lub poli(glikolu etylenowym). Typowy stopień funkcjonalizacji liczony na pojedyncze ziarno żelu o funkcjonalizacji 1 mmol/g i średnicy ziarna 100 μm wynosi około 0,2 nmola [20]. Podwyższenia obsadzenia przypadającego na jedno ziarno żelu (ang. *bead-loading*) można dokonać w procesie dendrymeryzacji nośnika.

Dendrymery (gr. *dendron* – drzewo, *meros* – część) są to molekuly, które wyrastają z jednego punktu rdzenia centralnego i rozrastają się jak konary drzewa w coraz bardziej rozgałęzione szkielety z każdego kolejnego rozgałęzienia.

Praktyczne zastosowanie w syntezach na nośniku znalazły dendrymery PAMAM [41] (poliamidoaminowe) syntetyzowane na aminometylowanym polistyrenie lub na TentaGelu [20, 41, 42]. Przebieg syntezy przedstawiono na schemacie 12. Otrzymano dendrymer trzeciej generacji w wyniku sukcesywnego sprzęgania ziarna żelu z monomerem izocyjanianowym 27. Zaobserwowano podwyższanie stopnia funkcjonalizacji nośnika wraz ze wzrostem dendrymeru. Wielkość stopnia funkcjonalizacji w zależności od stopnia generacji otrzymanego dendrymeru przedstawiono w tab. 6.



Schemat 12

Tabela 6. Wzrost załadowania żeli modyfikowanych dendrycznie [41]

Żel	Wyjściowe załadowanie [nmol/ziarno]	Generacja 1 [nmol/ziarno]	Generacja 2 [nmol/ziarno]	Generacja 3 [nmol/ziarno]
PS	0,66	1,53	3,61	6,61
TentaGel	0,68	1,38	3,18	6,91

Stopień funkcjonalizacji (obsadzenie) żelu modyfikowanego dendrycznie zależy w dużym stopniu od wielkości i rodzaju ziaren wyjściowego nośnika. Standardowa wielkość ziaren TentaGelu użytego do syntezy dendrymeru wynosi 160 μm [20, 41–43], a ziaren aminometylowanego polistyrenu od 65 μm do 150 μm [44]. Przy zastosowaniu większych ziaren polistyrenowych następuje rozrywanie podłoża i nie udaje się otrzymać dendrymeru trzeciej generacji [41].

Pęcznienie żelu dendrycznego zależy od obecności grup dendrymerowych. TentaGel modyfikowany dendrycznie wykazuje podobne pęcznienie we wszystkich rozpuszczalnikach, zbliżone do niemodyfikowanego TentaGelu. Natomiast Dendro-Gel polistyrenowy pęcznieje w o wiele większym stopniu w rozpuszczalnikach polar-

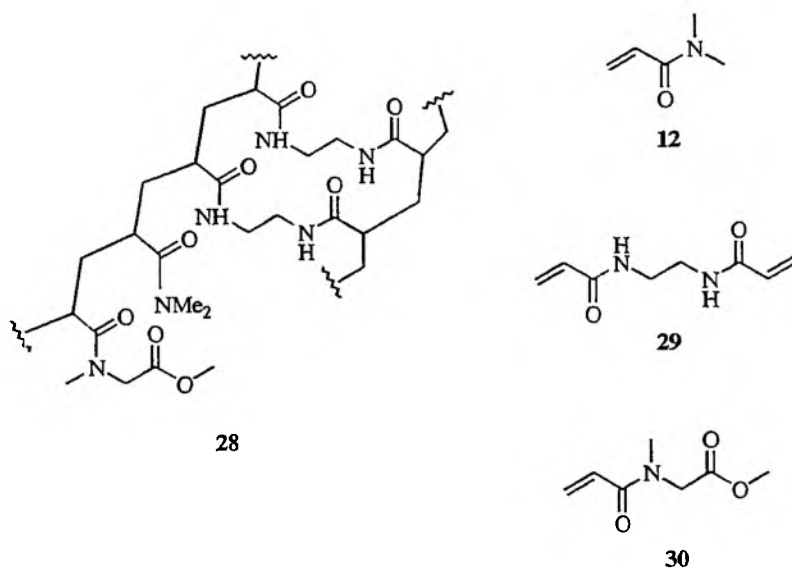
nych niż sam polistyren. Ograniczona jest także solwatacja tego żelu hybrydowego w mniej polarnych rozpuszczalnikach. Nośniki DendroGel wykorzystano m.in. do otrzymywania małych bibliotek eterów arylowych [20] i amidyn [42].

Do budowania dendrymerów na fazie stałej oprócz PAMAM wykorzystano także jako monomery *tris*-Boc aminokwasy [44]. W reakcji tych monomerów z aminometylowanym polistyrenem o załadunku 0,8 mmol/g otrzymano nośnik dendryczny drugiej generacji o stopniu funkcjonalizacji 1,17 mmol/g.

Żele modyfikowane dendrycznie są bardzo dobrymi nośnikami w syntezie kombinatorycznej ze względu na wysokie obsadzenie przypadające na każde indywidualne ziarno (*bead loading*), dochodzące nawet do 230 nmoli na ziarno [45].

Nośnik Pepsyn

Żywica Pepsyn (**28**) jest poliamidowym nośnikiem wprowadzonym przez Shepparda, przeznaczonym przede wszystkim do syntezy peptydów [46, 47]. Nośnik ten jest kopolimerem *N,N*-dimetyloakryloamidu (**12**), bis(akryloamido)etanu (**29**), który jest elementem sieciującym polimer i estru metylowego akryloilosarkozyny (**30**), który jest odpowiedzialny za wprowadzenie grup funkcyjnych.

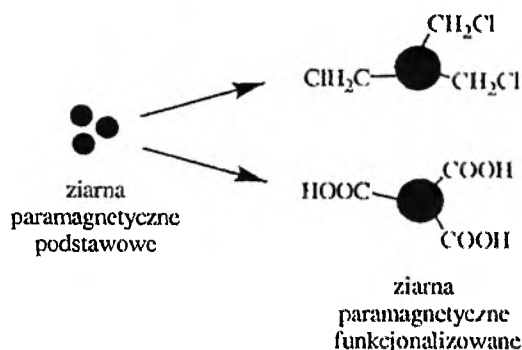


Schemat 13

Podłoże paramagnetyczne

Oddzielenie nośnika od rozpuszczonych związków w mieszaninie reakcyjnej odbywa się najczęściej na zasadzie filtracji. Zastosowanie paramagnetycznego żelu sprawia, że można wyizolować nośnik za pomocą pola magnetycznego magnesu stałego.

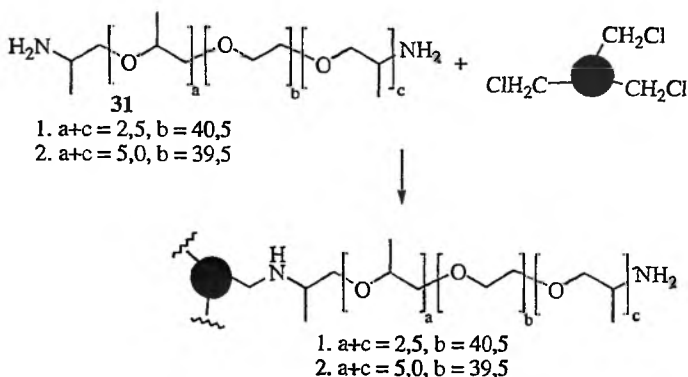
Syntezę nośnika paramagnetycznego przeprowadził Sucholeiki [48]. W pierwszym etapie otrzymano podstawowe ziarna o średnicy od 5 do 10 μm , obudowując kryształy magnetytu (Fe_3O_4) wysoko usieciowanym polistyrenem. Następnie ziarna te „oplectono siecią” chlorometylowanego polimeru polistyrenowego usieciowanego dodatkiem od 1 do 2% diwinylobenzenu. Powstał w ten sposób złożony polimer o stopniu funkcjonalizacji ok. 1 milimola grup chlorometylowych na gram paramagnetycznych ziaren o średnicy 100–200 μm . Alternatywnie, ziarna podstawowe mogą być połączone z polistyrenem nie posiadającym grup funkcyjnych i funkcjonalizowane w reakcji z butylolitem i dwutlenkiem węgla, co daje karboksylowe grupy funkcyjne (rys. 6).



Rysunek 6. Schemat otrzymania żelu paramagnetycznego

Ziarna paramagnetyczne są stabilne i pęcznieją w rozpuszczalnikach organicznych oraz posiadają załadowania porównywalne do standardowych nośników używanych w syntezie na fazie stałej.

Grupy funkcyjne paramagnetycznego nośnika mogą być odpowiednio modyfikowane, np. poprzez przyłączenie polioksyalkilenoaminy (Jeffaminy[®] 31 schemat 14).



Schemat 14

Poprawia to w dużym stopniu pęcznienie nośnika w polarnych rozpuszczalnikach, co przedstawia tab. 7.

Tabela 7. Porównanie pęcznienia żelu paramagnetycznego niemodyfikowanego i modyfikowanego Jeffamina® [49]

Podłoże	Rozpuszczalnik	% zmiana objętości*
niemodyfikowane	DMF	56
modyfikowane Jeffamina®	DMF	64
niemodyfikowane	woda	0
modyfikowane Jeffamina®	woda	33

* $100 \times (\text{objętość spulchnionego żelu} - \text{objętość suchego żelu}) / \text{objętość suchego żelu}$

Modyfikowany żel paramagnetyczny wykorzystano jako żel wychwytyjący (ang. *scavenger*) wolne tiole z roztworu oraz do syntez peptydów na fazie stałej [48, 49].

2.2. POLIMERY ROZPUSZCZALNE

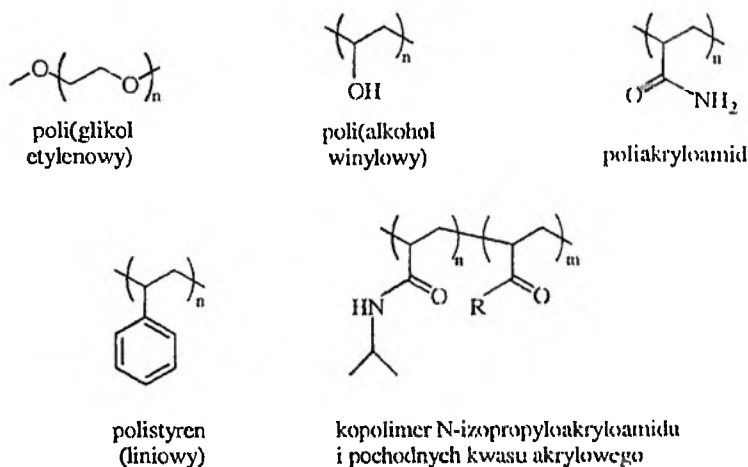
Synteza w roztworze na nośnikach rozpuszczalnych rozwija się niezależnie, jako alternatywna droga dla syntezy organicznej na fazie żelowej. W tej metodzie nośnik jest rozpuszczalny w medium reakcyjnym. W celu wydzielenia nośnika traktuje się roztwór rozpuszczalnikiem, w którym polimer nie rozpuszcza się np. eterem dietylowym, co powoduje strącenie nośnika. Następnie przemywa się go podobnie jak w przypadku nośników żelowych.

Najważniejszymi właściwościami rozpuszczalnych polimerów są:

- stopień funkcjonalizacji, inaczej obsadzenie (ang. *loading*);
- zdolność zwiększania rozpuszczalności (ang. *solubilizing power*).

Zdolność zwiększania rozpuszczalności [19] może być zdefiniowana jako zdolność wielkocząsteczkowego nośnika do utrzymania w roztworze, w formie rozpuszczonej nośnika połączonego z molekułą organiczną. Generalnie właściwość ta zmniejsza

się ze wzrostem obsadzenia, ponieważ rozpuszczalność połączenia nośnik–molekuła immobilizowanego związku jest w coraz większej mierze określana przez właściwości immobilizowanego związku. Przykłady rozpuszczalnych polimerów, które są używane w syntezie w fazie ciekłej, przedstawiono na schemacie 15.



Schemat 15

Rozpuszczalne polimery wykorzystywano między innymi do syntezy: oligopeptydów, polipeptydów, oligonukleotydów, oligosacharydów oraz prostaglandyn [19, 50].

Liniowy polistyren (LPS)

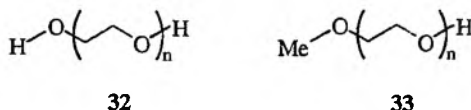
Liniowy polistyren, nie usieciowany polimer styrenu, zastosowano przede wszystkim do syntezy peptydów [50]. W odróżnieniu od poli(glikolu etylenowego) LPS jest lepiej rozpuszczalny w niskich temperaturach w tetrahydrofuranie i nie tworzy kompleksów z metalami. Teoretyczny, maksymalny stopień funkcjonalizacji (obliczony na podstawie liczby grup fenylowych w gramie polimeru) polistyrenu pozbawionego grup funkcyjnych wynosi 9,6 mmol/g, a po wprowadzeniu chlorometylowych grup funkcyjnych – ok. 6,6 mmol/g. Zwykle jednak stosuje się LPS o niskim obsadzeniu gdyż zastosowanie polimeru o zbyt dużym obsadzeniu może spowodować niewłaściwe strącanie [50].

Poli(glikol etylenowy) (PEG)

Najpowszechniej do syntezy na nośniku rozpuszczalnym stosuje się poli(glikol etylenowy) (PEG) o ciężarze cząsteczkowym 2 000 i 20 000. PEO (ang. *polyethylene oxide* – poli(tlenek etylenu)) i POE (ang. *polyoxyethylene* – polioksyetylen) ozna-

cząją ten sam liniowy polimer otrzymany poprzez polimeryzację tlenku etylenu. Różnią się one jedynie ciężarem cząsteczkowym. Polimer ten posiada typowy stopień obsadzenia od 0,1 do 1 mmol/g [19]. Polimer o mniejszym ciężarze cząsteczkowym w temperaturze pokojowej jest cieczą, a o większym ciężarze cząsteczkowym ma mniejszy stopień funkcjonalizacji, co czasem utrudnia prowadzenie syntezy.

Rozpuszczalny PEG może być zakończony dwiema grupami hydroksylowymi (32), albo jedną grupą hydroksylową z jednej strony łańcucha, a z drugiej strony łańcucha grupą metoksyłową (33, MeO-PEG) [19, 51].



Schemat 16

Rozpuszczalność MeO-PEG 5000 w zależności od rozpuszczalnika jest następująca:

- H₂O, DCM, CHCl₃, pirydyna – rozpuszczalność powyżej 40%;
- MeOH, EtOH (34°C), benzen – rozpuszczalność 10–20%;
- Zimny EtOH – rozpuszczalność 0,1%;
- Et₂O – rozpuszczalność 0,01% [18].

PEG miesza się całkowicie z wieloma rozpuszczalnikami m.in. DMF, DCM, toluenem, acetonitrylem, H₂O, MeOH i rozpuszcza biopolimery takie jak: białka proste i peptydy. Podobnie jak w syntezie na fazie stałej stosuje się tutaj nadmiar reagentów. Zjawisko dyfuzji nie odgrywa większej roli w tej technice, w przeciwieństwie do syntezy na fazie stałej (dokładniej żelowej). Dużą zaletą rozpuszczalnych polimerów jest łatwość prowadzenia analizy instrumentalnej połączenia PEG-peptyd [13], np.: rejestracji widm dichroizmu kołowego do analizy konformacyjnej łańcucha peptydowego metodą CD.

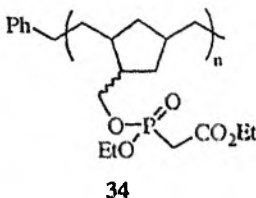
Produkt związany z PEG może być łatwo wytrącony po dodaniu eteru dietylowego [25], eteru *tert*-butylometylowego, alkoholu izopropylowego i heksanu. Ostrożne strącanie i ochłodzenie roztworu polimeru w etanolu lub metanolu powodują zwykle wykrystalizowanie produktu.

Analogicznie do syntezy na fazie stałej prowadzi się przemywanie wytrąconego połączenia polimer – produkt usuwając w ten sposób nadmiar reagentów i zanieczyszczenia. Czasami przeprowadza się rekrystalizację w celu wyeliminowania substancji, które mogły przyłączać się do nośnika wraz z pożądanym produktem [19].

Głównymi wadami zastosowania rozpuszczalnych polimerów jest czasochłonność przeprowadzanych operacji, niemożliwość automatyzacji [13], a także niska wydajność odzysku nośnika z immobilizowanym produktem podczas wytrącania. Technika ta jest pozbawiona wad syntezy na żelu i pozwala na łatwe przeniesienie warunków reakcyjnych z roztworu na reakcje na nośniku.

Polimer ROMP

Wysoko obsadzony polimer ROMP (**34**) otrzymano w procesie polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ang. *Ring-Opening Metathesis Polymerization*) [45, 52]. Jego stopień funkcjonalizacji wynosi ok. 3,3 mmol/g. Polimer ten zachowuje się jak żel, jeśli jest rozpuszczony w rozpuszczalnikach organicznych i można go usunąć z mieszaniny reakcyjnej poprzez filtrację.



Schemat 17

Do polimeru ROMP w procesie derywatywacji może być wprowadzona grupa funkcyjna: halogenowa lub hydroksylowa. Znalazł on zastosowanie jako rozpuszczalny nośnik w reakcji Hornera-Emmonsa. Inny polimer ROMP[Et], wykorzystano do wyłapywania (ang. *scavenging*) amin i hydrazonów z roztworu oraz w syntezie oksadiazoli [45].

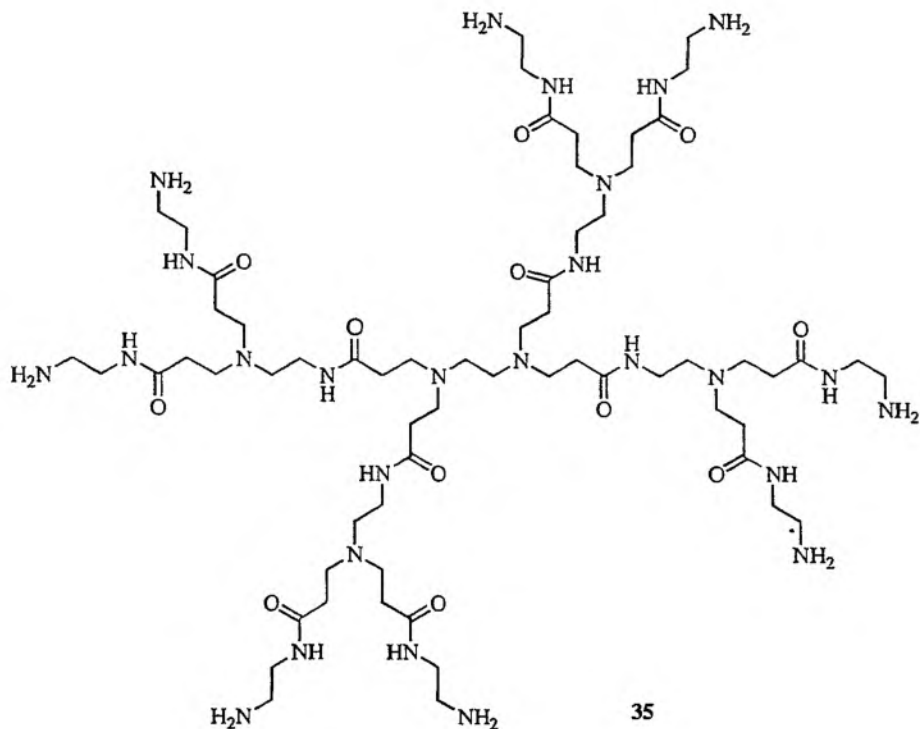
Dendrymery i rozgałęzione polimery

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie innymi niż poli(glikol etylenowy) rozpuszczalnymi nośnikami, m.in. dendrymerami i ich wykorzystaniem w chemii kombinatorycznej (DCC, ang. *Dendrimer-Supported Combinatorial Chemistry*) [53] oraz polimerami wysoce rozgałęzionymi (ang. *hyperbranched*).

Związki te całkowicie rozpuszczają się w wielu rozpuszczalnikach organicznych (w zależności od posiadanych grup funkcyjnych) np. w DCM, THF, DMF, przez co ułatwiona jest solwatacja, a cząsteczki reagentów znajdujące się w roztworze mają łatwy dostęp do molekuł zakotwiczonego związku. Nie odgrywa tutaj roli dyfuzja odpowiedzialna za penetrację reagentów i rozpuszczalnika w głąb struktury nośnika. Dendrymery jako nośniki mają bardzo wysoki stopień funkcjonalizacji dzięki dużej gęstości grup kotwiczących znajdujących się na obrzeżu molekuly dendrymeru. Strukturę przykładowego dendrymeru poliamidoaminowego (**35**, PAMAM) [18] przedstawiono na schemacie 18.

Dendrymery mogą być otrzymywane poprzez zastosowanie strategii zbieżnej lub rozbieżnej. Strategia zbieżna polega na stopniowym konstruowaniu fragmentów dendrymeru (dendronów), a następnie na ich połączeniu w molekułę dendrymeru. Strategia rozbieżna polega natomiast na stopniowym przyłączaniu fragmentów den-

drymeru do wielofunkcyjnego rdzenia dendrymeru [54, 55]. Znane są sposoby otrzymywania dendrymerów metodą rozbieżną, po wcześniejszym unieruchomieniu wielofunkcyjnego substratu na żelu polimerycznym [56].



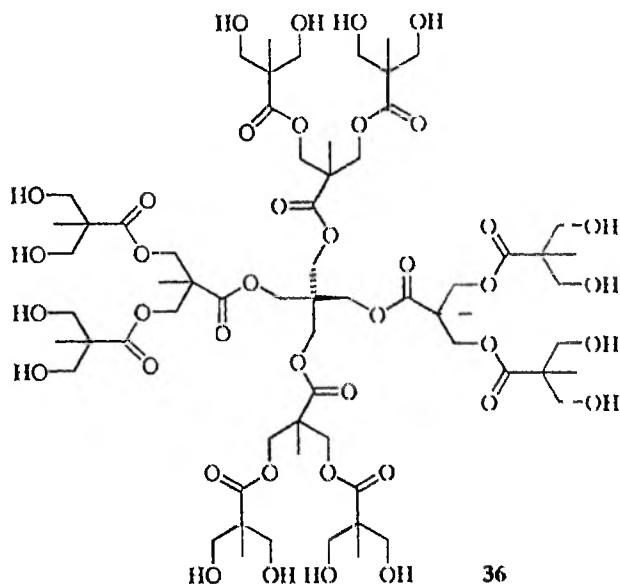
Schemat 18

Oddzielenie tych makromolekuł od związków o małej masie cząsteczkowej odbywa się najczęściej na zasadzie chromatografii żelowej (SEC, ang. *Size-Exclusion Chromatography*) lub ultrafiltracji.

Dendrymery zawierające jako grupy kotwiczące grupy hydroksylowe 1,2-dioli wykorzystywano do syntezy związków karbonylowych [45], a dendrymery PAMAM do syntezy związków indolowych [18].

Wysoka cena i ograniczona stabilność chemiczna, handlowo dostępnych, dendrymerów jest czynnikiem limitującym zastosowanie tych nośników [45].

W przeciwieństwie do dendrymerów, wysoce rozgałęzione polimery są otrzymywane w reakcji „jednoetapowej” (nie otrzymuje się pośrednio molekuł drugiej i trzeciej generacji). Stopień funkcjonalizacji tych polimerów jest zbliżony do stopnia funkcjonalizacji dendrymerów i wynosi od 5 do 14 mmol/g.



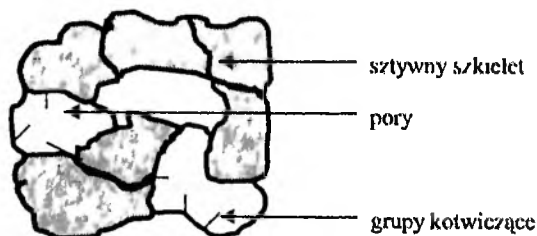
Schemat 19

Przedstawicielem tej grupy nośników jest Boltron (36, schemat 19). Posiada on grupy terminalne w postaci 1,3-dioli i został wykorzystany do syntezy disacharydów [57].

Ograniczeniem w zastosowaniu wysoce rozgałęzionych polimerów jest ich mała stabilność chemiczna i wysoka polidispersja [45].

2.3. NOŚNIKI MAKROPOROWE

Nośniki makroporowe są to nierozpuszczalne materiały, które nie pęcznieją pod wpływem rozpuszczalnika, lecz posiadają sztywną strukturę o porach o określonej wielkości, wewnątrz których znajdują się grupy kotwiczące. W zależności od metod otrzymywania powstaje szkielet matrycy makroporowej o kontrolowanej wielkości porów np. szkło CPG (ang. *controlled pore glass*), lub o nieregularnym kształcie np.: ziemia krzemkowa (Kieselguhr) i wysoce usieciowany polistyren (PolyHIPI) [18].

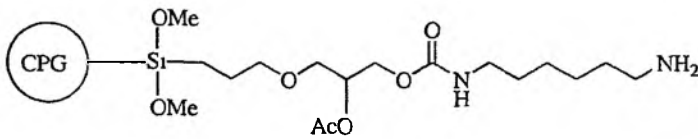


Rysunek 7 Struktura matrycy makroporowej

Typowe obsadzenie takich nośników wynosi od 0,1 do 0,5 mmol/g.

Szkoło porowate CPG

CPG [18] jest to niepęczniący, nieorganiczny nośnik, którego szkielet stanowi odpowiednio spreparowane szkło. Zwykle stosuje się CPG o wielkości porów od 50 do 100 nm. Typowym przedstawicielem jest LCAA-CPG (LCAA, ang. *long-chain alkylamine*), czyli CPG z długimi łańcuchami alkiloaminowymi (schemat 20). Szkło porowate CPG wykorzystuje się głównie do syntezy oligonukleotydów.



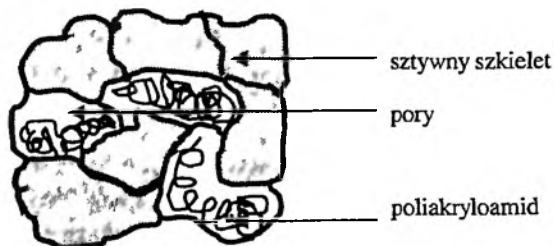
Schemat 20

Nośnik Pepsyn K

Nośnik Pepsyn K powstaje poprzez polimeryzację poliamidowego nośnika Sheparda, wewnątrz nieorganicznego, sztywnego szkieletu – ziemi krzemkowej (Kieselguhr). Pory tego podłoża są bardzo duże (rzędu tysiąca nm). Typowy stopień obsadzenia jest dosyć niski, mniejszy niż 0,1 mmol/g [35].

PolyHIPE

Nośnik PolyHIPE (HIPE, ang. *high internal phase emulsion*) jest stabilnym, porowatym szkieletem polistyrenowo-diwinylbenzenowym, o bardzo małej gęstości. Nisko usieciowany poliakryloamid jest polimeryzowany wewnątrz porów szkieletu tworząc fazę żelu z grupami kotwiczącymi.



Rysunek 8. Struktura PolyHIPE

Zalctami PolyHIPE w stosunku do Pepsyn K opartej na ziemi okrzemkowej (Kieselguhr) są wysoki stopień funkcjonalizacji, ponad 5 mmoli/g [58, 59], możliwość stosowania wielu rozpuszczalników i lepsze związanie żelu poliakrylamidowego ze strukturą PS/DVB [35].

ArgoPore™

Polimer ArgoPore™ jest to wysoko usieciowany, makroporowy polistyren, posiadający grupy funkcyjne. Nośnik tego typu nie wymaga spęcznienia, aby umożliwić dobry i szybki dostęp do miejsc reakcyjnych. Usuwanie produktów ubocznych może odbywać się przy użyciu dowolnego rozpuszczalnika. Reakcje mogą być prowadzone w niskiej temperaturze, nawet przy małej rozpuszczalności powstających produktów ubocznych i zastosowaniu różnorodnych rozpuszczalników (również wody). Zaletą ArgoPore™ jest to, że warunki reakcji z roztworu mogą być bezpośrednio przeniesione na fazę stałą [60]. ArgoPore™ jest dostępny handlowo z różnymi grupami kotwiczącymi: np. z grupą chlorometylową, aminową i hydroksylową.

Żel krzemionkowy

Jako podłoże do syntezy na fazie stałej używany jest makroporowy żel krzemionkowy, np.: żel typu HPLC (200 Å) o średnicy ziaren 20 µm. Jest on sztywną, nie pęczniejącą w rozpuszczalnikach organicznych matrycą. Modyfikuje się go przed syntezą wprowadzając karboksylowe [61] (200 µmoli/g) lub chlorokarbonyloksylowe ($-COCl$) [62] grupy funkcyjne. Taki nośnik nie posiada wolnych grup hydroksylowych, ponieważ blokuje się je w reakcji z chlorkiem trimetylosililu [61]. Stopień funkcjonalizacji żelu z chlorokarbonyłowymi grupami kotwiczącymi wynosi odpowiednio: 0,14 do 0,3 mmol/g w zależności od kotwiczonego związku [62]. Żel ten wykorzystano do kotwiczenia: cholesterolu, adamantanaminy i do syntezy DNA [61, 62].

Istnieją również handlowo dostępne funkcjonalizowane makroporowe żele krzemionkowe z grupą chlorometylofenylową, chloroalkilową, bromoalkilową, a także z bromofenylową grupą kotwiczącą [63].

2.4. INNE NOŚNIKI DO IMMOBILIZACJI SUBSTRATÓW W SYNTEZIE NA FAZIE STAŁEJ

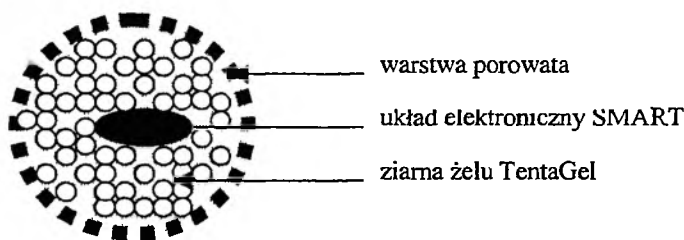
Do syntezy związków wykorzystuje się nośniki w różnych formach. Oprócz materiałów w formie ziaren znane są membrany [64], dyski [65], rurki [66], nośniki w postaci koron i pręcików [67]. Ponadto rozwinięto metody tworzenia mikroreaktorów, np. typu torebek herbacianych (ang. *Tea-bag*™) [4].

SMART

Technika SMART [68] (ang. *Single or Multiple Addressable Radiofrequency Tag* – etykieta pojedynczego lub wielokrotnego adresowania, tj. zapisu, częstotliwością radiową) znalazła zastosowanie w chemii kombinatorycznej kodowanej częstotliwością radiową (REC, ang. *Radiofrequency Encoded Combinatorial Chemistry*). Jest to metoda pozwalająca na szybkie kodowanie sekwencji reakcji podczas konstruowania bibliotek związków organicznych i na szybką dekonwolucję takich bibliotek. Technika SMART wykorzystuje pamięć półprzewodnikową i promieniowanie o częstotliwości radiowej. Syntezę prowadzi się metodą *split and pool* czyli rozdzielania i łączenia.

Mikroreaktor SMART™ [69] składa się z:

- małego układu scalonego ($8 \times 1 \times 1$ mm) (urządzenie z pamięcią, zdolne do natychmiastowego odbierania sygnałów radiowych, przechowywania informacji i emitowania sygnałów radiowych);
- ziaren polimeru typu TentaGel z łącznikiem wrażliwym na działanie kwasów;
- chemicznie obojętnego porowatego materiału otaczającego cały reaktor.



Rysunek 9. Schematyczna budowa mikroreaktora do syntezy REC

Mikroreaktor taki może być stosowany w różnych rozmiarach i formach, włączając platformy, których podłoże polimeryczne pokrywa bezpośrednio strukturę półprzewodnikową [69].

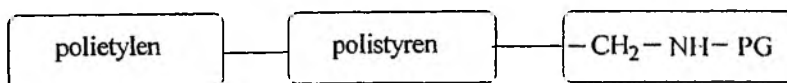
Innym typem reaktora wykorzystującym technikę SMART jest reaktor MicroTube™ [66]. MicroTube™ utworzony jest z chlorometylowanego polistyrenu osadzonego na polipropylenowych rurkach o długości 25 mm i średnicy zewnętrznej 5 mm. Rurki te zawierają elektroniczny układ pamięci (RF-Tag). Typowy stopień funkcjonalizacji wynosi 25–35 μmol /rurkę.

Membrany

Do syntezy na fazie stałej wykorzystano też membrany z polipropylenu pokrytego poli(akrylanem hydroksypropylu). Membrana taka wykazuje podobne właściwości jak konwencjonalne nośniki w postaci ziaren. Z tym, że arkusze folii z porowatą

warstwą polimeru łatwiej można zastosować do syntezy większej liczby peptydów, do automatyzacji i miniaturyzacji procesu [64].

Do syntezy peptydów zastosowano polietylenową błonę z przyłączonym do niej polistyrenem [70]. Osadzenie PS na polietylenowej błonie następuje w wyniku naświetlania promieniowaniem *gamma* warstwy polietylenowej w metanолоwym roztworze monomeru (styrenu). Następnie nośnik funkcjonalizuje się poprzez wprowadzenie grup aminowych. Otrzymano nośnik o stopniu funkcjonalizacji 1 mmol/g. Na tak przygotowanym nośniku osadzono łącznik PAM (4-hydroksymetylofenyloacetamidometylowy) i użyto do syntezy peptydów.



Rysunek 10. Schemat nośnika - folii polietylenowej

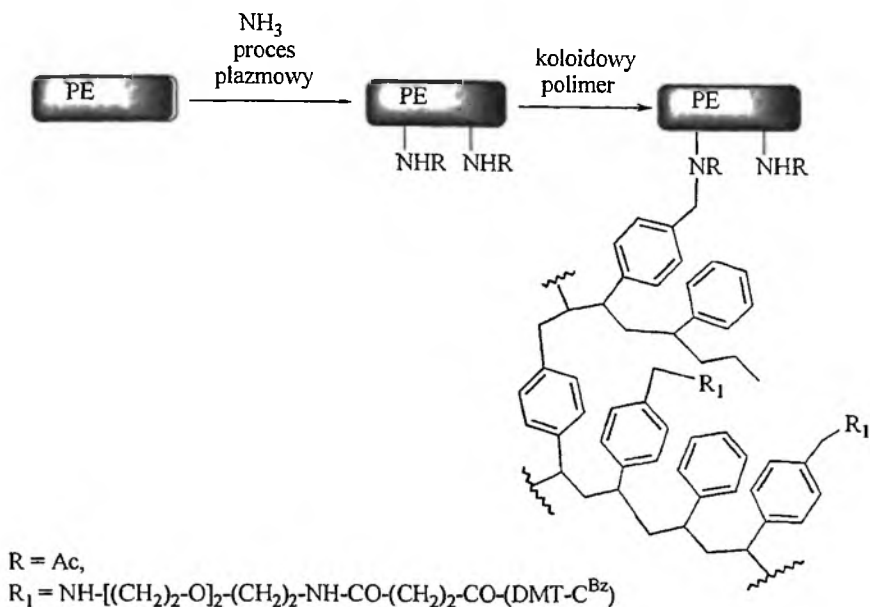
Godny odnotowania jest fakt, że w syntezie na tym nośniku otrzymano wysokie obsadzenie końcowego produktu. Otrzymano aż 26 mg czystego peptydu z 96 mg folii.

Dyski i pręciki

Nośnik polimerowy w formie pręcików (ang. *pins*) [65] otrzymano w procesie polimeryzacji styrenu z diwinylobenzenem, diakrylanem poli(glikolu etylenowego) 400 i diakrylanem poli(glikolu etylenowego) 1000. Pręciki te pocięto na dyski grubości od 1 do 1,25 mm. W zależności od składu polimeru stopień funkcjonalizacji wynosił od 0,69 do 4,32 mmol/g. Wykorzystano je m.in. do syntezy związków bifenylowych.

Filtry

Do syntezy oligonukleotydów wykorzystano koloidowy polimer ze zmodyfikowanym filtrem polietylenowym w kształcie dysków [71]. W celu otrzymania nośnika w pierwszym etapie, w procesie plazmowym, na polietylen wprowadzono aminowe grupy funkcyjne. Następnie koloidowy polimer składający się z chlorometylostyrenu, styrenu i diwinylobenzenu sprzęgano z tak otrzymanym porowatym, modyfikowanym aminopolietylenem. Tak przygotowany nośnik traktowano Jeffaminą[®] (schemat 14, 31), która utworzyła wysięgnik, a w końcowym etapie zablokowano wszystkie wolne grupy funkcyjne (rys. 11).

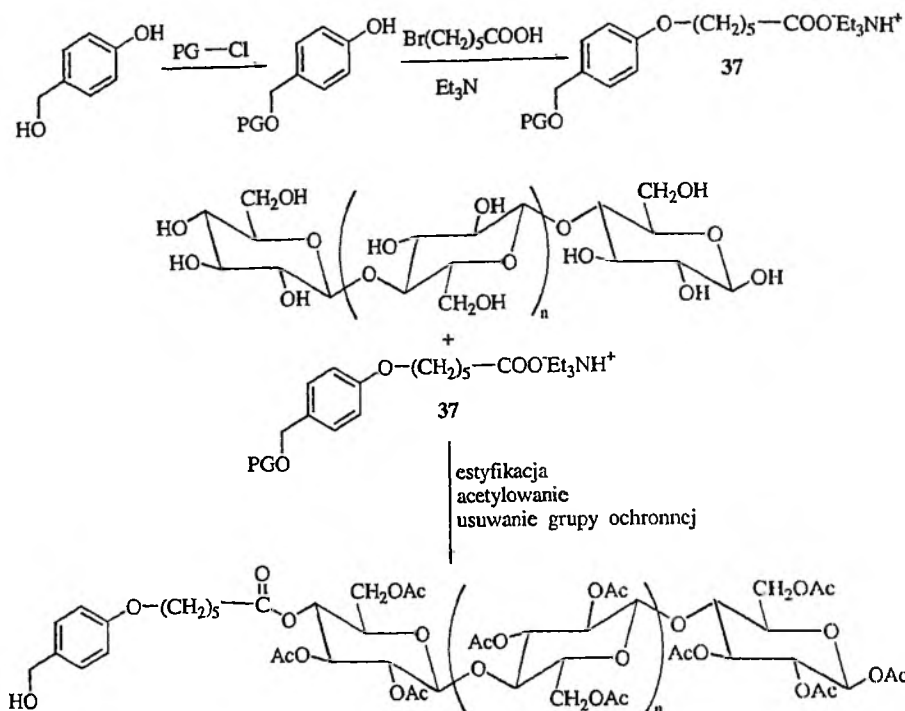


Rysunek 11 Przygotowywanie podłoża polietylenowego do immobilizowania i syntezy oligonukleotydów

Użyteczność tak przygotowanego polimeru do syntezy DNA oraz jego porównanie z innymi nośnikami przedstawiono w jednym z tekstów źródłowych [71].

Celuloza

Do syntezy na fazie stałej używano dysków celulozowych [72] o średnicy 1,55 cm, wyciętych z bibuły Whatmana 3MM. Dyski te układano w kolumnie reakcyjnej. Najpierw spulchniano bibułę 10% roztworem kwasu trifluorooctowego w chlorku metylenu, a następnie osadzono zmodyfikowany łącznik Wang'a z wprowadzonym wysięgnikiem 37. Wprowadzenie łącznika Wang'a z wysięgnikiem na celulozę przedstawia schemat 21. Aktywację grupy karbonylowej w kwasie 37 przeprowadzono przy użyciu MSNT (1-mezytylenosulfonylo-3-nitro-1,2,4-triazol)/pirydyna, DCC/DMAP/DCM i DIC/DMAP/DMF. Największy stopień funkcjonalizacji nośnika uzyskano stosując MSNT (90 $\mu\text{mol/g}$), mniejszy przy użyciu DIC/DMAP (49 $\mu\text{mol/g}$) a najniższy w przypadku DCC/DMAP (12 $\mu\text{mol/g}$). Tak przygotowaną celulozę wykorzystano jako nośnik do syntezy peptydów na fazie stałej.



Schemat 21

PODSUMOWANIE

Z dokonanego przeglądu najnowszej literatury dotyczącej syntetycznej chemii organicznej, wynika że olbrzymią większość nośników wykorzystywanych do immobilizacji związków syntetyzowanych na fazie stałej można podzielić na trzy grupy: nośniki, których szkielet pęcznieje w medium reakcyjnym, nośniki, które rozpuszczają się w medium reakcyjnym oraz nośniki całkowicie nierozpuszczalne. Klasyfikację najczęściej używanych nośników przedstawiono poniżej w tab. 8.

Tabela 8. Podział matryc polimerowych ze względu na ich zachowanie względem rozpuszczalnika

Typ nośnika	Zachowanie matrycy wzg. rozpuszczalnika
żel Merrifielda żel paramagnetyczny TentaGel, ArgoGel™, HypoGel® JandaGel™, PEGA POEPS, POEPOP, SPOCC PS-TTEGDA, CLEAR DendroGel	„szkielet” polimeru pęcznieje
LPS, PEG, Polimer-ROMP PAMAM, Boltron	rozpuszcza się
CPG, Pepsyn K, Silikażel PolyHIPE, ArgoPore™	nie pęcznieje i nie rozpuszcza się

Liczba przeprowadzanych syntez na fazie stałej z zastosowaniem nośników jako podłoży do immobilizowania substratów jest bardzo duża i ciągle wzrasta. Opracowuje się nośniki o strukturach pozwalających na uniwersalne zastosowania, stosowanie związków metaloorganicznych i niskich temperatur. Jednak nadal najczęściej jako nośnika w syntezach niskocząsteczkowych związków organicznych na fazie stałej wykorzystuje się polimery oparte na matrycy żelu Merrifielda i TentaGelu, a w reakcjach w rozpuszczalnikach bardzo polarnych np. w wodzie – PEGA. Stosowanie innych nośników ograniczone jest raczej do wąskich dziedzin np. CPG – do syntezy oligonukleotydów.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy są wdzięczni Panu Prof. J.W. Morzyckiemu za cenne uwagi w czasie przygotowania artykułu oraz Panu Prof. W.T. Markiewiczowi za dyskusję.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W Lewgowd, A. Stańczak, *Farmacja Polska*, 2001, **57**, 11.
- [2] I.Z. Stemion, *Wiad. Chem.*, 1998, **52**, 311.
- [3] A. Furka, F. Sebestyén, G. Dibo, *14th. Int. Congr. Biochem.*; Prague 1988, **5**, 47, *Abstr. 10th Symp. Med. Chem.*, Budapest, 1988, 288.
- [4] R.A. Houghten, C. Pinilla, S.E. Blondelle, J.R. Appel, C.T. Dooley, J.H. Cuervo, *Nature*, 1991, **354**, 84.
- [5] G.P. Smith, V.A. Petrenko *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 391.
- [6] F.M. Menger, J. Ding, V. Barragan, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 7578.
- [7] A.M. Porte, J. Reibcnspics, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 9180.
- [8] S. Dahmen, S. Bräse, *Synthesis*, 2001, **10**, 1431.
- [9] S. Bräse, S. Dahmen, F. Lauterwasser, N.E. Leadbeater, E.L. Sharp, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1849.
- [10] M.D. Weingarten, K. Sekanina, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 9112.
- [11] R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2149.
- [12] R.L. Letsinger, M.J. Kornet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3045.
- [13] S.R. Wilson, A.W. Czarnik, *Combinatorial chemistry. Synthesis and Application*, Eds, Wiley & Sons New York, 1997, 1.
- [14] I.W. James, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 4855.
- [15] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2091.
- [16] S. Bräse, S. Dahmen, *Linker for Solid-phase Synthesis [w:] Handbook of Combinatorial Chemistry*. K.C. Nicolaou Ed., Wiley-VCH, New York, 2002.
- [17] D. Maclean, J.J. Baldwin, V.T. Ivanov, Y. Kato, A. Shaw, P. Schneider, E.M. Gordon, *Pure Appl. Chem.*, 1999, **71**, 2349.
- [18] P. Seneci, *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*. John Wiley and Sons, New York, 2000.
- [19] D.J. Gravert, K.D. Janda, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 489.
- [20] A. Basso, B. Evans, N. Pegg, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3763.

- [21] *Katalog firmy NovaBiochem*, 2000.
- [22] D.C. Sherrington, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1998, 2275.
- [23] P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.*, 1997, 26, 417.
- [24] *Katalog firmy Polymer Laboratories*, 2000.
- [25] J. Skarzewski, *Wprowadzenie do syntezy organicznej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1999.
- [26] *Katalog firmy Fluka 2001/2002*.
- [27] *Informacja Techniczna firmy Argonaut Technologies*.
- [28] E.E. Swayze, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8643.
- [29] P.H. Toy, K.D. Janda, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 6329.
- [30] P.H. Toy, T.S. Reger, K.D. Janda, *Aldrichimica Acta.*, 2000, 33, No. 3, 87.
- [31] P. Giribay, P.H. Toy, T. Hoeg-Jensen, K.D. Janda, *Synlett*, 1999, 1438.
- [32] J.A. Moss, T.J. Dickerson, K.D. Janda, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 37.
- [33] M. Meldal, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 3077.
- [34] J. Rademann, M. Grotli, M. Meldal, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 5459.
- [35] M. Winter, R. Warrass, *Resins and anchors for solid phase organic synthesis [w:] Combinatorial Chemistry. A practical approach*. H. Fenniri Ed., Oxford University Press, Warsaw 2000.
- [36] M. Renil, M. Meldal, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 6185.
- [37] J. Buchardt, M. Meldal, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 8695.
- [38] K.S. Kumar, P. Rajsekharan, *Tetrahedron*, 1999, 10437.
- [39] J.M. Steward, J.D. Young, [w:] *Solid Phase Peptide Synthesis*; 2nd ed., Pierce Chemical Co.; Rockford, IL, 1984, 54.
- [40] M. Kempe, F. Barany, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 7083.
- [41] S. Lebreton, N. Newcombe, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2475.
- [42] A. Basso, N. Pegg, B. Evans, M. Bradley, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3887.
- [43] S. Lebreton, N. Newcombe, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2479.
- [44] A. Mahajan, S.R. Chhabra, W.C. Chan, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4909.
- [45] R. Haag, *Chem. Eur. J.*, 2001, 7, 327.
- [46] E. Atherton, E. Brown, R.C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1981, 1151.
- [47] R. Arshady, E. Atherton, M.J. Gait, K. Lee, R.C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1979, 423.
- [48] I. Sucholeiki, J.M. Percz, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3531.
- [49] I. Sucholeiki, J.M. Perez, P.D. Owens, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 3279.
- [50] P.H. Toy, K.D. Janda, *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 546.
- [51] P. Wentworth, Jr. K.D. Janda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1991, 1917.
- [52] A.G.M. Barrett, S.M. Cramp, R.S. Roberts, *Org. Lett.*, 1999, 1, 1083.
- [53] R.M. Kim, M. Manna, S.M. Hutchins, P.R. Griffin, N.A. Yates, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, 93, 10012.
- [54] D.A. Tomalia, *Macromolecules*, 1986, 19, 2466.
- [55] C.J. Hawker, J.M.J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7638.
- [56] S. Lebreton, M. Monaghan, M. Bradley, *Aldrichimica Acta*, 2001, 34, 75.
- [57] A.B. Kantchev, J.R. Parquette, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 8049.
- [58] P.W. Small, D.C. Sherrington, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1989, 1589.
- [59] H. Deleuze, B. Maillard, O. Mondain-Monval, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12, 1877.
- [60] *Informacja Techniczna firmy Argonaut Technologies*.
- [61] M.D. Matteucci, M.H. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3185.
- [62] J.F.W. Keana, M. Shimuzu, K.K. Jernstedt, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1641.
- [63] *Informacja Techniczna firmy Silicycle*, <http://www.silicycle.com>

- [64] S.B. Daniels, M.S. Bernatowicz, J.M. Coull, H. Köster, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 4345.
- [65] N. Hird, I. Hughes, D. Hunter, M.G.J.T. Morrison, D.C. Sherrington, L. Stevenson, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 9575.
- [66] R. Li, X.-Y. Xiao, A.W. Czarnik, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 8581.
- [67] T. Takasashi, S. Ebata, T. Doi, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1369.
- [68] E.J. Moran, S. Sarshar, J.F. Cargill, M.M. Shahbaz, A. Lio, A.M.M. Mjalli, R.W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10787.
- [69] K.C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Seneyei, M.P. Nova, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 2289.
- [70] R.H. Berg, K. Almdal, W.B. Pedersen, A. Holm, J.P. Tam, R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8024.
- [71] R.V. Devivar, S.L. Koontz, W.J. Peltier, J.E. Pearson, T.A. Guillory, J.D. Fabricant, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, **9**, 1239.
- [72] R. Frank, R. Döring, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 6031.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 listopada 2002

**HYDROMETALURGICZNE PROCESY
WYDZIELANIA I ROZDZIELANIA
JONÓW CYNKU I KADMU**

**HYDROMETALURGICAL PROCESSES OF REMOVAL
AND SEPARATION OF ZINC AND CADMIUM IONS**

**Małgorzata Ulewicz¹, Władysław Walkowiak²,
Paweł Maciejewski³**

¹ *Wydział Inżynierii Procesowej, Materiałowej i Fizyki Stosowanej,
Katedra Chemii, Politechnika Częstochowska,
Al. Armii Krajowej 19, 42-200 Częstochowa,*

² *Instytut Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Rzadkich,
Politechnika Wrocławska,
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław,*

³ *Wyższa Szkoła Oficerska Wojsk Lądowych,
Czajkowskiego 100, 54-150 Wrocław,*

Abstract

Wprowadzenie

1. Ekstrakcja jonów cynku i kadmu
2. Transport jonów cynku i kadmu przez ciekłe membrany
3. Wydzielanie jonów cynku i kadmu metodą flotacji jonów
4. Inne flotacyjne metody wydzielenia jonów cynku i kadmu

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Małgorzata Ulewicz ukończyła studia na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Częstochowie w 1993 roku. Po ukończeniu studiów rozpoczęła pracę w Katedrze Chemii Politechniki Częstochowskiej. Stopień doktora nauk technicznych uzyskała na Wydziale Metalurgii i Inżynierii Materiałowej Politechniki Częstochowskiej w 2001 roku. Zajmuje się hydrometalurgicznymi procesami separacji jonów metali.



Prof. dr hab. inż. Władysław Walkowiak uzyskał dyplom mgra inż. w 1967 roku, doktora w 1973 roku, a doktora habilitowanego w 1985 na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Staże naukowe odbywał w University of Kentucky, Department of Chemical Engineering, USA w 1975 roku oraz w Texas Technical University, Department of Chemistry, USA w latach 1984, 1985, 1996-1997. W 2001 roku otrzymał tytuł naukowy profesora nauk chemicznych. Zainteresowania badawcze: flotacja jonów, metody transportu przez ciekłe membrany, hydrometalurgia.



Kpt. mgr inż. Paweł Maciejewski ukończył Wyższą Szkołę Oficerską we Wrocławiu, Wydział Inżynierii Wojskowej, oraz w 1997 roku studia magisterskie na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Po ukończeniu studiów rozpoczął służbę w 4 pułku chemicznym w Brodnicy. Obecnie realizuje studia doktoranckie na Politechnice Wrocławskiej. Zajmuje się procesami separacji jonów metali z zastosowaniem flotacji jonów – pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Władysława Walkowiaka.

ABSTRACT

This paper is a review of hydrometallurgical processes of removal and separation of zinc(II) and cadmium(II) ions from chloride, sulphate and other medium aqueous solutions. The following physicochemical methods were described: solvent extraction, transport across liquid membranes (bulk liquid membranes, emulsion liquid membranes, supported liquid membranes and polymer liquid membranes [1, 2]), and foam separation (ion flotation, precipitate flotation, and adsorbing colloid flotation [3, 4]). In solvent extraction and transport through liquid membranes, the derivatives of phosphoroorganic compounds and amines, as well as nonionic crown ethers were used as extractants and ion carriers. As collectors for foam separation the regular surfactants as well as ionizable lariat ethers were applied. It was found, that the main factor influencing the separation selectivity of zinc(II)/cadmium(II) was the diameter of cavity in the crown ether of applied macrocycles. In all physicochemical processes the removal and separation selectivity of Zn(II) and Cd(II) are influenced by the physical properties of an aqueous phase, i.e. pH, ionic strength, as well as metal ions concentration.

WPROWADZENIE

Rozwój przemysłu powoduje wzrost zapotrzebowania na metale nieżelazne. Wydobycie tych metali jest znacznie utrudnione, ponieważ łatwo dostępne złoża minerałów ulegają wyczerpaniu i charakteryzują się dość niską zawartością składników użytecznych. Konieczne jest więc poszukiwanie skutecznych metod zagospodarowania ubogich surowców. Poszukiwania te zmierzają również w kierunku rozwoju metod przerobu rozmaitych odpadów przemysłowych, które dotychczas nie miały znaczenia technologicznego. Konieczne jest także oczyszczanie ścieków przemysłowych i wód z różnego rodzaju zanieczyszczeń a szczególnie z jonów metali toksycznych. Dlatego też obok metod pirometalurgicznych coraz większym zainteresowaniem cieszą się metody hydrometalurgiczne, które pozwalają na skuteczne usuwanie cynku, kadmu oraz innych metali stanowiących zagrożenie dla środowiska naturalnego.

Podstawowe operacje stosowane w procesach hydrometalurgicznych do otrzymywania metali to ługowanie złóż minerałów oraz koncentrowanie i selektywne wydzielanie jonów metali z roztworów wodnych. W procesie ługowania ubogich surowców otrzymuje się duże objętości roztworów wodnych o dość niskim stężeniu składników użytecznych. Bezpośrednie wydzielanie metali z tych roztworów takimi metodami, jak elektroliza, cementacja czy redukcja ciśnieniowa jest nieskuteczne i mało efektywne. Dlatego też istotną rolę we współczesnych technologiach hydrometalurgicznych zaczynają odgrywać fizykochemiczne metody koncentrowania i rozdzielania jonów, takie jak ekstrakcja rozpuszczalnikowa, procesy transportu przez ciekłe membrany, tj. membrany grubowarstwowe (ang.: *Bulk Liquid Membrane* – BLM), immobilizowane ciekłe membrany unieruchomione (ang.: *Supported Liquid Membrane* – SLM), ciekłe membrany emulsyjne (ang.: *Emulsion Liquid Membrane* – ELM) oraz polimerowe membrany inkluzyjne (ang.: *Polymer Inclusion Membrane* – PIM) [1, 2], wymiana jonowa (ang.: *Ion Exchange*) oraz metody flotacyjne, tj. flotacja jonów (ang.: *Ion Flotation*), osadów (ang.: *Precipitate Flotation*) i jonów zaadsorbowanych na koloidach (ang.: *Adsorbing Colloid Flotation*) [3, 4].

Celem pracy jest dokonanie przeglądu hydrometalurgicznych metod wydzielania i rozdzielania jonów cynku i kadmu z roztworów wodnych. Szczegółowo omówione zostaną prace z ostatnich 20 lat dotyczące metod ekstrakcji, transportu przez ciekłe membrany oraz metod pianowych. Omówiono czynniki wpływające na przebieg procesów wydzielania i rozdzielania jonów, takie jak: rodzaj i stężenie kolektora lub przenośnika jonów, stężenie jonów wodorowych, temperatura, stężenie i forma występowania jonów w roztworze oraz obecność elektrolitów i ligandów nieorganicznych. Dokonana też zostanie ocena możliwości zastosowania w roli kolektorów czy przenośników jonów związków makrocyklicznych.

1. EKSTRAKCJA JONÓW CYNKU I KADMU

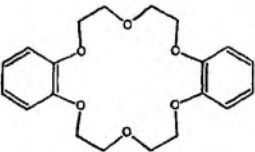
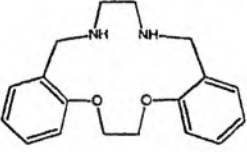
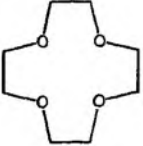
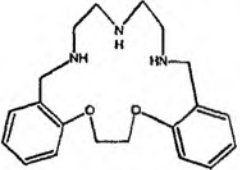
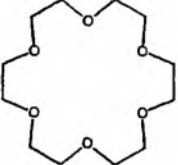
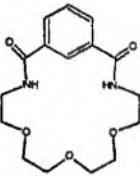
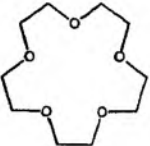
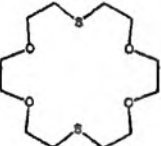
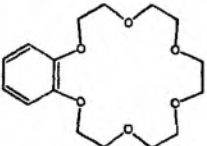
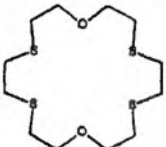
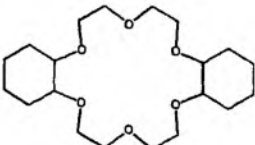
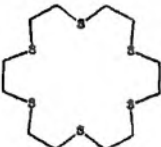
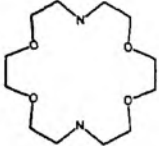
Ekstrakcja ciecz–ciecz jest jedną z najczęściej stosowanych metod wydzielania i rozdzielania jonów metali z roztworów wodnych. Na przykład w procesie ekstrakcji są odzyskiwane jony cynku z roztworów siarczanowo-chlorkowych otrzymanych po ługowaniu rudy pirytowej w procesie ZINEX [5, 6]. W procesie tym roztwór zawierający jony cynku w formie kompleksów chlorkowych jest ekstrahowany za pomocą trzeciorzędowej aminy, po czym z fazy organicznej cynk jest reekstrahowany wodą. W innym procesie ekstrakcji z rafinatu o pH 2,5 cynk ekstrahowany jest do fazy organicznej za pomocą kwasu di(2-etyloheksylo)fosforowego. Faza wodna po reekstrakcji roztworem wodnym kwasu siarkowego zawierała do 90 g/dm³ siarczanu cynku.

Sato i wsp. [7, 8] ekstrahowali jony Zn(II) z roztworów kwasu solnego o stężeniach od 0,10 do 5,0 M za pomocą chlorowodoru trioktyloaminy i chlorku trioktylometyloamoniowego. Wykazano, że przy stężeniu kwasu solnego poniżej 5,0 M ekstrakcja metali z ich mieszaniny równomolowej maleje w szeregu: Cd>Zn>Cu>Co>Mn, podczas gdy dla roztworów tego kwasu o stężeniu powyżej 5,0 M szereg ekstrakcji przedstawia się następująco: Cd>Zn>Co>Cu>Mn. Natomiast Stenström [9, 10] skutecznie ekstrahował jony Cd(II) z wodnych roztworów kwasu solnego w zakresie stężeń tego kwasu od 0,005 do 0,1 M za pomocą roztworu Alamine 336 w nafcie (Alamine 336 jest mieszaniną zawierającą aminy III-, II-, i I-rzędowe w ilościach odpowiednio równych 97%, 1% i 0,5% obj.; dla III-rzędowej aminy $R_1=R_2=R_3=-CH_3(CH_2)_7$).

Z kolei Wassink i wsp. [11] uzyskali wysoką selektywność separacji Zn/Cd w procesie ekstrakcji jonów tych metali z wodnych roztworów chlorkowych (200 g NaCl/dm³) przy użyciu Aliquat 336 (Aliquat 336 – jest czwartorzędowa solą amoniową o $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3(CH_2)_7$). Przy stosunku objętości fazy wodnej do fazy organicznej wynoszącym 4, współczynnik selektywności separacji Zn/Cd wynosił 7300, a selektywność separacji Zn/Cd zmniejszała się wraz ze wzrostem stężenia chlorków. Loyson [12] ekstrahował jony Zn(II) z 4,0 M roztworu chlorku litu za pomocą roztworu Aliquat 336 w chloroformie. Natomiast De San Miguel i wsp. [13] wyznaczyli równowagi ekstrakcyjne jonów Zn(II) i Cd(II) z roztworów kwasu solnego, w zakresie jego stężeń 1,0÷4,0 M, do fazy organicznej zawierającej Adogen 364 w kerozynie (Adogen 364 to trzeciorzędowa amina, gdzie rodniki C₈H₁₇ i C₁₀H₂₁ występują w stosunku 1:1). Metodą ekstrakcji za pomocą amin i ich soli rozdzielano również cynk i kadm z kwaśnych roztworów chlorkowych w obecności jonów Hg(II) i Cu(II) oraz badano separację jonów obu metali z roztworów chlorkowych przy użyciu tlenku tri-*n*-oktylofosfiny (TOPO) [14, 15]. Ekstrakcją cynku i kadmu z roztworów siarczanowych, zawierających także kobalt i nikiel, przy użyciu kwasu di-(2-etyloheksylo)fosforowego (D2EHPA) zajmował się Owusu [16]. Wykazał on, że jony Zn(II) i Cd(II) z roztworu zawierającego mieszaninę jonów obu metali są ekstrahowane do fazy organicznej z wydajnością powyżej 98%, przy czym jony cynku i kadmu najlepiej ekstrahują się przy pH odpowiednio 2,0 i 3,7. Natomiast

Lu i wsp. [17] rozdzielali cynk i kadm wykorzystując efekt synergetyczny występujący podczas ekstrakcji trioktyloaminą z dodatkiem kwasu di(2-cyloheksylo)-ditiiofosforowego.

Tabela 1. Etery koronowe stosowane jako ekstrahenty lub przenośniki jonów cynku(II) i kadmu(II)

Nr	Wzór strukturalny eteru	Nr	Wzór strukturalny eteru
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7			

W procesie ekstrakcji rolę ekstrahentów jonów metali mogą pełnić również związki makrocykliczne: etery koronowe. W Tabeli 1 pokazano etery koronowe stosowane w procesach wydzielania i rozdzielania jonów cynku i kadmu. Skuteczny sposób rozdzielania tych jonów znaleźli Billah i Honjo [18], którzy do wydzielania obu metali z bardzo rozcieńczonych roztworów wodnych ($1,0 \mu\text{g}/\text{dm}^3$) zastosowali w roli ekstrahentów mieszaninę eteru koronowego DB-18-C-6 (1) i TTA (ang.: *thenoyltrifluoroacetone*) rozpuszczonych w *o*-dichlorobenzenu. W przypadku ekstrakcji za pomocą samego TTA (0,10 M) przy $\text{pH} = 4,9$ cynk jest ekstrahowany w 60%, podczas gdy kadm ekstrahowany jest przy pH w zakresie 6,0–7,5 z wydajnością 20%. Natomiast przy użyciu jako ekstrahentu mieszaniny eteru koronowego (1) (0,01 M) i TTA ekstrahowane są oba metale, a różnice pomiędzy $\text{pH}_{1/2}$ dla cynku i kadmu rosły w szeregu eterów koronowych od 12-C-4 (2) poprzez 18-C-6 (3), 15-C-5 (4) do DB-18-C-6 (1), wynosząc odpowiednio: 0,79; 0,95; 1,12 i 1,67. Na podstawie tych wyników zaproponowano metodę rozdzielania kadmu i cynku używając w roli ekstrahentu mieszaniny DB-18-C-6 (1) i TTA; w zakresie pH 4,8÷4,9 kadm wydzielany jest w 100%, podczas gdy cynk ekstrahowany jest w drugim etapie przy $\text{pH} = 7,5$. Ekstrakcję Zn(II) i Cd(II) przy użyciu związków makrocyklicznych badali także Katsuta i wsp. [19], którzy ekstrahowali te metale za pomocą eterów koronowych 18-C-6 (3) oraz B-18-C-6 (5). Natomiast eter koronowy DC-18-C-6 (6) był stosowany do selektywnej ekstrakcji izotopu ^{64}Zn w stosunku do innych izotopów cynku, tj. ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn i ^{70}Zn [20].

2. TRANSPORT JONÓW CYNKU I KADMU PRZEZ CIEKŁE MEMBRANY

Jony cynku(II) i kadmu(II) mogą być wydzielane również w procesach transportu przez ciekłe membrany. Danesi i wsp. [21] badali transport jonów cynku i kadmu z kwaśnych wodnych roztworów chlorkowych przez immobilizowane ciekłe membrany unieruchomione, wykorzystując membranę typu Celgard 2500 (membrana mikrofiltracyjna z polipropylenu o porowatości 45% i grubości $25 \mu\text{m}$), nasączaną roztworem przenośnika jonów, tj. tridodecylaminy w trietylobenzenu. Jony tych metali transportowano do fazy odbierającej, zawierającej mieszaninę 2,0 M octanu amonu i 2,0 M chlorku sodu. Wykazano, że współczynniki przepuszczalności obu metali w zależności od stężenia przenośnika jonów w membranie, zmieniającego się w zakresie od 0,003 do 0,05 M, wynosiły od 1 do $30 \mu\text{m}/\text{s}$. Badano również separację jonów cynku i kadmu w zależności od stężenia jonów chlorkowych w fazie zasilającej. Stwierdzono, że separacja Cd/Zn była wyższa dla niższych stężeń jonów chlorkowych ze względu na różnicę udziałów anionowych chlorkowych form kompleksowych cynku i kadmu w roztworze wodnym. Transport jonów kadmu z fazy zasilającej do odbierającej w niewielkim stopniu zmieniał się w zakresie badanych stężeń jonów chlorkowych, podczas gdy dla cynku współczynniki przepuszczalności wzrastały wraz ze wzrostem stężenia jonów Cl^- .

Z kolei Drioli i wsp. [22] badali transport jonów kadmu z wodnych roztworów kwaśnych przez immobilizowane ciekłe membrany unieruchomione (Celgard 2500), zawierające Alamine 336 jako przenośnik jonów. Wykazano, że membrana nasączana roztworem aminy w nafcie była mniej efektywna niż aminy rozpuszczonej w *o*-ksylenie. Stwierdzono możliwość zateżenia kadmu w fazie odbierającej do 60 g/dm^3 z roztworu zasilającego, zawierającego $0,5 \text{ g}$ tego metalu w 1 dm^3 . Analogiczne wyniki transportu jonów kadmu przez SLM (Celgard 2400) uzyskali Ashraf i wsp. [23]. Również Aouad i wsp. [24] badali transport jonów Cd(II) i Zn(II) przez SLM zawierającą karboksylową pochodną polietery (Lasalocid X537) rozpuszczoną w cterze *o*-nitrofenylooktylowym. Wykazano, że z roztworu zawierającego $0,001 \text{ M}$ metalu ($\text{pH} = 8,0$) do wodnej fazy odbierającej o $\text{pH} = 2,0$ jony Cd(II) wydzielane są z 95%, a Zn(II) z 30% wydajnością. Również Hoh i wsp. [25] badali transport jonów Zn(II) i Cd(II) z roztworów chlorkowych przez SLM. W tym celu zastosowano membranę typu Celgard 2500 nasączoną roztworem Alamine 336. Maksymalny współczynnik przepuszczalności jonów kadmu wynosił $25 \text{ } \mu\text{m/s}$. Natomiast w procesie transportu cynku i kadmu z $0,1 \text{ M}$ roztworu HCl przez SLM (membrana firmy Enka, $0,023 \text{ M}$ Alamine 336) do $0,1 \text{ M}$ roztworu octanu amonu, po upływie 8 godzin wydzielono cynk i kadm odpowiednio w 43% i 1,4%.

Jony Cd(II) były również wydzielane z roztworów wodnych za pomocą ciekłych membran emulsyjnych. Li ze wsp. [26] badał separację jonów kadmu w procesie transportu przez ELM z roztworów zawierających jony innych metali ciężkich. Separacji poddano jony żelaza(III), manganu(II), chromu(III), cynku(II), kobaltu(II), niklu(II) i kadmu(II) o stężeniu od $1,0 \cdot 10^{-8}$ do $1,0 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ oraz chlorek potasu ($0,01 \text{ M}$) i jodek potasu ($0,01 \text{ M}$). Do utworzenia emulsji użyto 3%-owy roztwór emulgatora, tj. Span 80 (sorbitan monooleinowy) i $0,015 \text{ M}$ roztwór tri-*n*-oktyloaminy w *o*-ksylenie; fazą odbierającą był $0,025 \text{ M}$ roztwór wodorotlenku sodu. Już po upływie 10 minut nastąpiło 95% wydzielenie kadmu oraz tylko nieznaczne pozostałych metali. Również He i wsp. [27, 28] wykorzystali aminy do transportu jonów kadmu.

Z kolei Hayashita i wsp. [29] wydzielali Cd(II) wykorzystując transport przez polimerową membranę inkluzyjną, w której rolę przenośnika jonów pełnił chlorek trioktylometyloamoniowy. Fazę zasilającą stanowił $0,25 \text{ M}$ roztwór chlorku magnezu zawierający Cd(II) i Pb(II) o stężeniach równych $1,0 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, a fazą odbierającą była woda. Po 5 godzinach transportu współczynniki wzbogacenia Pb(II) i Cd(II) były odpowiednio równe 12,0 i 6,4. Używając jako fazę odbierającą $0,01 \text{ M}$ wodny roztwór soli sodowej kwasu etylenodiaminotetraoctowego uzyskano znacznie lepsze wydzielenie kadmu niż ołowiu, a współczynniki wzbogacenia tych metali wynosiły odpowiednio 12,5 i 0,1.

Walkowiak i wsp. [30–32] zbadali selektywność procesu wydzielania jonów Zn(II) i Cd(II) z wodnych roztworów chlorkowych zawierających równomolową mieszaninę jonów obu metali za pomocą polimerowych membran inkluzyjnych. Transport jonów Zn(II) i Cd(II) prowadzono z wodnej fazy zasilającej ($1,0 \cdot 10^{-1} \text{ M}$) przez PIM zbudowaną z trioctanu celulozy, eteru *o*-nitrofenylopentylowego i tri-*n*-oktyloaminy. Wykazano, że szybkość transportu anionów maleje w szeregu: $\text{HCrO}_4^- > \text{CdCl}_4^{2-}$

$>CdCl_3^- > ZnCl_4^{2-} + ZnCl_3^-$. Selektowność transportu malała wraz ze wzrostem stężenia HCl w fazie zasilającej, co jest zgodne z zakresami trwałości poszczególnych form anionów kompleksowych Zn(II) i Cd(II).

W procesach transportu przez ciekłe membrany, podobnie jak w procesie ekstrakcji, rolę przenośników jonów mogą pełnić związki makrocykliczne. Dadfarina i Shamsipiur [33] wykazali, że jony Zn(II) można selektywnie wydzielić z roztworów wodnych zawierających kationy innych metali poprzez transport przez membrany grubowarstwowe przy użyciu w roli przenośnika jonów mieszaniny eteru koronowego **7** i kwasu palmitynowego. W procesie tym jony cynku transportowane były przez membranę z ponad 90% wydajnością, podczas gdy jony pozostałych metali z wydajnością poniżej 4%. Natomiast Cho i wsp. [34] badali transport jonów Zn(II) i Cd(II) obok jonów Pb(II), Ni(II), Co(II) i Ag(I) przez ciekłe membrany grubowarstwowe, stosując w roli przenośników jonów eteru koronowe: **1**, **5**, **7**, **8** i **9**. Niezależnie od rodzaju użytego związku makrocyklicznego najlepiej transportowane były jony Ag(I), podczas gdy transport jonów cynku i kadmu był porównywalny z wyjątkiem eteru **7**, w obecności którego obserwowano lepszy transport jonów Cd(II) niż Zn(II). Także Nam i wsp. [35] badali transport jonów Zn(II) w obecności jonów Co(II), Ni(II) i Cu(II) przez ciekłe membrany grubowarstwowe przy użyciu w roli przenośnika jonów eterów koronowych. Wykazano, że stosując eter **9** lub **10**, transport kationów tych metali malał w szeregu: $Zn^{2+} > Cu^{2+} > Co^{2+} > Ni^{2+}$.

Z kolei Izatt i wsp. [36, 37] badali transport jonów cynku i kadmu przez ciekłe membrany emulsyjne. Fazę organiczną stanowił roztwór Span 80 o stężeniu 3% obj. i eteru koronowego **6** o stężeniu 0,02 M, rozpuszczonych w toluenie, a roztworem wewnętrznym była woda lub wodny roztwór tiosiarczanu sodu (0,28 M). Badania prowadzono z równomolowej mieszaniny jonów Zn(II), Cd(II) i Hg(II) o stężeniu poszczególnych metali równych 0,001 M. Niezależnie od rodzaju roztworu wewnętrznego jony kadmu były lepiej transportowane niż jony cynku. Zbadano również transport jonów cynku i kadmu, gdy fazę zasilającą stanowił 0,4 M roztwór tiocyjanianów, a roztwór wewnętrzny zawierał azotan lub tiosiarczany. Po upływie 5 minut procesu, z roztworów zawierających jony pojedynczych metali do fazy wewnętrznej zawierającej azotan, kadm był transportowany w 85% a w przypadku tiosiarczanu w 98%, podczas gdy cynk był wydzielany odpowiednio w 75% i 83%. Natomiast z roztworów zawierających mieszaninę obu metali, jony kadmu i cynku były transportowane do roztworów azotanowych odpowiednio w 75% i 41%, podczas gdy do roztworów tiosiarczanowych w 99% i 44%.

Również Cho i wsp. [38, 39] rozdzielali jony metali ciężkich wykorzystując ciekłe membrany emulsyjne zawierające jako przenośniki jonów eteru koronowe, tj. **7**, **9**, **11**, **12** i **13**, oraz Span 80 jako emulgator. Wykazano, że z równomolowej mieszaniny jonów Zn(II), Cd(II), Cu(II), Pb(II), Ni(II), Co(II), Mn(II) i Sr(II) w obecności badanych eterów koronowych, selektywnie transportowane są tylko jony miedzi. Jedynie w przypadku zastosowania eteru koronowego **7** obok jonów miedzi (72%) transportowane są również jony kadmu (87%) i cynku (31%).

Shamsipur i wsp. [40] badali transport jonów $\text{Zn}(\text{SCN})_4^{2-}$ przez immobilizowane ciekłe membrany unieruchomione przy użyciu eteru 6. Wykazano selektywność transportu jonów cynku(II) z roztworów zawierających Co(II), Ni(II), Cu(II), Pb(II), Cd(II), Hg(II), Fe(III) i Cr(III). Natomiast Gherrou i wsp. [41] wykazali, że jony Zn(II) obok Ag(I) i Cu(II) są skutecznie transportowane przez SLM przy użyciu eteru 6.

3. WYDZIELANIE JONÓW CYNKU I KADMU METODĄ FLOTACJI JONÓW

Z roztworów wodnych jony cynku oraz kadmu można skutecznie wydzielać przy zastosowaniu metody flotacji jonów, przy czym proces ten jest skuteczny w odniesieniu do roztworów o stężeniu jonów metali $\leq 1,0 \cdot 10^{-4}$ M. Walkowiak [42] wydzielał kationy cynku(II) i kadmu(II) z kwaśnych roztworów wodnych zawierających pojedyncze metale oraz z równomolowych mieszanin różnych metali. Jony cynku(II) były wydzielane z równomolowej mieszaniny jonów Zn(II), Mn(II), Co(II), Fe(III) i Cr(III), natomiast jony Cd(II) z mieszaniny zawierającej oprócz tego metalu również Ag(I) i In(III). Stwierdzono, że stosując dodecylobenzenosulfonian lub dodecylosulfonian sodu, jako kolektory anionowe, wydajność flotacji jonów metali rośnie w szeregu: $\text{Mn}^{2+} < \text{Zn}^{2+} < \text{Co}^{2+} < \text{Fe}^{3+} < \text{Cr}^{3+}$ i $\text{Ag}^+ < \text{Cd}^{2+} < \text{In}^{3+}$. Zauważono, że powinowactwo kationów metali do kolektora anionowego wzrasta wraz ze wzrostem potencjału jonowego kationu; z tych względów najlepiej wydzielane są kationy trójwartościowe, tj. Fe^{3+} , Cr^{3+} i In^{3+} .

Z kolei Huang i wsp. [43] flotowali Cd^{2+} , Pb^{2+} i Cu^{2+} dodecylosulfonianem sodu. Stwierdzili oni, że najwyższe powinowactwo do tego kolektora wykazują kationy o najmniejszych promieniach jonowych, co jest zgodne z teorią podwójnej warstwy elektrycznej Gouya-Chapmana; wydzielenie rośnie więc w szeregu: $\text{Cu}^{2+} < \text{Cd}^{2+} < \text{Pb}^{2+}$. Kubota i Hayashi [44] badali równowagową flotację kationów o różnym ładunku i stwierdzili, że wydzielanie badanych kationów przy użyciu kolektora anionowego, tj. dodecylobenzenosulfonianu sodu, rośnie w szeregu: $\text{Na}^+ < \text{Cd}^{2+} < \text{Cr}^{3+}$.

Jurkiewicz [45] flotował jony Cd(II) z roztworów siarczanowych i azotanowych przy użyciu różnych kolektorów anionowych, tj. soli sodowych dodecylosiarczanu i stearynianu. Stwierdzono, że wydzielenie jonów Cd(II) przy zastosowaniu stearynianu sodu jest wyższe o 10% niż przy użyciu dodecylosiarczanu sodu, a dodanie do stearynianu sodu niejonowego surfaktantu, tj. Tween 80 (polioksyetylenosorbitan monooleinianu), umożliwia całkowite wydzielenie jonów Cd(II). Zauważono ponadto negatywny wpływ obecności elektrolitów w roztworze wodnym na wydzielenie jonów Cd(II).

Wydzielaniem jonów kadmu z roztworów wodnych przy użyciu kolektora anionowego, tj. dodecylosiarczanu sodu, zajmowali się także Scorzelli i wsp. [46, 47]. Wykazano, że jony Cd(II) były wydzielane z roztworu wodnego z 99% wydajnością, gdy stosunek liczności kolektora do liczności jonów metalu wynosił 3:1. Równie

dobrze wyniki wydzielenia (89%) otrzymywano, gdy stosunek ten wynosił 2:1. Ponadto stwierdzono, że wzrost siły jonowej, w zakresie $4,7 \cdot 10^{-4} \div 0,47$ M, wpływał negatywnie na flotację kationów kadmu. Natomiast Skrylev i wsp. [48–52] flotowali kationy cynku(II) i kadmu(II) z roztworów siarczanowych o stężeniu metali $6,0 \cdot 10^{-4}$ M i pH = 5,0, przy użyciu kwasów tłuszczowych zawierających od 10 do 14 atomów węgla w cząsteczce kolektora. Uzyskali oni 100% wydzielenia jonów obu metali.

Charewicz i wsp. [53] badali flotację jonów cynku(II) w obecności srebra(I) z rozcieńczonych roztworów wodnych zawierających równomolową mieszaninę obu metali o stężeniu $1,0 \cdot 10^{-6}$ M oraz ligandy nieorganiczne, tj. tiosiarczany, tiocyjaniany i cyjanki, przy użyciu dodecylsulfonianu sodu jako kolektora anionowego i chlorku cetylopirydyniowego jako kolektora kationowego. Stwierdzono, że przy użyciu chlorku cetylopirydyniowego w obecności tiosiarczanych oraz tiocyjanianów o stężeniu $3,0 \cdot 10^{-6}$ M w zakresie pH $4,0 \div 5,2$ jony Ag(I) są skutecznie wydzielane z roztworu, podczas gdy jony Zn(II) pozostają w roztworze. Natomiast w obecności cyjanków w zakresie ich stężeń $2,5 \cdot 10^{-5} \div 1,0 \cdot 10^{-3}$ M separacja jonów srebra i cynku jest tylko częściowa, ponieważ w tym zakresie stężeń ligandu oprócz srebra wydzielane są również anionowe kompleksy cynku.

Różnice w powinowactwie do kolektora kationowego cyjankowych anionów kompleksowych Zn(II) i Cd(II) wykorzystali Walkowiak i wsp. [54, 55] do ich selektywnego rozdzielania. Wyzdzielali oni jony Zn(II), Cd(II), Hg(II) i Au(III) z równomolowej mieszaniny ($1,0 \cdot 10^{-5}$ M) przy użyciu kolektora kationowego, tj. chlorku cetylotrimetyloamoniowego. Flotowane jony były wydzielane ze słabo alkalicznych roztworów w obecności cyjanków w zakresie stężeń $1,0 \cdot 10^{-5} \div 1,0$ M. Flotacja kompleksów cyjankowych malała w szeregu: $\text{Au}(\text{CN})_4^- > \text{Hg}(\text{CN})_4^{2-} > \text{Cd}(\text{CN})_4^{2-} > \text{Zn}(\text{CN})_4^{2-}$, przy czym na ich wydzielenie wpływały inne jony obecne w roztworze, a ich niekorzystny wpływ malał w szeregu: $\text{SO}_4^{2-} < \text{Cl}^- < \text{CN}^- < \text{Br}^- < \text{NO}_3^-$. Natomiast Gendolla i Charewicz [56] wyznaczyli współczynniki selektywności separacji cyjankowych anionów kompleksowych cynku, kadmu i rtęci przy użyciu kolektora kationowego, tj. jodku cetylotrimetyloamoniowego. Współczynniki selektywności flotacji jonów $\text{Hg}(\text{CN})_4^{2-}$, $\text{Cd}(\text{CN})_4^{2-}$ i $\text{Zn}(\text{CN})_4^{2-}$ wynosiły odpowiednio: 25,12; 21,79 i 8,86.

Walkowiak i wsp. [57, 58] prowadzili flotację jonów Zn(II), Cd(II), Hg(II) i Au(III) wykorzystując różnice w powinowactwie chlorkowych anionów kompleksowych do kolektora kationowego. Flotacja była prowadzona z kwaśnych roztworów wodnych (pH = $2,8 \div 3,0$), przy użyciu chlorku cetylotrimetyloamoniowego jako kolektora kationowego. Prowadzono badania zarówno z roztworów zawierających pojedyncze metale jak i z równomolowej mieszaniny metali o stężeniu $1,0 \cdot 10^{-5}$ M w obecności chlorków o stężeniach $0,01 \div 3,0$ M. Wykazano, że z równomolowej mieszaniny jonów wydzielenie rośnie w kolejności: Zn(II) < Cd(II) < Hg(II) < Au(III). Ponadto stwierdzono, że wydzielenie jonów Zn(II) wzrastało ze wzrostem stężenia chlorków w roztworze i było najwyższe przy stężeniu chlorków równym 3,0 M, podczas gdy wydzielenie jonów Cd(II) wzrastało ze wzrostem stężenia chlorków w roztworze do 1,0 M, a z dalszym ich wzrostem nieznacznie malało. Jednak wy-

dzielenie jonów Zn(II) i Cd(II) było nieduże, gdyż nie przekraczało 20% dla cynku i 40% dla kadmu.

Z kolei Jurkiewicz [59] usuwał z roztworów wodnych tiocyjanianowe jony kompleksowe cynku, kadmu i kobaltu przy użyciu bromku cetylotrimetyloamoniowego jako kolektora kationowego. Badania te prowadzono z trzech różnych mieszanin, zawierających po dwa metale o stężeniu każdego metalu równym $5,0 \cdot 10^{-5}$ M, tj. z mieszanin: Zn-Co, Cd-Co i Zn-Cd, przy stężeniu tiocyjanianu potasu równym 0,2 M i stężeniu kolektora równym $2,0 \cdot 10^{-4}$ M. Stwierdzono, że z mieszaniny Cd-Zn jony Cd(II) wydzielane są w 58% a jony Zn(II) w 38%. Z mieszaniny Cd-Co jony Cd(II) wydzielane są w 60% a jony Co(II) w 21%, natomiast z mieszaniny Zn-Cd jony Zn(II) wydzielane są w 48% a jony Co(II) w 30%. Tak więc wydzielenie kompleksów tiocyjanianowych wzrastało w szeregu: $\text{Co}(\text{SCN})_4^{2-} < \text{Zn}(\text{SCN})_4^{2-} < \text{Cd}(\text{SCN})_4^{2-}$. Współczynniki separacji Zn/Co, Cd/Co i Cd/Zn kompleksów tiocyjanianowych były jednak niskie i wynosiły odpowiednio: 1,6; 2,8 i 1,5. Jurkiewicz [60] wydzieliał ponadto jony Zn(II) bromkiem cetylotrimetyloamoniowym, tj. kolektorem kationowym, w zależności od stężenia w roztworze soli: KCl, KBr, KI i KSCN. Wykazał, że przy pH roztworu = 5,5 wydzielenie jonów Zn(II) wzrastało w szeregu: $\text{ZnCl}_4^{2-} < \text{ZnBr}_4^{2-} < \text{Zn}(\text{SCN})_4^{2-} \leq \text{ZnI}_4^{2-}$. Stwierdzono także, że wydzielenie kompleksów tiocyjanianowych Zn(II) maleje wraz ze wzrostem stężenia kwasów w roztworze w kolejności: $\text{HClO}_4 < \text{H}_3\text{PO}_4 < \text{HCl} < \text{H}_2\text{SO}_4 < \text{brak kwasu}$. Jurkiewicz [61] badał również wpływ obecności kwasów w roztworze wodnym na wydzielenie tiocyjanianowych i jodkowych kompleksów kadmu(II) z rozcieńczonych roztworów wodnych. Wykazał on, że wydzielanie jonów Cd(II) w zależności od obecności kwasów w roztworze wzrasta w szeregu: $\text{HClO}_4 < \text{HI} < \text{HNO}_3 < \text{H}_2\text{SO}_4 < \text{H}_3\text{PO}_4 < \text{CH}_3\text{COOH} < \text{brak kwasu}$. Ponadto stwierdzono, że wzrost długości łańcucha węglowodorowego z CH_3 do C_4H_9 , w cząsteczce alkoholu, dodawanego do roztworu wodnego w ilości 2% obj. powoduje wzrost wydzielenia kadmu z 40 do 65%.

Hualing i Zhide [62] flotowali jony metali, w tym cynku(II) o stężeniu $6,1 \cdot 10^{-5}$ M i kadmu(II) o stężeniu $3,6 \cdot 10^{-5}$ M, z wodnych roztworów zawierających mieszaninę kwasu solnego i azotowego w zakresie ich stężeń 0,17÷3,4 M przy użyciu kolektora kationowego: chlorku cetylopirydyniowego. Wyniki badań porównano z wynikami flotacji tych jonów w obecności kwasu solnego. Dla większości przebadanych metali lepsze wyniki wydzielenia osiągnięto flotując metale z mieszaniny kwasów, tj. HCl i HNO_3 , jednak w przypadku jonów Zn(II) i Cd(II) zależność ta była odwrotna. Z mieszaniny kwasów wydzielenie jonów cynku nie przekraczało 10% a kadmu 20%, podczas gdy z roztworu kwasu solnego jony te były flotowane w granicach 85÷100%. Ponieważ jony cynku i kadmu z mieszaniny kwasu solnego i azotowego są słabo flotowane, można je łatwo rozdzielić od jonów innych metali, takich jak Au(III), Pt(IV) i Pb(II), które w tych warunkach są skutecznie wynoszone do piany.

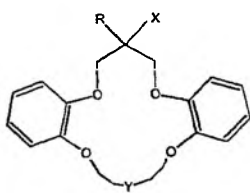
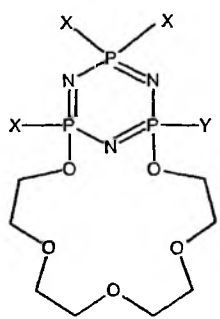
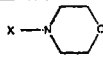
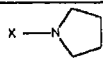
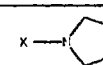
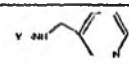
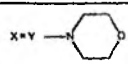
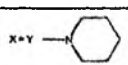
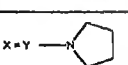
Również Ulewicz i wsp. [63–65] badali wydzielanie jonów cynku i kadmu ($1,0 \cdot 10^{-5}$ M) z roztworów wodnych w obecności ligandów nieorganicznych: Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻, SCN⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻, S₂O₃²⁻ i ClO₄⁻. Przy użyciu kolektora anionowego,

tj. dodecylobenzenosulfonianu sodu, jony Zn(II) i Cd(II) wydzielane są w porównywalnym stopniu a ich wydzielenie maleje ze wzrostem stężenia ligandu w roztworze. Natomiast przy użyciu kolektora kationowego, tj. chlorku cetylopirydyniowego, obserwowano różnice w wydzieleniu jonów obu metali, a separacja jonów kadmu od cynku wzrastała w szeregu ligandów: $\text{CN}^- \leq \text{SCN}^- < \text{SO}_4^{2-} < \text{S}_2\text{O}_3^{2-} < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$. Najlepszą separację kadmu od cynku za pomocą tego kolektora obserwowano w środowisku jodków i bromków przy ich stężeniu równym 1,0 M; współczynniki selektywności separacji Cd/Zn wynosiły wówczas odpowiednio 85,0 i 67,3. Ponadto zbadano wydzielenie Zn(II) i Cd(II) z roztworów wodnych w obecności ligandów organicznych, tj. pochodnych 4-tiazolidyny przy zastosowaniu kolektora anionowego (dodecylobenzenosulfonianu sodu) [66]. Wykazano, że ze wzrostem stężenia pochodnych 4-tiazolidyny w roztworze wodnym wydzielenie obu metali maleje.

Do flotacji kationów metali były używane także kolektory wykazujące zdolności kompleksotwórcze. Koide i wsp. [67] stosowali oksynę (ang.: *5-alkanonyl-1,8-quinolinol*) jako kolektor o stężeniu $1,0 \cdot 10^{-5}$ M. Wydzielali oni jony Zn(II) z roztworów zawierających ponadto jony Cu(II), Pb(II) i Fe(III) ($1,0 \cdot 10^{-5}$ M, pH = 1,0÷2,5). Stwierdzono, że w tych warunkach jony Cu(II) są selektywnie wydzielane, natomiast jony Zn(II) pozostają w roztworze. Przy użyciu tego typu kolektora, niewielkie ilości jonów cynku były wydzielane dopiero przy pH powyżej 5,5. Również Yamada i wsp. [68] do flotacji jonów Zn(II), w obecności Fe(III), Cu(II) i Ni(II), używali kolektory o działaniu kompleksotwórczym, takie jak cykliczne dioksopoliaminy o łańcuchu węglowodorowym zawierającym 12÷18 atomów węgla w cząsteczce i cykliczne poliaminy o łańcuchu zawierającym 12 atomów węgla. Przy pH 4,0÷8,0 w obecności dioksopoliaminy z 4 atomami węgla w pierścieniu, wydzielenie jonów metali malało w szeregu: $\text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Zn}^{2+}$, natomiast przy użyciu dioksopoliaminy z 5 atomami węgla w pierścieniu malało w kolejności: $\text{Fe}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$. Z kolei Hobo i wsp. [69] flotowali Cd(II), Zn(II), Ni(II), Cu(II), Co(II) i Fe(III) z roztworów wodnych przy zastosowaniu związku chelatującego, tj. 1,10-fenantroliny. Wykazano, że badane metale tworzą kompleksy z tym ligandem i były skutecznie usuwane z roztworu. Określono również wartości pH roztworu, przy których proces usuwania cynku i kadmu zachodził z najwyższą wydajnością; cynk usuwany był najskuteczniej przy pH 3,0÷6,0, a kadm przy pH 3,0÷8,4. Również Sanak-Rytlewska flotowała jony Zn(II) oraz innych metali z roztworów wodnych za pomocą amin i alikilosulfonianów [70].

W roli kolektorów flotacji kationów metali używano również etery lariatowe. Ulewicz i wsp. [71] do flotacji jonów cynku i kadmu z roztworów wodnych zastosowali ulegające dysocjacji elektrolitycznej dibenzo- pochodne eterów lariatowych (14÷22, Tabela 2) oraz niejonowy spieniacz, tj. eter nonylofenyloheptaetylenoglikolowy. Wykazano, że separacja jonów Cd(II) od Zn(II) zależy od wielkości korony etercu koronowego oraz wielkości rodnika alkilowego grupy lipofilowej.

Tabela 2. Etery stosowane do flotacji jonów Zn(II) i Cd(II)

Wzór strukturalny	No.	R	X	Y
	14	-C ₁₀ H ₂₁	-OCH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
	15	-C ₁₀ H ₂₁	-O(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
	16	-C ₃ H ₇	-O(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
	17	-H	-O(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
	18	-C ₄ H ₉	-OCH ₂ PO(OH)(C ₂ H ₅)	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
	19	-H	-OCH ₂ COOH	(CH ₂) ₂
	20	-CH ₃	-OCH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
	21	-C ₂ H ₅	-OCH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
	22	-C ₃ H ₇	-OCH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
		23		
24				-NH(CH ₂) ₃ OH
25				
26				-O(CH ₂ CH ₂ O) ₁ CH ₃
27				
28				
29				

W przypadku użycia eterów lariatowych z grupą fosfonową (18) i sulfonową (15÷17), najlepsze rezultaty separacji jonów osiągnięto przy pH roztworu 4,0, co jest spowodowane faktem, że etery te ulegają dysocjacji w roztworach kwaśnych. Natomiast w przypadku stosowania pochodnych karboksylowych eterów lariatowych (14, 19÷22) wydzielenie jonów wzrasta za wzrostem pH roztworu, a najwyższe wydzielenie obu metali obserwuje się dopiero w roztworach alkalicznych. Ponadto wykazano, że w przypadku pochodnych sulfonowych eterów lariatowych o koronie DB-16-C-5 i pochodnych karboksylowych eterów lariatowych o koronie DB-19-C-6 wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego wzrasta wydzielenie badanych metali. Ulewicz i wsp. [72] flotowali również jony cynku i kadmu z roztworów wodnych przy zastosowaniu pochodnych eterów difosfazakoronowych o koronie PNP-16-C-6 (23÷29) oraz kolektora niejonowego eteru nonylofenylnonactylenoglikolowego.

Wykazano, że ze wzrostem pH flotowanego roztworu wzrasta separacja jonów Cd(II) od Zn(II), osiągając najwyższe wartości w środowisku alkalicznym. Ponadto najwyższą selektywność separacji osiągnięto przy zastosowaniu eteru difosfazakoronowego o podstawnikach pirydynylowych, a najniższą przy podstawnikach oksytrietylenoksymetylowych. Niezależnie od zastosowanego eteru difosfazakoronowego, wydzielanie jonów Zn(II) i Cd(II) za pomocą eterów maleje wraz ze wzrostem stężenia kationów litowców aż do stężenia 0,10 M, powyżej którego flotacja obu jonów nie zachodzi.

4. INNE FLOTACYJNE METODY WYDZIELANIA JONÓW CYNKU I KADMU

Jony cynku i kadmu mogą być wydzielane z roztworów wodnych również przy zastosowaniu metod flotacji osadów i flotacji jonów zaadsorbowanych na koloidach. Jurkiewicz [73] badał wydzielanie wodorotlenków cynku i kadmu z równomolowej mieszaniny ($1,0 \cdot 10^{-4}$ M) przy wykorzystaniu dodecylosiarczanu sodu jako kolektora anionowego o stężeniu $2,0 \cdot 10^{-4}$ M. Maksymalne wydzielenie jonów cynku i kadmu uzyskano, odpowiednio przy pH w zakresie $7,5 \div 10,0$ i $\text{pH} > 10,0$. Spowodowane jest to różnicą w rozpuszczalności wydzielanych wodorotlenków metali w zależności od pH. Wodorotlenek kadmu przy pH powyżej 10,0 jest nierozpuszczalny, podczas gdy wodorotlenek cynku w tych warunkach roztwarza się. Ponadto wykazano, że wydzielenie wodorotlenku cynku zmniejszało się w szeregu anionów: $\text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{SO}_4^{2-} > \text{HPO}_4^{2-}$. Jurkiewicz [74] badał również wpływ pH i stężenia kadmu na flotację osadu wodorotlenku tego metalu z roztworu wodnego przy użyciu w roli kolektora anionowego dodecylosiarczanu sodu ($2,0 \cdot 10^{-4}$ M) oraz kolektora niejonowego, tj. Tween 80 (0,01% obj.). Wykazano, że wydzielenie Cd(II) obu kolektorami wzrastało ze wzrostem zasadowości roztworu i dla pH równego 9,5 wynosiło 95%.

Charewicz i Basak [75, 76] badali wpływ pH i stężenia kolektora anionowego, tj. dodecylobenzenosulfonianu sodu (DBSNa), oraz kolektora kationowego, tj. bromku dodecyldimetylobenzyloamoniowego (DDMBABr), na flotację wodorotlenków cynku, miedzi i kobaltu z roztworów wodnych (0,010 M). Wykazano, że równomolową mieszaninę Zn(II) i Cu(II) można rozdzielić za pomocą DBSNa przy $\text{pH} = 10,0$; w tych warunkach flotowany jest osad wodorotlenku cynku, podczas gdy wodorotlenek miedzi pozostaje w roztworze. Z kolei przy użyciu DDMBABr można flotacyjnie rozdzielić równomolową mieszaninę wodorotlenków Co(II) i Cu(II) przy pH zawiesiny = 12,3. W tych warunkach skutecznie wydzielany jest wodorotlenek kobaltu, podczas gdy wodorotlenek miedzi pozostaje w roztworze. Rubin i Lapp [77] badali wpływ pH na wydzielanie cynku w postaci osadu wodorotlenku w zależności od stężenia kolektora anionowego, tj. dodecylosiarczanu sodu. Stwierdzono, że jony Zn(II) są skutecznie wydzielane przy pH powyżej 9,2, przy czym wydzielenie tego metalu wzrasta wraz ze wzrostem stężenia kolektora.

Również Zouboulis i wsp. [78] wydzielali wodorotlenek cynku przy użyciu w roli kolektora kationowego dodecyloaminy, osiągając najlepsze efekty wydzielenia przy pH równym 10,0. Natomiast Mizuike i Hiraide [79] wydzielali osady siarczków i wodorotlenków Cd(II), Cr(III), Mn(II), Co(II), Cu(II), Ni(II) i Pb(II) z ponad 90%-ową wydajnością z roztworów wodnych oraz wody morskiej przy pomocy dodecylosulfonianu sodu.

Ghazy [80] wydzielal kadm w postaci osadu siarczku tego metalu za pomocą kwasu oleinowego ($6,36 \cdot 10^{-4}$ M), uzyskując przy pH w zakresie 5,5÷6,5 całkowite wyflotowanie jonów Cd(II) z roztworu. Wyflotowanie siarczku kadmu malało z dalszym wzrostem stężenia kolektora, natomiast wzrastało ze wzrostem temperatury roztworu. Ponadto Ghazy [81] badał wpływ pH, stężenia kolektora (kwasu oleinowego), stężenia siarczków, temperatury oraz soli: NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂, Na₂SO₄, MgSO₄ i CaSO₄ na flotację Cd(II) i innych metali z wody morskiej oraz z wody pitnej. Optymalne wartości pH roztworu, przy których obserwowano maksymalne wydzielenie poszczególnych metali, wynosiły odpowiednio: 5,5÷6,5 dla Cd(II), 3,0÷6,5 dla Pb(II), ≤1,0 dla Hg(II), 1,0÷4,0 dla Sn(II) i Sn(IV), 0,5÷3,0 dla Sb(III) i Sb(V), oraz ≤2,0 dla As(III) i As(V).

Również Stalidis i wsp. [82, 83] badali wpływ pH i stężenia kolektora (dodecyloaminy i chlorku cetylopirydynowego) na separację cynku i miedzi. Stwierdzono, że przy pH = 1,7 można wydzielić selektywnie miedź w 95% w postaci siarczku, podczas gdy siarczek cynku flotowany był z niską wydajnością (6%). Natomiast przy wyższych wartościach pH roztworu, przy użyciu chlorku cetylopirydynowego, siarczek cynku był wydzielany w 95%.

Jony cynku i kadmu były flotowane również metodą wykorzystującą ich adsorpcję na powierzchni osadów o silnie rozwiniętej powierzchni. Tą metodą Kim i Zeitlin [84] wydzielali między innymi Zn(II) po ich uprzedniej adsorpcji na powierzchni wodorotlenku żelaza(III) z wody morskiej, flotując go różnymi kolektorami kationowymi. Najwyższe wydzielenie cynku uzyskano stosując jako kolektor dodecyloaminę (pH = 7,6). Z kolei Huang i wsp. [85] flotowali jony Zn(II) i Cd(II) na powierzchni wodorotlenku żelaza(III) i glinu(III) przy użyciu w roli kolektora anionowego dodecylosiarczanu sodu. Także Hiraide i wsp. [86] wydzielali jony Zn(II) i Cd(II) współstrącone z wodorotlenkiem glinu, przy użyciu oleinianu sodu. Cynk wydzielano w 95÷100% zarówno z wody morskiej jak i z modelowych roztworów wodnych, natomiast kadm z wody morskiej wydzielany był w 97% a z roztworów modelowych jedynie w 48%.

Również Čundeva i Stafilov [87, 88] flotowali cynk po jego uprzedniej adsorpcji na powierzchni uwodnionego tlenku żelaza(III). Cynk wydzielany był z 96÷100% wydajnością przy pH w zakresie 8,5÷10,0. Obecność w roztworze wodnym jonów wapnia i magnezu wpływała niekorzystnie na wydzielenie cynku. Także jony Cd(II) były flotowane po uprzedniej adsorpcji jonów na koloidach przy użyciu bentonitu jako wymiennicza jonowego i chlorku cetylotrimetyloamoniowego jako kolektora kationowego. W zakresie stężeń Cd(II) $1,0 \cdot 10^{-5}$ ÷ $7,0 \cdot 10^{-5}$ M przy pH = 11,4 metal ten był wydzielany z roztworu wodnego w 98% [89].

Inną metodą usuwania jonów metali z roztworów wodnych jest tzw. flotacja biosorpcyjna (ang.: *biosorptive flotation*). Metoda ta była stosowana przez Matisa i wsp. [90–92] do wydzielania jonów Cd(II) i innych metali. Wykazano, że z roztworów kwaśnych przy zastosowaniu bakterii gatunku *Streptomyces clavuligerus* i *Streptomyces griseus* (pH = 2,0) flotowana jest tylko biomasa a jony Cd(II) pozostają w roztworze, natomiast biosorpcja kadmu zaczyna się dopiero przy pH powyżej 5,2. Stwierdzono też, że wydzielenie jonów kadmu(II) przy zastosowaniu w roli kolektorów bakterii gatunku *Penicillium chrysogenu* i *Rhizopus arrhizus* wzrasta wraz ze wzrostem pH roztworu. Najwyższe wydzielenie uzyskano przy pH w zakresie 7,0÷10,0. Stwierdzono także, że wykorzystując bakterie gatunku *Streptomyces clavuligerus* można wydzielić z roztworu wodnego 95% cynku.

PODSUMOWANIE

Wydzielanie i rozdzielanie jonów cynku i kadmu z roztworów wodnych jest coraz częściej realizowane przy zastosowaniu metod hydrometalurgicznych, tj. ekstrakcji rozpuszczalnikowej, transportu przez ciekłe membrany oraz separacji pianowej.

Omówiono prace dotyczące wydzielania i rozdzielania jonów cynku(II) i kadmu(II) z roztworów wodnych w procesie ekstrakcji ciecz–ciecz, używając w roli ekstrahentów pochodnych kwasów fosforoorganicznych i kwasów karboksylowych (do wydzielania form kationowych Zn(II) i Cd(II)), a także amin i ich soli (do wydzielania form anionowych obu metali). Wykazano możliwość skutecznego rozdzielania cynku i kadmu przy pomocy nie ulegających jonizacji eterów koronowych o takich koronach jak: 18-C-6, B-18-C-6, DC-18-C-6 i 15-C-5 (Tabela 1). Dokonano również przeglądu prac na temat selektywnego wydzielania Zn(II) i Cd(II) w procesie transportu przez ciekłe membrany w rodzaju grubowarstwowe, unieruchomione i polimerowe membrany inkluzyjne, przy czym w roli przenośników jonów użyto te same związki chemiczne, które pełniły funkcję ekstrahentów w procesie ekstrakcji. Zasadniczymi czynnikami wpływającymi na proces wydzielania i rozdzielania Zn(II) i Cd(II), oprócz składu faz organicznych były: pH, obecność i stężenie ligandów, a także stężenia metali w wyjściowych roztworach wodnych.

W tym przeglądzie literaturowym opisano również prace z zakresu selektywnego wydzielania cynku(II) i kadmu(II) z rozcieńczonych roztworów wodnych ($c_{Mc} \leq 1,0 \cdot 10^{-4} M$) metodą flotacji jonów. Oprócz klasycznych, ulegających dysocjacji elektrolitycznej kolektorów kationowych i anionowych, w roli kolektorów użyto eteru lariatowego (Tabela 2), które skutecznie flotowały jony metali w obecności niejonowego surfaktantu, tj. eteru nonylofenyloheptanoglikolowego. Wykazano, że skuteczne wydzielenie jednego lub obu metali w zasadniczy sposób zależy od wielkości korony eteru lariatowego. Omówiono też prace poświęcone wydzielaniu jonów cynku(II) i kadmu(II) za pomocą flotacji osadów i flotacji jonów metali zaadsorbowanych na powierzchni osadów, głównie wodorotlenku żelaza(III) i glinu.

Przedstawiony przegląd literaturowy pokazuje, że wydzielenie i rozdzielanie jonów cynku(II) i kadmu(II) z roztworów wodnych możliwe jest, w zależności od stężenia jonów wyżej wymienionych metali, metodami separacji pianowej ($c \leq 1 \cdot 10^{-4} M$) lub ekstrakcji ciecz–ciecz i transportu przez ciekłe membrany, w tym zwłaszcza immobilizowalne membrany unieruchomione i polimerowe membrany inkulzyjne ($c > 1 \cdot 10^{-4} M$). W przypadku rozdzielania Zn(II) i Cd(II) za pomocą wyżej wymienionych metod hydrometalurgicznych zasadnicze znaczenie posiada użycie odpowiednich ligandów, w tym zwłaszcza organicznych. Nowe możliwości rozdzielania w/w metali stwarza zastosowanie najnowszej generacji związków makrocyklicznych, w tym zwłaszcza eterów lariatowych.

PODZIĘKOWANIE

Praca została wykonana w ramach projektu badawczego KBN nr 4 T09B 107 22 (M.U. i W.W.) oraz 4 T09A 176 24 (P.M.)

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R.A. Bartsch, J.D. Way (red.) *Chemical separation with liquid membranes*, American Chemical Society, Washington, DC, 1996.
- [2] A.M. Sastre, A. Kumar, J.P. Shukla, R.K. Singh, *Sep. Purif. Methods*, 1998, 27, 213.
- [3] F. Sebba, *Ion Flotation*, Elsevier, Amsterdam, 1962.
- [4] R. Lemlich (ed.), *Adsorptive Bubble Separation Techniques*, Academic Press, New York, 1972.
- [5] E.D. Nogueira, J.M. Regife, M.P. Viegas, [w:] *Design features and operating experience of the Quimigal Zincex Plant. Chloride Hydrometallurgy*; P. D. Parker (ed.), Metallurgical Society of AIME, Warrendale, U.S.A., 1982, 59.
- [6] G. Diaz, D. Martin, C. Lombera, [w:] *Zinc recycling through the modified Zincex process. Recycling of metals and engineered materials*, P.B. Queneau and R.D. Peterson (ed.), Minerals, Metals & Materials Society, Warrendale, U.S.A., 1995, 623.
- [7] T. Sato, T. Nakamura, M. Kuwahar, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 1984, 34A, 437.
- [8] T. Sato, T. Nakamura, T. Fujimatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, 54, 2656.
- [9] S. Stenström, *Hydrometallurgy*, 1987, 18, 1.
- [10] S. Stenström, G. Aly, *Hydrometallurgy*, 1985, 14, 257.
- [11] B. Wassink, D. Dreisinger, J. Howard, *Hydrometallurgy*, 2000, 57, 235.
- [12] P. Loyson, *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 2000, 18, 25.
- [13] E.R. de San Miguel, J.C. Aguilar, M.T.J. Rodriguez, J. de Gyves, *Hydrometallurgy*, 2000, 57, 151.
- [14] K. Gloe, H. Stephan, O. Heitzsch, H. Braun, T. Kind, [w:] *Hydrometallurgy Fundamentals. Technology and Innovations*, J. B. Hiskey, G. W. Warren (ed.), Society for Mining, Metallurgy, and Exploration, Inc., Colorado, USA, 1993.
- [15] S. Ben Mousa, A. Altarory, M. W. A. Raouf, A. Alian, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 1998, 227, 143.
- [16] G. Owusu, *Hydrometallurgy*, 1998, 47, 205.
- [17] L. Lu, D. Zhang, J. Ki, J. Xie, Xuebao (Chin. Ed.), 1998, 9, 574.

- [18] M. Billah, T. Honjo, Fresenius J. Anal. Chem., 1997, **357**, 61.
- [19] S. Katsuta, F. Tsuchiya, Y. Takeda, Talanta, 2000, **51**, 637.
- [20] T. Satooyama, T. Miki, K. Nishizawa, T. Yamamoto, M. Nomura, Technology Reports Osaka University, 1996, **46**, 127.
- [21] P.R. Danesi, R. Chiarizia, A. Castagnola, J. Membr. Sci., 1983, **14**, 161.
- [22] E. Drioli, O. Loiacono, R. Molinari, G. Pantato, Chim. Oggi, 1989, **7**, 25.
- [23] M.W. Ashraf, S.K.A. Rashid, M. Jaffar, Sci. Int. (Lahore), 1993, **5**, 153.
- [24] N. Aouad, G. Miquel-Mercier, E. Bienvenue, E. Tronel-Peyroz, J. Membr. Sci., 1998, **139**, 167.
- [25] Y.C. Hoh, C.Y. Lin, T.M. Huang, T.M. Chiu, *Separation of cadmium from zinc in a chloride media by a supported liquid membrane. Proceedings of the International Solvent Extraction Conference ISEC'90, 1990*, Part B, 1543-1548, A. Sekine, S. Kusakabe (ed.), Elsevier, Amsterdam, 1992.
- [26] Q. Li, Q. Liu, K. Li, S. Tong, Talanta, 1997, **44**, 657.
- [27] D. He, M. Ma, Hydrometallurgy, 2000, **56**, 157.
- [28] D. He, M. Ma, Z. Zhao, J. Membr. Sci., 2000, **169**, 53.
- [29] T. Hayashita, M. Kumazawa, M. Yamamoto, Chemistry Letters, 1996, 37.
- [30] W. Walkowiak, R.A. Bartsch, C. Kozłowski, J. Gęga, W.A. Charewicz, B. Amiri-Eliasi, J. Radioanal. Nucl. Chem., 2000, **246**, 643.
- [31] C. Kozłowski, M. Ulewicz, W. Walkowiak, Physicochemical Problems of Mineral Processing, 2000, **34**, 141.
- [32] C. Kozłowski, W. Walkowiak, W. Pellowski, J. Koziół, J. Radioanal. Nucl. Chem., 2002, **35**, 389.
- [33] S. Dadfarnia, M. Shamsipur, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1992, **65**, 2779.
- [34] M.H. Cho, K.H. Seon-Woo, M.Y. Heo, I.C. Lee, C.J. Yoon, S.J. Kim, Bull. Korean Chem. Soc., 1988, **9**, 292.
- [35] K.Y. Nam, D. Kim, Y.K. Shin, Bull. Korean Chem. Soc., 1993, **13**, 355.
- [36] R.M. Izatt, R.L. Bonald, W. Geng, M.H. Cho, J.J. Christensen, Anal. Chem., 1987, **59**, 2405.
- [37] R.M. Izatt, G.C. Lindch, R.L. Bruening, J.S. Bradshaw, J.D. Lamb, J.J. Christensen, Pure Appl. Chem., 1986, **58**, 1453.
- [38] M.H. Cho, H.S. Chun, J.H. Kim, C.H. Rhce, S.J. Kim, Bull. Korean Chem. Soc., 1991, **12**, 474.
- [39] M.H. Cho, J.H. Kim, H.R. Kim, H. S. Chun, J. Lee, J. Korean Chem. Soc., 1992, **36**, 914.
- [40] M. Shamsipur, G. Azimi, S.S. Madaeni, J. Membr. Sci., 2000, **165**, 217.
- [41] A. Gherrou, H. Kerdjoudj, R. Molinari, E. Drioli, Sep. Sci. Technol. 2002, **37**, 2317.
- [42] W. Walkowiak, Sep. Sci. Technol., 1991, **26**, 559.
- [43] R.C. H. Huang, F.D. Talbot, Can. J. Chem. Eng., 1973, **51**, 709.
- [44] K. Kubota, S. Hayashi, Can. J. Chem. Eng., 1977, **55**, 286.
- [45] K. Jurkiewicz, Sep. Sci. Technol., 1984-85, **19**, 1039.
- [46] I.B. Scorzelli, A.B. Fragomeni, M.L. Torem, Minerals Engineering, 1999, **12**, 905.
- [47] M.L. Torem, I.B. Scorzelli, A.L. Fragomeni, 51st Congr. Anu. - Assoc. Bras. Metal. Mater., 1996, **4**, 191.
- [48] L.D. Skrylev, T.L. Skryleva, G.N. Kolytkova, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Tsvetn. Metall., 1997, **6**, 3.
- [49] L.D. Skrylev, T.L. Skryleva, V.F. Sazonova, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Tsvetn. Metall., 1996, **3**, 7.
- [50] L.D. Skrylev, T.L. Skryleva, V.F. Sazonova, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Tsvetn. Metall., 1997, **1**, 7.

- [51] L.D. Skrylev, T.L. Skryleva, A.N. Purich, *Khim. Tekhnol. Vody*, 1994, **16**, 193.
- [52] L.D. Skrylev, T.L. Skryleva, V.F. Sazonova, G.N. Koltykova, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Tsvetn. Metall.*, 1998, **5**, 7.
- [53] W. Charewicz, B.A. Hołowicka, W. Walkowiak, *Sep. Sci. Technol.*, 1999, **34**, 2447.
- [54] W. Walkowiak, R.B. Grieves, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1976, **38**, 1351.
- [55] W. Walkowiak, W. Charewicz, *2nd World Congress of Chemical Engineering, Montreal, Proceedings*, 1981, **4**, 31.
- [56] T. Gendolla, W. Charewicz, *Sep. Sci. Technol.*, 1979, **14**, 659.
- [57] W. Walkowiak, D. Bhattacharyya, R. B. Grieves, *Anal. Chem.*, 1976, **48**, 975.
- [58] R.B. Grieves, W. Walkowiak, D. Bhattacharyya, [w:] *Recent Development in Separation Science*, CRC Press Inc., West Palm Beach, U.S.A., 1979, **5**, 55.
- [59] K. Jurkiewicz, *Int. J. Miner. Process.*, 1990, **28**, 173.
- [60] K. Jurkiewicz, *Sep. Sci. Technol.*, 1985, **20**, 179.
- [61] K. Jurkiewicz, *Sep. Sci. Technol.*, 1986, **21**, 209.
- [62] D. Hualing, H. Zhide, *Talanta*, 1989, **36**, 633.
- [63] M. Ulewicz, W. Walkowiak, C. Kozłowski, *Physicochemical Problems of Mineral Processing*, **35**, 2001, 21.
- [64] M. Ulewicz, W. Walkowiak, *Physicochemical Problems of Mineral Processing*, 2002, **36**, 225.
- [65] M. Ulewicz, W. Walkowiak, *Zeszyty Naukowe Politechniki Częstochowskiej, Seria: Metalurgia*, 2000, **15**, 139.
- [66] C.A. Kozłowski, M. Ulewicz, W. Walkowiak, T. Girek, J. Jabłońska, *Minerals Engineering*, 2002, **15**, 677.
- [67] Y. Koide, H. Hokonohara, K. Jinnai, K. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 2327.
- [68] K. Yamada, Y. Koide, H. Yamanokuchi, M. Ohmura, H. Shosenji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, **62**, 2867.
- [69] T. Hobo, K. Yamada, S. Suzuki, *Analytical Science*, 1986, **2**, 361.
- [70] S. Sanak-Rydlowska, *Floatability of some metal ions and deposits and other physicochemical methods of beneficiation*, Rozprawa monograficzna, Wydawnictwa AGH, 1998, **74**, 1-104
- [71] M. Ulewicz, *Flotacja jonów z roztworów wodnych w hydrometalurgicznym procesie wydzielenia i rozdzielania kadmu i cynku* Praca doktorska, Politechnika Częstochowska, 2000
- [72] M. Ulewicz, W. Walkowiak K. Brandt, I. Porwolik-Czomberlik, *Sep. Sci. Technol.*, 2003, **38**, 633.
- [73] K. Jurkiewicz, *Int. J. Miner. Process.*, 1990, **29**, 1.
- [74] K. Jurkiewicz, *Sep. Sci. Technol.*, 1984-85, **19**, 1051.
- [75] W. Charewicz, S. Basak, *Fizykochem. Probl. Mineralurgii*, 1982, **14**, 43.
- [76] W. Charewicz, S. Basak, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 1982, **32**, 407.
- [77] A.J. Rubin, W. Lapp, *Sep. Sci.*, 1971, **6**, 357.
- [78] A.I. Zouboulis, K.A. Matis, P.K. Spathis, *Tech. Chron. - C. Greece*, 1987, **7**, 25.
- [79] A. Mizuike, M. Hiraide, *Pure Appl. Chem.*, 1982, **54**, 1555.
- [80] S. Ghazy, *Sep. Sci. Technol.*, 1994, **29**, 935.
- [81] S.E. Ghazy, *Sep. Sci. Technol.*, 1995, **30**, 933.
- [82] G.A. Stalidis, K.A. Matis, N.K. Lazaridis, *Int. J. Miner. Process.*, 1988, **24**, 203.
- [83] G.A. Stalidis, N.K. Lazaridis, K.A. Matis, I.N. Papadoyannis, *Sep. Sci. Technol.*, 1989, **24**, 1033.
- [84] Y.S. Kim, H. Zeitlin, *Sep. Sci.*, 1972, **7**, 1.
- [85] S.D. Huang, T.P. Wu, C.H. Ling, G.L. Sheu, C.C. Wu, M.H. Cheng, *J. Colloid Interface Sci.*, 1988, **124**, 666.
- [86] M. Hiraide, Y. Yoshida, A. Mizuike, *Anal. Chim. Acta*, 1976, **81**, 185.

- [87] K. Čundeva, T. Stafilov, J. Serb. Chem. Soc., 1997, **62**, 523.
- [88] K. Čundeva, T. Stafilov, Talanta, 1997, **44**, 451.
- [89] K. Kobayashi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1975, **48**, 1750.
- [90] K.A. Matis, A.I. Zouboulis, I. Ch. Hancock, Sep. Sci. Technol., 1994, **29**, 1055.
- [91] K.A. Matis, A.I. Zouboulis, Resour. Environ. Biotechnol., 1998, **2**, 117.
- [92] K.A. Matis, A.I. Zouboulis, N.K. Lazaridis, [w:] *Mineral Processing and the Environment*, G.P. Gallios, K.A. Matis (red.), NATO ASI Ser., 1996, **2**, 165.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 stycznia 2003

SACHAROZA JAKO SUROWIEC PRZEMYSŁOWY

SUCROSE AS A RAW MATERIAL

Jitka Moravcová

*Instytut Chemii Substancji Naturalnych,
Wyższa Szkoła Chemiczno-Technologiczna,
Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail, Jitka.Moravcova@vscht.cz*

Abstract

Wstęp

1. Degradacja do substancji z mniejszą ilością atomów węgla
 - 1.1. Hydroliza, solwoliza
 - 1.2. Utlenianie
 - 1.3. Całkowita destrukcja
2. Modyfikacja wszystkich ośmiu grup hydroksylowych
3. Wprowadzenie sacharozy do makromolekuł
4. Nieselektywna częściowa modyfikacja
5. Selektywna częściowa modyfikacja
6. Biotransformacja do oligosacharydów

Zakończenie

Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr inż. Jitka Moravcová uzyskała stopień magistra w zakresie chemii organicznej w Instytucie Technologii Chemicznej w Pardubicach w roku 1975. Po obronie w tym samym Instytucie pracy doktorskiej w roku 1979 otrzymała tytuł doktora nauk chemicznych. Od 1980 roku jest pracownikiem naukowym w Instytucie Technologii Chemicznej w Pradze. W 1998 roku została profesorem nadzwyczajnym, a od roku 2000 kieruje Zakładem Chemii Związków Naturalnych ITC w Pradze.

Jej zainteresowania badawcze to: chemia i stereochemia węglowodanów, reaktywność, kinetyka i mechanizmy reakcji, zastosowanie enzymów w chemii cukrów i metody analityczne. W jej dorobku znajduje się 45 prac oryginalnych, 8 patentów. Brała udział w 106 konferencjach. Prowadzi wykłady na temat izolacji i rozdziału cząsteczek w chemii węglowodanów i biologicznie aktywnych składników roślin.

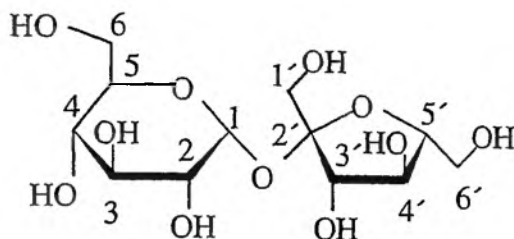
ABSTRACT

Sucrose, as a leading world commodity for centuries, has become subject of intensive investigations initiated mainly by the fact that the global production exceeds 115 million tons per year. The attractiveness of sucrose as an organic raw material arises from its low molecular weight, optical purity, crystalline state, and the price that is in the range of the standard organic solvents. However, there are also several reasons for a low utilization of sucrose in chemical industry. Sugars are polyfunctionalized molecules with hydroxyl groups of similar reactivities, are too polar to be soluble in organic solvents except pyridine, dimethyl sulfoxide, or dimethylformamide, they have more chiral centers than required for non-sugar target structures, and the glycosidic linkage in disaccharides is acid sensitive.

Efforts to extend applications of sucrose can be identified in the term of its degradation to compounds with a lesser number of carbon atoms, the modification on all hydroxyl groups, the development of macromolecules, a partial transformation of sucrose, and the enzymatic oligosaccharide synthesis.

Currently, the industrial utilization of sucrose covers about 5% of the global production and several following examples can illustrate the most important achievements in this field. The hydrolysis of sucrose is a well-established historical process giving invert sugar that serves as a bulk chemical for D-mannitol production and can be also a source of both D-glucose and D-fructose. A fully esterified but mixed sucrose acetate butyrate has been used in plastics, lacquers and inks. Monoesters of sucrose with long chain fatty acids have been manufactured as non-ionic surfactants for many years. Furthermore, sucrose monoester (Semperfresh®) is applied to the fruits as a semi-permeable membrane while polyesters containing 6–8 ester per molecule (Olestra®) are low calorie fats. Aluminium salt of sucrose octasulphate (Sucralphate®) is produced for the treatment of gastric ulcers. An intensive sweetener, 4,1',6'-trichloro-4,1',6'-trideoxygalactosucrose (sucralose), is produced by a selective chemical transformation of sucrose. Isomaltulose (Palatinose®) is a product of enzymatic conversion of sucrose and it can be used as chemical feedstock for speciality products. Subsequent hydrogenation of isomaltulose gives isomalt (Palatinit®). Finally, fructo-oligosaccharides (Actilight®) are manufactured by enzymic action of fructosyltransferase on sucrose. Both last products possess very similar properties; both are low caloric and promote a growth of bifidobacteria.

nia i acylowania aniżeli pięć pozostałych, drugorzędowych grup hydroksylowych. Z odczynnikiem, który by reagował ze wszystkimi grupami hydroksylowymi, mogłaby sacharoza dawać teoretycznie mieszaninę aż 255 pochodnych ze stopniem substytucji 1–8.



Rysunek 2. 2-β-D-fruktofuranosylo-α-D-glukopiranozyd

Sacharoza, z roczną światową produkcją powyżej 115 milionów ton, jest najbardziej dostępną substancją organiczną ze 100% czystością, niskim ciężarem cząsteczkowym i niską ceną. Pomimo tego jest wykorzystywana do innych celów niż żywnościowe tylko w ok. 5% całości produkcji. Jej właściwości fizykochemiczne są dla dalszych modyfikacji zarówno korzystne (jest krystaliczna, nie jest higroskopijna, jest chiralna i enancjomerycznie czysta, jest z odtwarzalnych źródeł i ulega biodegradacji), jak i niekorzystne (wysoka polarność, jest polifunkcyjna i ze wszystkich disacharydów najmniej trwała w środowisku kwaśnym). Wszystkie te cechy sacharozy spowodowały olbrzymie zainteresowanie chemików wykorzystaniem jej jako surowca przemysłowego. Podczas gdy do roku 1965 było znanych tylko 15 całkowicie zidentyfikowanych pochodnych sacharozy, dzisiaj jest opisanych powyżej 300 tych związków [6], co jest przypisywane zainteresowaniu wywołanemu kryzysem naftowym w latach siedemdziesiątych. Również duża ilość przeglądowych artykułów i monografii dobitnie charakteryzuje podstawową orientację badań sacharozy w ostatnich 10 latach [6–22].

Niska cena surowca jest ważnym, ale nie zawsze dostatecznym warunkiem do użycia go w procesie technologicznym. Jeśli się weźmie pod uwagę, że wykorzystanie przemysłowe sacharozy jako unikatowego surowca może zapewnić sukces komercyjny, to trzeba się zastanowić i nad innymi kryteriami związanymi z właściwościami produktów końcowych i produktów pośrednich sacharozy oraz z możliwościami technologicznymi. Można to sformułować następująco, i) produkty muszą mieć lepsze właściwości użytkowe lub ekologiczne, albo muszą być tańsze od surowców, ii) kontrola produktów pośrednich powinna być prowadzona przy pomocy prostych metod chemii przemysłowej, iii) technologie powinny zawierać minimum etapów reakcyjnych z wykorzystaniem tanich odczynników, bezpiecznych dla środowiska naturalnego, iv) reakcje powinny przebiegać w środowisku wodnym albo bez rozpuszczalnika, v) na żadnym stopniu nie należy używać środowiska kwaśnego albo kwaśnych katalizatorów, vi) izolacja i oczyszczanie

produktów muszą być jak najprostsze i powinno się je łatwo przenieść ze skali laboratoryjnej do produkcyjnej.

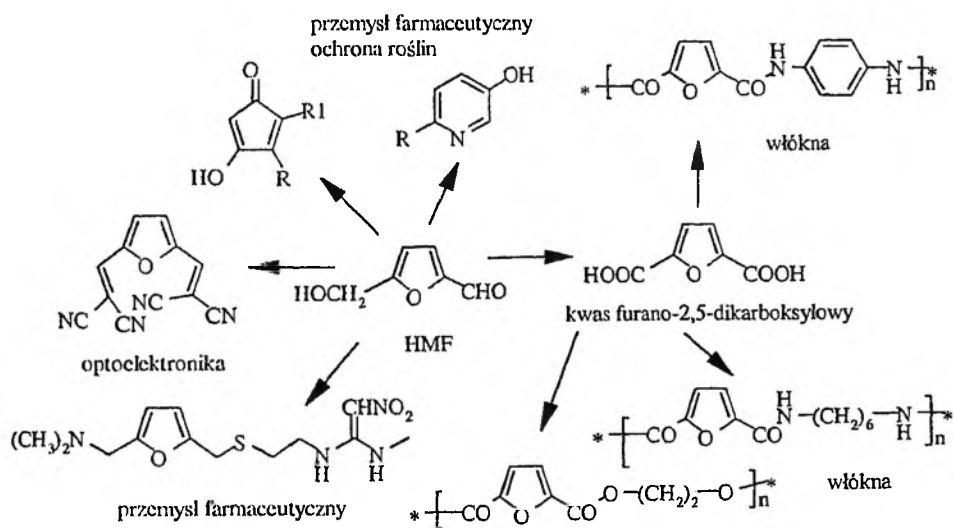
Celem tego artykułu jest podanie całościowych oraz wyczerpujących informacji o możliwościach przemysłowego wykorzystania sacharozy i o aktualnym kierunku podstawowych badań w tej dziedzinie.

1. DEGRADACJA DO SUBSTANCJI Z MNIejszą ILOŚCIĄ ATOMÓW WĘGLA

1.1. HYDROLIZA, SOLWOLIZA

Przeróbkę sacharozy na cukier inwertowany (mieszanina równomolowa D-glukozy i D-fruktozy) zaliczamy do technologii historycznych. Hydroliza może być katalizowana kwasami nieorganicznymi [23], mocno kwaśnym jonitem [24, 25] albo enzymatycznie. Właśnie ostatni z wyżej wymienionych sposobów wykorzystujący inwertazę [26] (β -fruktofuranazydaza) z różnych źródeł (drożdże [19, 27], *Sacharomyces* [28–30], serwatka [31], grejpfruty [32]) jest uważany za bardzo obiecujący, ale nadal jeszcze ekonomicznie mniej korzystny w porównaniu z hydrolizą chemiczną. Warunkiem rentowności [19] jest bowiem konwersja wyższa niż 70% przy stężeniu sacharozy ok. 1 kg/l. Niestety aktywność inwertazy maleje z rosnącym stężeniem sacharozy już od 0,4 mol/l jako wynik silnych wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, które powodują asocjację cząsteczek substratu do struktur mniej dostępnych dla działania enzymu. Cukier inwertowany można uzyskać przez hydrolizę sacharozy bez dodania kwaśnego katalizatora, gdyż wtedy jako wewnętrzny katalizator działają kwasy, które powstają podczas utleniania sacharozy wprost w mieszaninie reakcyjnej [33]. Hydrolizie chemicznej towarzyszy powstawanie produktów ubocznych, dibeczwodników difruktozy [34]. Na perspektywę produkcji cukru inwertowanego mają również znaczny wpływ czynniki ekonomiczne. Obecnie jest on głównym surowcem do produkcji mannitolu. Przez redukcję katalityczną otrzymujemy mieszaninę 2:1 D-glucitolu (sorbitol) i mannitolu, z której mannitol krystalizuje i dalej jest wykorzystywany do produkcji substancji słodzących [35]; w Niemczech tym sposobem ulega przeróbce ok. 150 000 ton mannitolu rocznie [36]. Przez utlenianie mikrobiologiczne przy pomocy *Zymomonas mobilis* i *Gluconobacter suboxydans* [37] uzyskuje się L-sorbozę. Wreszcie można cukier inwertowany fermentować do mieszaniny D-glucitolu i D-glukonianu sodowego [38]. Jeżeli cukier inwertowany jest surowcem do produkcji czystej D-fruktozy i D-glukozy [39], to trzeba po krystalizacji części D-glukozy zastosować do separacji obu monosacharydów z roztworów macierzystych chromatografię na jonitach [40–42]. Ta operacja jest dla całego procesu trochę niekorzystna w porównaniu z produkcją D-glukozy i D-fruktozy z ich alternatywnych surowców, jakimi są skrobia i celuloza albo fruktany. Aby zwiększyć skuteczność rozdziału mieszaniny

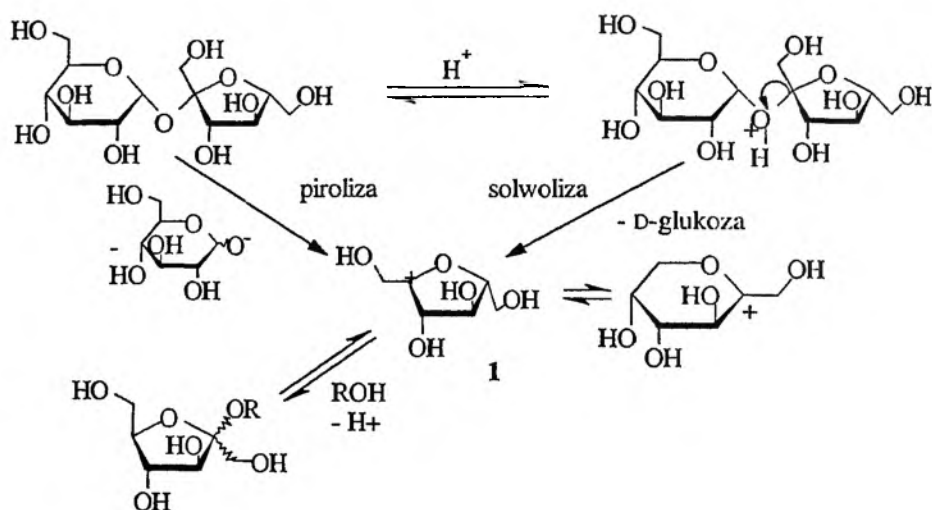
D-glukozy i D-fruktozy, można przekształcić najpierw D-glukozę w inny związek, który może być wykorzystany i równocześnie łatwiej wydzielony. Korzystne jest utlenianie katalityczne D-glukozy powietrzem na palladzie do kwasu D-glukonowego [43]. Jest to możliwe również enzymatycznie [44–46] albo elektrochemicznie [47] czy chemicznie. Dalszą możliwością jest utleniająca dekarboksylacja do kwasu D-arabinowego, który po hydrogenacji daje D-arabinitol [48]. Produkcja D-glukozy i D-fruktozy stanie się prawdopodobnie jeszcze bardziej interesująca, jeżeli przynajmniej dla jednej z obu heksoz znajdzie się jakieś nowe, ważne miejsce zbytu. Wydaje się, że lepszą perspektywę ma D-fruktoza, która jest obiecującym surowcem do produkcji 5-hydroksymetylofurfuralu (HMF). Związek ten jest produktem degradacji wszystkich heksoz w środowisku kwaśnym i Südzucker (RFN) ma opatentowaną jego produkcję z D-fruktozy [49], w której po separacji chromatograficznej na jonitach uzyskuje się nieco ponad 40% krystalicznego HMF. HMF powstaje też z D-glukozy w bardziej drastycznych warunkach przy wyższym ciśnieniu [50], produktami ubocznymi są D-fruktoza i D-mannoza. HMF jest związkiem o szerokim zastosowaniu, który mógłby w procesach produkcyjnych zastąpić surowce petrochemiczne [9] (Schemat 1); typowym przykładem jest zastąpienie kwasu tereftalowego kwasem furano-2,5-dikarboksylowym podczas produkcji poliamidów.



Schemat 1

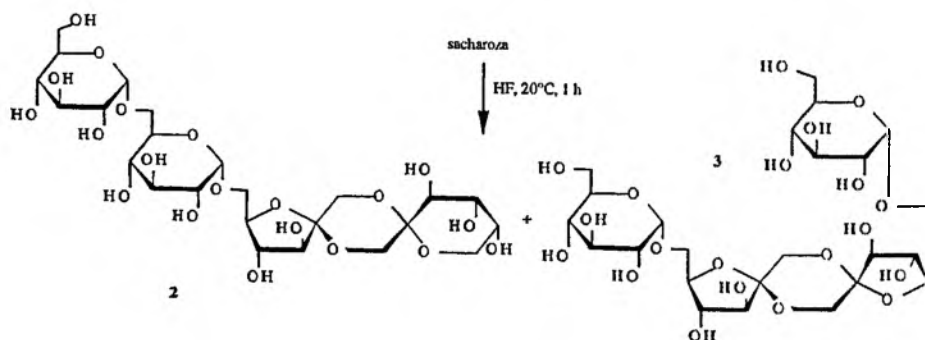
Solwoliza sacharozy (Schemat 2) przebiega przez reaktywny produkt przejściowy, kation D-fruktofuranosylokarboniowy **1**, który powstaje również przez pirolizę sacharozy [51]. Może on dalej reagować tworząc oligosacharydy, polisacharydy względnie podczas reakcji z różnymi alkoholami – glikozydy, które służą jako detergenty [52]. Wybór odpowiednich alkoholi jest praktycznie nieograniczony

i możliwe, że alkiloglikozydy przygotowane z wyższych alkoholi mogłyby znaleźć wykorzystanie jako nowa grupa detergentów obok już produkowanych alkilopoli-glikozydów [53]. Do tego samego celu mogłaby służyć solwoliza fluorowodorem, który wspomaga wytwarzanie tego kationu oksokarboniowego **1** i w odróżnieniu od innych kwasów nieorganicznych nie prowadzi do niepożądanego dehydratacji sacharydów aż do pochodnych furanu. Tym sposobem można tymczasem produkować ekonomicznie korzystne alkiloglukozydy z D-glukozy, celulozy albo skrobi [54].



Schemat 2

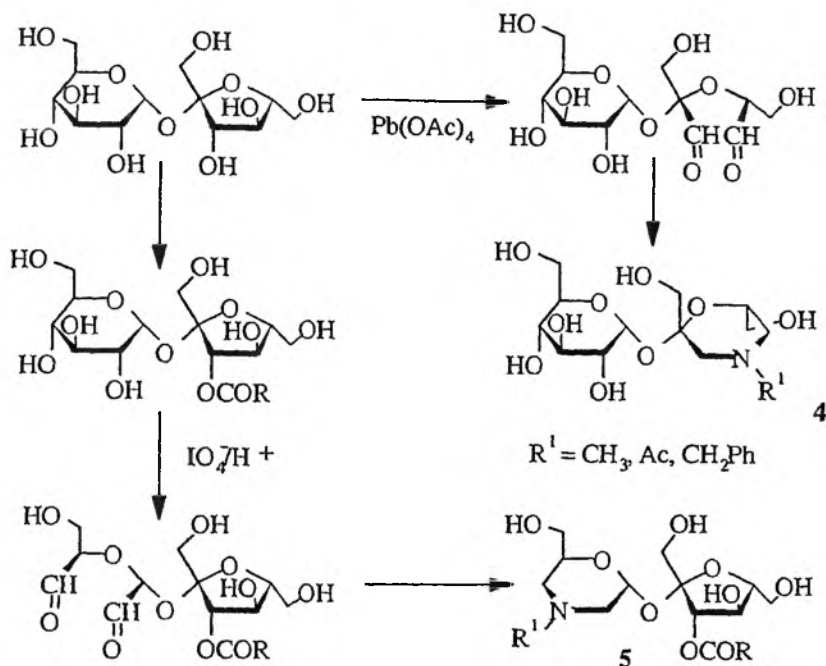
Reakcja sacharozy z fluorowodorem w łagodnych warunkach daje łatwo dibenz-wodniki **2** i **3** [55] (Schemat 3), które oferują dalsze możliwości transformacji sacharozy do produkcji niskokalorycznych dodatków do żywności albo do produk-cji polimerów.



Schemat 3

1.2. Utlenianie

Klasyczne utleniacze stosowane w chemii sacharydów – octan ołowiu(IV) i kwas jodowy(VII) – selektywnie wytwarzają w molekułe z sacharozy produkty z zachowanym pierścieniem fruktofuranozowym i glukopiranozowym [56] (Schemat 4).



Schemat 4

Powstające dialdehydy mogą ulegać aminacji redukującej do pochodnych morfoliny 4 i 5. Niektóre z nich są słodkie i mogłyby być wykorzystane w syntezie substancji biologicznie czynnych. Jeżeli do utleniania zostanie wykorzystana sacharoza blokowana w pozycjach 6 i 6', to obydwa odczynniki utleniają oba pierścienie cukrowe na odpowiedni tetraaldehyd, który podczas redukcji i hydrolizy daje enancjomerycznie czyste 3-substytuowane pochodne D-glicerolu [57]. Selekttywne utlenianie tlenem na platynie albo palladzie pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy na grupy karboksylowe, przebiega przede wszystkim na węglu C-6 i C-6' i powstaje mieszanina kwasów 6,6'-dikarboksylowych oraz 6- i 6'-monokarboksylowych. W warunkach bardziej drastycznych [58] dochodzi do utleniania także trzeciej pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w pozycji 1', a powstający kwas 6,1',6'-trikarboksylowy jest wykorzystywany jako środek zapobiegający osadzaniu się kamienia kotłowego.

1.3. CAŁKOWITA DESTRUKCJA

Hydrogenoliza sacharozy pod wpływem wysokiego ciśnienia i temperatury prowadzi do powstania mieszaniny glikolu etylenowego, glicerolu i 1,2-propanodiolu, która była w czasie II wojny światowej stosowana w technice bojowej jako mieszanina niezamarzająca. Podczas energicznego utleniania sacharozy powstaje z dużą wydajnością racemiczny kwas mlekowy i jest on również perspektywnym surowcem do dalszego przemysłowego wykorzystania. Alternatywny sposób produkcji kwasu L-mlekowego wykorzystuje fermentację sacharozy i D-glukozy, albo melasy przy pomocy pleśni *Rhizopus arrhizus* lub *R. Oryzac* [59-61]. Piroliza O-acetylo pochodnej metyloestru kwasu mlekowego daje bowiem metyloakrylan [62], ważny monomer do produkcji mas plastycznych. Ponadto kwas mlekowy dosyć łatwo ulega [63-65] polikondensacji do polimeru, który jest biodegradowalny i nadaje się do produkcji opakowań [66] oraz do produkcji lekarstw ze stopniowym, długotrwałym działaniem [67, 68]. Polimer kwasu L-mlekowego składający się z 3-19 jednostek ma działanie kancerostatyczne przy raku jelita grubego i piersi [69]. Jedną z najbardziej budzących zainteresowanie przemian sacharozy jest jej fermentacja do etanolu przy pomocy bakterii *Zymomonas mobilis*, *Escherichia coli* albo *Klebsiella oxytoca* [70]. Przemysłowemu wykorzystaniu nie sprzyja na razie niska konwersja (<70%) a to w wyniku powstawania produktów ubocznych oraz energetycznie bardzo trudnej izolacji etanolu z rozcieńczonego roztworu o maks. stężeniu 70 g/l. Sama tylko zmiana warunków eksperymentalnych wydaje się być niewystarczająca, dlatego wiele nadziei pokłada się w inżynierii genetycznej [70]. Dalej jest studiowana np. degradacja sacharozy do kwasu szczawiowego przy pomocy *Aspergillus niger* [71]. Wydajności są niestety dosyć niskie (0,3 kg/l kg sacharozy), ponieważ enzymy ekstrakcyjne hydrolizują sacharozę i następnie dochodzi do utlenienia D-glukozy do kwasu D-glukonowego. Od ponad 60 lat jest intensywnie opracowywana produkcja metanolu, glicerolu i glikoli przez hydrakrowanie sacharydów, przy pomocy najnowszych badań z wykorzystaniem katalizatorów na bazie metali przejściowych [72]. Oryginalna myśl wykorzystania sacharozy do produkcji gazu wodnego ($\text{CO} + \text{H}_2$), jest dobrze zbadana, jednak dalsza konwersja do różnych odczynników i paliw na razie jest w stadium początkowym. Konwersja sacharozy do wodoru za pomocą enzymów nie jest już nierealna, przynajmniej w skali laboratoryjnej, kiedy to osiągnięta wydajność wynosiła 1,34 mol H_2 na 1 mol sacharozy [73]. Niemniej zastąpienie paliw kopalnych odtwarzalnymi źródłami energii należy do technologii przyszłości.

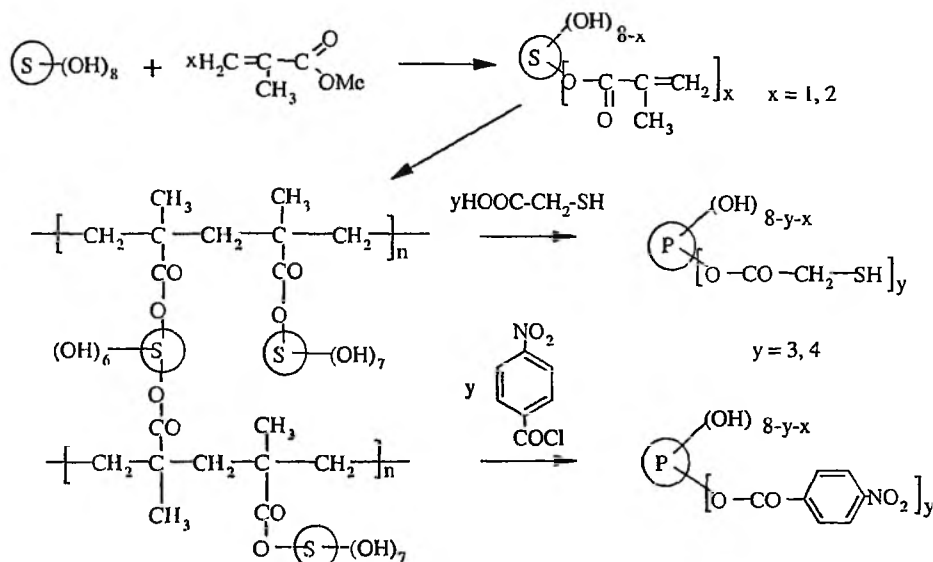
2. MODYFIKACJA WSZYSTKICH OŚMIU GRUP HYDROKSYLOWYCH

W tej grupie pochodnych jednoznacznie pierwsze miejsce należy do estrów sacharozy. Oktaoctan sacharozy jest gorzki i dodaje się go do napojów [62], sól glinowa oktasiarczanu sacharozy jest popularnym lekarstwem przeciwko wrzodom

żołądka (Sucralfatum, Anthepsin, Ulcermin, Ulsanic) [74]. Ester mieszaný dioctanheksaizomaślan sacharozy (SAIB) jest w niektórych krajach dodawany do napojów jako wypełniacz [75]. Oktametylosacharoza i karboksymetylosacharoza słuŹą do produkcji mediów filtracyjnych [62].

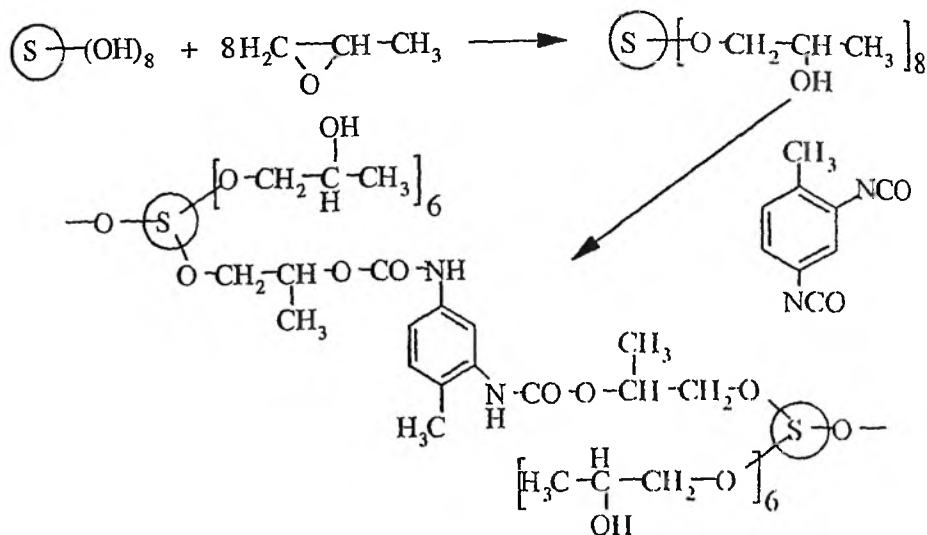
3. WPROWADZENIE SACHAROZY DO MAKROMOLEKUŁ

JuŹ właściwe przygotowanie monomeru jest skomplikowane niejednorodnością produktu, dlatego proces przeprowadza się w ten sposób, aby powstała mieszanina około 50% monomeru obok nieprzereagowanej sacharozy, a po polimeryzacji rodnikowej sacharoza zostaje usunięta przy pomocy ekstrakcji [10]. Tak są przygotowywane hydrofilowe usieciowane Źele na bazie akrylanu albo metakrylanu sacharozy, które po przekształceniu w odpowiednie pochodne są używane do chelatacji metali (Schemat 5).



Schemat 5

Wprowadzenie grupy *p*-nitrobenzoiłowej umożliwia wytworzenie odczynnika chelatacyjnego poprzez kolejną transformację grupy nitrowej przez grupę aminową do grupy diazoniowej, która łatwo ulega substytucjom nukleofilowym. Z metakrylanów sacharozy były również przygotowane skuteczne katalizatory przenoszenia fazowego i fotolizy wody [10]. Na skalę przemysłową można produkować poliuretany (Schemat 6), które są stosowane dzięki niższej łatwopalności do produkcji foteli samochodowych [76].

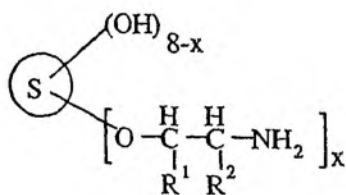


Schemat 6

Przed polimeryzacją sacharozy jest alkiłowana tlenkiem etylenu albo tlenkiem propylenu, ponieważ uretany wyprodukowane z samej sacharozy są kruche. Szeroka ochrona patentowa wyżej wymienionych polimerów i innych wykazuje, że następuje renesans wykorzystania sacharozy do biodegradowalnych polimerów, niemniej jednak żaden z nich nie jest dotąd produkowany przemysłowo.

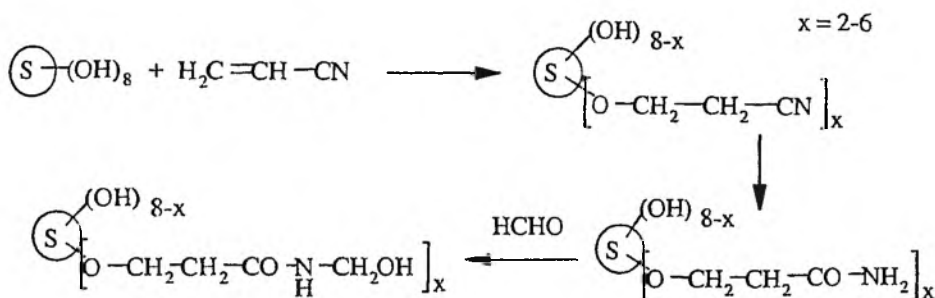
4. NIESELEKTYWNA CZĘŚCIOWA MODYFIKACJA

Monoestry sacharozy z kwasem stearynowym, laurowym, behenowym, olcinowym, palmitynowym albo mirystynowym są już od roku 1959 wykorzystywane w artykułach żywnościowych i kosmetyce jako niejonogenne detergenty. Zawierają na ogół 70% monoestru, 30% diestru, a resztę tworzą tri- i poliestry. Produkowane są poprzez transestryfikację triacyloglicerolu w dimetylosulfotlenku, albo metylestrów kwasów tłuszczowych przy pomocy technologii bez rozpuszczalnika [77].



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{alkil}$ 6

Monoestry sacharozy dyspergowane w wodzie (Semperfresh®), produkt firmy Sempernova (WB), wytwarzają na powierzchni owoców czy warzyw membranę półprzepuszczalną, która spowalnia dojrzewanie i dlatego mają one zastosowanie jako materiał do opakowań. Aminoalkiloestry sacharozy **6** tworzą podstawę dla dwóch nowych perspektywicznych grup detergentów niejonogennych: i) amidy otrzymywane podczas reakcji aminy **6** z chlorkami kwasów tłuszczowych i ii) pochodne mocznika otrzymywane podczas reakcji substancji **6** z alifatycznymi izocyjanianami. W porównaniu z dostępnymi estrami sacharozy są one bardziej odporne na hydrolizę. Polifunkcyjne pochodne sacharozy z grupami amidowymi są stosowane z dużym powodzeniem jako komponenty kondensacyjne do produkcji żywic formaldehydowych [78] (Schemat 7).



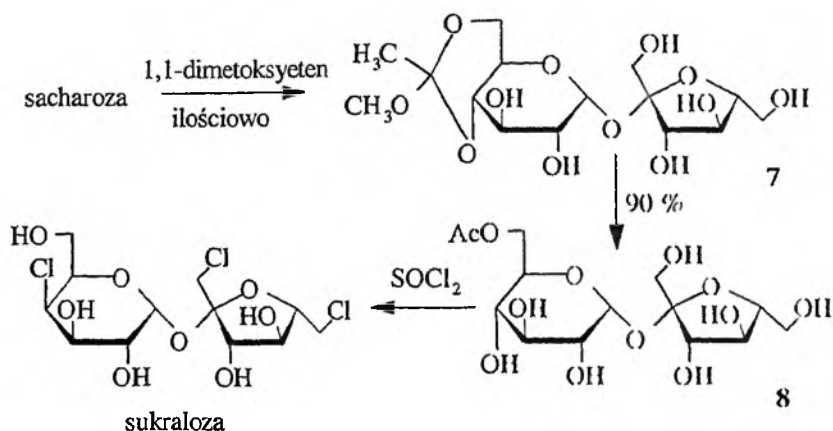
Schemat 7

Powstawanie estrów substancji biologicznie czynnych z sacharozą albo D-glukozą zwiększa ich rozpuszczalność w wodzie aż 400-krotnie, co wykorzystuje się w medycynie i weterynarii oraz w ochronie roślin. W wypadku sacharozy stopień estryfikacji nie powinien przekroczyć 2, ponieważ wtedy rozpuszczalność estrów raptownie maleje [10]. Mieszanina estrów sacharozy z kwasem oleinowym o stopniu estryfikacji 6–8 była wprowadzona przez firmę Procter i Gamble jako nie zawierający kalorii środek zastępujący tłuszcze pod nazwą „Olestra“, która po 9 latach badań została dopuszczona w roku 1997 do użycia w artykułach żywnościowych. Produkuje się ją przez transestryfikację bez rozpuszczalnika. „Olestra“ ma tę zaletę, że organizm jej nie metabolizuje.

5. SELEKTYWNA CZĘŚCIOWA MODYFIKACJA

4,1',6'-Trichloro-4,1',6'-trideoksy-galacto-sacharoza (sukraloza), intensywny słodzik wprowadzony przez firmy Tate&Lyle oraz Johnson&Johnson, jest około 650 razy słodszy od sacharozy. Może to służyć jako przykład realizowania na skalę przemysłową skomplikowanej technologii na surowcu polifunkcyjnym, jeżeli jest możliwe osiągnięcie wyraźnego sukcesu finansowego. Impulsem do wprowadzenia

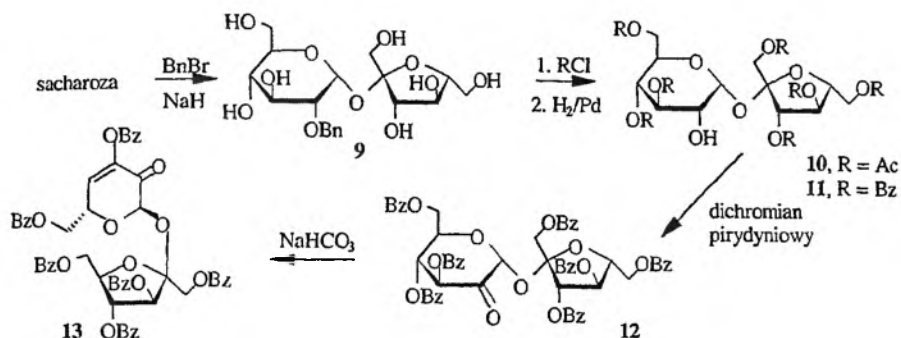
sukralozy do produkcji był sukces handlowy aspartamu, którego wartość produkcji wzrosła z 11 milionów dolarów w roku 1981 do 700 milionów w roku 1985. Według pierwotnej metody [79, 80] (Schemat 8) sacharoza była najpierw tritylowana na pierwszorzędowych grupach hydroksylowych, a potem acetylowana. Podczas usuwania ochronnych grup tritylowych dochodzi równocześnie do migracji acetylu z pozycji 4 do pozycji 6, a powstający 2,3,6,3',4'-pentaocetan jest chlorowany w pozycjach 4, 1' i 6'. Cały przebieg można skrócić selektywną osłoną pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w pozycji 6. Rozwiązaniem jest nowszy sposób produkcji [81, 82], który wykorzystuje drogę trzystopniową przez diacetal sacharozy 7, który przez kontrolowaną acetolizę daje 6-*O*-ocetan 8, a ten jest bezpośrednio chlorowany odczynnikiem Vilsmeiera (Schemat 9).



Schemat 9

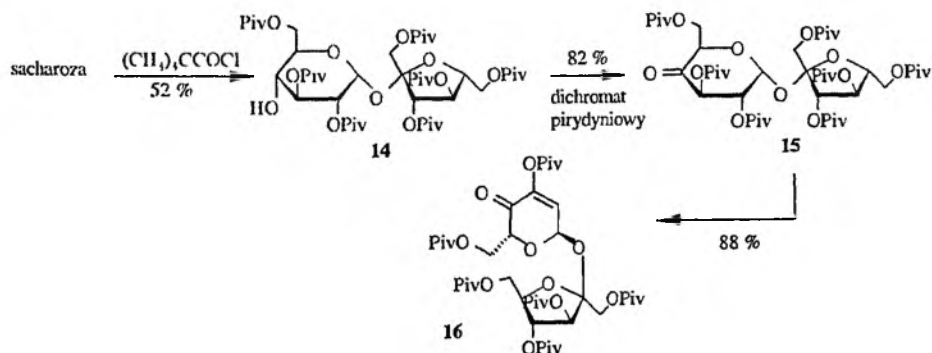
W tym celu opracowano metodę przygotowania 6-*O*-acetylosacharozy tak, że *D*-glukoza była najpierw fermentowana przy pomocy *Bacillus megaterium* do 6-*O*-acetylo-*D*-glukozy, którą glikozylowano *D*-fruktozą przy pomocy nowego szczepu *Bacillus subtilis* [83]. Maksymalne stężenie 6-*O*-acetylosacharozy wynosiło 120 g/l, co stanowi 58% wydajności.

Jeżeli sacharoza ma służyć jako surowiec przemysłowy, to trzeba znaleźć proste i selektywne oraz łatwe do stosowania w szerokim zakresie reakcje wiodące od sacharozy do produktów pośrednich, które mogą być dalej rozwijane przy pomocy arsenału chemii organicznej. Prawdopodobnie najbardziej obiecujące jest wprowadzenie aktywnego wiązania podwójnego, np. przez utlenianie jednej z drugorzędowych grup hydroksylowych. W ten sposób dostęp do pochodnych sacharozy modyfikowanych w pozycji 2 otwiera 2-*O*-benzylosacharoza **9**, którą można otrzymać przez bezpośrednie benzylowanie w mocno zasadowym środowisku [84] (Schemat 10).



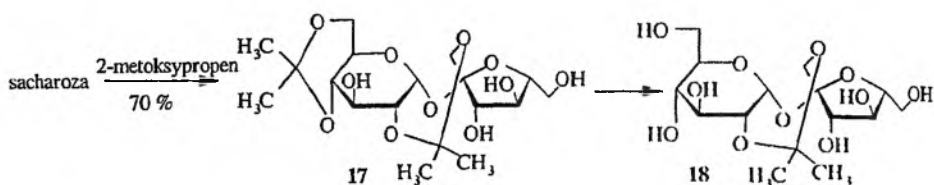
Schemat 10

Reakcja zostaje ukończona po osiągnięciu 50% konwersji, ponieważ wtedy izolacja benzylocteru 9 od nieprzereagowanej sacharozy jest bardzo prosta. Jest też korzystne acetylowanie eteru 9 [85] i przeprowadzenie hydrogenolizy do krystalicznej hepta-*O*-acetylopochoďnej 10, której całkowita wydajność wynosi 21%, a w przeliczeniu na przereagowaną sacharozę – 40%. Podobnie można przygotować hepta-*O*-benzoilopochodną 11, która łatwo utlenia się do odpowiedniej 2-ketosacharozy 12. W słabo zasadowym środowisku dochodzi do ilościowej eliminacji kwasu benzoesowego i powstaje fruktozylowany dihydropiranon 13 z całkowitą wydajnością 14% w przeliczeniu na sacharozę. Krystaliczna hepta-*O*-piwaloilosacharoza (14) jest produktem wyjściowym do pochodnych sacharozy podstawionych w pozycji 4 [85] (Schemat 11). Może ona być łatwo utleniona do 4-ketosacharozy 15 [86], która w silnie zasadowym środowisku ulega eliminacji [85] do dihydropiranonu 16, którego całkowita wydajność w przeliczeniu na sacharozę wynosi ok. 40%. Mała liczba etapów reakcji, zadowalające wydajności oraz względnie proste operacje oczyszczające powoďdują, że dihydropirany 13 i 16 stanowią obiecujące chiralne cegielki budowlane w zastosowaniu do procesów przemysłowych.



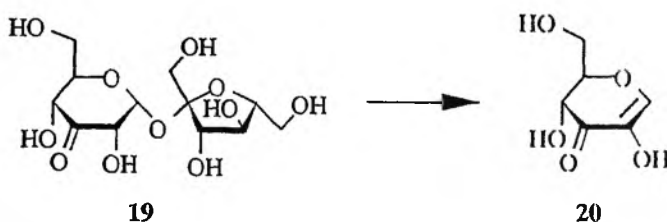
Schemat 11

Do roku 1974 nie był znany żaden cykliczny acetal sacharozy, chociaż ten sposób osłony grup hydroksylowych cukrów można uważać za klasyczny. Możliwość modyfikowania sacharozy w pozycji 2 i/ albo 1', względnie w pozycjach 3, 4, 6, 3', 4' i 6' umożliwia diizopropylo pochodna **17**, którą można przy pomocy kontrolowanej hydrolizy przekształcić z dobrą wydajnością w 2,1'-diizopropylo pochodną **18** [87] (Schemat 12).



Schemat 12

Do częściowych modyfikacji sacharozy znalazły zastosowanie biokatalizatory, które mają cały szereg zalet. Biotransformacje przebiegają zazwyczaj w łagodnych warunkach (środowisko wodne, neutralne pH, pokojowa temperatura), są regio i stereoselektywne, a izolacja produktów jest łatwiejsza. Dużo uwagi poświęca się wykorzystaniu takich enzymów, jakimi są esterazy i lipazy stosowane do przygotowania częściowych pochodnych sacharozy. W tym wypadku często selektywność reakcji enzymatycznych towarzyszy selektywności reakcji chemicznych, jak ilustruje otrzymywanie 6-*O*- i 6'-*O*-acylo pochodnych sacharozy z uzyskami 20-27% [88]. Jedną z najczęściej badanych reakcji jest utlenianie sacharozy przy pomocy *Agrobacterium tumefaciens*, które prowadzi do 3-ketosacharozy (**19**) [89] i dobrze pasuje do koncepcji zaznaczonej powyżej. Aby taka reakcja była ekonomicznie korzystna dla produkcji masowej, minimalne stężenie sacharozy w medium musi wynosić 10-12% [17]. Niestety wydajność utleniania jest silnie zależna od stężenia sacharozy (60% dla 5g/l i 40% dla 20g/l) [89], dlatego na razie nie można realnie planować wykorzystania procesu na skalę przemysłową.



Schemat 13

Niemniej niektóre dalsze reakcje 3-ketosacharozy są interesujące, w wyniku rozkładu w środowisku zasadowym powstaje podczas eliminacji enol **20**, który jest izolowany jako octan albo benzoesan z całkowitą wydajnością aż 30% w przelicze-

niu na sacharozę (Schemat 13) i przedstawia następujący typ chiralnego syntonu wprowadzonego z dihydropiranozu.

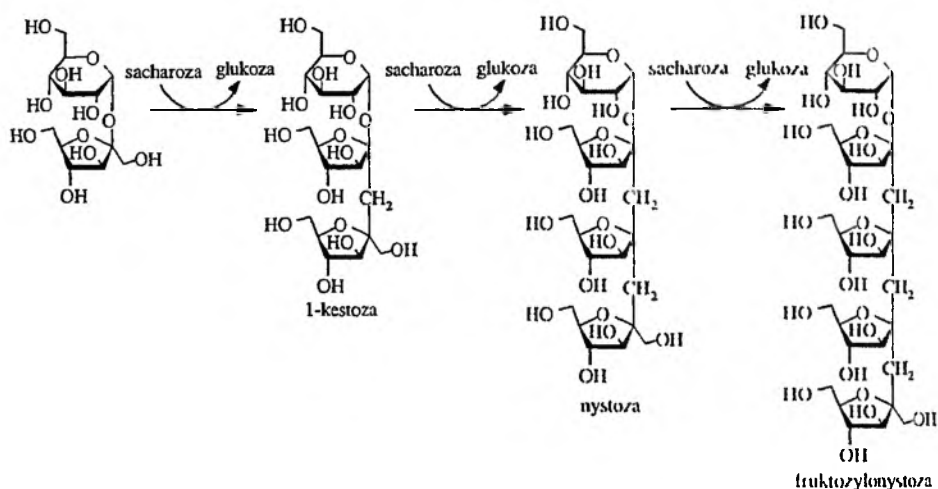
6. BIOTRANSFORMACJA DO OLIGOSACHARYDÓW

Najczęstsze zastosowanie znalazły dotychczas te biotechnologie do produkcji oligosacharydów, w których sacharoza może być zarówno donorem D-glukozy albo D-fruktozy, jak również akceptorem. Leukroza (5-O-(α -D-glukopiranozylo)- β -D-fruktopiranoza) jest produkowana przy pomocy fermentacji 65% roztworu zawierającego 1/3 sacharozy i 2/3 fruktozy dekstranosacharazą produkowaną przez bakterię *Leuconostoc mesenteroides* [90]. Uzysk jest na granicy 90%, a ostatnim krokiem jest oddzielenie leukrozy od fruktozy na jonitach. Produkcja leukrozy wynosiła w roku 1989 10 t (Pfcifer&Langen, RFN). Ponieważ leukroza jest o 50% mniej słodka niż sacharoza i jest droższa, nie rokuje więc jako substancja słodząca zbyt wielu perspektyw, chociaż nie jest rakotwórcza. Możliwości jej dalszego wykorzystania w chemii nie są jednak jeszcze przesądzone. Wiązanie α (1 \rightarrow 5) glikozydowe jest bardziej odporne na hydrolizę i leukroza ma tylko dwie pierwszorzędowe grupy hydroksylowe, co jest korzystniejsze w porównaniu ze sacharozą.

Dużym sukcesem biotechnologii jest produkcja izomaltulozy (palatynoza, 6-O-(α -D-glukopiranozylo)- β -D-fruktopiranoza), która osiągnęła 20 000 t w 1991 roku (Südzucker). Do izomeryzacji są używane immobilizowane komórki bakterii *Protaminobacter rubrum* [91, 92], izomaltuloza jest izolowana przy pomocy krystalizacji z wyd. ok. 80%, a jako produkt uboczny występuje trehaluloza (1-O-(α -D-glukopiranozylo)- β -D-fruktopiranoza) z uzyskiem ok. 10%. Izomaltuloza jest tylko w 42% tak słodka jak sacharoza, ale nie jest używana do słodzenia. Może być katalitycznie uwodorniana do mieszaniny 6-O- α -D-glukopiranozylo-D-glucitolu i 1-O- α -D-glukopiranozylo-D-mannitolu, która jest niskokalorycznym słodzikiem z nazwą handlową Isomalt (palatynitol). Nie jest on kancerogeny i jest używany przez diabetyków. Również izomaltuloza ma przed sobą przyszłość jako surowiec przemysłowy. Można ją jednoetapowo przekształcić z wyd. 70% w α -glukozyloksymetylofurfural [93], który może być korzystnym substratem, ponieważ na nim można przeprowadzić całą szereg reakcji bez osłony części cukrowej. Ważne jest też łatwe utlenianie izomaltulozy powietrzem w środowisku zasadowym na glukozylo- α -(1 \rightarrow 5)-arabinonan z wyd. 80–90% [94]. Zarówno leukroza, jak i izomaltuloza są utleniane przy pomocy *Agrobacterium tumefaciens* w pozycji 3 na części glukozylowej molekule [17] i to z o wiele wyższą wydajnością niż sacharoza, co jest ich dalszą zaletą.

Do transglukozyzacji z sacharozą jako donorem, można wykorzystać różne mikroorganizmy i różne akceptory (maltoza, celobioza i inne). Produktem są liniowe dekstrany, które mogą być surowcem do produkcji jonitów albo odczynników kompleksujących.

Szereg mikroorganizmów (*B. subtilis*, *Aerobacter levanicum*, *Streptococcus salivarius*, *Zymomonas mobilis*, *B. polymyxa*) produkuje fruktozylotransferazy, które przenoszą część fruktozową sacharozy na sacharozę jako akceptor, przy czym pozostaje glukoza jako produkt uboczny. Na skalę przemysłową jest produkowana mieszanina fruktooligosacharydów pod nazwą handlową „Actilight” (przedtem „Neosugar”, Meiji Seiko Comp. Japonia) [95] i jest używana jako słodzik (nie rozkłada się w żołądku, ale fermentuje z bakteriami jelitowymi i wspomaga w ten sposób rozmnażanie bifidobakterii). Surowcem wstępnym jest 60% roztwór sacharozy, który fermentując z komórkami *Aerobasidium pulluans* var., *Melanigenum* albo *Aspergillus niger* daje produkt zawierający ok. 25% 1-kestozy i nystozy, 27% D-glukozy, 13% sacharozy, a resztę tworzą wyższe oligomery (Schemat 14). „Actilight” zostaje oddzielony od glukozy i wyższych oligomerów przy pomocy chromatografii na jonitach.



Schemat 14

ZAKOŃCZENIE

Chociaż do wykorzystania sacharozy jako surowca do przemysłowej produkcji włożono wiele wysiłku badaczy i nie ma środków finansowych, nie można powiedzieć, żeby doszło do zasadniczej zmiany sytuacji. Niemniej wydaje się, że dochodzi do zmiany trendu, który był skierowany na zastąpienie surowców kopalnych surowcami otrzymanymi z sacharozy, np. polimery z identycznymi właściwościami użytkowymi. Dzisiaj są poszukiwane raczej nowe produkty o nowych właściwościach użytkowych, w których sacharoza występowałaby jako surowiec unikatowy. Na ekonomikę produkcji może mieć pozytywny wpływ i to, że surowcem wyjściowym może być jakiś półprodukt cukrowniczy, np. surowy cukier.

SPIS SKRÓTÓW

Ac	– acetyl
Bn	– benzyl
Bz	– benzoil
Ph	– fenyl
Piv	– 2,2-dimetylopropionyl (piwaloil)
Tr	– trifenyloetyl (trityl)

Praca ta jest częścią składową realizacji projektu badawczego MŚMT nr 223300005.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Bruhns, *Zuckerindustrie*, 1997, **122**, 771.
- [2] W.R. Aykroyd, *Sugars in Nutrition*, H.L. Sipple, K.W. McNutt eds, Academic Press, New York 1974, s. 6.
- [3] W. Prout, *Phil. Trans.*, 1827, **1**, 355.
- [4] W. Charlton, W. N. Haworth, S. Peat, *J. Chem. Soc.*, 1926, 89.
- [5] W.N. Haworth, E.L. Hirst, *J. Chem. Soc.*, 1926, 1858.
- [6] R. Khan, *Int. Sugar J.*, 1994, **96**, 12.
- [7] R. Khan, H.F. Jones, *Sugar Scr.*, 1988, **9**, 367.
- [8] C.E. James, L. Hough, R. Khan, *Prog. Chem. Org. Natural Products*, 1989, **55**, 117.
- [9] H. Schiwech, M. Numir, K.M. Rapp, B. Schneider, M. Vogel, *Zuckerindustrie*, 1990, **115**, 555.
- [10] H. Gruber, G. Greber, *Zuckerindustrie*, 1990, **115**, 476.
- [11] G. Mantovani, G. Vaccari, *Ind. Sacc. Ital.*, 1990, **83**, 139.
- [12] J. Dobrzycki, *Gaz. Cukrov.*, 1991, **99**, 81.
- [13] *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, F. W. Lichtenthaler ed., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge 1991.
- [14] D. DeWit, L. Maat, A.P.G. Kieboom, *Ind. Crops Prod.*, 1992, **2**, 1.
- [15] *Carbohydrates as Organic Raw Materials II*, E. Descotes ed., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo 1993.
- [16] R. Khan, *Sucrose*, 1995, 264.
- [17] K. Buchholz, *Zuckerindustrie*, 1995, **120**, 692.
- [18] *Sucrose, Properties and Applications*, M. Mathlouth, P. Reiser eds, Blackie & Professional, London 1995.
- [19] P. Monsan, *Zuckerindustrie*, 1995, **120**, 705.
- [20] *Carbohydrates as Organic Raw Materials III*, H. Van Bekkum, H. Roeper, F. Voragen eds, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo 1996.
- [21] S. Jarosz, *Pol. J. Chem.*, 1996, **70**, 972.
- [22] F.W. Lichtenthaler, S. Mondel, *Pure Appl. Chem.*, 1997, **69**, 1853.
- [23] Yu. V. Moiseev, N.A. Khalturnskij, G.E. Zaikov, *Carbohydr. Res.*, 1976, **51**, 23.
- [24] T. Asakawa, S. Asano (Japan Organo Co.), JP 09308500 (1997); *Chem. Abstr.*, 1998, **128**, 76799.
- [25] C. Sinha, J.K. Gehlawat, *Indian J. Chem. Technol.*, 1995, **2**, 171.
- [26] S.S. Godbole, B.S. Kubal, S.F. D'Souza, *Enzyme Microbiol. Technol.*, 1990, **12**, 214.
- [27] A. Krastanov, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 1997, **47**, 476.
- [28] E.L. Vygovskaya, S.V. El'chits, *Pishch. Prom-st.*, 1991, **37**, 102.
- [29] Z. Garncarek, B. Garncarek, *Prace Nauk. Akad. Ekon. im. Oskara Langego, Wrocław*, 1991, **605**, 7; *Chem. Abstr.* 1992, **117**, 88675.

- [30] F. Miyazawa, Y. Yoshihiro, M. Kida, T. Yoshikawa, JP 02023869 (1990); Chem. Abstr., 1990, **113**, 227141.
- [31] P. Ya. Zarin, V.A. Ozola, V. Kharald, SU 1824451 (1993); Chem. Abstr., 1996, **124**, 149142.
- [32] N. Nakanishi, K. Yokozuka, JP 04117297 (1992); Chem. Abstr., 1998, **117**, 110146.
- [33] L. DeOliveira, C. Antonio, C.M. Ferreira, L.M.K. Nakamura, V.W. Ferreira, BR 9602893 (1987); Chem. Abstr., 1988, **108**, 188787.
- [34] D.E. Rearick, L.J. Olmstead, Proc. Sugar Process. Res. Conf., 1992, **1993**, 97; Chem. Abstr., 1993, **119**, 141490.
- [35] M. Kulhanek, M. Tadra, CS 244023 (1987); Chem. Abstr., 1989, **110**, 58001.
- [36] E. Reinefeld, Zuckerindustrie, 1987, **12**, 1049.
- [37] W.K. Kim, U.H. Chun, M. Young, C.H. Kim, E.S. Choi, S.K. Rhce, Process Biochem., 1994, **29**, 277.
- [38] B. Rehr, H. Sahm, DE 4017103 (1991); Chem. Abstr., 1992, **116**, 104489.
- [39] H. Heikkilä, G. Hyoky, P. Niittymäki, T. Viljava, T. Myohanen, WO 9207097 (1992); Chem. Abstr., 1992, **117**, 29136.
- [40] A. Dorta, Y.R. Dhingra, B.W. Pynnonen, US 5176832 (1993); Chem. Abstr., 1993, **118**, 235560.
- [41] M. Saska, S.J. Clarke, M.D. Wu, K. Igba, Int. Sugar J., 1991, **93**, 223.
- [42] J. Strube, S. Haumreisser, H. Schmidt-Traub, M. Schulte, R. Ditz, Org. Process Res. Dev., 1998, **2**, 305.
- [43] P. Gallezot, Catal. Today, 1997, **37**, 405.
- [44] A. Asakura, T. Hoshino, S. Masuda, Y. Setoguch, WO 9218637 (1992); Chem. Abstr., 1993, **118**, 5761.
- [45] M. Quirasco-Baruch, F. Iturbe-Chinas, M. F. Novak, A. Lopez-Munguia, Rev. Latinoam. Microbiol., 1997, **35**, 273; Chem. Abstr., 1997, **121**, 228885.
- [46] M. Rosenberg, J. Svitel, I. Rosenbergo, E. Sturdik, Acta Biotechnol., 1992, **12**, 311.
- [47] M.M. Jokic, N. Ristic, M. Kotorcevic, D. Simovic, C. Lacnjevac, M.M. Jaksic, Hem. Ind., 1996, **50**, 414; Chem. Abstr., 1996, **126**, 104320.
- [48] M. Elseviers, H.O.J. Lemmens, S.M.J. Coomans, H.W.W. Rsoper, EP 820979 (1998); Chem. Abstr., 1998, **128**, 140962.
- [49] K.M. Rapp, US 4,740,605 (1988); Chem. Abstr., 1987, **107**, 154231.
- [50] T. Martin, DE 19319075 (1997); Chem. Abstr., 1998, **128**, 24278.
- [51] M. Rosenberg, L. Kristofikova, G. N. Richardson, F. D. Shafizadeh, Aust. J. Chem., 1978, **31**, 1825.
- [52] H. Kanya, H. Kita, T. Nobutaka, JP 02306988 (1990); Chem. Abstr., 1991, **114**, 185924.
- [53] W. von Rybinski, K. Hill, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, **37**, 1328.
- [54] J. Defaye, E. Wong, C. Pedersen, FR 2,567,891 (1986); Chem. Abstr., 1986, **105**, 227221.
- [55] A. Bouchu, J. Chedin, J. Defay, D. Lafont, E. Wong, FR 2,599,040 (1987); Chem. Abstr., 1988, **109**, 95053.
- [56] A. Badel, G. Descotes, J. Mentech, Carbohydr. Res., 1990, **205**, 323.
- [57] M.H. Fechter, A.E. Stutz, J. Carbohydr. Chem., 1997, **16**, 1293.
- [58] E.I. Leupold, K.H. Schoenwaelder, W. Fritsche-Lang, M. Schlingmann, A.H. Linkies, W. Gohla, F.J. Dany, DE 3900677 (1990); Chem. Abstr., 1990, **113**, 214316.
- [59] M. Rosenberg, L. Kristofikova, SK 278555 (1997); Chem. Abstr., 1998, **129**, 342744.
- [60] J.M. Dominguez, N. Cao, C.S. Gong, G.T. Tsao, Polym. Prep., 1998, **39**, 282.
- [61] J. Du, N. Cao, C.S. Gong, G.T. Tsao, Appl. Biochem. Biotechnol., 1998, **70-72**, 323.
- [62] E. Reinefeld, Zuckerindustrie, 1987, **12**, 1049.
- [63] F. Akutsu, M. Inoki, H. Uei, M. Sueyoshi, Y. Kasashima, K. Naruchi, Y. Yamaguchi, M. Sunahara, Polym. J., 1998, **30**, 421.

- [64] K. Koyanagi, M. Shibamoto, Y. Sumihiro, T. Fukushima, N. Hashimoto, T. Sakai, JP 10231358 (1998); Chem. Abstr., 1998, **129**, 189815.
- [65] Y. Sumihiro, S. Yukihiro, K. Tadamoto, F. Kunihiko, Y. Takeshi, T. Sakai, K. Koyanagi, T. Fukushima, N. Hashimoto, JP 10101783 (1998); Chem. Abstr., 1998, **128**, 295217.
- [66] H. Kuyama, M. Ota, JP 09296102 (1997); Chem. Abstr., 1998, **128**, 35509.
- [67] D. Kobayashi, S. Tsubuku, H. Yamanaka, M. Asano, M. Miujajima, M. Yoshida, Drug. Dev. Ind. Pharm., 1998, **24**, 819.
- [68] N. Wang, X.S. Wu, J. Biomater. Sci., Polym. Ed., 1997, **9**, 75.
- [69] Y. Naganushi, Y. Imanashi, Y. Nagato, S. Takada, K. Sato, JP 10130153 (1998); Chem. Abstr., 1998, **129**, 12737.
- [70] L.O. Ingram, P.F. Gomez, X. Lai, M. Monirurraman, B.E. Wood, L.P. Yoomano, S.W. York, Biotechnol. Bioeng., 1998, **58**, 204.
- [71] C. Cameselle, J.T. Bohlmann, M.J. Nunez, J.M. Lema, Bioprocess Eng., 1998, **19**, 247.
- [72] M.A. Andrews, S.A. Klaeren, G.L. Gould, *Carbohydrates as Organic Raw Materials II*, Descotes E. ed., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo 1993.
- [73] J. Woodward, M. Orr, Biotechnol. Prog., 1998, **14**, 897.
- [74] S. Ardizzone, M. Petrillo, C.M. Antonacci, G.B. Porro, Aliment. Pharmacol. Ther., 1996, **10**, 957.
- [75] R.C. Reynolds, C.L. Chappel, Food Chem. Toxicol., 1998, **36**, 81.
- [76] G. Keller, J. Kuester, DE 19619216 (1997); Chem. Abstr., 1998, **128**, 23631.
- [77] W.J. Parker, R.A. Khan, K.S. Mufti, GB 1,399,053 (1973); Chem. Abstr., 1975, **82**, 100608.
- [78] K.K. Tutin, US 5710239 (1998); Chem. Abstr., 1998, **128**, 115406.
- [79] P.H. Fairclough, L. Hough, A.C. Richardson, Carbohydr. Res., 1975, **40**, 285.
- [80] L. Hough, GB 1543168 (1979); Chem. Abstr., 1979, **91**, 193577.
- [81] R.A. Khan, G.H. Sankey, P.J. Simpson, N.M. Vernon, EP 260979 (1988); Chem. Abstr., 1990, **113**, 152966.
- [82] P.J. Simpson, US 4889928 (1989); Chem. Abstr., 1990, **113**, 6739.
- [83] J.D. Jones, A.J. Hacking, P.S. Cheetham, J., Biotechnol. Bioeng., 1992, **39**, 203.
- [84] E. Reinefeld, K.D. Heincke, Chem. Ber., 1971, **104**, 265.
- [85] F.W. Lichtenthaler, S. Himmel, D. Martin, V. Müller, *Carbohydrates as Organic Raw Materials II*, Descotes F. ed., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo 1993, s. 59.
- [86] A.K.B. Chin, L. Hough, A.C. Richardson, I.A. Toufcili, S.Z. Dziedzic, Carbohydr. Res., 1987, **162**, 316.
- [87] E. Fanton, J. Org. Chem., 1981, **46**, 4057.
- [88] D.B. Sarney, M.J. Barnard, D.A. MacManus, E.N. Vulson, J. Am. Oil Chem. Soc., 1996, **73**, 1481.
- [89] E. Stoppok, K. Matalla, K. Buchholz, Appl. Microbiol. Biotechnol. 1992, **36**, 604.
- [90] D. Schwengers, H. Benecke, EP 185 302 (1985); Chem. Abstr. 1986, **105**, 77815.
- [91] M. Kunz, *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH Weinheim, 1994, Vol. 25A, s. 426.
- [92] C. Bucke, P.S. Cheetham, GB 2063268 (1980); Chem. Abstr., 1981, **95**, 95468.
- [93] F.W. Lichtenthaler, D. Martin, T.A. Weber, H.M. Schiweck, EP 426.176 (1990); Chem. Abstr., 1991, **115**, 92826.
- [94] H. Röger, H. Puke, M. Kunz, Zuckerindustrie, 1990, **115**, 174.
- [95] S. Fuji, K. Komoto, Zuckerindustrie, 1991, **116**, 197.

KRÓTKI KURS HISTORII POP CZEŚĆ PIERWSZA: DDT

A SHORT HISTORY OF POP PART ONE: DDT

Przemysław Mastalerz

50-525 Wrocław, ul. Gliniana 23/17

Abstract

1. Sztokholmska Konwencja w Sprawie POP
 2. Ideologiczne i historyczne tło walki ekologów z DDT
 3. Źródła informacji o DDT
 4. Triumf, upadek i powrót DDT
 5. Strukturalne analogi DDT
 6. Metabolizm DDT
 - 6.1. Ścieżki metaboliczne w biodegradacji DDT
 - 6.2. Problem DDE
 7. DDT w glebie
 8. DDT w powietrzu
 9. DDT w wodzie
 10. DDT i rośliny
 11. DDT i zwierzęta zmiennocieplne
 - 11.1. Bezkręgowce
 - 11.2. Gady i płazy
 - 11.3. Ryby
 12. Łańcuchy pokarmowe (łańcuchy troficzne) w środowisku wodnym
 13. DDT i ptaki
-

- 13.1. Kilka słów o przyczynach zmniejszania się populacji ptaków do połowy XX wieku
 - 13.2. Rozpowszechnienie DDT w organizmach ptaków
 - 13.3. Toksyczność DDT dla ptaków
 - 13.4. Głośne przypadki masowego wymierania ptaków DDT i perkozy na jeziorze Clear Lake
Brązowe pelikany
Amerykańskie drozdy (ang. *robins*)
Sokoły
Orły
 - 13.5. DDT i grubość skorupki ptasich jaj
 14. DDT i ssaki
 - 14.1. Toksyczność DDT dla zwierząt hodowlanych i dzikich
 - 14.2. Zawartość DDT w tkankach ssaków lądowych i morskich
 15. DDT i ludzie
 - 15.1. DDT w ludzkich tkankach
 - 15.2. Szkodliwość DDT dla ludzi
 - 15.3. Nieletalne efekty DDT u ludzi
 16. DDT w żywności
 17. DDT w mleku
 - 17.1. Mleko krów
 - 17.2. DDT w mleku karmiących matek
 18. DDT i nowotwory
 - 18.1. DDT i nowotwory u zwierząt
 - 18.2. DDT i nowotwory u ludzi
 - 18.3. DDT i zdrowie wędkarzy
 19. Hormonalna aktywność DDT
- Uwagi końcowe
- Piśmiennictwo cytowane



Przemysław Mastalerz urodził się w 1925 r., w latach 1947–1951 studiował chemię na Uniwersytecie Wrocławskim. Doktorat z biochemii uzyskał w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN w 1959 r. Habilitował się w zakresie chemii na Politechnice Wrocławskiej w 1967 r. Tytuł profesora nauk chemicznych otrzymał w 1977 r., a od 1991 r. jest na emeryturze.

Zainteresowania naukowe: chemia i biochemia kwasów aminoalkanofosfonowych oraz biogenne związki halogenoorganiczne, propagowanie wiedzy ekologicznej.

Wypromował 10 doktorów, z których 3 się habilitowało. Jest autorem 5 podręczników akademickich z dziedziny chemii, 2 monografii książkowych i 5 artykułów przeglądowych oraz ok. 100 oryginalnych prac naukowych. W roku akademickim 1980/81 był wykładowcą chemii organicznej na Southern Illinois University w Carbondale w USA.

ABSTRACT

Since the discovery of its marvellous insecticidal properties by Paul Mueller in 1939, DDT continues to stir human minds and to inspire countless scientists to study DDT effects on living creatures, from bacteria and insects to humans. There is probably no other chemical compounds which was studied as extensively and thoroughly as DDT and which provoked so many discussions and contradictory opinions. DDT was prized as the most useful compound which saved millions from unnecessary death due to malaria but was also condemned as a deadly poison threatening the life on Earth. It is important to know where is the truth.

This article was inspired by the fact that the voices of condemnation prevail in popular and scientific literature and, in the consequence, most people believe that DDT is harmful and its banning was prudent. However, the truth is quite different but it is deeply buried and difficult to find in the multitude of publications dealing with the biological properties of DDT. The problem is more difficult because of the fact that the oldest and most fundamental papers on biological activity of DDT are now forgotten and are never quoted in recent literature. My purpose is to remedy that situation by giving an unbiased picture of the good and bad sides of DDT such as emerges from a thorough search of the literature.

In this article I provide evidence that the ban of DDT was a very serious mistake and that DDT continues to serve the mankind in its fight against malaria, in disregard of all bans and condemnations. Nobody seems to remember now that after the ban in 1970s the temporary retreat from using DDT against mosquitoes killed several hundred million people who unnecessarily died of malaria. It appears that DDT ban stands out as the biggest homicidal act in all history of mankind. Responsibility is of course with politicians who voted for the ban and the scientists who advised them to do so.

There are still other reasons why it was necessary to write this article. My purpose is not to vindicate DDT but to expose the multitude of false opinions about that insecticide. Thus, it is not true that DDT is cancerogenic in humans or that its hormonal properties threaten our survival, as prophesized by authors of some recent books. It is also not true that DDT was ever a serious hazard for fish and wildlife. DDT never threatened hawks and eagles or pelicans and the countless papers which say otherwise are simply wrong.

I provide plenty of published evidence in support of my efforts to rectify mistakes and deliberate lies which are so common in the literature on biological effects of DDT. Unfortunately my literature search revealed that in several cases the public was deliberately misled by scientists, who helped with their publications to spread false opinions about DDT. This provokes severe doubts concerning the integrity of ecologically minded scientists.

1. SZTOKHOLMSKA KONWENCJA W SPRAWIE POP*

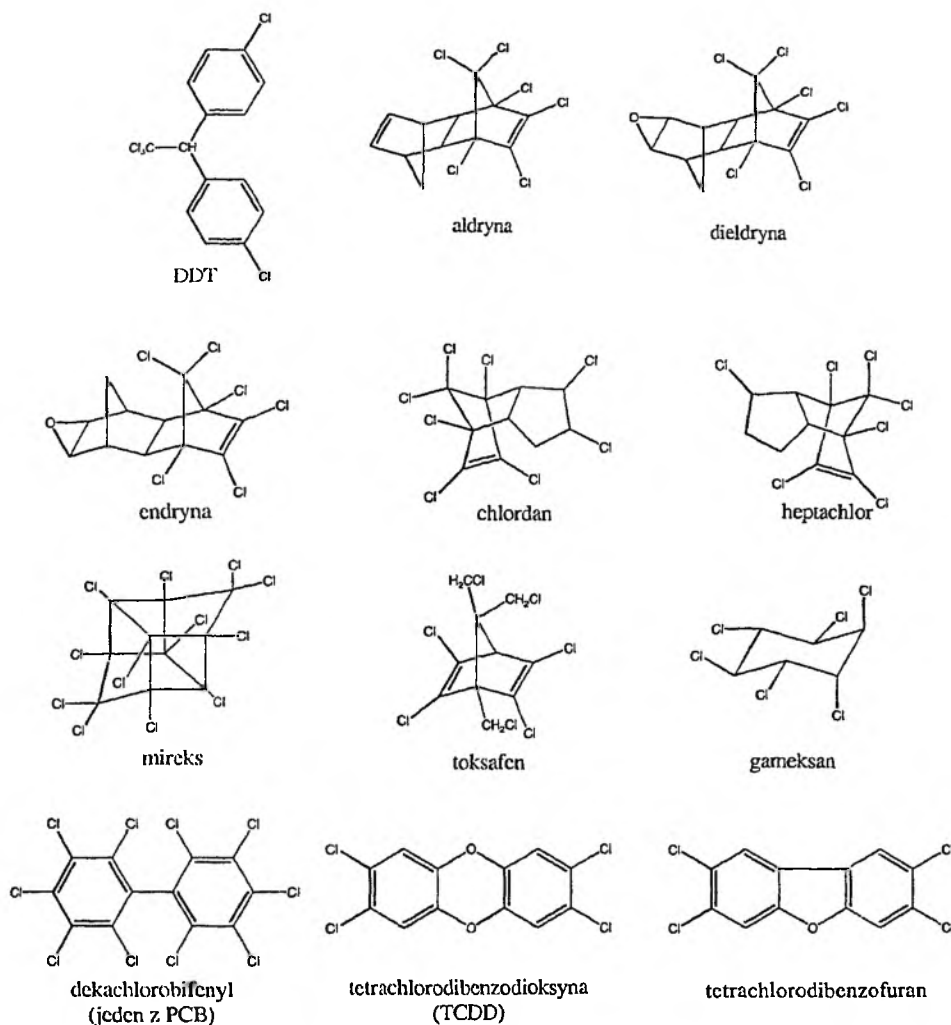
Skrót POP (Persistent Organic Pollutants) oficjalnie zaistniał w ostatniej dekadzie XX wieku, gdy pojawił się w dokumentach ONZ. Na przykład znajdujemy ten skrót w dokumencie UNEP (United Nations Environmental Programme) dotyczącym przygotowań do zakazu produkcji i używania związków zaliczonych do grupy POP [1]. Prace przygotowawcze, polegające głównie na organizowaniu licznych spotkań międzynarodowych, zakończyły się konferencją w Sztokholmie w maju 2001 r., podczas której przedstawiciele 127 krajów uroczyście podpisali dokument nazywany Konwencją Sztokholmską w Sprawie POP [2]. Konwencja ta zakazuje lub drastycznie ogranicza produkcję, stosowanie i emisję do środowiska dwunastu związków chloroorganicznych. Są to insektycydy (DDT, aldryna, dieldryna, endryna, chlordan, heptachlor, mireks, toksafen i gameksan) oraz polichlorowane pochodne bifenyli (PCB), dibenzodiodksyny i dibenzofuranu. W angielskim piśmiennictwie ekologicznym związki te są określane jako „the dirty dozen” [3, 4] a polscy ekolodzy nazywają je „parszywą dwunastką” [5].

Konwencja Sztokholmska właściwie tylko zatwierdziła i nadała wysoką rangę urzędową postanowieniom uchwalonym wcześniej na konferencji w Johannesburgu [4]. Zakazy i ograniczenia wynikające z Konwencji Sztokholmskiej zaczną obowiązywać po jej ratyfikowaniu przez parlamenty co najmniej 50 państw. Przy obecnym niskim poziomie rozumienia zagrożeń ekologicznych wśród polityków i wobec silnego nacisku ekologicznych organizacji można się obawiać, że ratyfikacja jest tylko kwestią czasu. Grożą nam zatem nowe akty prawne, które utrudnią działalność gospodarczą, nie rozwiązując przy tym żadnego problemu.

Uchwalona na wysokim szczeblu międzynarodowym Konwencja Sztokholmska jest wynikiem kilkuletnich przygotowań. Długi okres przygotowawczy nie zaowocował jednak rozsądnymi rozwiązaniami. Nie mogło być inaczej, bo uczestnikami kolejnych konferencji na temat POP najczęściej byli politycy bez wiedzy ekologicznej i ekologiczni działacze o poglądach ukształtowanych przez najbardziej radykalne organizacje ekologiczne, takie jak Greenpeace, WWF (World Wildlife Fund), Sierra Club i im podobne. Jak wiadomo, organizacje te swoją propagandę ekologiczną opierają na niewybrednych kłamstwach. Dostatecznie długą paradę ekologicznych kłamstw przedstawiłem w artykułach, jakie ukazały się na łamach *Wiadomości Chemicznych* [6, 7].

W treści Konwencji znajdujemy różne nieprawdziwe twierdzenia i jest ona rażąco niezgodna nie tylko z aktualnym stanem wiedzy ale nawet ze zwyczajnym zdrowym rozsądkiem. Konwencja zawiera też elementy niebezpieczne, bo zagrażające rozwojowi rolnictwa i cywilizacji przemysłowej.

* W tytule tego artykułu tkwi żart, który łatwo mogą zrozumieć tylko najstarsi czytelnicy „Wiadomości Chemicznych”, pamiętający czasy, kiedy przed doktoratem z chemii obowiązkowo było studiowanie dzieła *Krótki kurs historii WKP(b)*. Na szlaku takich wspomnień automatycznie układa się skrót POP, oznaczający kiedyś podstawowe organizacje partyjne.



Rysunek 1.1. Rodzina POP

Niebezpieczeństwo tkwi w tym, że Konwencja sugeruje rozszerzenie listy związków oficjalnie zaliczanych do POP, a przy typowaniu konkretnych związków zaleca stosowanie tak zwanej „zasady przeczności” (*precautionary principle*). Według tej zasady należy zakazywać produkcji i stosowania wszystkiego, co budzi podejrzenia o szkodliwość, bez czekania na naukowe dowody szkodliwego działania [8]. Ponieważ nigdy nie można udowodnić, że coś jest zupełnie nieszkodliwe, to zasada przeczności w rękach ekowojowników może być bardzo skutecznym narzędziem ograniczania gospodarczej działalności a nawet działalności naukowej. Wystarczy wspomnieć gorliwość i skuteczność, z jaką organizacje ekologiczne sprzeciwiają się postępowi w dziedzinie genetycznej modyfikacji żywności.

Konwencja Sztokholmska stwierdza wyraźnie:

brak naukowej pewności nie może być przeszkodą do uznania, że jakiś związek chemiczny powinien być zaliczony do POP [2].

Nie trzeba dodawać, że decyzja o zakwalifikowaniu do POP automatycznie spowoduje objęcie podejrzanego związku wszelkimi zakazami wynikającymi z Konwencji. Premier Szwecji Goran Persson w przemówieniu na otwarciu konferencji w Sztokholmie wyraził opinię, że przyjęcie zasady przezroczności jako podstawy legislacyjnych działań jest szczególnie wartościowym elementem Konwencji Sztokholmskiej. Pan premier powiedział też, że „POP należą do absolutnie najbardziej niebezpiecznych chemikaliów”. Warto temu oficjalnemu stwierdzeniu poświęcić chwilę uwagi ze względu na tkwiący w nim kolosalny ładunek fałszywości.

Zaliczenie związków z grupy POP do najbardziej niebezpiecznych substancji jest ogromnym nieporozumieniem, bo nie ma wśród nich ani jednego, który przy właściwym stosowaniu spowodował kiedykolwiek zagrożenie ludzkiego zdrowia i życia. Tymczasem w rolnictwie stosuje się śmiertelnie trujące insektycydy fosforoorganiczne i bipirydyłowe herbicydy, ale te jakoś nie budzą zainteresowania ekologów.

Szczególnym nieporozumieniem jest objęcie konwencją polichlorowanych bifenyli (PCB), dioksyn i furanów. Produkcji PCB zaniechano już dawno, a te ilości, jakie jeszcze pozostają w elektrycznych transformatorach, nie zagrażają światu. Brak zagrożenia wynika stąd, że PCB są bardzo mało toksycznymi związkami a współczesna technika zna sposoby ich bezpiecznego niszczenia, bez wywożenia na wysypiska śmieci czy wylewania do rzek.

W sprawie dioksyn wystarczy powiedzieć, że ich największym źródłem bynajmniej nie są technologie przemysłowe, jak ekolodzy każą nam wierzyć, ale pożary lasów i spalanie węgla i drewna w domowych paleniskach. Byłoby dobrze, gdyby sponsorowani przez ONZ ekologiczni działacze uświadomili sobie, że nie ma tak potężnych organów administracyjnych, które nakazami i zakazami zlikwidowałyby pożary lasów i zmusiły biednych ludzi do rezygnacji z gotowania posiłków i ogrzewania się ciepłem domowych pieców. Na tym tle zakazywanie dioksyn jest po prostu śmieszne.

2. IDEOLOGICZNE I HISTORYCZNE TŁO WALKI EKOLOGÓW Z DDT

Licząca już ponad 100 lat historia DDT obfituje w dramatyczne wydarzenia naukowe i polityczne, ale na upowszechnienie zasługuje przede wszystkim dlatego, że jest bardzo pouczającym obrazem konfrontacji nauki i zdrowego rozsądku z propagandą i polityką. Niestety, jest to smutny i przerażający obraz, zawierający przykłady okłamywania opinii publicznej, lekceważenia naukowej informacji, nieuczciwości uczonych oraz dominacji ideologii i polityki nad nauką. Niebezpieczne byłoby ukrywanie tego obrazu, bo grozi nam, że wydarzenia znane z historii DDT powtórzą

się w innych przypadkach trwającej obecnie konfrontacji nauki z polityką i nieuczciwem.

Ze wszystkich związków chemicznych, a opisano ich już prawie 20 milionów, ekolodzy najbardziej zaciekle zwalczają DDT. Jak zostanie szczegółowo wykazane w następnych rozdziałach, DDT należy do mało toksycznych związków i jest jednym z najbardziej skutecznych i bezpiecznych dla ludzi insektycydów. Co więcej, żaden inny związek, nie wyłączając antybiotyków, nie uratował od śmierci tak wielu ludzi, jak DDT. Dlatego nie ma racjonalnego wyjaśnienia prowadzonej przez organizacje ekologiczne kampanii przeciwko DDT. Największe natężenie tej kampanii miało miejsce w latach 1960–1980, ale jej ślady zostały w ludzkiej mentalności do dziś. Zwalczanie DDT było aktem ideologicznym i politycznym, nie wynikającym z pobudek racjonalnych.

Spośród wielu insektycydów, jakie w latach 1960–70 były stosowane równoległe z DDT, ekolodzy ze względów propagandowych wybrali DDT jako obiekt swoich ataków, ponieważ insektycyd ten był najbardziej spopularyzowany przez środki przekazu. Każdy wtedy słyszał o DDT, podczas gdy istnienie takich insektycydów jak aldryna, dieldryna czy heptachlor, przy ich niełatwych do zapamiętania nazwach, trudniej docierało do publicznej świadomości. Ekolodzy dobrze rozumieli, że tylko atakując ciszszący się największą popularnością DDT można było liczyć na najbardziej obfite wsparcie finansowe ze strony przestraszonego społeczeństwa. Ataki na inne POP przyszyły później, gdy ekologiczne organizacje umocniły się zwycięstwem w postaci zakazu DDT. Ataki te znalazły swoją kulminację w Konwencji Sztokholmskiej.

Zwalczanie DDT ma szerszy podtekst ideologiczny, daleko wykraczający poza problem środków ochrony roślin a nawet poza finansowanie ekologicznych organizacji. Jednym z kanonów ekologicznej wiary, szerzonej od około 20 lat przez Greenpeace, Sierra Club i inne podobne organizacje, jest przekonanie o szkodliwości wszelkich związków chloru. Organizacje te głoszą pogląd, że zanieczyszczeniu środowiska związkami chloru można skutecznie zapobiec tylko przez całkowite zaniechanie produkcji chloru i jego stosowania w przemyśle chemicznym [6, 9]. Propagandzie mającej na celu całkowite wyeliminowanie związków chloru jest poświęcona cała duża książka Thorntona [10].

Działania skierowane przeciwko DDT i innym POP trzeba zatem rozpatrywać jako jeden z elementów szerszej kampanii, mającej na celu wyeliminowanie chloru. Jest to groźna kampania, bo jest prowadzona z żelazną konsekwencją i w razie powodzenia może spowodować nieobliczalne konsekwencje dla światowej gospodarki. Nie trzeba dużej wyobraźni ani wiedzy do uświadomienia sobie, jakie skutki dla przemysłu chemicznego miałyby rezygnacja z chloru.

Jedną z przyczyn, dla których nie przemija nieustępliwie wrogi stosunek do DDT, może być typowe dla ekologów odrzucanie opinii uczonych, gdy opinie te nie są zgodne z ich przekonaniem. Ekolodzy nie biorą pod uwagę wyników badań toksykologicznych ani epidemiologicznych obserwacji, które po wielu latach masowego

stosowania wykazały brak szkodliwości DDT dla ludzi, poza bardzo nielicznymi przypadkami sporadycznych zatruc wynikających z nieprzestrzegania elementarnych zasad, jakie obowiązują przy obchodzeniu się z chemikaliami. Nie przyjmują też do wiadomości, że nie ma obecnie lepszych od DDT środków do zwalczania komarów roznoszących malarię [11–13]. Zostawiając dalszą dyskusję na później warto tylko wspomnieć w tym miejscu, że Konwencja Sztokholmska czyni wyjątek właśnie dla DDT i zezwala na jego stosowanie dopóki nie znajdzie się lepszy i tańszy sposób zmniejszania liczby zachorowań na malarię. Ustępstwo to jest dużą klęską ekologów, którzy już pod koniec lat 1960. i na początku 1970. doprowadzili do zakazu produkcji i stosowania DDT praktycznie na całym świecie. Czyniąc wyjątek dla DDT, Konwencja uznaje stanowisko przyjęte na wcześniejszej konferencji UNEP w Johannesburgu [4].

Intensywność ekologicznych ataków na DDT bynajmniej nie zmniejsza się z upływem czasu. Nie zmniejsza się też ładunek kłamstw w ekologicznych publikacjach traktujących o tym insektycydzie. Już w jednej z pierwszych książek o DDT, wydanej w roku 1955, znajduje się twierdzenie, że roczna amerykańska produkcja DDT w tamtych latach (około 150 tysięcy ton) wystarczyłaby do zglądzenia wszystkich ludzi żyjących wtedy na naszej planecie [14]. Jest to wyjątkowo jaskrawy przypadek rozmijania się z prawdą, bo przecież już od pierwszych lat stosowania DDT wiadomo było, że związek ten nie jest trujący dla ludzi.

Tradycja kłamstw jest kontynuowana do dziś a jej najbardziej spopularyzowanym początkiem było opublikowanie w roku 1962 bardzo kiedyś słynnej i popularnej książki Racheli Carson pt. *Silent Spring (Cicha Wiosna)*. W książce tej Carson przedstawiła dramatyczny obraz świata, pustoszonego przez DDT i inne insektycydy, zabijające ptaki (bez których śpiewu wiosny będą ciche) i niosące śmierć wszystkim zwierzętom i ludziom. Teraz już mało kto pamięta o tej książce, ale swego czasu wywarła ona ogromny wpływ na opinię publiczną a jej echa pobrzmiwają do dziś w społecznej świadomości, gdzie utrwalił się obraz DDT jako potwornej trucizny, której najmniejszy nawet powiew niesie zagładę. Są niestety dowody, że taki obraz DDT tkwi również w świadomości niektórych uczonych i wielu polityków.

Książka Rachel Carson stała się kultowym dziełem ruchów ekologicznych na świecie, ale nie w Polsce, bo nigdy nie została przetłumaczona na nasz język i tylko kilka jej egzemplarzy znajduje się w polskich bibliotekach uniwersyteckich. Ze względu na duże znaczenie tego dzieła i jego wpływ na rozwój ekologicznej świadomości społeczeństw trzeba jednak wiedzieć, że jest to dzieło przepelnione dobrymi intencjami i emocjami ale jednocześnie pełne kłamstw. Zostało ono chłodno przyjęte przez uczonych, ale nigdy nie spotkało się ze zdecydowaną krytyką, bowiem uczeni uznali, że mimo wad książka spełnia pożyteczną rolę przez pozyskiwanie społeczeństwa dla mało wtedy popularnych idei ochrony przyrody. Później, gdy nasiliły się wszelkiego rodzaju kłamstwa ekologiczne, zaczęły się pojawiać głosy krytykujące *Cichą Wiosnę*, ale wtedy było już za późno na krytykę, bo idący naprzód świat już zapomniał o tej książce. Najbardziej szczegółową krytykę napisał profesor J. Gordon Edwards

w roku 1992, czyli równo 30 lat od pierwszego wydania *Cichej Wiosny* w USA [15] Przy tak spóźnionych reakcjach profesorowie nigdy nie zwyciężą w dyskusjach z ekowojownikami!

Kłamliwej propagandy o DDT nie brak również w najnowszej literaturze. Jednym z przykładów w polskim piśmiennictwie jest artykuł Marka Krydy, opublikowany w listopadzie 2000 r. w ekologicznym miesięczniku „Ekoświat” [16]. Artykuł ten zawiera typowy dla ekologicznego piśmiennictwa zbiór nieuzasadnionych i fałszywych opinii o DDT.

Liczne przykłady nieprawdziwych informacji o DDT są szczegółowo omawiane w następujących rozdziałach.

3. ŹRÓDŁA INFORMACJI O DDT

W zakresie dotyczącym rozpowszechnienia w środowisku oraz biologicznych własności DDT i ekologicznych zagrożeń, treść niniejszego artykułu oparta jest na informacjach „z pierwszej ręki”, czyli na pełnych tekstach oryginalnych prac doświadczalnych. W poszukiwaniu źródłowych publikacji opierałem się na „Chemical Abstracts”, sięgając wstecz do roku 1943, kiedy to ukazała się pierwsza publikacja o własnościach owadobójczych DDT [17]. Cytuję wprawdzie liczne artykuły przeglądowe, ale źródłem informacji o faktach były one dla mnie tylko w sprawach bezspornych.

W próbach dotarcia do prawdy o DDT nie zawsze można opierać się na materiałach książkowych i przeglądowych artykułach. Jest to konsekwencją uprzedzeń, przekonań i emocji autorów, które ubarwiają teksty i zacierają prawdziwy obraz. Nie można też bezkrytycznie polegać na oryginalnych pracach doświadczalnych bo i tam uprzedzenia i przekonania niekiedy dają o sobie znać. Spotykane w naukowych publikacjach zniekształcenia prawdy najczęściej polegają na pochopnym, nie opartym na faktach wnioskowaniu i na snuciu nieuzasadnionych przypuszczeń. Jednym z największych i bardzo często spotykanych błędów jest utożsamianie czasowej korelacji zdarzeń z zależnością przyczynowo-skutkową.

Szczegółem nie rzucającym się w oczy, którego ujawnienie wymagało bardzo starannego przeglądu literatury, jest sposób oszukiwania czytelników przez zatajanie wcześniejszych publikacji. Ten spotykany czasem w ekologicznych publikacjach sposób polega na tym, że autorzy prac o biologicznych własnościach DDT nie cytują wcześniejszych prac, jeśli zawarte w nich tezy nie są zgodne z ich poglądami. Czytelnik zostaje oszukany, bo nie otrzymuje pełnego obrazu zagadnienia. Szczególnie jaskrawo występuje to w przypadku prac z pierwszego dziesięciolecia historii DDT. Wykonano wtedy wiele istotnych badań, ale próżno szukać ich śladów w nowszych publikacjach.

Mniej więcej od roku 1960 jest raczej regułą niż wyjątkiem, że naukowymi badaniami zagrożeń ekologicznych zajmują się ludzie przekonani o szkodliwości DDT.

Odnosi się wrażenie, że autorzy licznych prac żywią przekonanie, że DDT jest niebezpiecznym związkiem i ciągle poszukują „dowodów winy”, mimo że od wyroku w postaci zakazu DDT minęło już 30 lat. Takie nastawienie nie może nie wpływać na interpretację wyników badań. W sprawach kontrowersyjnych dotarcie do prawdy wymagało bardzo starannego studiowania publikacji i porównywania danych z różnych źródeł.

Jest jeszcze jeden powód niepewnej wiarygodności publikacji i podejrzliwego traktowania naukowych czasopism. Chodzi o to, że redaktorzy też mają swoje przekonania i nie pozostają one bez wpływu na dopuszczanie publikacji do druku. Bardzo smutną sprawę ujawnił profesor Gordon Edwards. W jednym ze swoich najnowszych artykułów Edwards donosi [18], że profesor Abelson, wieloletni redaktor tygodnika „Science”, oświadczył że w jego tygodniku nie będą zamieszczane artykuły pozytywnie wypowiadające się o DDT! Tak było gdy Abelson był redaktorem „Science” i po jego odejściu nic się w tym względzie nie zmieniło. Sprawa nie byłaby tak przykra, gdyby nie dotyczyła jednego z najbardziej prestiżowych czasopism naukowych, o którym zwykło się myśleć, że ustala standardy obiektywności i jakości naukowych publikacji.

Brak obiektywności „Science” w sprawach zagrożeń ekologicznych ilustrują dwie recenzje książek, zamieszczone w latach 2001 i 2002. Recenzja głośnej obecnie książki Bjoerna Lomborga [19], w której katastroficznym wizjom ekologów przeciwstawiony jest wyważony obraz zagrożeń, spotkała się z bardzo surową oceną recenzenta [20] a żenująco naiwna książka Sandry Stcingeraber [21], przepchniona powtarzaniem od lat przepowiedniami nieszczęść ekologicznych, otrzymała entuzjastyczną recenzję [22]. Przy okazji recenzent popisał się brakiem wiedzy w stopniu dyskwalifikującym go do wypowiadania się na ekologiczne tematy. Krytykuje na przykład zależność toksyczności od dawki i twierdzi, że woda z kranu jest obecnie tak trująca, że można się otruć w kąpieli (nie utopić a właśnie otruć!). Recenzent, uczoney i ekologiczny aktywista o znanym nazwisku, napisał też w tej recenzji, że rtęć w środowisku pochodzi ze skażeń przemysłowych, podczas gdy dobrze wiadomo, że ogromna większość rtęci w wodzie ma swoje źródło w czołzi skał. Skoro takie wypowiedzi idą w świat z jednego z najpoważniejszych czasopism naukowych to nie dziwny się, że poziom ekologicznej świadomości społeczeństw jest taki, jaki jest.

Celem niniejszego artykułu jest przeciwdziałanie fałszywej propagandzie ekologicznej przez przedstawienie obiektywnego, zgodnego z naukowymi faktami obrazu zagrożeń wynikających z obecności DDT w środowisku. Dużym utrudnieniem w moich dążeniach do przedstawienia obiektywnego obrazu była ogromna liczba publikacji o DDT. Paul Müller, odkrywca owadobójczego działania DDT, już w roku 1954 oceniał liczbę wszystkich (nie tylko naukowych) publikacji o tym insektycydzie na 10 tysięcy [23]. Do chwili obecnej ukazało się kilkadziesiąt książek mniej lub bardziej obszernie traktujących o DDT, kilkadziesiąt przeglądów i wiele tysięcy referowanych w „Chemical Abstracts” prac oryginalnych. Na szczęście, do uzyskania obrazu istotnych wydarzeń, składających się na historię DDT, nie było potrzebne szczegó-

łowe zapoznanie się ze wszystkimi pracami doświadczalnymi, ponieważ można było pominąć większość publikacji o zagadniczeniach nie budzących kontrowersji. Nie są tu cytowane liczne prace, które powtarzają stare tezy i niczego nowego nie wnoszą do dyskusji o DDT, natomiast bardzo drobiazgowo cytuję publikacje w kwestiach budzących spory.

Nie ma kontrowersji na temat toksyczności DDT dla owadów, a więc możliwe było pominięcie większości spraw dotyczących działania owadobójczego. O odporności owadów na DDT wspominam tylko w związku z dyskusją o celowości stosowania DDT. Nie dotykam szczegółów zastosowań rolniczych i biochemicznych aspektów działania DDT na żywe organizmy. Pominięta jest też techniczna strona pomiaru stężeń DDT i jego metabolitów w próbkach biologicznych, powietrza, wodzie i glebie.

Najwięcej uwagi poświęcam sprawom budzącym emocje. Należy tu przede wszystkim rozpowszechnienie DDT w przyrodzie i jego toksyczność dla żywych organizmów, ze szczególnym uwzględnieniem ludzi, ssaków morskich, ptaków i ryb. Bardzo krótko omówienie metabolizmu DDT pomoże w dyskusji o rozpowszechnieniu i toksyczności.

Dla całości obrazu trzeba jeszcze dodać, że referowane w „Chemical Abstracts” czasopisma w niewielkim tylko stopniu oddają charakter i treść dyskusji, w których ważyły się losy DDT. Debaty najgłośniejsze i o najbardziej dalekosiężnym znaczeniu odbywały się w ramach rządowych instytucji w USA i miały w większym stopniu charakter polityczny niż naukowy. Padające w trakcie tamtych dyskusji wypowiedzi są zawarte w nie najłatwiej dostępnych dokumentach, takich jak protokoły rozpraw sądowych i posiedzeń komisji Senatu USA, listy uczonych do amerykańskich senatorów oraz raporty EPA (*Environment Protection Agency*) i innych amerykańskich instytucji rządowych. Tendencyjne na ogół odpryski z tych dokumentów docierały do społeczeństwa przez środki przekazu i kształtowały opinię publiczną. Uczeni prawie zupełnie bez walki oddali pole ekologom* i nie zadbał o prostowanie wypowiedzi medialnych, nawet tych najbardziej fałszywych i tendencyjnych.

Szczególnie cenne, także z naukowego punktu widzenia, były rozprawy sądowe, na których oceniano zalety i wady DDT. W krzyżowym ogniu pytań podczas przesłuchiwania świadków zostały wtedy odsłonięte żenujące przypadki zaniedbań w sztuce badań naukowych a nawet przykłady zwyczajnych oszustw. Wróćmy do tego później.

Cennym źródłem wiadomości o dyskusjach w sprawie DDT są artykuły prasowe. Nie można z nich wprowadzić czerpać informacji naukowych, ale można się wiele dowiedzieć o przebiegu dyskusji, która w dużym stopniu odbywała się z udziałem społeczeństwa.

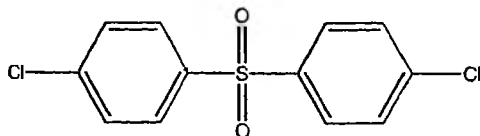
* Skoro istnieje nauka nazywana ekologią to są też uczeni ekolodzy. Nie uczonych specjalistów od ekologii a ekologicznych działaczy mam na myśli używając słowa „ekolog”. Aktywiści ruchów ekologicznych różnią się od prawdziwych ekologów zainteresowaniami i metodami działania. Nie interesuje ich naukowa strona ochrony przyrody przed naciskiem cywilizacji i całą swoją uwagę poświęcają akcjom propagandowym i politycznym. Bardziej pasuje do nich nazwa „ekowojownicy” niż „ekolodzy”.

Z oczywistych względów nie jest możliwe cytowanie wszystkich naukowych publikacji o DDT. Dokonując wyboru zawsze pamiętałem, że selekcja stwarza pokusę i możliwość tendencyjnego doboru cytowanych materiałów. Nie uniknę pomówień o tendencyjność, bo przecież cały ten artykuł dowodzi, że w sprawie DDT mam określone poglądy. Zapewniam jednak czytelników, że moje przekonania nie spowodowały zniekształceń historii DDT i że w kontrowersyjnych sprawach cytuję publikacje wyrażające poglądy wszystkich stron biorących udział w dyskusjach o wadach i zaletach DDT. Moje sądy i oceny mają zawsze bardzo solidną podstawę w postaci odpowiednich artykułów naukowych. Zainteresowanym czytelnikom mogę udostępnić kopie cytowanych tu artykułów.

4. TRIUMF, UPADEK I POWRÓT DDT

Pierwsza synteza DDT została opisana ponad 100 lat temu [32], ale związek ten nie wzbudzał żadnego zainteresowania aż do odkrycia jego własności owadobójczych, które w tamtych czasach uznano za rewelacyjne. Odkrycie to, dokonane 25 września 1939 r. w laboratoriach szwajcarskiej firmy J.R. Geigy [29], było ukoronowaniem prowadzonych w tej firmie wieloletnich poszukiwań skutecznego środka owadobójczego. Były to klasyczne poszukiwania, polegające na modyfikacji struktur tzw. związków wiodących (związki te są swego rodzaju drogowskazami, pokazującymi kierunek poszukiwań).

W przypadku DDT jednym z takich związków był sulfon bis(*p*-chlorofenyłowy), znany już wtedy i produkowany przez firmę Geigy środek przeciwmolowy.



sulfon bis(*p*-chlorofenyłowy)

Zasługą Müllera, która doprowadziła go do nagrody Nobla w roku 1948, było zmodyfikowanie struktury przeciwmolowego sulfonu bis(*p*-chlorofenyłowego). Najbardziej udana spośród licznych zbadanych modyfikacji polegała na zastąpieniu grupy sulfonowej lipofilową grupą CCl_2CH . Wynikiem takiej modyfikacji jest struktura DDT.

Szczegółowe opisy badań, których końcowym efektem było odkrycie DDT, można znaleźć w publikacjach Müllera [24, 25] i w książce Westa i Campbella z roku 1950 [26].

Wnet po odkryciu, DDT został zastosowany w Szwajcarii do zwalczania stonki ziemniaczanej i innych owadów przynoszących straty w rolnictwie. W pierwszych

latach (były to lata wojenne) rolnicze zastosowania były jednak na dalszym planie. Największe znaczenie miało wtedy zwalczanie owadów przenoszących choroby ludzi. Rząd Szwajcarii, świadomy znaczenia tak potężnego środka owadobójczego, udostępnił DDT aliantom. Umożliwiło to wykorzystanie DDT na wielką skalę do ochrony żołnierzy przez zwalczanie komarów przenoszących malarię. Alianci zastosowali DDT również do opanowania powszechnej w latach wojny plagi wszy ludzkich, przenoszących tyfus plamisty. Jest to bardzo groźna choroba, która od wieków była zmorą każdej armii.

Mało znanym ale wymownym szczegółem jest decyzja rządu Szwajcarii, udostępniająca tajne wtedy informacje o DDT nie tylko aliantom, ale także hitlerowskiemu Niemcom. Szwajcarzy tłumaczyli się, że takiej decyzji wymagała ich neutralność [27].

Sukces DDT w opanowaniu chorób gnębiących frontowych żołnierzy był fenomenalny, ale został już prawie zupełnie zapomniany. W materiałach publikowanych przez fanatycznych ekologów nie wspomina się o sukcesach DDT w zwalczaniu chorób, nie ma w nich ani słowa o roli DDT w walce z malarią [28] a jeśli się o tym mówi, to w sposób lekceważący znaczenie DDT [10]. Trudno doprawdy o lepszy przykład złej woli i braku obiektywności ekowojowników.

Większość ukłuć przez komary ma miejsce w nocy, gdy ludzie śpią w mieszkaniach nie zabezpieczonych przed komarami, jak to zwykle jest w biednych krajach tropikalnych. Dlatego nie trzeba stosować DDT w miejscach, gdzie komary się wylęgają i wystarcza spryskiwanie ścian mieszkań. Jeden oprysk chroni mieszkańców przez szereg miesięcy. Opisano wiele przykładów skuteczności tej metody [27, 29, 30]. Po zastosowaniu oprysków mieszkań w latach 1945–47 malaria przestała być problemem na Półwyspie Apenińskim i na Sardynii, a do roku 1971 wyeliminowano tę chorobę w 27 krajach, zamieszkałych wtedy przez ponad 700 milionów ludzi. Później nastąpił regres i malaria wróciła. Jedną z przyczyn niepowodzenia antymalarycznej kampanii było przedwczesne zaniechanie stosowania DDT, co było spowodowane przez ekologiczne protesty w USA i w bogatych krajach europejskich. Po wprowadzeniu zakazu DDT sponsorzy w Europie i USA uznali, że nie mogą być finansowane antymalaryczne kampanie polegające na stosowaniu tego insektycydu. Doprowadziło to do przerywania skutecznych akcji zwalczania komarów, czego skutkiem był natychmiastowy powrót malarii [30]. Jest prawdą, że w niektórych przypadkach przyczyną powrotu malarii było pojawienie się komarów odpornych na DDT. Odporność nie była jednak elementem decydującym o zakazie DDT [31], bo o tym zadecydowały przyczyny polityczne. Gdyby odporność komarów uniemożliwiała stosowanie DDT, to insektycyd ten nie byłby teraz masowo używany w Azji, Afryce i w tropikalnych krajach amerykańskich, wbrew wszelkim zakazom uchwalonym w bogatych państwach. Obszerne omówienie odporności owadów na insektycydy zawiera monografia [33]. Biedne, zagrożone malarią kraje, których nie stać na inne sposoby walki z tą chorobą, decydują się na DDT, mimo że przez to narażają się na utratę pomocy finansowej. Jest rzeczą szczególnie odrażającą, że kierowani ideologią

działacze z bogatych krajów z zimną krwią skazują na śmierć biednych ludzi gnębiomych przez malarię [12, 38].

Zainteresowanych szczegółowymi opisami sukcesów DDT w walce z chorobami przenoszonymi przez owady odsyłam do publikacji książkowych [26, 27, 30, 34] i artykułów przeglądowych [29, 35–37]. Wiele informacji o walce z malarią przed rokiem 1951 zawiera jeden z raportów WHO [37].

Od najwcześniejszych lat stosowania DDT, jego sukcesy nie przesłaniały niepokojących objawów biologicznego działania. Już w roku 1944 pojawiły się pierwsze publikacje o trującym działaniu DDT na ryby i żaby [39, 40]. W tym samym roku opisano objawy zatrucia zwierząt laboratoryjnych [41, 42] a problem szkodliwości dla ludzi pojawił się w literaturze w roku 1945 [43, 44]. Również w pierwszych latach badań opisano akumulację DDT w zwierzęcych tkankach tłuszczowych i przenikanie z paszy do mleka zwierząt [45, 46].

Liczne i niezwykle szczegółowe badania biologicznych skutków DDT, zajmujące wielu uczonych przez sześć dziesięcioleci aż do chwili obecnej, są właściwie tylko rozwinięciem najwcześniejszych badań, wykonywanych w latach wojennych w tajnych laboratoriach armii amerykańskiej. Z powodu tajności narzuconej przez wojenne warunki i mentalność wojskowych, wyniki tamtych badań były ogłaszane z znacznym opóźnieniem i nie zawsze w łatwo dostępnych publikacjach. W. Deichmann, kierownik jednej z wojskowych grup badawczych, pisze na przykład, że opublikowana w roku 1950 książka zawierająca wyniki uzyskane w latach 1943–1949 była rozprowadzana tylko wśród wybranych uczonych, zainteresowanych problemem DDT [47]. Nie przyczyniło się to do spopularyzowania wiedzy o DDT i znacznie ułatwiło propagandowe działania przeciwników stosowania chemicznych środków ochrony roślin.

Pierwsze lata badań DDT i jego praktycznych zastosowań zostały opisane m.in. przez E. Russella [48] w artykule opublikowanym w roku 1999. Jest to interesujący artykuł, oparty na archiwalnych dokumentach amerykańskich z lat 1940. Nie można jednak ukryć, że jest to artykuł tendencyjny, podkreślający złe a milczący o dobrych stronach DDT. Czym jeśli nie tendencyjnością można wytłumaczyć pominięcie przez Russella roli DDT w zwalczaniu malarii? Nic można tego wytłumaczyć brakiem miejsca, bo praca Russella ma 26 stron i jedna strona o malarii nie zaburzyłaby żadnych planów wydawniczych.

Już od pierwszych chwil stosowania zauważono bardzo niską toksyczność DDT dla ludzi i innych ssaków. W latach wojennych zawszonych ludzi dosłownie obsypywano proszkiem zawierającym kilka procent DDT, bez szkodliwych skutków [26]. W ciągu kolejnych lat używania DDT na ogromną skalę w rolnictwie i do zwalczania owadów przenoszących choroby wyraźnie było widać, że jest to jeden z niewielu bezpiecznych insektycydów.

W miarę upływu lat, gdy z powodu nieostrożnego stosowania w rolnictwie i leśnictwie mnożyły się przypadki zatrucia ryb i ptaków i gdy zauważono, że DDT długo przebywa w środowisku i jest obecny w każdym żywym organizmie, coraz

mniej mówiło się o zaletach tego insektycydu i nasilały się głosy domagające się jego wycofania. Zaczęła się dyskusja o wyraźnym zabarwieniu politycznym, w której naukowe argumenty pozostawały na dalszym planie. W tym miejscu wystarczą dwa przykłady argumentacji, ilustrujące skrajność stanowisk uczestników dyskusji. Pierwszy przykład pochodzi z publikacji M.S. Biskinda a drugi jest fragmentem artykułu redakcyjnego w jednym z angielskich czasopism medycznych.

DDT jest śmiertelną trucizną dla ludzi i wszystkich gatunków zwierząt [49].

Wykazano niezbicie, że DDT zapobiega ludzkim chorobom w skali, jakiej nie udało się osiągnąć za pomocą żadnego innego związku chemicznego [50].

Aż trudno uwierzyć, że te dwie wypowiedzi, tak diametralnie różne, odnoszą się do tego samego związku. Jak zobaczymy później, w bogatym piśmiennictwie o DDT nie brakuje sprzecznych opinii i nie mniej sprzecznych informacji. W tym miejscu ograniczymy się do sytuacji w latach 1960–1970, kiedy to odbywały się dyskusje, które ostatecznie zaowocowały zakazem stosowania DDT praktycznie na całym świecie. Decydującą rolę odegrały niskończone się protesty organizacji ekologicznych i dyskusje w środkach przekazu, które doprowadziły społeczeństwo do histerycznego strachu nie tylko przed DDT, ale przed wszystkimi produktami przemysłu chemicznego [51]. Z tamtych lat pochodzi powszechne do dziś przeświadczenie, że „chemia truje”.

Popularne ale stojące na dobrym poziomie naświetlenie sytuacji na początku lat 1960., kiedy to krystalizowały się społeczne protesty przeciwko chemicznym środkom ochrony roślin, zawiera książka J.M. Whittena, amerykańskiego polityka, który uczestniczył w toczących się wtedy dyskusjach [52].

W atakowaniu DDT organizacje ekologiczne najczęściej posługiwały się trzema oskarżeniami [51]:

DDT grozi wymarciem ptaków
DDT jest tak trwałym związkiem, że jego usunięcie ze środowiska jest praktycznie niemożliwe
DDT zagraża ludzkiemu zdrowiu przez wywoływanie chorób nowotworowych.

W dalszych rozdziałach czytelnik znajdzie dowody, że oskarżenia te są bezpodstawne, bo nie znajdują żadnego potwierdzenia w wynikach rzetelnych badań naukowych.

Prawdziwie groźny atak na DDT zaczął się w roku 1969, gdy trzy potężne amerykańskie organizacje ekologiczne (*Environmental Defense Fund*, *Sierra Club* i *National Audubon Society*) skierowały do Departamentu Rolnictwa USA petycję domagającą się zakazu DDT. Głównym elementem przedstawionego przez ekologów uzasadnienia było twierdzenie, że DDT jest rakotwórczy [51]. Odpowiedzią Departamentu

mentu był częściowy zakaz stosowania DDT obejmujący obszary przydomowe, uprawy tytoniu i tereny wodne. Nie usatysfakcjonowani taką decyzją ekolodzy odwołali się do sądu apelacyjnego, który postanowił przekazać sprawę do rozpatrzenia przez sąd administracyjny, powołany przez nowoutworzoną wtedy Agencję Ochrony Środowiska (EPA). Posiedzenia sądu trwały od sierpnia 1971 do wiosny 1972. Przesłuchano ponad 100 świadków, reprezentujących przeciwników i zwolenników DDT. Protokoły przesłuchań zajmują ponad 8 tysięcy stron [53].

W kwietniu 1972 prowadzący przesłuchania sędzia Edward Sweney przekazał do EPA wyrok, którego esencję streszczają następujące punkty [51, 54]:

DDT jest niezwykle mało toksyczny dla ludzi i nie stanowi zagrożenia gdy jest stosowany zgodnie z zaleceniami w dokumentach rejestracyjnych.

DDT nie jest rakotwórczy.

DDT nie jest mutagenny ani teratogenny.

DDT nie zagraża rybom, ssakom i ptakom gdy jest stosowany zgodnie z instrukcjami.

DDT powinien w dalszym ciągu być stosowany.

Mogłoby się wydawać, że tak jednoznaczny wyrok sądu będzie podstawą dalszego działania EPA. Stało się jednak inaczej. Wbrew oczekiwaniom ówczesny dyrektor EPA, William Ruckelshaus nie uznał tego wyroku i na podstawie przysługującego mu prawa do jednoosobowych decyzji wydał w czerwcu 1972 r. zakaz stosowania DDT w USA. Kulisy tej decyzji, uznawanej za jeden z największych skandali z pogranicza nauki i polityki, pozostają niejasne. Są podstawy do przypuszczenia, że za kulisami zakazu DDT stoi uwikłanie Ruckelshausa w działalność radykalnej organizacji ekologicznej *Environment Defense Fund* [51]. Zainteresowanych szczegółami rozprawy przeciwko DDT odsyłam do popularnej książki Beatty [34] a zwłaszcza do drugiej części artykułu Roberta L. Ackerly, adwokata który uczestniczył w tej rozprawie [55].-

Decyzja o zakazie DDT przeszła do historii jako szczególnie jaskrawy przykład lekceważenia nauki przez politycznych decydentów. Ruckelshaus nigdy nie przyznał się do błędu, ale 10 lat po zakazie stosowania DDT złożył oświadczenie, że podejmowane w EPA decyzje oparte będą na przesłankach naukowych [56]. Szkoda, że inaczej myślał i działał w roku 1972.

W krajach rozwiniętych, gdzie rolnicy mają do dyspozycji wiele różnych środków owadobójczych, zakaz stosowania DDT nie miał szczególnie złych skutków. Inaczej było w biednych i zagrożonych malarią krajach południowo- i środkowoamerykańskich, afrykańskich i azjatyckich, gdzie konsekwencje zakazu i szalejącej w okresie przed zakazem propagandy „ekologicznej” były fatalne, doprowadziły bowiem do niepotrzebnej śmierci kilkuset milionów ludzi [30]. Można zatem powiedzieć, że Ruckelshaus jednym swoim podpisem popełnił zbrodnię ludobójstwa na niewyobrażalnie wielką skalę. Współwinnymi są organizacje ekologiczne, które przez

wiele lat prowadziły intensywną propagandę przeciwko DDT. Ekolodzy nie przyznają się do winy i twierdzą, że to nie ich działania a wzrastająca odporność owadów spowodowała rezygnację z DDT [57]. Jest to jednak tylko jeszcze jedno rozminięcie się ekowojowników z prawdą. Gdyby odporność owadów uniemożliwiła stosowanie DDT to w Konwencji Sztokholmskiej nie byłaby potrzebna osobna klauzula, stwarzająca możliwość legalnego zwalczania komarów za pomocą DDT.

Na zakończenie tego rozdziału warto jeszcze na chwilę wrócić do postawionego wcześniej pytania, dlaczego akurat DDT stał się celem najbardziej gwałtownych ataków, podczas gdy inne środki ochrony roślin, o wiele groźniejsze dla zdrowia i życia ludzi, nie budzą zainteresowania ekologów. Dlaczego na przykład nie są przez ekologów atakowane insektycydy fosforoorganiczne, będące dla ludzi śmiertelnymi truciznami? Nie można oprzeć się wrażeniu, że bynajmniej nie o ludzi chodzi w kampaniach ekologicznych.

Zatarło się to już w ludzkiej pamięci, a więc trzeba o tym przypominać, że w dyskusjach poprzedzających zakaz stosowania DDT jednym z argumentów zarówno za jak przeciw wprowadzeniu zakazu było to, że DDT ratuje miliony ludzi od śmierci z powodu chorób przenoszonych przez owady. Przeciwnicy zakazu powoływali się na ratowanie ludzkiego życia a zwolennicy twierdzili, że ludzi jest za dużo, więc trzeba zakazać DDT żeby zwiększyć śmiertelność. Prof. Edwards, jeden z wybitniejszych uczestników ówczesnych dyskusji, przytacza następującą wypowiedź A. Kinga, przewodniczącego Klubu Rzymskiego:

Jestem przeciwnikiem DDT dlatego, że likwidacja
malarii przyczynia się do przeludnienia [18].

W tym samym duchu, chociaż mniej delikatnie i bardziej bezpośrednio, wyraził się Charles Wurster, główny doradca naukowy organizacji *Environmental Defence Fund*:

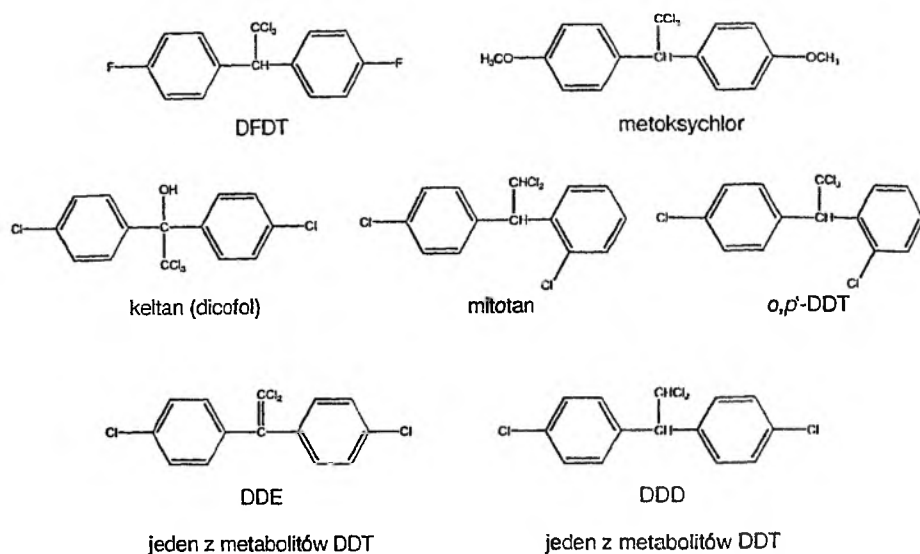
Ludzi jest za dużo i zakaz DDT jest tak samo dobrym
jak inne sposobem ich pozbycia się [51].

Takie to ponure sprawy kryją się za kulisami ekologicznych działań, których celem rzekomo jest dobro ludzkości.

5. STRUKTURALNE ANALOGI DDT

Poszukiwania związków o działaniu owadobójczym, które miałyby wszystkie zalety DDT, ale pozbawione byłyby jego wad, zaowocowały syntezą licznych analogów. Nic nie znaleziono idealnego insektycydu, chociaż kilka związków o budowie wzorowanej na DDT znalazło ograniczone zastosowanie do zwalczania owadów. Analogi te nie mają szerokiego spektrum działania owadobójczego, ale skutecznie zwalczają niektóre owady i mają tę wielką zaletę, że nie podlegają zakazom, jakim w bogatych krajach Europy i Ameryki objęto stosowanie DDT i innych insektycydów z grupy POP.

Do związków, które znalazły zastosowanie w praktyce, należą fluorowy analog DFDT, metoksychlor, pertan, keltan i *o,p'*-DDD. Techniczny DDT zawiera od kilkunastu do dwudziestu kilku procent izomeru *o,p'*. Keltan, DDE i DDD są produktami pośrednimi metabolizmu DDT w różnych organizmach.



Rysunek 5.1. Niektóre analogi i metabolity DDT

Uwaga: skrót DDT wywodzi się z niepoprawnej nazwy „dichlorodifenylo-trichloroetan”. Skrót ten zadomowił się tak bardzo, że już nie można z niego zrezygnować. Przez analogię z równie niepoprawnych nazw utworzono skrótowe oznaczenia innych analogów DDT (DDD – dichlorodifenylo-dichloroetan itp.).

DFDT był w czasie wojny stosowany w Niemczech do zwalczania komarów i innych owadów [58]. Później nie mógł jednak konkurować z DDT, między innymi z powodu zbyt wysokiej ceny.

Metoksychlor jest znany od roku 1893 [59], ale jego działanie owadobójcze opisano dopiero w latach 1940., równoległe z odkryciem DDT [26]. Jest nieco mniej skuteczny niż DDT, ale jest chętnie stosowany, bo łatwiej ulega rozkładowi i nie gromadzi się w tkance tłuszczowej zwierząt. Dość duże zastosowanie znajduje dicofol, stosowany m. in. do zwalczania mszyc [60]. Owadobójcze własności ma również DDD, natomiast DDE nie jest insektycydem.

W terapii nowotworów znajduje zastosowanie *o,p'*-DDD, używany w paliatywnym leczeniu nieoperacyjnego raka nadnerczy [61].

Biologiczne działanie analogów DDT było opisywane w dziesiątkach publikacji. Nie ma potrzeby ich omawiania, ponieważ nie są objęte zakazem stosowania i nie ma na ich temat kontrowersji wymagających komentarzy.

6. METABOLIZM DDT

6.1. ŚCIEŻKI METABOLICZNE W BIODEGRADACJI DDT

W propagandzie ekologicznej DDT jest opisywany jako wyjątkowo trwałe związku, który z powodu małej reaktywności może bardzo długo przebywać w środowisku. Dla zgodności z prawdą trzeba jednak dodać, że trwałość DDT zależy od rodzaju środowiska. W suchych glebach pustynnych lub arktycznych lodach, okres półtrwania DDT może wynosić nawet kilkadziesiąt lat, podczas gdy z wilgotnych gleb wzbogaconych dodatkiem zielonych części roślin, DDT znika już po kilku tygodniach [62]. Jeszcze szybciej, bo już w ciągu kilku godzin, następuje całkowity zanik DDT w tkankach martwych zwierząt [63] i w osadach ścieków sanitarnych [64]. Przyczyną zaniku najczęściej jest metabolizm DDT, czyli jego przemiana w inne związki, zachodząca w bakteriach, grzybach i innych żywych organizmach.

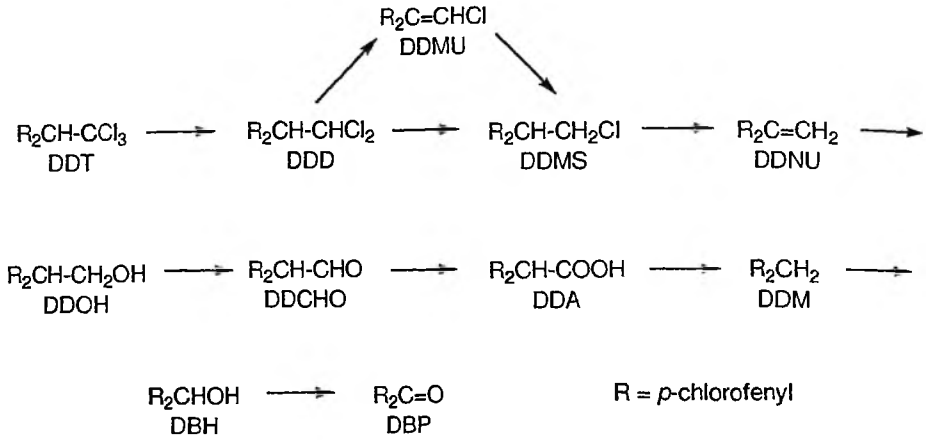
Pierwsza wzmianka o metabolizmie DDT znajduje się w publikacji Stiffa i Castillo, którzy już w roku 1945 domyślali się, że DDT jest metabolizowany, ponieważ nie można było go wykryć w tkankach królików, zatrutych śmiertelnymi dawkami tego insektycydu [65]. W następnym roku z moczu szczurów wydzielono kwas bis(*p*-chlorofenyl)octowy (DDA), pierwszy poznany metabolit DDT [66]. Trzy lata później opisano nagromadzenie się DDA w wątrobie szczurów [67] oraz degradację DDT do DDA w skrawkach wątroby, nerki i mózgu szczurów [68]. Bardzo istotnym postępem było odkrycie, że odporne muchy degradują DDT do DDE przez odłączenie chlorowodoru [69].

Najwięcej prac o metabolizmie DDT ukazało się w latach 1960–1980 [70], ale badania trwają do chwili obecnej. Obecny stan wiedzy pozwala wyciągnąć następujące wnioski [71]:

1. Prawie wszystkie zbadane pod tym względem organizmy mają zdolność do metabolizowania DDT.
2. Degradacja DDT przebiega łatwiej w warunkach beztlenowych niż tlenowych.
3. U zwierząt metabolizm DDT kończy się na utworzeniu DDA, który jest wydalany. Bardzo mała część DDT jest metabolizowana do CO_2 i wody.
4. Najlepiej poznane są przemiany odbywające się w grupie CHCCl_3 , ale opisano też degradację aromatycznych pierścieni.
5. Największy udział w usuwaniu DDT ze środowiska mają bakterie i jednokomórkowe grzyby.
6. Najbardziej odpornym na biodegradację metabolitem DDT jest DDE.
7. Nic zauważono dotychczas, żeby mikroorganizmy wykorzystywały DDT jako jedyne źródło węgla. DDT jest metabolizowany tylko w obecności substratów niezbędnych do życia mikroorganizmów.

Metabolizm DDT nie stworzył zagadnień kontrowersyjnych, a zatem nie ma potrzeby szczegółowego wnikania w biochemiczne szczegóły. Warto jednak zauwa-

żyć, jak bogaty jest arsenał biochemicznych reakcji, jakie przyroda wykorzystuje do usuwania DDT (Rys. 6.1–6.3).



Rysunek 6.1. Biodegradacja DDT do ketonu bis(*p*-chlorofenylo)benzofenonu (DBP), wg [71 78]

Przykładowe objaśnienie skrótów [79]:

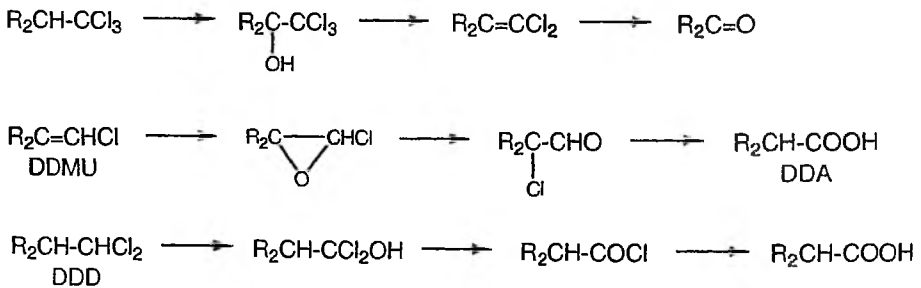
DDMU – *DichloroDiphenyl Monochloro Unsaturated derivative of DDD*,

DDNU – *DichloroDiphenyl Nonchlorinated Unsaturated derivative of DDD*,

DDMS – *DichloroDiphenyl Monochloro Saturated derivative of DDD*.

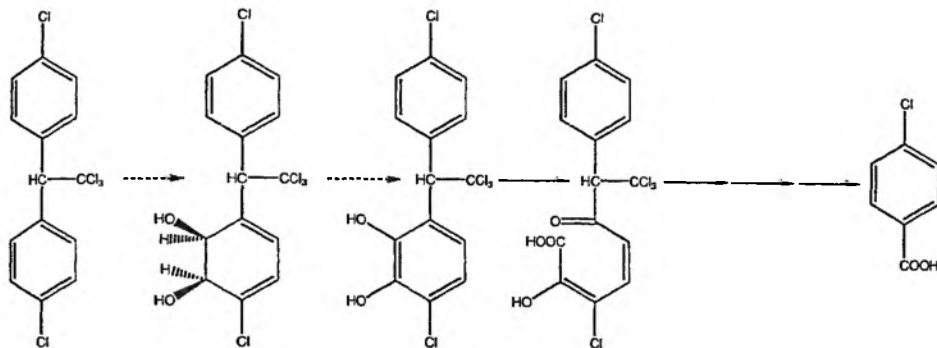
Są to zaprawdę dziwacznie wywidzione skróty. Objasniamy je dlatego, że używanie ich stało się normą w publikacjach o metabolitach DDT.

Metabolizm wg schematu na Rys. 6.1 odbywa się w bakteriach i komórkach zwierzęcych w warunkach beztlenowych. Pierwszym etapem przemiany jest redukcyjne przekształcenie DDT w DDD. W grzybach degradujących ligninę pierwszym etapem jest utlenienie DDT do keltanu [71, 80] a w tkankach chomików i myszy jedną z metabolicznych reakcji jest tworzenie epoksydu [80, 81]. Fragmenty ścieżek metabolicznych z etapami utleniania są pokazane na rys. 6.2. Ścieżki te nie są tak dobrze znane, jak degradacja DDD do DDA.



Rysunek 6.2. Przykłady utleniania grupy CHCl_2 w biodegradacji DDT [80, 81]

Całkowita mineralizacja DDT [82] wymaga degradacji pierścieni benzenowych. Proces ten odbywa się w niektórych bakteriach [83, 84] i w tkankach ssaków [85]. Uproszczony schemat degradacji pierścienia jest pokazany na rys. 6.3.



Rysunek 6.3. Degradacja aromatycznego pierścienia w DDT [83].

6.2. PROBLEM DDE

Mija właśnie 50 lat od odkrycia, że muchy odporne na działanie DDT, przez eliminację chlorowodoru przekształcają DDT w nietoksyczny DDE [86]:



Enzym katalizujący tę reakcję został opisany w przeglądowym artykule z roku 1960 [87]. Jest rzeczą dość dziwną, że po niemal 60 latach badań metabolizmu DDT nie wiemy prawie nic o żadnym innym spośród licznych enzymów degradujących ten insektycyd.

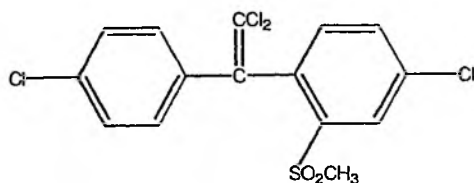
Powstawanie DDE z DDT zaobserwowano także u bakterii [88], szczurów [89], ptaków [90] i ludzi [91]. W przeszłości wyrażany był pogląd, że eliminacja chlorowodoru jest „ślepą uliczką” w metabolizmie DDT i że DDE nie ulega dalszym przemianom [92]. Pogląd ten okazał się nieprawdziwy, ale faktem jest że DDE jest wolniej niż DDT usuwany ze środowiska i jego ilość zwiększa się w miarę, jak ubywa DDT. DDE jest obecnie najbardziej w środowisku rozpowszechnionym związkiem z rodziny DDT [92].

W ciągu ostatnich lat ze zwiększoną częstotliwością pojawiały się publikacje, w których podkreślana jest odporność DDE na biodegradację [93–95]. Jest to dziwne, bo metabolizm DDE w bakteriach i tkankach zwierzęcych był wielokrotnie opisywany [92, 96–100].

Dotychczas zidentyfikowane zostały dwie drogi biodegradacji DDE. W osadach ściekowych DDE jest przekształcany w DDMU, który ulega dalszym przemianom jak na rys. 6.1 [100]. W bakteriach [92] i tkankach zwierzęcych [97] DDE jest

metabolizowany przez utlenienie pierścieni benzenowych, podobnie jak DDT na rys. 6.3.

Interesującą przemianą DDE jest powstawanie pochodnych metylosulfonylo- [102, 103]. Brak dotąd informacji o metabolizmie tych pochodnych.



2-metylosulfonylo-DDE

DDT ulega degradacji także pod wpływem czynników abiotycznych, takich jak światło słoneczne [104, 105] i mineralne składniki środowiska [106, 107]. W literaturze nie ma danych, które pozwoliłyby na ocenę udziału czynników abiotycznych w usuwaniu DDT ze środowiska w porównaniu z udziałem żywych organizmów. Wydaje się sensownym przypuszczenie, że w powietrzu fotoliza odgrywa dużą rolę, bo DDT nie ma się tam gdzie schować przed promieniowaniem słonecznym. Inaczej jest w glebie, gdzie światło nie ma dostępu. Są dane pozwalające przypuszczać, że DDT w glebie może ulegać degradacji przez katalityczne działanie minerałów zawierających żelazo.

Przeciwnicy DDT pomniejszają znaczenie biodegradacji i mało kiedy o niej wspominają, ponieważ każde zjawisko obniżające poziom DDT w środowisku przyczynia się do rozproszenia atmosfery grozy, jaka od ponad trzydziestu lat otacza DDT w środkach przekazu. Np. w cytowanej już książce Thorntona [10] problemowi biodegradacji poświęcono zaledwie kilka zdań na str. 211. Wynika z nich, że biodegradacja jest zjawiskiem marginesowym a ponadto szkodliwym, bo może przekształcać chloroorganiczne związki w produkty bardziej niebezpieczne. Jako przykład, autor przytacza powstawanie DDE z DDT i twierdzi, że DDE jest bardzo toksyczny dla ssaków. Jest to dowód, że czytanie ckowojońniczej literatury może doprowadzić do niebywałego zamętu w umysłach czytelników. Innych dowodów dostarczę później.

7. DDT W GLEBIE

Ilość dotychczas wyprodukowanego DDT ocenia się na 3 miliony ton [108]. Dokładna liczba nie jest znana, bo niektóre państwa nie ujawniają wielkości produkcji. Zakazy w państwach wysokorozwiniętych zahamowały produkcję, ale nie doprowadziły do jej zaprzestania w skali globalnej. Utrzymuje się zatem dopływ DDT do środowiska, chociaż w tempie mniejszym, niż w latach maksymalnej produkcji.

Z natury zastosowań pestycydów wynika, że DDT został bez reszty rozproszony w środowisku. Gdyby nie było spowodowanych przez czynniki naturalne ubytków, to wielkość produkcji, nawet znana tylko w przybliżeniu, mogłaby być miarą stopnia skażenia środowiska, ale tak nie jest z powodu biodegradacji i działania czynników abiotycznych. Dlatego nie wiemy, ile DDT jest w środowisku, mimo wieloletnich badań. Wiemy tylko, że DDT znajduje się w glebie, powietrzu, wodzie i w żywych organizmach i że jego ilość maleje z upływem czasu. Zmniejszanie się stężenia DDT oznacza, że jego bieżąca produkcja nie nadąża za ubytkami, spowodowanymi przez różne czynniki środowiskowe.

Stężenia DDT w powietrzu i wodzie są bardzo małe w porównaniu ze stężeniami w glebie. Zwierzęta zawierają większe stężenia DDT niż gleba, ale ich globalna masa jest niewielka. Wynika stąd, że informacji o aktualnej ilości DDT mogłyby dostarczyć badania jego zawartości w glebie, gdyby badania te mogły objąć wszystkie gleby na całym świecie.

Ze względów praktycznych nie jest to możliwe. Mimo licznych publikacji o DDT w glebie, zbyt mało jest pomiarów stężeń i wiarygodna ocena globalnej zawartości nie jest możliwa.

DDT można wykryć nawet w glebach na obszarach, gdzie nigdy nie używano insektycydów, podczas gdy stężenia były mierzone najczęściej na obszarach rolnych w krajach rozwiniętych. Najwięcej danych pochodzi z USA, Kanady i Europy [109, 110], a więc z obszarów o bardzo intensywnym stosowaniu DDT przed wprowadzeniem ograniczeń i zakazów. Ekstrapolacja zmierzonych tam stężeń na cały glob doprowadziłaby do absurdalnie zawyżonego wyniku.

Pracę analityków mierzących stężenia DDT w dużym stopniu utrudnia jego metabolizm, w którego wyniku we wszystkich próbkach pobieranych ze środowiska obok niezmiennego DDT występują produkty biodegradacji. Jedną z pierwszych prac, w których oznaczano stężenia metabolitów DDT w środowisku, pochodzi z roku 1967 [111]. Najczęściej spotykanymi metabolitami są DDE i DDD. Nikt nie sporządził dokładnego bilansu, ale w wielu przypadkach znajdowano większe stężenia DDE niż DDT. Zwyczajowo ciągle jeszcze mówi się o DDT w środowisku, ale należy rozumieć, że najczęściej chodzi o sumę DDT i produktów jego degradacji. W niektórych publikacjach suma ta jest oznaczana symbolem Σ DDT. Mówiąc o rozpowszechnieniu będziemy zwykle mieli na myśli Σ DDT. Zaczynają jednak pojawiać się już publikacje, w których próbki pobierane ze środowiska są badane tylko na zawartość DDE, z pominięciem DDT [112, 113].

Zawartości DDT w glebach leżą w bardzo szerokich granicach, od niewykrywalnych stężeń w glebach nie użytkowanych rolniczo, do 180 ppm w sadach, gdzie ochrona owoców wymaga szczególnie dużych ilości pestycydów [109]. Trudno z tak rozbieżnych wyników wyprowadzić sensowne wartości średnie, ale były podejmowane takie próby [114]. Uzyskanie dla całego globu wiarygodnych liczb nie jest możliwe, bo wymagałoby ogromnej liczby pomiarów, wykonywanych w porównywalny sposób. Byłyby to zresztą zbędny wysiłek, który przyniósłby informacje

o znikomej wartości poznawczej, nie przyczyniając się do rozwiązania żadnego istotnego problemu.

Podanie zakresu stężeń, np. od 0 do 180 ppm, nie pozwala na zorientowanie się, z jakimi stężeniami DDT mamy do czynienia najczęściej. Ponieważ jednak częstotliwość występowania różnych stężeń jest informacją bardzo istotną dla oceny problemu DDT w środowisku, to w tabeli 7.1 przytaczam szereg przykładowych wartości.

Tabela 7.1. Przykładowe zawartości DDT w glebach

Rok	Kraj	Uprawa	Zawartość Σ DDT, ppm		Lit.
			zakres	średnia	
1962	W. Brytania	ziemiaki	0,02–0,88	0,20	[115]
1966	W. Brytania	sady	do 131	61,8	[116]
1966	W. Brytania	warzywa	do 47,6	9,5	[116]
1968	W. Brytania	sady	do 17	9,7	[117]
1969	Norwegia	sady	–	10,1	[118]
1970	USA	bawełna	–	14,7	[119]
1970	USA	kukurydza	–	0,01	[119]
1970	USA	łaka	–	0,06	[119]
1981	Indie	ziemia orna	0–2,6	-	[123]
1991	Kanada	warzywa	0,2–7,2	--	[124]
1994	Nowa Zelandia	różne uprawy	0,025–1,66	–	[125]
1999	różne kraje		0–0,2	-	[120]
1998	USA	ziemia orna	0–11	-	[121]
1996	USA	las	0–1,8	-	[122]

Zawartość DDT w glebie zależy od wielkości dawki i od czasu, jaki upłynął od ostatniego zastosowania podczas zabiegów agrotechnicznych oraz od wielu innych czynników, takich jak temperatura, rodzaj i wilgotność gleby, szybkość przemian metabolicznych, wypłukiwanie przez deszcze, parowanie, unoszenie przez wiatr z drobnymi cząstkami gleby, rodzaj pokrywy roślinnej. Szczególnie duże znaczenie ma wilgotność. W licznych publikacjach przedstawiono dowody, że DDT szybciej znika z gleb wilgotnych niż z suchych [126]. Wpływ różnych czynników był szczegółowo badany i opisywany, np. w publikacjach przeglądowych [109, 110, 127]. Najczęściej nie są to sprawy o znaczeniu ogólnym i dlatego nie będą tu szczegółowo omawiane.

Trwałość DDT w środowisku jest problemem bardzo istotnym i często poruszonym, szczególnie w publikacjach, które mają nas przekonać, jak bardzo niebezpiecznym związkiem jest DDT. Powszechne jest przekonanie, że DDT może przebywać w środowisku przez bardzo wiele lat ale rzetelnych informacji jest raczej mało. Na pewno wiadomo tylko tyle, że DDT w środowisku przebywa dłużej niż inne insektycydy.

Często wymienianą miarą trwałości jest okres półtrwania, czyli czas potrzebny do zaniku połowy DDT. W ekologii pojęcie okresu półtrwania jest używane przez analogię do okresów półtrwania pierwiastków radioaktywnych. Jest to zła praktyka, bo szybkość zmian stężenia pestycydów nie może być opisywana jak szybkość reak-

cji pierwszego rzędu. Wynika to stąd, że zanik pestycydów odbywa się ze zmienną prędkością, zależną od warunków, które w glebie zmieniają się w czasie, jak na przykład temperatura, wilgotność i pokrywa roślinna. Bardzo istotny jest też czas od chwili pojawienia się insektycydu w glebie do momentu pomiaru stężenia.

W literaturze podawane są przeróżne okresy półtrwania DDT w glebie, wynoszące od kilku miesięcy [128, 129] do kilku [130] a nawet kilkudziesięciu lat [131]. Absolutny rekord ustanowili Jucngst i Alcxander, według których na dnie oceanów DDT może przetrwać nawet tysiące lat [132]. Byłoby to może nawet prawdą gdyby nie to, że oceaniczne osady dennie są siedliskiem przebogatej flory bakteryjnej [133] a wiadomo, że bakterie metabolizują DDT. W monografii opublikowanej w roku 1995 jest mowa o okresach półtrwania liczonych w setkach lat [134]. Krótkie omówienie i przykłady trwałości DDT w różnych glebach, według literatury do roku 1995, można znaleźć w pracy Dimonda i Owena [122].

O ile podawanie czasów półtrwania, zmierzonych w ściśle sprecyzowanych warunkach, ma jeszcze jakiś sens, to zupełnie bez naukowej wartości są średnie czasy półtrwania DDT odnoszące się do całego globu. Globalnych czasów półtrwania nie można zmierzyć ani nawet sensownie oszacować, a więc spotykane w literaturze wartości zawsze są wynikiem mniej lub bardziej uzasadnionych domysłów.

Zjawiskiem, na które dotychczas nie zwracano dostatecznej uwagi, są zachodzące z czasem zmiany siły wiązania DDT przez składniki gleby. Już dawno zauważono [131], że DDT jest początkowo słabo związany z glebą i łatwy do wyekstrahowania, ale po kilku latach wydobyć całego DDT z gleby wymaga specjalnych zabiegów. Równocześnie zmniejsza się szybkość degradacji przez glebowe bakterie [135] i toksyczność gleby dla owadów [136], chociaż stężenie DDT pozostaje bez zmian. Wniosek stąd wynika taki, że DDT długo przebywający w glebie nie może być niebezpieczny dla żywych organizmów, bo jest dla nich niedostępny.

Brak biologicznego działania DDT długo przebywającego w glebie należy rozpatrywać z punktu widzenia „uzdrowiania” gleby przez usuwanie DDT [137]. Ostatnio dużo uwagi poświęca się technicznej możliwości usunięcia z gleby zanieczyszczeń urzędowo uznanych za niebezpieczne i zaliczonych do grupy POP [108, 138].

W kręgach ekologicznych utrzymuje się przeświadczenie, że DDT w glebie jest zagrożeniem zdrowia i życia zwierząt i ludzi. Przeświadczenie to leży u podstaw prób usuwania DDT. Są to przedsięwzięcia bardzo kosztowne a ich wartość leży tylko w tym, że dostarczają dobrego przykładu wydawania realnych pieniędzy na rozwiązywanie urojonych problemów.

Badania biodegradacji w glebie przyczyniły się do powiększenia wiedzy o metabolizmie DDT. Stwierdzono, że w glebie najłatwiej przebiega bakteryjny metabolizm anaerobowy i pierwszym produktem jest DDD, powstający przez redukcyjną wymianę atomu chloru na atom wodoru [139]. Mechanizm redukcji badali Plimmer i wsp. [140]. W warunkach tlenowych pierwszym produktem biodegradacji DDT w glebach jest DDE [141].

Przez całą historię DDT przewijają się publikacje, czasem nawet w poważnych czasopismach naukowych, które rozmiągają się z prawdą. Uważam, że trzeba o nich

przypominać, bo inaczej zostaną zapomniane i pozostanie spaczony obraz DDT. Szczególnie drastyczny przypadek został ujawniony w USA podczas rozprawy sądowej, która poprzedziła delegalizację DDT. Jednym z przesłuchiowanych świadków był profesor George Woodwell, przeciwnik DDT i jeden z założycieli organizacji *Environment Defense Fund* [34].

Przesłuchanie dotyczyło publikacji Woodwella, w której podano niezgodne z prawdą, zawyżone stężenia DDT w glebie na bagnach, gdzie przez wiele lat stosowano DDT do zwalczania komarów [142]. W publikacji tej wymienione są zawartości DDT, różniące się nawet o rząd wielkości (od 3 do 36 kg/ha). Tak duża rozbieżność jest w tym przypadku trudna do wytłumaczenia, bo próbki gleby były pobierane z miejsc położonych blisko siebie.

Sprawę wyjaśnił C.F. Wurster, współautor tej publikacji. Wurster zeznał przed sądem, że próbki były pobierane z łatwo dostępnych miejsc na obrzeżach bagien, gdzie parkowały samochody dowożące DDT i samoloty używane do opylania bagien. Tam też testowane były dysze rozpylające. Wurster zeznał, że według jego badań zawartość DDT w glebie na tamtych bagnach nie była większa niż 1 kg/ha. Woodwell przyznał się do winy ale zapytany, czy opublikował sprostowanie jego wprowadzającej w błąd i często cytowanej publikacji odparł skromnie, że nie widział takiej potrzeby. Dla pełności obrazu trzeba jeszcze dodać, że wśród przeciwników DDT Woodwell jest jednym z najbardziej poważnych uczonych. Przypadek ten pokazuje, że ekologiczne publikacje należy czytać z pewną dozą niedowierzania, bo nigdy nie wiadomo, gdzie może się kryć jakiś błąd, popełniony rozmyślnie albo wynikający z niedbalstwa.

Jest zapewne sprawą przypadku, że ekologiczne publikacje, których jakoś jest poniżej naukowych norm, można spotkać w tygodniku „Science”. Kolejna taka praca ukazała się w roku 1971. Jest to praca siedmiu autorów, wśród których był prawnik, V.J. Yannacone, Jr., wielce zasłużony przeciwnik DDT [143]. Zręczne wystąpienia Yannacona na wspominanej już kilka razy sądowej rozprawie znacznie przyczyniły się do delegalizacji DDT w USA. Treścią pracy [143] jest konstrukcja modelu, który miałby umożliwić przewidywanie ekologicznych skutków obecności DDT w środowisku. Jednym z rzucających się w oczy błędów jest założenie nieprawdopodobnie długiego (do stu lat) czasu półtrwania DDT w środowisku. Nie będąc specjalistą w dziedzinie komputerowego modelowania zjawisk przyrodniczych nie mogę krytykować innych zawartych w tej pracy błędów, więc dodam tylko, że praca wywołała gwałtowne reakcje uczonych, którego świadectwem są dwa listy do redakcji tygodnika „Science” [144, 145]. W jednym z nich oburzony czytelnik nazwał tę pracę nonsensem i użył jeszcze innych sformułowań, jakie bardzo rzadko można spotkać na łamach naukowych czasopism.

8. DDT W POWIETRZU

Są dwie drogi wydostawania się DDT z miejsc gdzie był stosowany do powietrza: sublimacja i unoszenie przez silne wiatry razem z cząstkami gleby. Tą drugą drogą przedostaje się do atmosfery o wiele mniej DDT niż przez sublimację. Pierwsze spostrzeżenia świadczące o sublimacji DDT w naturalnych warunkach zostały opisane już w roku 1955 [146], ale minęło kilkanaście lat, zanim zaczęto rozumieć rolę sublimacji w przemieszczaniu się DDT w środowisku. Oczywisty fakt zależności szybkości sublimacji od prężności pary został szczegółowo zanalizowany w publikacji z roku 2001 na przykładach różnych pestycydów [147].

Bardzo niska prężność pary DDT [$1,5 \times 10^{-7}$ mm Hg (25 μ Pa)] w 20°C nie pozwala na powstawanie wysokich stężeń w powietrzu ale umożliwia mierzalny ubytek z powierzchni gleby, wody i roślin. Z prężności pary i współczynnika dyfuzji w fazie gazowej można wyliczyć, że maksymalna szybkość sublimacji w temp. 20°C wynosi 3×10^{-3} μ g z jednego cm^2 powierzchni w ciągu godziny. Przy takiej szybkości z powierzchni 1 hektara w ciągu roku mogłoby w porze letniej wysublimować około 1 kg DDT [148]. Rzeczywista szybkość sublimacji w warunkach polowych jest jednak znacznie mniejsza, ponieważ DDT jest adsorbowany na powierzchniach organicznych i nieorganicznych cząstek gleby, przez co zmniejsza się jego rzeczywista prężność pary.

Przeprowadzano bezpośrednie pomiary szybkości ubytku z gleby i stężeń DDT w powietrzu nad polami [149]. Uzyskane wyniki dowodzą, że przedostawanie się DDT z gleby do powietrza zależy od temperatury, wilgotności, pokrywy roślinnej, mechanicznej obróbki gleby i wielu innych czynników. Dlatego nie można podać liczb mających ogólne znaczenie. Szczegóły można znaleźć w artykułach przeglądowych [149, 150].

Na krótką wzmiankę zasługuje wpływ wilgotności gleby na szybkość ulatniania się DDT, ponieważ zaistniało w tej sprawie nieporozumienie, które jest często powtarzane w różnych publikacjach. Chodzi o to, że woda w glebie ułatwia ulatnianie się DDT. Dla wytłumaczenia zwiększania sublimacji przez wilgoć zaproponowano zjawisko „kodestylacji”, które miałyby polegać na tym, że parująca woda ułatwia unoszenie się cząsteczek DDT [151]. Kodestylacja w sposób oczywisty nawiązuje do znanej z chemicznych laboratoriów destylacji z parą wodną.

Wiadomo jednak, że kodestylacja nie występuje w glebach, bo wymaga temperatur zbliżonych do temperatury wrzenia wody [152]. Ułatwianie sublimacji przez wilgoć w glebie obecnie już nie jest „tłumaczone” kodestylacją, ale termin ten jeszcze się pojawia, nawet w niezbyt starych publikacjach [153]. Jest to zgodne z regułą, że ekologiczne przesady trudno umierają. Wilgoć ułatwia sublimację DDT dlatego, że polarne cząsteczki wody zajmują miejsce mniej polarnych cząsteczek DDT na powierzchni cząstek gleby i przez to zmniejszają ich adsorpcję, a zatem zwiększają prężność pary.

Badania sublimacji z gleby doprowadziły do nieoczekiwanego i ważnego stwierdzenia, że powietrze jest najważniejszym nośnikiem, rozprzodczającym DDT po całym

globie. Właściwie nie powinno to być niespodzianką, bo przecież od dawna wiadomo, że powietrze przenosi nawet substancje nietlone, takie jak pustynne pyły, na bardzo duże odległości, na przykład z Sahary do Brazylii albo do Europy. Pierwsze obserwacje, polegające na bezpośrednich pomiarach stężeń DDT w powietrzu, pochodzą z lat 1960 [154]. Bibliografię do roku 1974 zawiera artykuł Spencera [149].

Opublikowane zawartości DDT w powietrzu wykazują dużą zmienność w zależności od położenia geograficznego i pory roku. Oprócz tego wyraźnie występuje zależność od daty publikacji. Często obserwowany wpływ pory roku i miejsca pomiaru nie budzi zdziwienia, natomiast zależność od daty publikacji nie może być wytłumaczona działaniem czynników naturalnych. Trudno się oprzeć wrażeniu, że liczby przedstawione w Tab. 7.1 są swego rodzaju ilustracją ewolucji metod analitycznych. Oehme i Manø już w roku 1984 twierdzili, że podawane w literaturze stężenia są znacznie zawyżone [155] ale nikt nie odpowiedział na ich zarzuty.

Nie będąc specjalistą nie chcę się wypowiadać na temat analitycznych problemów związanych z oznaczaniem bardzo małych stężeń i ograniczę się do zanotowania faktu, że w ciągu około 30 lat rejestrowane z dużym nakładem kosztów stężenia DDT w powietrzu zmniejszyły się o kilka rzędów wielkości, od tysięcy nanogramów do ułamków pikogramu w metrze sześciennym.

Nie jest możliwe cytowanie wszystkich publikacji o stężeniach DDT w powietrzu i nie ma też takiej potrzeby, bo liczby w Tab. 8.1 dostatecznie ilustrują rozmieszczenie DDT w powietrzu na całym globie i spadkową tendencję stężeń. Wprawdzie nawet po roku 1990 sporadycznie pojawiały się publikacje ogłaszające stężenia na poziomie nanogramów [169, 173], zamiast bliższych prawdy pikogramów, ale publikacji o stężeniach mniejszych od 1 pg/m^3 nie było przed rokiem 1984 a częstotliwość takich publikacji wzrosła po roku 1995.

Spadkowa tendencja jest niezaprzeczalna i musi budzić nieufność do opublikowanych dawniej danych analitycznych, zgodnie z tym co pisali Oehme i Manø [155]. Spadku stężeń absolutnie nie można tłumaczyć zmniejszaniem się ilości DDT w środowisku. Nie ulega wątpliwości, że stężenie DDT spada od czasu wprowadzenia ograniczeń, ale ubytek w skali globalnej wynosi co najwyżej kilkadziesiąt procent, a nie rzędy wielkości.

Na pierwszy rzut oka można postawić zarzut, że liczby z tab. 8.1 nie są porównywalne, bo dotyczą pomiarów w różnych miejscach. Zarzut taki nie jest jednak istotny, ponieważ w powietrzu z powodu jego ruchliwości następuje daleko idące wyrównanie stężeń. Występują wprawdzie lokalne różnice, ale są niewielkie i z natury rzeczy nie mogą się utrzymywać przez dłuższy czas [171].

Szczegółowy przegląd literatury nasuwa wniosek, że prace o stężeniach DDT w powietrzu trzeba traktować podejrzliwie, bo często spotyka się publikacje, zdradzające bezkrytyczne zaufanie autorów do ich własnych danych analitycznych. Jest to widoczne np. w pracach, gdzie oprócz *p, p'*-DDT i jego metabolitów podawane są także stężenia *o, p'*-DDT, izomeru z innym położeniem atomu chloru w jednym z pierścieni. Czymże innym, jak brakiem samokrytyki można bowiem wytłumaczyć

publikowanie liczb, z których wynika, że w jednej z próbek obok $0,013 \text{ ng/m}^3$ p, p' DDT wykryto $0,015 \text{ ng/m}^3$ o, p' DDT [161]. Tkwii tu oczywisty błąd, bo stężenie izomeru p, p' w środowisku nie może być mniejsze od stężenia izomeru o, p' . Wynika to stąd, że techniczny DDT, używany do sporządzania handlowych preparatów owadobójczych, zawiera tylko około 20% izomeru o, p' . Podobne, ale jeszcze bardziej drastyczne przykłady są w publikacjach [152, 170, 175, 176].

Tabela 8.1. Stężenia DDT w powietrzu

Rok publikacji	Miejsce pomiaru	Stężenia	Lit.
1965	USA, Pittsburg	0–1,22 ng/m^3	[159]
1966	Londyn	10 ng/m^3	[156]
1968	Barbados	0,4 pg/m^3	[160]
1968	Kalifornia	70 pg/m^3	[160]
1971	USA, różne miasta	0,1–2500 ng/m^3	[157]
1971	USA, nisko nad glebą	1500 ng/m^3	[158]
1974	środkowy Atlantyk	10–30 pg/m^3	[161]
1981	Barbados	2,5–9 pg/m^3	[164]
1981	Nowa Fundlandia	3,2–8,5 pg/m^3	[164]
1982	północny Atlantyk	od 1,1 do 14 pg/m^3	[162]
1983	Ocean Indyjski	300 pg/m^3	[163]
1984	Arktyka	0,1–4,3 pg/m^3	[165]
1987	Szwecja	1–142 pg/m^3	[166]
1987	Indie	4–232 ng/m^3	[167]
1990	Reunion	13–41 pg/m^3	[168]
1990	Antarktyda	0–140 pg/m^3	[174]
1995	Zimbabwe	550–1870 pg/m^3	[169]
1996	Spitsbergen	poniżej 1 pg/m^3	[170]
1998	Arktyka, różne miejsca	poniżej 1 pg/m^3	[171]
2000	Belize	1036 pg/m^3	[173]
2002	Arktyka Kanadyjska	poniżej 1 pg/m^3	[172]

Wobec niedostatku godnych zaufania danych trudno jest obliczyć wiarygodne, średnie dla całego globu stężenie DDT w powietrzu. Były jednak takie wyliczenia, na przykład średnie stężenie DDT w powietrzu w roku 1960 oceniono na 1 ng/m^3 . Oznaczałoby to, że atmosfera ziemiska zawierała wtedy około 8 tysięcy ton DDT [27]. Obecnie wiemy, że zawartość DDT w powietrzu wynosi poniżej 1 pg/m^3 , a więc globalna ilość musi być mniejsza niż 8 ton. Jest to bardzo mało w porównaniu z całkowitą a nawet z bieżącą produkcją DDT. Powietrze nie jest zatem pojemnym magazynem DDT, a tylko sprawnym środkiem transportu.

DDT w powietrzu może znajdować się w fazie gazowej albo może być zaadsorbowany na cząstkach pyłów. Wzajemne proporcje tych dwóch form zależą od czystości powietrza: gdy kurzu jest mniej, to przeważa forma gazowa a przy zwiększonej ilości pyłów więcej DDT jest w postaci zaadsorbowanej [163]. Forma występowania jest ważną sprawą, bo ma decydujące znaczenie dla czasu przebywania DDT w powietrzu.

Średni czas przebywania DDT w powietrzu był przedmiotem wielu prac, ale niestety są to prace pełne sprzeczności a czasem nawet niezgodne ze zdrowym rozsądkiem. Okres półtrwania w powietrzu był oceniany na kilka lat [177, 181], pół roku [178] albo tylko na 170 godzin [179, 180]. Tak wielkie rozbieżności, występujące w najnowszych nawet publikacjach, muszą mieć swoją przyczynę, ale nie udało mi się jej wykryć. Brak łatwo widocznej przyczyny wynika być może stąd, że trudno znaleźć powody twierdzeń sprzecznych ze zdrowym rozsądkiem. Jest bowiem sprzeczne z rozumem twierdzenie, że DDT, o którym wiadomo, że jest zaadsorbowany na powierzchni atmosferycznych pyłów, może unosić się w powietrzu przez całe lata, gdy nie ulega wąpiłności, że osiadanie pyłów jest kwestią dni lub tygodni, a nie miesięcy i lat.

Przykładem wyjątkowo złej pracy jest cytowana już publikacja Woodwella i wsp. [114] ogłoszona w „Science” w roku 1971. Praca ta ma intrygujący tytuł “DDT w biosferze: gdzie on się podziewa?” Autorzy nie udzielili odpowiedzi na to pytanie, ale jest to publikacja, która wywarła bardzo duży wpływ na poglądy o DDT w środowisku, mimo zawartych w niej licznych błędów. Jest w niej też błąd dotyczący DDT w atmosferze. Autorzy bez podania przyczyn założyli, że średni czas życia DDT w powietrzu wynosi 4 lata a jego ilość w środowisku jest tego rzędu, co całkowita produkcja do roku 1970. Opierając się na takich założeniach Woodwell i wsp. zbudowali matematyczny model, przewidujący stężenia DDT w przyszłości. Nie można się chyba dziwić, że przewidywania tego modelu bardzo odstawały od rzeczywistości.

Na dalsze omawianie tej pracy nie ma tu miejsca. Zainteresowanych czytelników odsyłam do krytyki zawartej w liście do redakcji „Science” [182] i do wydanej w roku 1977 książki Clausa i Bolandera [183]. Jest to wyjątkowo dobra książka, zawierająca m.in. szczegóły politycznej walki z DDT. Niestety, książka nie miała wznowień i nie jest znana współczesnym czytelnikom.

Z obecności w powietrzu wynika, że DDT, unoszony prądami powietrznymi, dociera do wszystkich zakątków globu. Fakt ten nie wymaga specjalnego tłumaczenia ani też nie powinien nikogo dziwić. Z różnych publikacji wyciera jednak zdziwienie, że DDT skaził nawet śniegi Arktyki i Antarktydy. Jeżeli coś może zadziwiać, to wykrycie kilka razy większych stężeń DDT w powietrzu nad morzami na półkuli południowej, gdzie stosowano mniej insektycydów, niż na północnej, gdzie więcej jest obszarów rolniczych i więcej ludności [153]. Ta nicoczekiwana obserwacja nie znalazła dotąd wytłumaczenia.

Bardzo wiele uwagi uczonych zajmuje ostatnio transport DDT przez powietrze. Problem ten był nawet tematem międzynarodowych konferencji [184] i przedmiotem

publikacji, opisujących próby stworzenia matematycznych modeli, które miałyby umożliwić dokładne opisanie transportu [179, 185]. Obecnie trudno jednak modelom rokować powodzenie, skoro nie ma wiarygodnych informacji o stężeniach i czasach półtrwania DDT w powietrzu. Modele muszą się przecież opierać na danych z obserwacji.

W nowszych publikacjach o przenoszeniu DDT przez powietrze często mówi się o tak zwanej „globalnej destylacji” w celu wyjaśnienia nagromadzenia się niektórych pestycydów (ale nie DDT!) w zimnych miejscach naszego globu. Termin ten, używany bez objaśnienia jego sensu, często jest rozumiany tak, że lotne pestycydy parują w cieplejszych rejonach a w zimniejszych następuje kondensacja pary. Interpretacja ta jest nonsensowna, bo w temperaturach panujących w środowisku nie ma zjawiska kondensacji par insektycydów, gdyż prężność par związków z grupy POP nie osiąga w powietrzu prężności pary nasyconej [186].

Autorzy terminu „globalna destylacja” piszą, że mieli na myśli zwiększoną w niskiej temperaturze adsorpcję pestycydów na powierzchni cząstek aerozolu, które potem osadzają się na powierzchni oceanów lub arktycznych lodów [186].

Zdziwienie budzą wyrażane w różnych publikacjach obawy o zagrożenie zdrowia ludzi przez DDT w powietrzu. Wiadomo przecież, że DDT jest niezwykle mało toksyczny dla zwierząt ciepłokrwistych i dlatego trudno sobie wyobrazić, żeby mógł komuś zaszkodzić, gdy jego roczny opad wynosi zaledwie kilkadziesiąt nanogramów na metr kwadratowy [187]. W roku 1970 oceniano, że dobowe ilości DDT wchłanianego przez człowieka z powietrza w USA wynosiły około 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podczas gdy pożywienie dostarczało 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Uznana przez WHO i FAO za nieszkodliwą dzienna dawka DDT wynosiła w roku 1970 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [109]. Obecnie dawki wchłaniane z powietrzem są mniejsze, bo z każdym rokiem jest w powietrzu mniej ΣDDT [188].

9. DDT W WODZIE

Niczależnie od czasu przebywania w powietrzu DDT opada kiedyś na powierzchnię lądów i mórz. Z lądów DDT może powrócić do atmosfery przez sublimację albo unoszony przez wiatry. Powrót jest możliwy także z powierzchni wód, ale wydaje się, że nie odgrywa większej roli w wędrówkach DDT z powodu jego tendencji do adsorbowania się na cząstkach zawieszonych, z którymi opada w głębsze warstwy mórz i oceanów. Skraca to czas przebywania w pobliżu powierzchni, a więc utrudnia ulatnianie się. W przeciwnym kierunku działa rozpuszczalność DDT w tzw. mikrowarstwie powierzchniowej. Jest to bardzo cienka warstewka niepolarnych, oleistych substancji, utrzymująca się na powierzchni wód. DDT o wiele lepiej rozpuszcza się w niepolarnych rozpuszczalnikach niż w wodzie, a więc istnienie powierzchniowej mikrowarstwy ułatwia utrzymywanie się DDT na powierzchni. Dlatego stężenia DDT zmniejszają się ze wzrostem głębokości [189].

Rozpuszczalność DDT w wodzie w zakresie temperatur spotykanych w środowisku wynosi zaledwie około 0,1 ppm (np. 0,12 ppm w temp. 27°C) [190], co odpowiada zawartości ok. 0,1 mg w litrze wody. Z licznych pomiarów wynika, że w naturalnych warunkach nie są osiągane stężenia tego rzędu [191]. Przegląd stężeń Σ DDT w różnych wodach zawiera Tab. 9.1.

Tabela 9.1. Stężenia DDT w wodach morskich i śródlądowych

Rok	Miejsce	Stężenie, ng/dm ³	Lit.
1970	jeziro w USA	80	[192]
1973	rzeki w Kanadzie	8-79	[193]
1974	Morze Sargassowe	0,15-0,5	[161]
1976	Morze Sargassowe	8-10	[197]
1976	Ocean Indyjski	0,06-0,16	[198]
1977	Bałtyk	0,5-29	[195]
1978	Morze Beringa	0,02	[198]
1979	Północny Pacyfik	0,01-1,35	[198]
1983	Morze Śródziemne	0,6	[196]
1983	Północny Atlantyk	0,9	[196]
1983	Ocean Antarktyczny	0,01 0,021	[163]
1983	Atlantyk w pobliżu równika	0,5	[196]
1988	rzeki w USA	0-70	[194]
1993	Morze Czukockie	0,002 0,004	[200]
1993	Morze Karaibskie	0,004	[200]
1993	Morze Czerwone	0,006	[200]
1994	jeziro Bajkał	0,09	[201]
1995	Arktyka Kanadyjska	0,001	[199]

Najważniejszym celem tabeli 9.1 jest przekonanie czytelnika, jak odległe od prawdy jest przeswiadczenie ekologów, że w Arktyce występują wyższe stężenia DDT niż w rejonach cieplejszych [200, 203, 206]. Przeswiadczenie to było wypowiedzane tak często, że weszło na stałe do kanonu ekologicznej wiary i znalazło wyraz w specjalnej trosce o mieszkańców Arktyki, rzekomo bardziej niż mieszkańcy cieplejszych okolic narażonych na zatrucia przez DDT. Wrócimy to tych spraw później.

Rozpuszczalność DDT w wodzie zwiększa się wielokrotnie pod wpływem substancji powierzchniowo czynnych. Np. w obecności 200 mg/dm³ tritonu X następuje ponad stukrotny wzrost rozpuszczalności [202].

W pierwszym doniesieniu na temat DDT w wodzie, które ukazało się już w roku 1945, podkreślano szybki zanik tego związku w roztworach wodnych [204]. Zjawisko to było omawiane także w późniejszych doniesieniach, np. Bridges i wsp. opisują

w roku 1963, że woda w stawie potraktowanym dawką 0,02 ppm DDT, już po trzech tygodniach nie zawierała wykrywalnych ilości tego insektycydu [205]. Przyczyny tego zjawiska nie zostały dotychczas dokładnie zbadane, ale dowodzi ono, że czas trwania DDT w wodzie jest krótki.

Na temat trwałości DDT w wodzie nie ma w literaturze zgodności poglądów. Woodwell i wsp. są zdania, że średni czas trwania wynosi 4 lata [114] a wg Beyera i wsp. [179] i Müllera-Herolda [180] DDT w wodzie nie przeżywa dłużej niż 8 miesięcy [179]. W roku 1998 Cortes i wsp. pisali, że czasy półtrwania w rejonie amerykańskich wielkich jezior wynoszą 2,5–9,3 roku dla DDT i podobnie kształtują się czasy półtrwania DDE i DDD [177]. Takiego samego zdania są Rapaport i wsp. [181]. Nie da się w tej chwili powiedzieć, gdzie leży prawda.

Nie kwestionuję bynajmniej celowości badania DDT w wodach całego świata, ale wydaje mi się, że niektóre wnioski są zbyt błahe i zostały osiągnięte kosztem zbyt dużym w stosunku do ich znaczenia. Przykładu dostarcza praca Dachsa i wsp. [206]. Jest to duża praca, wnikliwie i z dużym nakładem czasu i środków analizująca problem DDT w zachodniej części Morza Śródziemnego. Pominiemy różne szczegóły, interesujące jedynie dla specjalistów i zwrócimy uwagę tylko na jeden z wniosków, do jakich doszli autorzy tej pracy. Otóż stwierdzają oni, że w wyniku wymiany wód między zachodnim basenem Morza Śródziemnego a basenem wschodnim z jednej i Atlantykiem z drugiej strony, basen zachodni zyskuje 92 kg/rok DDT przez dopływ z Atlantyku i traci 82 kg/rok na rzecz basenu wschodniego. Czytelnikowi umyka sens tych badań, bo przecież dziesiątki kilogramów w jedną czy drugą stronę nie mają żadnego znaczenia wobec milionów szczęśliwych kilometrów wody w Morzu Śródziemnym, nie mówiąc już o Atlantyku. Można by zrozumieć potrzebę takich badań, gdyby chodziło o truciznę tak niebezpieczną, jak pluton, a nie o tak nieszkodliwą substancję, jaką jest DDT.

Problem DDT w wodzie wiąże się ściśle z obecnością tego związku w powietrzu. Pierwszym doświadczalnym dowodem istnienia DDT w atmosferze było wykrycie tego insektycydu w wodzie deszczowej w roku 1965 [207, 208]. Ścisłej mówiąc, wykryto wtedy, że DDT osadza się razem z cząstkami zawieszin wyflukiwanych przez deszcz z powietrza. Trzy lata później fakt ten został potwierdzony przez Tarranta i Tattona [209].

Jak już wspomniano, dużym zainteresowaniem uczonych ekologów cieszy się zjawisko opadania atmosferycznego DDT na śniegi i lody Arktyki i Antarktydy. Pierwsza publikacja na ten temat pochodzi z roku 1969 i dotyczy DDT w śniegu na Antarktydzie [210]. Autor tej pracy, J. Peterle, donosi że w jednej z próbek śniegu wykrył DDT w stężeniu 4×10^{-8} g/kg i po wykonaniu stosownych obliczeń dochodzi do wniosku, że w roku 1968 w śniegach Antarktydy ukrywało się 2400 ton DDT. Zdumiewa śmiałość tego wnioskowania, opartego na analizie jednej próbki śniegu z kontynentu o powierzchni kilku milionów km².

W roku 1975 D. A. Pecl opublikował wyniki analiz 10 próbek śniegu, pobranych w różnych miejscach na Antarktydzie [211]. Średnie stężenie DDT wynosiło

10^{-9} g/kg, a więc około 40 razy mniej niż podawał Peterle. Według innych prac stężenia DDT w arktycznych śniegach są poniżej 1 ng/kg [212].

W późniejszych badaniach usiłowano ustalić miejsca pochodzenia pestycydów docierających z wiatrami do Arktyki [212]. Udało się to co najmniej w jednym przypadku, gdy w kanadyjskiej Arktyce pojawił się zawierający DDT opad śniegu o brązowym zabarwieniu [213]. Analiza pyłu odpowiedzialnego za brązową barwę wykazała, że jego źródłem były pustyńne obszary w Chinach. Jest to ładny przykład prawdziwie globalnego charakteru wędrówek DDT.

Wiele uwagi poświęca się obecności DDT i innych antropogennych zanieczyszczeń w osadach zbierających się na dnie wód stojących. Jedną z przyczyn zainteresowania jest możliwość prześledzenia zawartości DDT w warstwach osadu o známym wieku w celu skorelowania tego zjawiska z intensywnością rolniczego stosowania DDT w różnych latach [214]. Korelacja taka istnieje, zgodnie zresztą z oczywistymi oczekiwaniami. Pionowe profile stężeń DDE w osadach niejednokrotnie wykazują największe wartości w warstwach odpowiadających okresowi maksymalnego stosowania DDT, co miało miejsce w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku [215].

Stężenia DDT w osadach są większe niż w wodzie o wiele rzędów wielkości i mogą wynosić nawet ponad 100 mg/kg [189, 194, 216, 218–221]. Notowano też niskie stężenia rzędu $\mu\text{g}/\text{kg}$ [222].

Powodem zainteresowania osadami jest także chęć uzyskania informacji o czasie trwania DDT w osadach na dnie wód. Niewiele o tym wiadomo, bo w literaturze występują liczne sprzeczności. Johnson i wsp. [194] ograniczają się do stwierdzenia, że jest to bardzo długi czas, Oliver i wsp. [223] oceniają czas półtrwania DDT w osadach na dnie jeziora Ontario na 14 do 21 lat a według Eganhouse czas ten niewiele przekracza 1 rok [215]. Długie okresy półtrwania byłyby dość dziwne, bo przecież osady na dnie wód są środowiskiem dla wielu żywych organizmów [64] mających zdolność do biodegradacji DDT i jego metabolitów. Quensen i wsp. donieśli w roku 2001, że DDE, uchodzący za odporny na degradację metabolit DDT, w anaerobowych warunkach panujących w osadach ulega redukcji do DDMU z czasem półtrwania rzędu jednego roku [224]. Spadek stężenia DDT w osadach morskich w Anglii jest udokumentowany w pracy Foxa i wsp. [226].

Wśród publikacji na temat biodegradacji DDT w osadach trzeba wymienić pracę donoszącą o zidentyfikowaniu nieznanego przedtem metabolitu, bis(*p*-chlorofenyl)acetonyliu [225].

W kręgach ekologów panuje przekonanie, że pozostałości pestycydów w osadach dennych są źródłem zagrożeń dla zwierząt i ludzi, bo mogą powoli przedostawać się do zwierzęcych łańcuchów pokarmowych. Z tego powodu podejmowane są próby wybierania osadów z wód i składowania ich w „bezpiecznych miejscach” [227]. Nie trzeba specjalnie tłumaczyć, że jest to bardzo kosztowne i sprzeczne ze zdrowym rozsądkiem. Pestycydy w osadach są bardzo mało ruchliwe i pozostają na miejscu a ponadto ulegają przecież degradacji i znikają z czasem. Groźne skutki pestycydów zamkniętych w osadach nie znajdują potwierdzeń w naukowych obser-

wacjach i istnieją tylko w przekonaniach niektórych uczonych. Są jednak wyjątki a jeden z nich jest omówiony w rozdz. 18.3.

Przedmiotem zainteresowania były również losy DDT w osadach powstających podczas oczyszczania ścieków. Jak można się spodziewać, w tym bogatym w mikroorganizmy środowisku, DDT szybko ulega biodegradacji [228].

10. DDT I ROŚLINY

Rolników, ogrodników i sadowników interesuje wpływ DDT na plonowanie roślin, konsumenci chcieliby wiedzieć, w jakim stopniu rośliny wchłaniają DDT z otoczenia i czy mogą z tego powodu nie nadawać się do spożycia, a ekolodzy, uparcie ścigający pikogramy DDT dookoła całego globu, chcą wykorzystywać rośliny do monitorowania środowiska i do usuwania pozostałości pestycydów z gleby. Ocena problemu DDT w roślinach wymaga krótkiego choćby omówienia każdego z wymienionych zagadnień.

Wśród licznych zarzutów kierowanych w stronę DDT nie ma oskarżeń o szkodliwe działanie na rośliny. Gdyby DDT był dla roślin szkodliwy, to przecież nie byłoby możliwe jego rolnicze zastosowania. Brak szkodliwości udowodniły liczne badania, podczas których nieraz stosowano absurdalnie wysokie dawki DDT, znacznie przekraczające ponad 100 kg/ha. Niekiedy obserwowano zahamowanie wzrostu, ale większość roślin jest mało wrażliwa na działanie DDT. Wyjątkiem jest jęczmień, ponieważ występuje w odmianach odpornych na działanie DDT i w odmianach wrażliwych [229, 230]. DDT jest silną trucizną dla wrażliwych odmian jęczmienia. Szczegółową analizę i pełny zbiór literaturowych odnośników do badań sprzed roku 1965 zawiera praca E.H. Martha [231].

Tabela 10.1. Pobieranie DDT z gleby przez rośliny

Roślina	Stężenie DDT, ppm		Lit.
	w glebie	w roślinie	
Soja	5,0	0,034	[232]
Pszennica (młode pędy)	5,0	1,014	[232]
Kukurydza	5,0	0,039	[232]
Ogórki	5,0	0,082	[232]
Ziemniaki (bez skórki)	3,2	0,05	[233]
Żyto (młode pędy)	10,0	0,032	[233]
Buraki cukrowe	10,0	0,5	[234]
Kalafior	2,08	0,12	[235]
Marchew	32,2	0,01	[236]

O zawartości DDT w tkankach roślinnych decydują gatunkowe cechy roślin i stężenie DDT w glebie. Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie pobieranie DDT z gleby przez rośliny jest niewielkie. Ilustrują to dane z tabeli 10.1.

Rośliny okopowe (ziemniaki, marchew) pobierają z gleby stosunkowo dużo DDT, ale nigdy nie było to problemem, bo DDT gromadzi się w warstwie powierzchniowej, która jest usuwana podczas przygotowania do spożycia [237].

Rośliny pobierają DDT z gleby przez korzenie i przez liście. Pobieranie przez liście jest możliwe z powodu parowania DDT z powierzchni gleby [238, 239]. W niektórych roślinach droga z gleby przez powietrze jest głównym źródłem DDT [240].

Znaczna część literatury o DDT w roślinach dotyczy alg, jedno- i wielokomórkowych roślin żyjących w wodzie i glebie. Już na samym początku historii badań DDT w algach nie obeszło się bez kontrowersji, zakończonej niebywałą kompromitacją ekologów. Kontrowersję wywołał opublikowany w roku 1968 artykuł C.F. Wurstera, opisujący bardzo silne hamowanie fotosyntezy w morskich algach przez DDT [241]. Wurster nie omieszkiał podkreślić, że wobec szerokiego rozpowszechnienia DDT zjawisko to może mieć groźne skutki dla świata. Cztery lata później podobny pogląd znalazł się w pracy Pritcharda i Dincsa [242]. Wyrazili oni zaniepokojenie, że zahamowanie fotosyntezy w oceanach może spowodować niebezpieczne zmniejszenie stężenia tlenu w atmosferze ziemskiej.

Ekolodzy tylko czekali na takie rewelacje, potwierdzające słuszność ich przekonań o niebezpieczeństwach grożących światu ze strony DDT. Szczególnie dobitnie dał temu wyraz Paul Ehrlich, słynny ekolog, znany z niesprawdzających się przewidywań. W roku 1969, tuż po ukazaniu się publikacji Wurstera, Ehrlich prorokował, że z powodu DDT i dokładnie latem 1979 nastąpi kataklizm w postaci całkowitego wymarcia wszelkich form życia ponieważ zabraknie tlenu [243]. Ehrlich nie był osamotniony w swoich poglądach, o czym świadczy publikacja z roku 1968, zaopatrzona dramatycznym tytułem *Can the World Be Saved? (Czy świat da się uratować?)* [244]. Oczywiście chodzi tu o ratunek przed pestycydami. Brak kataklizmu spowodował, że obecnie już nikt nie pamięta o alarmie podniesionym 35 lat temu przez Ehrlicha, znanego uczonego, profesora w Stanford University, autora licznych książek i artykułów. Nie można zapominać o tym zdarzeniu, bo ekolodzy ciągle straszą różnymi katastrofami. Przypadek Ehrlicha uczy, że trzeba nieufnie traktować takie przepowiednie, nawet gdy ich autorami są utytułowani uczeni. W latach 1970-1975 pojawiły się naukowe publikacje rozpraszające obawy wzniesione przez Wurstera [245-247].

Działanie DDT na jednokomórkowe algi było wielokrotnie opisywane. Z ekologicznego punktu widzenia zasługuje na uwagę toksyczność i zdolność alg do akumulowania DDT. Wrażliwość na DDT zmienia się w bardzo szerokich granicach: opisano algi przeżywające przy stężeniu 20 ppm [248] a nawet 100 ppm [249] jak też i takie, dla których śmiertelne są stężenia rzędu 0,1 ppb [245]. W wodzie morskiej, gdzie żyje większość alg, poziom DDT nigdy nie osiąga stężeń toksycznych.

Zdolność do akumulowania jest tak duża, że stężenia DDT w algach mogą być nawet kilka tysięcy razy większe od stężeń w wodzie [250]. Z jednej strony jest to korzystne a z drugiej niekorzystne zjawisko. Korzystne jest dlatego, że algi bardzo skutecznie oczyszczają wodę, bo po śmierci opadają na dno, zabierając ze sobą nagromadzony ładunek DDT. Uwięziony w osadach dennych DDT nie jest szkodliwy, szczególnie gdy są to osady na dnie głębokich mórz, skąd nie ma powrotu do warstw powierzchniowych. Opadanie martwych alg na dno jest ważnym czynnikiem w globalnym bilansie DDT [251, 252].

Niekorzystne skutki akumulacji polegają na tym, że algi znajdują się na początku łańcuchów pokarmowych i zawarty w nich DDT przechodzi do wyższych organizmów. Wrócimy do tego przy omawianiu łańcuchów pokarmowych.

Niektóre algi mają zdolność do metabolizowania DDT, dzięki czemu przyczyniają się do zmniejszenia zawartości tego insektycydu w środowisku [253, 254]. Rośliny lądowe nie mają tak silnie wyrażonej zdolności do metabolizowania DDT [255], w odróżnieniu od roślin wodnych [256]. Brak szybkiej biodegradacji i małe zawartości sprawiają, że losy DDT w roślinach lądowych są bez znaczenia dla globalnego bilansu tego insektycydu.

Lądowe rośliny o dużej zdolności do pobierania DDT i jego metabolitów przez system korzeniowy, np. lucerna lub fasola, próbują się wykorzystać do usuwania DDT [108] z gleby.

Nadziemne części roślin (porosty [257], mchy [258], szpilki drzew iglastych [259, 260], kora [186], liście drzew liściastych [258, 261]) pobierają DDT z powietrza. Pochodzące stąd stężenia są dość duże, rzędu ng/g tkanki roślinnej i zależą od zawartości DDT w powietrzu. DDT adsorbując się szczególnie łatwo na powierzchni liści pokrytych lipofilną warstwą wosku. Pochłanianie DDT przez rośliny jest wykorzystywane w próbach monitorowania zanieczyszczeń powietrza. Ma to swoje uzasadnienie w tym, że łatwiej jest mierzyć stosunkowo duże stężenia DDT w powierzchniowych tkankach roślinnych niż znikomo małe stężenia w powietrzu. Pozostaje tylko pytanie, jaką korzyść ludzkość odniesie, gdy już będziemy dokładnie wiedzieli, ile tego DDT jest w powietrzu w różnych stronach świata.

11. DDT I ZWIERZĘTA ZMIENNOCIĘPLNE

Ogromna liczba gatunków zwierząt zmiennocieplnych (samiych bezkręgowców opisano ponad milion) uniemożliwia poznanie stężeń DDT we wszystkich gatunkach. Liczby przytoczone w tabelach zawartych w tym rozdziale dają niepełne, ale w miarę dobre wyobrażenie o poziomach stężeń DDT w bezkręgowcach, gadach, płazach i rybach. Owady pominięto, bo pozostają poza zakresem tego artykułu.

11.1. BEZKRĘGOWCE

Zawarte w tab. 11.1 informacje o stężeniach DDT w dżdżownicach wykorzystamy przy omawianiu głośnej swego czasu sprawy zatrucia ptaków w USA. Stężenia w morskich bezkręgowcach z tab. 11.2 są pomocne w próbach oceny szkodliwości masowo spożywanym krewetek, małż i innych zwierząt.

Tabela 11.1. DDT w bezkręgowcach lądowych

Nazwa	Środowisko	Zawartość DDT		Lit.
		w środowisku	w bezkręgowcu	
Dżdżownice	gleba na polach	0,8 ppm	0,2–1,1 ppm	[117]
– „ –	gleba w sadach	2,3–17,2 ppm	7,1–40,0 ppm	[117]
Ślimaki	gleba w sadach	–	7,3–39,7 ppm	[117]
Dżdżownice	gleba na polach w USA	0–18,1 ppm	0–159 ppm	[119]
Dżdżownice	gleba w Indiach	0,01–2,61 ppm	0,01–37,74 ppm	[123]
Dżdżownice	gleba w delcie Renu	15 µg/kg	750 µg/kg tłuszczu	[262]
Dżdżownice	gleba w Nigerii	–	987 ppm	[288]
Ślimak <i>Agriolimax reticulatus</i>	pole truskawek	–	do 60 ppm	[263]
Rurecznik mułowy	osad denny z jez. Ontario	390 µg/kg	do 600 ppm	[264]
Pijawka <i>Erpobdella punctata</i>	woda bagienna	–	do 12,6 ppm	[265]

Tabela 11.2. DDT w bezkręgowcach morskich

Nazwa	Zawartość DDT	Lit.
Zooplankton	do 90 ng/g tłuszczu	[266]
Małwa <i>Gonadotopsis borealis</i>	do 98 ng/g tłuszczu	[266]
Krewetka <i>Nephrops norvegicus</i>	0,001–0,004 ppm	[267]
Omulek <i>Mytilus Gastroprovincialis</i>	0,030–0,035 ppm	[267]
Omulek <i>Mytilus edulis</i> z różnych mórz	0,5–1109 µg/kg	[198, 269]
Morskie skorupiaki	średnio 26 µg/kg	[268]
Homar	0,04 ppm	[274]
Głowonogi	średnio 38 µg/kg	[268]
Szkarłupnie	średnio 3,5 µg/kg	[268]
Ostrygi (Zatoka Meksykańska)	0,002–3,6 µg/kg	[270]
Ostrygi (wybrzeża Francji)	1,0–728 µg/kg	[271]
Krab <i>Cyrtograpsus angulatus</i> (Argentyna)	66–241 ng/g lipidów	[272]
Kryl antarktyczny	Średnio 37 ng/kg	[273]

Niemal od samego początku stosowania DDT podnoszone były obawy, że intensywne stosowanie tego insektycydu może zagrozić eksploatowanym gospodarczo rybom, mięczakom, skorupiakom i innym zwierzętom morskim. Wywołało to zrozumiałe zainteresowanie toksycznością DDT w środowisku wodnym i prawdziwą lawinę naukowych publikacji, które miały przynieść dowody szkodliwości DDT.

Już w najwcześniejszych pracach opisano toksyczność DDT dla kaczenic, małych skorupiaków [277] masowo osiadających na podwodnych skałach, urządzeniach portowych i zanurzonych częściach statków [39, 276]. DDT jest silnie trujący dla wielu skorupiaków, np. krewetki *Artemia salina* giną po pięciu dniach w wodzie zawierającej zaledwie 0,01 ppb DDT [278]. Jednak poniżej tego stężenia nie zauważono toksycznego działania i nie trzeba się zatem obawiać, że wyginą krewetki, bo stężenia DDT w wodzie są wielokrotnie mniejsze. Stężenia rzędu ułamków ppb są trujące także dla innych skorupiaków, np. dla kielży [279].

Nie wszystkie skorupiaki są jednakowo wrażliwe. Np. krab piaskowy *Emerita analoga* żyje i rozmnaża się nawet w wodach bardzo silnie zanieczyszczonych, mimo że w jego tkankach stężenie Σ DDT sięga nawet 7 ppm [280]. Do bardzo wrażliwych należą raki. Całe populacje raków można wyeliminować przez potraktowanie zbiorników wodnych dawkami DDT wynoszącymi zaledwie 0,5 kg/ha [27].

Do zwierząt mało wrażliwych na DDT należą mięczaki. Dowodzi tego występowanie bardzo dużych stężeń DDT, dochodzących nawet do 150 ppm, w żywych ślimakach i małżach [109]. Ostrygi giną gdy stężenie DDT w wodzie wynosi 10 ppm (takie stężenie nigdy nie występuje w warunkach naturalnych), natomiast przy stężeniu 0,1 ppm nawet po długim czasie nie zauważono szkodliwych efektów [281].

Od około 30 lat różne mięczaki, np. pospolity omułek jadalny *Mytilus edulis* i ostrygi *Crassostrea* i *Ostrea*, są wykorzystywane do monitorowania poziomu zanieczyszczeń w środowisku wodnym [282-285]. Służy do tego międzynarodowa sieć kilkuset stacji pomiarowych, działających w ramach programu o nazwie *Mussel Watch*. Oprócz DDT w ramach *Mussel Watch* są okresowo kontrolowane poziomy kilkudziesięciu innych związków organicznych i trujących metali.

Wydaje się, że monitorowanie stężeń DDT w wodzie przez pomiary jego zawartości w mięczakach jest obciążone poważną wadą, ponieważ nie ma prostej zależności między stężeniami w wodzie i w żywych organizmach [287]. Ponadto faktem jest, że stężenie DDT w morskiej wodzie utrzymuje się na niezmiennym poziomie około 1 pg/l. Można zapytać, czy ma sens organizowanie wielkich programów dla śledzenia tego, co się nic zmienia?

Wszystkie następne rozdziały tego artykułu będą dotyczyły rozpowszechnienia w organizmach zwierzęcych i skutków biologicznego działania DDT. Problemy te są omawiane w tysiącach naukowych publikacji, ale niestety są wśród nich liczne prace wprowadzające czytelników w błąd przez rysowanie fałszywego obrazu zagrożeń. Rozdział o bezkręgowcach stwarza okazję do zacytowania następującego fragmentu jednej z prestiżowych ale nie zawsze zgodnych z prawdą publikacji WHO [286]:

DDT i jego pochodne są bardzo trujące dla zwierząt żyjących w wodzie, do tego stopnia, że stężenia rzędu kilku mikrogramów w litrze wystarczają do uśmiercenia znacznej części organizmów po krótszym lub dłuższym czasie działania. Taka toksyczność oznacza, że DDT stanowi poważne zagrożenie dla zwierząt zamieszkujących środowiska wodne.

Są w tym fragmencie dwa kłamstwa, jedno przez mówienie niecałej prawdy a drugie polegające po prostu na mówieniu nieprawdy. Pierwsze zdanie nie mówi całej prawdy, bo przemilcza niezwykle istotny fakt, że mikrogramowe stężenia DDT w wodzie nie występują w naturalnych warunkach. Drugie zdanie jest kłamliwe dlatego że przy stężeniach pikogramowych, jakie występują w wodzie, nigdy nie uważano toksycznych skutków DDT.

Niby to mała sprawa, tylko dwa niezgodne z prawdą zdania, ale zauważmy, że znalazły się one w urzędowym raporcie WHO, czyli w publikacji wywierającej ogromny wpływ na kształtowanie wyobrażeń o zagrożeniach ekologicznych. Trudno jest walczyć z kłamstwami, gdy spływają z takich wyżyn, jak WHO.

11.2. GADY I PŁAZY

Zauważona w drugiej połowie XX w. zwiększona śmiertelność żab i ropuch wywołała natychmiast podejrzenia, że przyczyną są chloroorganiczne pestycydy [275, 289–291]. Według ekologów dostatecznym dowodem słuszności takich podejrzeń jest obecność DDT i jego metabolitów w tkankach chorych zwierząt. Skoro jednak DDT i jego metabolity znajdują się wszędzie, we wszystkich roślinach i zwierzętach w różnych zakątkach świata, to sama jego obecność nie może być uznawana za przyczynę zachorowań [275].

Po bliższym zbadaniu sprawy żab okazało się jednak, że na całym świecie pojawiła się zaraźliwa choroba grzybowa, wywołująca masowe giniecie żab [290]. Tak więc i w tym przypadku śledztwo nie przyniosło dowodów winy DDT.

DDT i DDE występują w tkankach wszystkich badanych gadów i płazów w ilościach do kilku ppm [288, 292, 293]. Wyjątkiem są węże, u których notowano zawartości DDE sięgające nawet 600 ppm, przy stężeniach DDT w środowisku na poziomie kilku ppm [294].

Może to dowodzić wyjątkowo szybkiej przemiany DDT w DDE: u węży, ale w piśmiennictwie brak komentarzy na ten temat. Inni autorzy [295] nie potwierdzają skrajnie wysokich zawartości opisywanych w pracy [294].

Duże dawki DDT wywołują wady rozwojowe u żab [296, 297], aligatorów [298] i żółwi [299]. Zaburzenia w rozwoju gadów i płazów obserwowano w warunkach doświadczalnych, czyli przy stężeniach DDT, jakie nigdy nie występują w naturalnym środowisku [300]. Przedmiotem szeregu publikacji było zdrowie aligatorów z jeziora Apopka na Florydzie [10]. Jest to jedno z najbardziej zanieczyszczonych jezior na świecie a więc poczynione tam obserwacje nie mają ogólnego znaczenia.

11.3. RYBY

Wiadomo ponad wszelką wątpliwość, że DDT jest silnie trujący dla ryb. Był to jeden z argumentów organizacji ekologicznych w ich staraniach o doprowadzenie do zakazu stosowania DDT [34]. Toksyczność DDT dla ryb nie wywołuje sporów między uczonymi, ale zastrzeżenia musi budzić wyolbrzymianie biologicznych skutków zatrucia ryb, tak często spotykane w różnych publikacjach [10, 28]. W rzeczywistości były to skutki niewielkie, szybko przemijające i dostrzegalne co najwyżej w skali lokalnej. Według oficjalnych statystyk, połowy ryb w USA były największe w latach najbardziej intensywnego stosowania DDT [34]. Nie ma tej informacji w ekologicznych publikacjach a przecięz jej pomijanie uniemożliwia przedstawienie rzeczywistego obrazu zatrucia środowiska wodnego przez DDT.

Pierwsza informacja o toksyczności DDT dla ryb ukazała się już w roku 1945 w jednym z czasopism entomologicznych [40]. W następnym roku opublikowano ośmiostronicowy artykuł przeglądowy [302], zwracający uwagę na zagrożenia, jakie DDT stwarza dla ryb, gadów, płazów i ptaków. Nie można więc twierdzić, że toksyczność DDT była ukrywana przez przemysł.

Wiedza o groźących niebezpieczeństwach nie zapobiegła jednak zatruciom ryb w pierwszych latach stosowania DDT do zwalczania owadów. Obok zatruc niezamierzonych, jakie zdarzały się zanim jeszcze wypracowano reguły bezpiecznego stosowania silnie działających insektycydów, były także przypadki świadomego trucia ryb w sytuacjach, gdy korzyści wynikające z zastosowania DDT były większe od strat wynikających ze zmniejszenia liczebności ryb [27, 303].

Przypadki zatrucia ryb przez pestycydy były liczne, ale trzeba też mieć na uwadze, że od początku rozwoju przemysłu i miejskich aglomeracji ryby w rzekach i jeziorach były masowo zatrucane przez ścieki przemysłowe i sanitarne. Jeszcze pamiętamy europejskie rzeki, w których nie było żadnego życia. Zatrucie wód ściekami zabiło więcej ryb niż wszystkie pestycydy razem wzięte od początku ich stosowania. Opisy przypadków masowego wymierania ryb w USA z powodu różnych przyczyn nie związanych z pestycydami zawiera książka Whittena [52] a przeglądowy artykuł D. W. Johnsona [304] wymienia zatrucia spowodowane przez pestycydy. Obecnie przypadki zatrucia ryb bardzo rzadko zdarzają się w krajach rozwiniętych.

Ryby mogą pobierać DDT z pokarmem zawierającym ten insektycyd albo bezpośrednio z wody przez skrzela i skórę [305–308]. Mimo pięćdziesięcioletnich badań nie wiadomo na pewno, która z tych dróg ma większe znaczenie, bo zdania uczonych są podzielone [308, 309].

Wielka wrażliwość ryb nawet na niskie stężenia DDT w wodzie wynika stąd, że przez rybie skrzela, dla dostatecznego zaopatrzenia w tlen, muszą przepływać duże objętości wody, kilkaset litrów na dobę w przypadku ryb o masie 1 kg. Oprócz tlenu ryby pobierają z wody także wszystkie zanieczyszczenia, takie jak DDT. Przy stężeniu 1 ppb jednokilogramowa ryba może pobrać z wody kilkaset mikrogramów DDT w ciągu jednego dnia, a to jest dla ryb bardzo wysoka dawka.

Toksyczne działanie DDT na ryby zależy od wielu czynników i wyraża się różnymi liczbami nie tylko w odniesieniu do różnych gatunków, ale także do tych samych ryb żyjących w różnych warunkach. Liczby w tabeli 11.3 mają tylko orientacyjne znaczenie.

Tabela 11.3. Toksyczne dla ryb stężenia DDT w wodzie

Stężenie DDT w wodzie	Ryba	Obserwowany efekt	Lit.
0,1 ppm	karas złoty	40% populacji ginie po 6 dniach	[40]
1,9 ppb	narybek łososia	średni czas przeżywania 2 dni	[310]
7,4 ppb	płoc	połowa populacji ginie po 2 dniach	[311]
0,06 ppm	<i>Rasbora heteromorpha</i>	połowa populacji ginie po 24 h	[312]
1,0–30 ppb	6 gatunków ryb	połowa populacji ginie po 4 dniach	[313]

Tabela 11.4. Przykładowe zawartości DDT w rybach [ppm]

Nazwa	Miejsce	Rok	Zawartość ΣDDT	Lit.
Pstrąg jeziorny	USA	1964	5,2 -150,1	[318]
Flądra	USA	1970	0,21- 107	[319]
Okoń	USA	1970	0,5-3,6	[320]
Makreła	Atlantyk	1971	0,45 -0,77	[274]
Dorsz	Atlantyk	1977	0,03-0,075	[321]
Śledź	Bałtyk	1985	0,07-0,44	[322]
Karp	USA	1986	0,15 2,21	[323]
Łosoś	USA	1992	0,98	[324]
Szczupak	różne strony świata	1976–1994	0,013 0,28	[325,347]
Różne ryby	Indie, Australia	1995	0,015 0,028	[326]

Liczby zamieszczone w tab. 11.3 są dostatecznym dowodem, że DDT jest dla ryb silną trucizną. Wobec rozgłosu, jaki nadano przypadkom zatrucia ryb, zdziwienie musi budzić niewielka liczba publikacji zawierających ścisłe dane o toksycznych dawkach DDT. Znacznie częściej pisano o ilościach DDT w rybach z różnych stron świata i o zagrożeniach ludzkiego zdrowia, jakie mają z tego powodu wystąpić.

Zawartość DDT w tkankach ryb zależy od ich wieku, rodzaju pokarmu, stanu zdrowia, zawartości tłuszczu, temperatury i innych czynników. Dlatego nawet w obrębie poszczególnych gatunków notowano bardzo zmienne stężenia. Na przykład w roku 1966 śledzie bałtyckie w Szwecji zawierały DDT w stężeniach od 0,09 do 2,3 ppm [314] a w roku 1972 zawartość DDE w północnoamerykańskiej rybie *Ptychocheilus oregonensis* wynosiła od 39 do 437 ppb [315]. Nawet ryby z tego samego akwarium, odłowione w tym samym czasie, mogą mieć zawartości DDT różniące

się o ponad 100% [316]. Z powodu braku w literaturze dostatecznej liczby wiarygodnych danych nie będziemy analizowali zawartości DDT w różnych rybach.

Trudności pojawiające się przy próbach interpretowania podawanych w literaturze zakresów stężeń ilustruje praca Barbera i Warlena, dotycząca mierzonej w ciągu kolejnych trzech lat zawartości DDT w jednej z głębinowych ryb atlantyckich [317]. Autorzy podają następujące liczby:

rok 1972:	1,91 do 7,52 ppm,
rok 1973:	1,62 do 3,07 ppm,
rok 1974:	2,32 do 27, 31 ppm.

Na podstawie takich liczb nie można nawet powiedzieć, czy w latach 1972–1974 zawartości DDT w badanej rybie ulegały jakimkolwiek zmianom.

Dalsze przykłady stężeń DDT w różnych gatunkach ryb zawiera tab. 11.4. Tablica ta będzie potrzebna w Rozdz. 15 przy omawianiu szkodliwości zjadania ryb i dlatego podaje stężenia tylko w jadalnych częściach ryb, czyli w mięśniach.

Stężenia notowane do roku 1970 są zawyżone z powodu niedokładnych wówczas metod analitycznych. Zauważa się jednak znaczny spadek stężeń z upływem lat. Na przykład od roku 1976 do 1986 średnia zawartość DDT w rybach w USA zmniejszyła się o połowę [217].

Stężenia DDT w rybach, jakkolwiek niewielkie, są jednak znacznie większe od tych stężeń w wodzie, które są dla ryb śmiertelne ze skutkiem natychmiastowym. Wynika stąd, że DDT przestaje być niebezpieczny dla ryb gdy już ulokuje się w ich tkankach. Nie udało mi się znaleźć wytłumaczenia tego zjawiska.

W niektórych przypadkach badano tylko stężenie DDE. Giesy i in. w różnych rybach znaleźli średnio 0,4 ppm DDE [327] a w pstrągach znaleziono 1,5 ppm [328]. Zawartości Σ DDT musiały oczywiście być większe, bo DDE stanowi tylko część Σ DDT.

W rybach, podobnie jak w innych zwierzętach, miejscem gdzie gromadzi się szczególnie dużo DDT jest tkanka tłuszczowa. Dlatego tłuste ryby zawierają więcej DDT niż chude [329].

12. ŁAŃCUCHY POKARMOWE (ŁAŃCUCHY TROFICZNE) W ŚRODOWISKU WODNYM

Żyjące w wodzie zwierzęta są ogniwami łańcuchów pokarmowych, tak samo jak organizmy lądowe, ponieważ wszystkie jedzą i są zjadane. Jest rzeczą oczywistą, że razem z pokarmem zwierzęta wchłaniają DDT. Można więc powiedzieć, że DDT wędruje wzdłuż łańcuchów pokarmowych, od organizmów zajmujących najniższe poziomy do drapieżników z najwyższych poziomów troficznych. Wynikające stąd zmiany stężeń w zwierzętach różnych gatunków są przedmiotem licznych i szczegółowych badań, opisanych w setkach publikacji [330]. Problem DDT w łańcuchach pokarmowych będzie nas zajmował także w następnych rozdziałach, bo jest jednym

z najważniejszych problemów wynikających z obecności DDT w środowisku. W tej chwili ograniczymy się do łańcuchów pokarmowych, w których uczestniczą tylko wodne rośliny, bezkręgowce i ryby. Posłużymy nam to do sformułowania ogólnych definicji, które mogą przydać się później.

W środowisku wodnym wyróżniamy następujące poziomy łańcuchów pokarmowych [330].

1. Rośliny wodne.
2. Zooplankton.
3. Bezkręgowce i roślinożerne ryby.
4. Mięsożerne ryby.
5. Zwierzęta zjadające ryby (np. foki).

Położenie zwierzęcia w łańcuchu pokarmowym, czyli przypisanie go do jednego z poziomów troficznych, nie następuje trudności, bo biolodzy na ogół potrafią ustalić, kto kogo zjada i przez kogo jest zjadany. Współcześni uczeni niezbyt jednak chętnie analizują treści żołądków zwierzęcych i w przypisywaniu zwierząt do poziomów troficznych korzystają raczej ze spektrometrów mas.

Możliwość wykorzystania spektrometrii mas w badaniach łańcuchów pokarmowych wynika stąd, że każdy organizm zwierzęcy zawiera więcej izotopu ^{15}N niż jego pokarm [331]. Oznacza to, że zwierzęta na najwyższych poziomach troficznych zawierają najwięcej ^{15}N . Pomiar zawartości izotopu jest wykonywany względem wzorca, jakim jest azot atmosferyczny.

Izotopowa metoda analizy łańcuchów pokarmowych tak się ostatnio rozpowszechniła i wzbogaciła w szczegóły [332–334], że wymaga osobnego artykułu przeglądowego. Nie wydaje się jednak, żeby zastosowanie spektrometrów mas do ustalania poziomów troficznych w istotny sposób wzbogaciło wiedzę o rozpowszechnieniu DDT w środowisku i w żywych organizmach. Dlatego rezygnuję z omawiania problemów i osiągnięć metody izotopowej. Warto jednak w tym miejscu wspomnieć, że spektrometria mas oddała nieocenione usługi przy identyfikacji i mierzeniu stężeń zanieczyszczeń środowiska.

Przy omawianiu przenoszenia DDT i innych zanieczyszczeń środowiska między różnymi poziomami łańcuchów pokarmowych korzysta się z następujących pojęć:

- Biokoncentracja: pobieranie zanieczyszczeń z wody.
Bioakumulacja: pobieranie zanieczyszczeń zarówno z wody jak z pokarmu.
Biomagnifikacja: zwiększanie stężenia zanieczyszczeń przy przejściu z niższego na wyższy poziom troficzny.

Proste wydawałoby się pojęcie biomagnifikacji w rzeczywistości jest niejasne, skomplikowane i nadużywane, ponieważ wielkość biomagnifikacji zależy od tak wielu czynników, że wymyka się próbom ścisłego opisanie. Szczegółowo piszą o tym Suedel i wsp. [330] oraz Bevenue i wsp. [347]. Nas jednak będą zajmować tylko oczywiste i nie ulegające wątpliwości aspekty biomagnifikacji.

Według definicji biomagnifikacja zwiększa stężenie DDT w organizmach na kolejnych poziomach łańcuchów pokarmowych i teoretycznie może doprowadzić do

nawet bardzo wysokich, trujących stężeń w organizmach reprezentujących najwyższe poziomy troficzne. W mniemaniu ekologów jest to groźne zjawisko, bo powoduje powstawanie niebezpiecznych stężeń trucizn, które w powietrzu i wodzie znajdują się w tak dużym rozcieńczeniu, że nie stanowią zagrożenia.

Biomagnifikacja dodaje wagi twierdzeniom ekologów o niebezpieczeństwach stwarzanych przez obecność DDT w środowisku, a więc nie ma w tym nic dziwnego, że jest wykorzystywana w ekologicznej propagandzie strachu i grozy. Kilka przykładów można znaleźć we wzruszająco naiwnej książce Sandry Steingraber [21] i w mniej wzruszającym ale bardziej niebezpiecznym dziele Thorntona [10]. Strach byłby mniejszy, gdyby ekolodzy zechcieli pamiętać, że istnieją granice zwiększenia stężeń, spowodowane przez to, że żywe organizmy nie tylko wchłaniają, ale także wydalają DDT. Dlatego stężenia rosną tylko do osiągnięcia stanu równowagi. Fumio Matsumura pisał o tym już w roku 1975 w swojej książce [348].

Od około 30 lat słowo „biomagnifikacja” spotyka się w licznych publikacjach, przy czym nie zawsze jest używane w znaczeniu zgodnym z przytoczoną wyżej definicją. Błędem często spotykanym w publikacjach o łańcuchach troficznych w wodzie jest utożsamianie biomagnifikacji z bioakumulacją. Jest to błąd, bo według definicji podanych wyżej woda nie jest poziomem troficznym.

Utożsamianie bioakumulacji z biomagnifikacją nie jest błahą sprawą, bo zawsze prowadzi do bardzo zawyżonych ocen zdolności związków chemicznych do biomagnifikacji. Na przykład Johnson i wsp. [335] podają, że z powodu biomagnifikacji stężenie DDT w drapieżnych rybach może być nawet milion razy większe niż w wodzie. Oczywiście może tak być, skoro stężenia DDT w rybach mogą sięgać nawet kilkunastu ppm a stężenia w wodzie są rzędu kilku pg/dm^3 . Gdy jednak odnieść stężenia DDT w rybach do stężeń w ich pokarmie, które wynoszą około 1 ppm, to biomagnifikacja DDT okazuje się całkiem niewielka.

O trudnościach w ocenie wielkości biomagnifikacji świadczy duży rozrzut spotykanych w literaturze liczb charakteryzujących to zjawisko [192].

Wielu autorów posługuje się pojęciem stopnia biomagnifikacji. Jest to stosunek stężenia w organizmie na wyższym poziomie troficznym do stężenia w organizmie na niższym poziomie. W środowisku wodnym na szczycie są ryby a najniższy poziom zajmują rośliny wodne. W amerykańskich jeziorach Michigan i Ontario biomagnifikacja w łańcuchu od planktonu do ryb wyraża się stosunkiem wynoszącym około 30 [336]. Do innego wniosku doszli Kiriluk i wsp., według których biomagnifikacja w jeziorze Ontario jest rzędu 10^3 [328]. Znacznie większe wartości, rzędu 10^4 – 10^5 , przyjmują współczynniki biokoncentracji, wyrażające stosunki stężeń DDT w rybach do DDT w wodzie [337]. Biomagnifikacji nie ma wcale lub jest bardzo mała w łańcuchach troficznych obejmujących tylko wodne bezkręgowce i ich pokarm [338, 339]. Przykładowe wartości współczynników biomagnifikacji DDT w środowisku wodnym znajdują się w tab. 12.1. Trzeba tu pamiętać, że współczynniki mniejsze od 10 oznaczają niewielką biomagnifikację. Krytyczną analizę trudności jakich nastrocza prawidłowa ocena biomagnifikacji zawiera praca Leblanca [340].

Tabela 12.1. Biomagnifikacja DDT w środowisku wodnym

Łańcuch troficzny	Współczynnik biomagnifikacji	Lit.
ryby→foki	20,2	[341]
ryby→niedźwiedzie	3,6	[341]
zooplankton→dorsz	2,3	[342]

W ekologicznych publikacjach biomagnifikacja jest przedstawiana jako zjawisko powszechne w przyrodzie i dotyczące wszystkich insektycydów chloroorganicznych. Nie jest to prawdą. W roku 1994 Suedel i wsp. [330] opublikowali listę 22 organicznych zanieczyszczeń środowiska. Lista ta zawiera tylko dwa produkty, metylortęć i polichlorowane bifenyle, które bezsprzecznie ulegają biomagnifikacji. DDT, DDE, dieldryna, endryna, mirex i toxafen są tam wymienione jako związki o niewielkiej zdolności do biomagnifikacji w środowisku wodnym. Inaczej jest w środowisku lądowym, gdzie biomagnifikacja DDT może być duża.

O ile w ciągu pierwszych 30 lat od odkrycia owadobójczego działania DDT publikacje o rozpowszechnieniu tego insektycydu w przyrodzie opierane były najczęściej na pomiarach i obserwacjach, to od około 20 lat coraz więcej prac dotyczy konstrukcji matematycznych modeli, które miałyby umożliwić dokładne opisy ruchu zanieczyszczeń w środowisku na podstawie niewielkiej liczby danych, takich jak fizykochemiczne własności związków. Celem, jaki tu przyświeca uczonym, jest zdobycie możliwości obliczenia bioakumulacji nowych związków produkowanych przez przemysł, tak aby można było zakazać ich produkcji, zanim zdążą skażić środowisko.

Przy okazji konstrukcji różnych modeli pojawiło się nowe w naukach ekologicznych pojęcie fugatywności (ang. *fugacity*), zaczerpnięte z termodynamiki [343–346]. W roku 2001 w „Chemical Abstracts” było ponad 100 publikacji dotyczących zastosowań fugatywności do przewidywania przyszłych losów zanieczyszczeń w przyrodzie. Jest to więc duże i być może ważne zagadnienie, ale musimy je pominąć, ponieważ naszym celem jest tylko opisanie rozpowszechnienia DDT w przyrodzie i wynikających stąd konsekwencji a nie analizowanie prognoz wynikających z niedoskonałych modeli.

13. DDT I PTAKI

W kampanii przeciwko DDT zatrucie ptaków odegrało większą rolę niż zatrucie ryb, ponieważ ptaki wzbudzają u dzieci i dorosłych znacznie więcej sympatii niż ryby. Dlatego przez wiele lat fotografie martwych ptaków często były spotykane w gazetach i na ekranach telewizyjnych a martwe ryby fotografowano raczej rzadko.

W początkach stosowania DDT i innych insektycydów przypadki mimowolnego zatrucia ptaków zdarzały się dość często i były odpowiednio nagłośnione. Poświęcimy im należytą uwagę, żeby dać pełny i wierny obraz sytuacji w latach, gdy zdecydowano o zakazie DDT. Dla uzupełnienia obrazu trzeba jednak przypomnieć powszechne aż do drugiej połowy XX wieku tępienie ptaków w Ameryce i Europie przez strzelanie, zakładanie sieci i stosowanie trutek.

13.1. KILKA SŁÓW O PRZYCZYNACH ZMNIEJSZANIA SIĘ POPULACJI PTAKÓW DO POŁOWY XX WIEKU

Na kontynencie północnoamerykańskim ptaki były bezlitośnie mordowane od chwili, gdy pojawił się tam biały człowiek z jego strzelbami. Najbardziej dramatycznym przykładem jest los gołębi wędrownych. Kiedyś na terenie USA było ich tak dużo, że stanowiły źródło łatwo dostępnego i taniego mięsa. Teraz nie ma już ani jednego wędrownego gołębia, bo ostatni został zastrzelony na początku XX w.

Ze szczególną zawziętością tępił je ptaki drapieżne. Powszechne było przekonanie, że są to groźne szkodniki, które należy tępić przy każdej okazji [349]. Strzelali do nich wszyscy. Strażnicy leśni mieli obowiązek zabijania drapieżnych ptaków a w niektórych rejonach USA farmerzy wynajmowali strzelców do zabijania orłów z samolotów i helikopterów. Był to bardzo skuteczny sposób polowania. W roku 1971 jeden z pilotów, biorących udział w eksterminacji orłów w stanie Wyoming przez strzelanie z helikopterów, zeznał przed komisją senatu USA, że podczas zimy 1970/71 był świadkiem zastrzelenia 560 orłów [34].

Do eksterminacji ptaków przyczyniają się też kolekcjonerzy jaj a nawet uczeni ekolodzy. W pracy pt. „Brak reprodukcji pelikanów na wybrzeżu Pacyfiku” [350] w przypisie na str. 61 czytamy na przykład, że przy zbieraniu materiału do badań „pięć pelikanów zastrzelono w gniazdach gdy wysiadywały jaja”. Jakże ironicznie wobec takiego faktu brzmi tytuł tego artykułu!

Przez wiele lat miejscem masowej rzezi ptaków w USA była położona na szlaku wędrówek ptaków góra Hawk Mountain (Sokoła Góra) w Apalachach. W kronikach zapisano, że w czasie jesicznych i wiosennych przelotów myśliwi strącali tam z nieba setki a nawet tysiące ptaków dziennie [351]. Rzeź skończyła się dopiero w roku 1934, gdy amerykańska feministka Rosalie Edge odkupiła Hawk Mountain od rządu USA i zakazała wstępu myśliwym.

Europejczyki też mają niemały udział w tępieniu ptaków. W muzeum w Cieplicach na Dolnym Śląsku kilka lat po II wojnie wśród różnych myśliwskich eksponatów był wypchany orzeł. Umieszczona obok tabliczka informacyjna głosiła, że był to ostatni orzeł widziany w Sudetach i że został zastrzelony na początku XX wieku. Charakterystyczne dla stosunku ludzi do przyrody w tamtych czasach jest to, że nikt się nie wstydził tego eksponatu a na tabliczce widniało nazwisko dzielnego myśliwego, który zabił ostatniego orła w Sudetach.

Szczególną hańbą jest masowe zabijanie w celach konsumpcyjnych ptaków, które podczas corocznych przelotów wiosennych i letnich usiłują odpoczywać

w południowej Europie. Proceder trwa od niepamiętnych czasów i nic nie zapowiada zmiany konsumpcyjnego stosunku mieszkańców krajów śródziemnomorskich do małych ptaszków odbywających swoje coroczne wędrówki wiosenne i jesienne. Rządy Francji, Włoch, Hiszpanii i Malty bynajmniej nie kwapią się do ograniczania myśliwskich swobód swoich obywateli. Wydaje się jednak, że przynajmniej w środkowej i północnej Europie nastąpiła zmiana stosunku ludzi do ptaków. Zmiana ta jest szczególnie widoczna w odniesieniu do ptaków drapieżnych. Nic są one już traktowane jak szkodniki i zostały objęte ochroną.

Na Alasce dopiero w roku 1953 zniesiono wypłacanie premii za zabite orły. W USA poza Alaską zakaz strzelania do orłów obowiązuje już od roku 1949 [352], ale przez wiele lat nie był przestrzegany. Prawdziwe zmiany stosunku do ptaków nastąpiły dopiero po roku 1970, gdy w społeczeństwie amerykańskim rozpowszechniły się idee ochrony przyrody. Od tego też czasu notuje się stały wzrost liczebności ptaków. Wielką jest w tym zasługa organizacji ekologicznych. Szkoda tylko, że cieniem na ich działalność kładzie się rozmijanie się z prawdą w działalności propagandowej.

W latach 1960–1970 propaganda przeciwko DDT była znacznie ułatwiona i miała pozory akcji opartej na faktach, ponieważ w tamtych latach wzrost liczby ptaków zbiegł się w czasie z ograniczeniem używania DDT. Ekolodzy uznali to za dowód, że DDT był przyczyną wymierania ptaków.

W ekologicznych publikacjach nie pisze się, że głównymi sprawcami zmniejszenia się liczebności ptaków w USA do połowy XX byli myśliwi strzelający do wszystkiego, co się ruszało, albo farmerzy rozkładający na polach zatrute przynęty. Przemilczając te sprawy ekolodzy usiłują stworzyć wrażenie, że ptaki giną tylko z powodu zatrucia środowiska przez chemiczne środki ochrony roślin. Już od ponad czterdziestu lat w środkach masowego przekazu i w naukowych publikacjach powtarza się uparcie, że insektycydy a w szczególności DDT spowodowały masowe wymieranie i doprowadziły wiele gatunków ptaków do krawędzi ekstynkcji. Według ekologów ratunek przyniósł dopiero zakaz stosowania DDT. Jest to kolejne kłamstwo ekologiczne, które przez ciągłe powtarzanie jest przez społeczeństwo uważane za prawdę. Reeducacja będzie trudna, bo kłamstwa ekologiczne są powtarzane nawet przez bardzo poważne czasopisma. Na przykład w „National Geographic” z lipca 2002 [352] znajdujemy takie zdanie: „Zakaz stosowania DDT (1972) a także inne środki zaradcze przyczyniły się do powrotu bielików (*bald eagles*) na niebo”. Można się założyć, że żaden czytelnik nie będzie pamiętał o „innych środkach zaradczych”, ale wszyscy zapamiętają DDT.

13.2. ROZPOWSZECHNIENIE DDT W ORGANIZMACH PTAKÓW

Zawartość DDT w tkankach różnych ptaków była opisywana w dziesiątkach publikacji. Można w nich znaleźć stężenia Σ DDT albo DDE w mięśniu, wątrobie, mózgu i tłuszczu wielu gatunków ptaków morskich i lądowych, drapieżnych i śpiących, żyjących w różnych stronach świata. Wyczerpująca tabela z danymi licz-

bowymi musiałyby zawierać kilkaset pozycji, ale nie jest potrzebna, bo dla ogólnej orientacji wystarczy wybrane informacje, zamieszczone w tab. 13.1. Mimo selekcji danych tabela nie prowadzi do żadnych przekłamań i nie zacierza żadnych kontrowersji, ponieważ wśród uczonych panuje zgodność opinii o rozpowszechnieniu DDT w organizmach ptaków. Dane z tab. 13.1 można podsumować następującymi wnioskami:

1. Ptaki różnią się zawartością DDT nawet o kilka rzędów wielkości.
2. Poszczególne tkanki w różnym stopniu akumulują DDT.
3. Podobnie jak w przypadku innych zwierząt, najwięcej DDT występuje w tłuszczowej tkance ptaków.
4. Najwięcej DDT zawierają tkanki ptaków z najwyższych poziomów troficznych, czyli ptaków drapieżnych.
5. Znane są przypadki wyjątkowo dużych stężeń, sięgających kilku tysięcy ppm.

Tabela 13.1. DDT w tkankach ptaków

Nazwa ptaka	Położenie geograficzne	Rok	Zawartość DDT	Zawartość DDE	Lit.
Pingwin	Antarktyda	1966	15–115 ppb (w) 24–152 ppb (t)	10–83 ppb (w) 17–83 ppb (t)	[353]
Mewa	Pacyfik	1967	9,2 ppm (m) 1,8 ppm (mz) 211 ppm (t)	8,3 ppm (m) 0,72 ppm (mz) 190 ppm (t)	[354]
Kormoran	Pacyfik	1967	0,8 ppm (m) 0,7 ppm (w)	0,6 ppm (m) 0,5 ppm (w)	[354]
Pelikan brązowy	Pacyfik	1967	84 pp (m)	7,6 ppm (m)	[354]
Pelikan brązowy	Pacyfik	1960	–	2700 ppm (t)	[350]
Kaczka edredonowa	Antarktyda	1967	–	0,14 ppm (w)	[339]
Orzeł	Bałtyk	1969	25000 ppm (t)	330 ppm (m)	[314]
Sokół wędrowny	Kanada	1968	360 ppm (m)	284 ppm (m)	[355]
Sokół wędrowny	USA	1968	127 ppm (m) 5000 ppm (t)	110 ppm (m) –	[356]
Szapka	USA	1987	0,02–1,8 ppm (całe ptaki)	–	[357]
Mewa	jez. Ontario	1989	–	14 ppm (całe ptaki)	[358]
Wróbel domowy	Syberia	2002	140–230 ng/g (t) (ng/g tłuszczu)	–	[359]
Czapla	USA	2000	0–2,4 ppm (embriony)	–	[360]
Jaskółka	Włochy	1996	240 ng/g (t) 5300 ng/g (m) 7500 ng/g (serce)	– –	[361]
Sokół	Kalifornia	1996	17 000 ppm (jaja)	400 ppm (jaja)	[362]
Pustułka	Floryda	1986	0,18–1,30 ppm (mz)	–	[363]

w – wątroba; t – tłuszcz; mz – mózg; m – mięsień

Tabela 13.1 nie zawiera danych ilustrujących spadek zawartości DDT w ptakach od czasu gdy ograniczono stosowanie DDT, ale jest to bardzo dobrze znany i udokumentowany fakt [364–366] o podstawowym znaczeniu dla prognoz na przyszłość.

13.3. TOKSYCZNOŚĆ DDT DLA PTAKÓW

Wrażliwość ptaków na DDT badano już w roku 1944 [367]. Stwierdzono wtedy, że kilkudniowe kurczęta padają po 3 do 10 dniach gdy są karmione paszą zawierającą 0,1% DDT. Późniejsze badania wykazały jednak, że ostrość, czyli przejawiająca się w ciągu kilku dni, toksyczność DDT dla większości ptaków jest bardzo mała. Dowodzą tego następujące przykłady, wybrane spośród wielu opisanych w literaturze:

1. Po 10 tygodniach karmienia paszą zawierającą 100 ppm DDE nie zauważono spadku liczby jaj składanych przez przepiórki japońskie [368].
2. Gołębie karmiono przez 24 dni paszą zawierającą ogromne stężenie 1000 ppm DDT i obserwowano przez 274 dni. Ani jeden ptak nie padł podczas tego eksperymentu [369].
3. U białych pelikanów nie zauważono objawów zatrucia nawet przy dawkach DDT sięgających 800 mg/kg. Odporność tych ptaków uniemożliwiła ustalenie śmiertelnej dla tych ptaków dawki DDT [370].
4. Śmiertelne dawki LD_{50} DDT podawanego z paszą wynoszą około 1200 ppm dla przepiórek i około 1000 ppm dla kaczek krzyżówek [371].
5. Śmiertelna dawka DDT dla gołębi wynosi 4 g/kg [348]. Jest to ogromna dawka. Gdyby człowiek był tak mało wrażliwy, to dla popełnienia samobójstwa musiałby zażyć około 300 g DDT.

Liczba publikacji opisujących badania ostrej toksyczności DDT dla ptaków w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych jest raczej niewielka a zawartych w nich informacji nie można odnosić do warunków naturalnych, bo w naturalnym pokarmie ptaków bardzo wyjątkowo spotykane są stężenia tak wysokie, jakie stosowano próbując ustalić dawki śmiertelne w laboratoriach. Wysokie na ogół stężenia stosowano też w doświadczeniach, w których nie doprowadzano do śmierci ptaków, ograniczając się do badania innych złych skutków działania dużych dawek DDT. Obserwowano na przykład powiększenie tarczycy [372], zaburzenia reprodukcji [373], upośledzenie tworzenia kości [374] i zaburzenia hormonalne [375]. Nieletalne efekty DDT u ptaków są mało poznane i nie będą tu omawiane, za wyjątkiem wpływu DDT na grubość skorupki ptasich jaj (Rozdz. 13.5).

13.4. GŁOŚNE PRZYPADKI MASOWEGO WYMIERANIA PTAKÓW [361]

DDD i perkozy na jeziorze Clear Lake

Przypadki zatrucia ptaków na polach i lasach były notowane od najwcześniejszych lat stosowania DDT, ale na ogół zatrucia nie miały masowego charakteru [376, 377]. Pierwszy przypadek zatrucia masowego wydarzył się w latach 1949–1957 na jeziorze Clear Lake w Kalifornii [378]. Jest to jezioro o dużych walorach rekreacyjnych, ale okresowo pojawiały się tam muszki *Chaoborus asticleopus*, które bardzo utrudniały życie, nie dlatego żeby gryzły, ale z powodu występowania w ogromnych ilościach. W roku 1949 postanowiono uwolnić jezioro od tej plagi przez wytępienie żyjących w wodzie larw *Chaoborus* za pomocą środków owadobójczych. Rozważano możliwość zastosowania DDT albo DDD. Wybór padł na DDD, ponieważ związek ten skutecznie tępił larwy i był mniej trujący dla ryb niż DDT. Tuż po zabiegu stężenie DDD w wodzie wynosiło 0,01 ppm. Wystarczyło to do wytrucia 99% larw i uwolniło jezioro od plagi muszek na kilka lat. Muszki wróciły jednak i w roku 1954 konieczne było ponowne zastosowanie DDD. Sukces i tym razem był całkowity ale krótkotrwały i w roku 1957 zastosowano DDD po raz trzeci i ostatni.

Przyczyną rezygnacji z używania DDD do walki z muszkami było zatrucie perkozów. Przed zastosowaniem DDD na Clear Lake zakładało gniazda ponad tysiąc par perkozów a po zatruciu jeziora przez szereg lat nie było ani jednego gniazda. Perkozy zaczęły wracać na Clear Lake w roku 1962 a pięć lat później ich populacja wróciła do normalnego poziomu.

Nigdy nie przedstawiono dowodu, że DDD jest śmiertelnie trujący dla perkozów, ale analiza martwych ptaków wykazała zawartość DDD w tkance tłuszczowej sięgającą 1600 ppm [379, 380]. Duże zawartości DDD, sięgające nawet 2500 ppm w tkance tłuszczowej, zostały wykryte także w rybach z jeziora Clear Lake.

Obecność bardzo dużych ilości DDD w tkankach perkozów i w rybach stanowiących ich pokarm została przyjęta za dowód, że przyczyną zatrucia perkozów był DDD. Nie zebrano wtedy bezpośrednich dowodów, a więc nigdy nie dowiemy się prawdy. Sama tylko obecność potencjalnej trucizny nie jest dowodem jej szkodliwego działania. Wiadomo przecież, że różne ptaki zawierają bardzo dużo DDT w tkance tłuszczowej i nie wykazują objawów zatrucia. W przypadku perkozów na Clear Lake szczególnie intrygując jest to, że inne ptaki żyjące na tym jeziorze nie ucierpiały z powodu DDD. Sprawa ta definitywnie przeszła do historii i należy sądzić, że na zawsze pozostanie niewyjaśniona. W ekologicznej literaturze sprawa Clear Lake ciągle jest sztandarowym przykładem ekologicznych szkód wyrządzanych przez pestycydy.

Brazowe pelikany

W ostrych walkach o zakaz stosowania DDT, jakie toczyły się 35 lat temu, niemałą rolę odegrały amerykańskie brązowe pelikany. Organizacje ekologiczne wszelkimi sposobami starały się wtedy wyrobić w amerykańskim społeczeństwie przekonanie, że z powodu DDT brązowe pelikany z wybrzeży Luizjany, Teksasu i Kalifornii znalazły się na krawędzi całkowitego wymarcia. Nie unikano przy tym rozpowszechniania zwyczajnych kłamstw. W roku 1971 szeroki oddźwięk znalazła absurdalnie fałszywa informacja, że w latach 1961–1970 wymarło 50 tysięcy pelikanów żyjących w Teksasie i Luizjanie na wybrzeżu Zatoki Meksykańskiej [34]. Informacja ta, pochodząca z jednej z amerykańskich agencji rządowych, była cytowana w naukowych publikacjach [381] i w środkach masowego przekazu. Tymczasem wiadomo z czasopism ornitologicznych [382], że w roku 1943 w Teksasie i Luizjanie żyło zaledwie kilkaset pelikanów [34, 381], podczas gdy w roku 1918 było ich około 5 tysięcy. Spadek liczebności był wynikiem tępienia tych ptaków przez myśliwych i rybaków. Naturalny wzrost liczebności, od kilkuset w roku 1943 do 50 tysięcy w ciągu niespełna 20 lat, był po prostu niemożliwy, bo pelikany nie odznaczają się tak dużą płodnością. Można się dziwić, że ekolodzy, zafascynowani propagandowym walorem wiadomości o wymarciu 50 tysięcy ptaków z powodu DDT, nie zauważyli, że kilkudziesięciokrotny wzrost populacji miałby nastąpić w okresie najbardziej intensywnego stosowania DDT. Przeczyłoby to twierdzeniom o trującym działaniu DDT na ptaki.

Na początku lat 1970. zaczęły się pojawiać informacje, że w roku 1969 miał miejsce gwałtowny spadek liczebności pelikanów w Zatoce Kalifornijskiej i na wyspach położonych u wybrzeży Kalifornii [383, 385]. Natychmiast uznano, że przyczyną jest DDT, przedostający się do oceanu ze ściekami miejskimi i przemysłowymi. Brzmiałoby to wiarygodnie, gdyby nie okoliczność, że wtedy ze ściekami z zakładów chemicznych produkujących pestycydy w Kalifornii wydostawało się do oceanu zaledwie około 200 g DDT na dobę [379, 386].

Opublikowano wiele prac o wymieraniu kalifornijskich brązowych pelikanów, ale wszystkie omawiają tylko różne aspekty toksyczności DDT i nie zawierają nawet wzmianki o możliwości działania innych, niebezpiecznych dla pelikanów czynników. Tymczasem spadek liczebności nastąpił w roku 1969 tuż po dużym wypływie ropy z jednego z szybów naftowych położonych w pobliżu wysp zamieszkałych przez pelikany [381]. Ponieważ wiadomo, jak fatalne dla ptaków są skutki nurkowania w poszukiwaniu pożywienia gdy na powierzchni morza rozlana jest ropa [388], to należy się dziwić, że ekolodzy w swoich publikacjach pomijają sprawę wycieku ropy. Znalazłem tylko taką informację, że na początku roku 1969 wyciek ropy uniemożliwił ekologom wyjazd na wyspy z koloniami pelikanów [385].

Znaną od lat przyczyną śmiertelności ptaków jest zakaźny wirusowy pomór ptaków (choroba Newcastle). Pod koniec lat 1960 epidemia tej groźnej choroby ogarnęła Kalifornię ale w publikacjach o wymieraniu pelikanów nie ma o tym ani słowa.

Ekolodzy głoszą, że populacje pelikanów były zagrożone z powodu DDT. Gdyby jednak tak było, to ewentualny wzrost liczebności ptaków nie mógłby przebiegać szybciej niż spadek stężenia DDT w środowisku. Tymczasem fakty mówią coś wręcz przeciwnego: na kalifornijskich wyspach w roku 1969 wykluły się tylko 4 pisklęta a w roku 1974 było ich aż 1185 [387]. Dowodzi to, że przyczyną zmniejszenia populacji były krótkotrwałe czynniki, takie jak wyciek ropy lub epidemia. Po ustaniu działania tych czynników liczba ptaków zaczęła szybko wzrastać. Jest sprawą oczywistą, że DDT długo przebywa w środowisku, a więc nie jest czynnikiem krótkotrwałym.

Problemu pelikanów u wybrzeży Kalifornii nie można sensownie rozpatrywać bez wzmianki o pelikanach na Florydzie. Otóż faktem jest, że DDT jest obecny także w środowisku na Florydzie, ale tam nie było przypadku gwałtownego zmniejszenia się populacji.

Wiele publikacji o pelikanach na kalifornijskich wyspach dotyczy niewielkiej, bezludnej wyspki Anacapa (to właśnie tam ekolodzy strzelali do pelikanów na gniazdach). W wyniku propagandowych działań organizacji ekologicznych wyspka ta przeszła do historii i stała się symbolem zanieczyszczenia oceanów przez ludzką działalność. Ekologiczne publikacje nie dopuszczają nawet cienia wątpliwości, że DDT omal nie doprowadził kalifornijskich pelikanów do zagłady. Powstał w ten sposób jeszcze jeden „fakt” stworzony przez propagandę.

Amerykańskie drozdy (ang. *robins*)

W USA w latach 1950–1965 realizowany był program ochrony wiązków przed wirusową chorobą przenoszoną przez owady [389, 390]. Ochrona polegała na opryskiwaniu drzew bardzo dużymi dawkami DDT, wynoszącymi nawet ponad 1 kg DDT na jedno drzewo [391]. Te niezwykle duże dawki powodowały masowe zatrucia różnych ptaków, ale najbardziej dotknięte były amerykańskie drozdy, bardzo pospolite ptaki zamieszkujące zadrzewione miejsca w miastach [389]. Początkowo nie domyślano się, że powodem zatrucia jest DDT, bo ptaki padały dopiero w następnym roku po oprysku. Sprawę wyjaśnił R. J. Barker w publikacji dowodzącej, że drozdy zatruwają się dżdżownicami, które akumulują duże ilości DDT z gleby i opadających jesienią liści [392, 394]. Był to pierwszy opisany przypadek biomagnifikacji.

W odróżnieniu od kontrowersyjnej sprawy pelikanów, problem drozdów nie budzi zastrzeżeń, ponieważ ich zatrucie w wyniku ochrony wiązków jest bardzo dobrze udokumentowane. Drozdy ginęły nie dlatego, że są szczególnie wrażliwe na DDT ale dlatego, że stosowanie dużych dawek przy opryskach wiązków doprowadziło do wysokich stężeń DDT w glebie i w dżdżownicach. Notowano nawet stężenia przekraczające 1000 ppm w dżdżownicach [394] i sięgające 250 ppm w mózgach drozdów [392].

Zatrucie drozdów zostało bardzo szeroko nagłośnione w amerykańskich środkach przekazu i było też jednym z naczelných tematów książki Rachel Carson. Wszy-

szy widzieli martwe drozdy w alejach wiązów i dlatego akcje protestacyjne domagające się zakazu DDT spotkały się z szerokim poparciem społecznym.

Pierwsze lokalne zakazy DDT zostały wywalczone przez organizacje ekologiczne w miejscowościach, gdzie była duża śmiertelność drozdów [395]. Z drozdami wiąże się też początek i rozwój ekologicznej organizacji *Environmental Defense Fund*, której jednym z założycieli był profesor Charles Wurster, znany i nieprzejednany przeciwnik DDT.

Historia powiązań drozdów z DDT toczy się dalej, ponieważ uczeni ekolodzy ciągle znajdują nowe tematy do badań. Jedną z najnowszych prac dotyczy bioakumulacji DDT w łańcuchu gleba–dżdżownice–drozdy w kanadyjskich sadach [396]. Sady wybrano do badań dlatego, że w przeszłości były to miejsca, gdzie stosowano najwięcej DDT. Bioakumulacja na etapie gleba–dżdżownice nie jest duża, bo wyraża się współczynnikiem nie przekraczającym 5,0. Współczynnik bioakumulacji na etapie dżdżownice–drozdy osiąga wartość 40.

Sokoły

Jedną z pierwszych publikacji o wpływie DDT na życie sokołów [397] zaczyna się słowami: „spadek liczebności ptaków drapieżnych wystąpił jednocześnie z wprowadzeniem insektycydów chloroorganicznych”. Tak często powoływano się na tę zbieżność w czasie, że uznano ją za dowód istnienia przyczynowego związku między insektycydami w środowisku i liczebnością sokołów i innych ptaków. Są jednak fakty, które świadczą, że związku takiego po prostu nie ma. Jednym z takich faktów jest liczebność rybołówów w różnych rejonach stanu New Jersey [398]. W niektórych rejonach liczba zajętych gniazd spadła do zera w latach 1939–1963 a w innych, blisko położonych miejscach, nie zanotowano w tym czasie żadnego spadku. DDT i inne insektycydy nie mogły mieć z tym nic wspólnego, ponieważ nie jest możliwe, żeby ich stężenie w środowisku podlegało istotnym wahaniom w obrębie stanu tak małego, jak New Jersey. Byłoby to sprzeczne z aktualną wiedzą o globalnym rozposzechnieniu DDT.

Przyczynami eksterminacji rybołówów w niektórych rejonach atlantyckiego wybrzeża USA były polowania, wyłapywanie w sidła zakładane dla ochrony stawów rybnych i zajmowanie miejsc lęgowych przez ludzkie osiedla i ośrodki rekreacyjne. [399] Akurat tak się składa, że miejsca atrakcyjne dla ludzi poszukujących rekreacji są atrakcyjne także dla sokołów. Zajmowanie dzikich terenów na lotniskowe osiedla nasiliło się szczególnie od początku drugiej połowy XX w., a więc jednocześnie z pojawieniem się DDT. Stąd był już tylko mały krok do uznania DDT za przyczynę zagłady rybołówów.

Sokołem, o którym pisano najczęściej, jest *Falco peregrinus* (sokół wędrowny). Ptak ten był tak skutecznie tępiony, że na całym ogromnym terytorium USA (bez Alaski) w roku 1940 było tylko około 200 par zakładających gniazda [55]. W Wielkiej Brytanii podczas wojny władze wojskowe zarządziły eksterminację *Falco*

peregrinus dla ochrony gołębi pocztowych, tak jakby w epoce radia wojsko musiało polegać na gołębiach przynoszących wiadomości. Skutek tej nieprzemysłanej decyzji był taki, że w latach 1939–1945 liczba sokołów wędrownych na wyspach brytyjskich zmniejszyła się o 40% [27].

Badania sokołów wędrownych dostarczyły kolejnych dowodów braku związku przyczynowego między DDT w środowisku i liczbą tych ptaków. W Kanadzie np. normalną reprodukcję sokołów notowano nawet wtedy, gdy ich tkanki zawierały wyjątkowo dużo DDT [400–402]. Ratcliffe, odkrywca rzekomego związku przyczynowego DDT z reprodukcją drapieżnych ptaków, sam zaprzeczył swojemu odkryciu pisząc [403], że spadek liczebności sokołów trwał tylko do roku 1963. DDT nie mógł z tym mieć żadnego związku, bo gdyby istniał taki związek, to reprodukcja sokołów nie mogłaby się poprawić w czasie najbardziej intensywnego stosowania DDT.

Głęboka wiara ekologów w rychły koniec sokołów, spowodowany chloroorganicznymi pestycydami, została w 1975 wyrażona w przepowiedni [404], że ostatni sokół wędrowny w Ameryce Północnej zginie w roku 1980. Z publikacji w następnych latach wynika jednak, że sokoły czują się doskonale a ekolodzy już zapomnieli o tej przepowiedni [405, 406].

Orły

W latach 1960–1981 w USA prowadzona była akcja zbierania, centralnego ewidencjonowania i badania przyczyn śmierci padłych orłów bielików (*Haliaeetus leucocephalus*). Ogółem znaleziono ich wtedy 747. Stwierdzono, że 33 orły padły zatrute dieldryną (jest to insektycyd o wiele bardziej toksyczny dla ptaków niż DDT i jego metabolity), 10 zatrulo się talem z trutek wykładanych przez farmerów a tylko trzy zginęły z powodu nagromadzenia w tkankach toksycznych stężeń Σ DDT. Najczęstszą przyczyną śmierci orłów (ok. 50%) były rany postrzałowe [402].

Nie da się ukryć, że znikomy udział DDT wśród przyczyn śmierci orłów jest druzgocącym faktem dla tych ekologów, którzy winą za występujące w przeszłości spadki populacji drapieżnych ptaków obarczają wyłącznie DDT [408]. Wydaje się jednak, że powoli zaczynają przeważać obiektywne oceny sytuacji. Wprawdzie ciągle jeszcze ukazują się publikacje, których autorzy nie dostrzegają innych poza DDT przyczyn śmierci ptaków, ale coraz częściej spotyka się obiektywne prace, w których analizowane są również inne możliwe przyczyny, takie na przykład jak choroby i okresowe braki pożywienia [409]. Coraz częściej zwraca się też uwagę na udział polichlorowanych bifenyli i dioksyn w zatruciu ptaków [410, 411].

Liczba orłów powoli zaczyna wzrastać w Północnej Ameryce. Według jednego ze źródeł wzrost populacji zauważono po raz pierwszy w roku 1971 w rejonie Wielkich Jezior w USA [412]. Wzrost jest powolny, bo orły ciągle jeszcze giną od strzelb i trutek wykładanych na pastwiskach [413].

13.5. DDT I GRUBOŚĆ SKORUPEK PTASICH JAJ

Przyczyną zmniejszania się populacji ptaków może być nie tylko śmiertelne zatrucie dorosłych osobników ale także niezdolność do rozmnażania się, spowodowana przez toksyczne działanie trucizn obecnych w środowisku. Np. Wurster i Wingate opisali w roku 1968 zagrożenie egzystencji bermudzkiej petreli będącej konsekwencją zmniejszającej się z roku na rok liczby piskląt. Autorzy wyrazili przekonanie, że liczba piskląt zmniejszała się z powodu DDT. Na podstawie szybkości zmniejszania się populacji w latach 1958–1968 Wurster i Wingate doszli do wniosku, że petrele w roku 1978 całkowicie utracą zdolność do reprodukcji [414] i przestaną istnieć. Przepowiednia ta nie sprawdziła się, podobnie jak inne proroctwa Wurstera.

Nowy aspekt badań nad reprodukcją ptaków pojawił się w roku 1967 gdy Ratcliffe opublikował pracę [415], w której przedstawił dowody, że upośledzenie reprodukcji ptaków może wystąpić gdy jakiś czynnik powoduje zmniejszenie grubości skorupki jaj, ponieważ jaja o zbyt cienkich skorupkach zostają zgniecione w trakcie wysiadywania. Ratcliffe zauważył, że w przypadku ptaków drapieżnych na wyspach brytyjskich zgniatanie jaj nasiliło się od roku 1950. W poszukiwaniu przyczyn Ratcliffe zbadał grubość skorupki muzealnych jaj z lat 1900–1966 i odkrył, że w latach 1946–1948 wystąpiło nagłe i utrzymujące się zmniejszenie grubości wynoszące od kilku do nieco ponad dwudziestu procent [416, 417]. Równocześnie z pierwszymi publikacjami Ratcliffa amerykańscy uczeni Hickey i Anderson badali skorupki jaj ptaków północnoamerykańskich i stwierdzili, że grubość skorupki zmniejszyła się w podobnym stopniu jak na wyspach brytyjskich i w tym samym czasie [418].

Badania prowadzone w celu wyjaśnienia przyczyn nagłego zmniejszenia grubości skorupki wykazały, że jaja o cieńszych skorupkach znoszą ptaki zawicrające w swoich tkankach więcej Σ DDT [418]. Są to ptaki drapieżne, które z racji zajmowania najwyższych szczebli łańcuchów pokarmowych gromadzą przez biomagnifikację największe stężenia DDT. Na podstawie korelacji między grubością skorupki i stężeniem DDT Ratcliffe doszedł do wniosku, że odpowiedzialnością za zmniejszenie się populacji drapieżnych ptaków należy obciążyć DDT [416]. Podejrzenie padło na DDT także dlatego, że spadek grubości skorupki wystąpił jednocześnie z początkiem stosowania DDT w rolnictwie w latach 1945–1950.

Dalsze informacje o zmniejszaniu grubości skorupki przez DDT przyniosły badania polegające na podawaniu ptakom kontrolowanych dawek DDT i jego metabolitów [286]. Badania te doprowadziły do kilku ważnych wniosków:

1. Czynnikiem odpowiedzialnym za zmniejszanie grubości skorupki nie jest DDT a jego metabolit DDE [373, 419].
2. Zjawisko zmniejszania grubości skorupki najbardziej wyraźnie występuje u ptaków drapieżnych, ale nie u wszystkich [417].
3. Ptaki z rodziny kurowaty są niewrażliwe na działanie DDE [417].
4. Przypuszczalny mechanizm działania DDE polega na zahamowaniu syntezy prostaglandyn i zakłóceniu metabolizmu wapnia [420]. Inne metabolity DDT nie mają takiego działania.

5. Zgniatanie jaj występuje gdy skorupki są cieńsze o co najmniej 15 procent w porównaniu ze skorupkami sprzed roku 1946 [417].

Prace brytyjskich [417] i amerykańskich [418] ekologów zapoczątkowały lawinę publikacji, z których każda przyczyniała się do podtrzymania poglądu, że wprowadzenie DDT do środowiska było klęską dla ptaków i że ptaki zostały uratowane od zagłady tylko przez wprowadzenie zakazu stosowania DDT. Ton i treść tych prac utrzymują czytelnika w przekonaniu, że jest źle i będzie jeszcze gorzej, bo niektóre biedne i nieposuszone kraje nie zaprzęstały stosowania DDT.

Dobrym przykładem publikacji o katastroficznym wydźwięku jest praca [421], według której sokoły wędrowne wyginęły lub są bliskie ekstynkcji w różnych częściach północnej Kanady i Alaski, podczas gdy nic nie wskazuje, by tak istotnie było. Nie jest możliwe cytowanie wszystkich publikacji opisujących zagrożenie ptaków przez DDT, bo jest ich po prostu zbyt wiele. Studiowanie kolejnych prac, opisujących skutki działania Σ DDT na różne ptaki w różnych warunkach nie byłoby zresztą bardzo pouczające, bo przecież bardziej interesują nas ogólne prawidłowości niż drobne szczegóły.

W dyskusji o wpływie DDT na grubość skorupek były także publikacje wyrażające poglądy odmienne od wyznawanych przez większość ekologów. W pierwszym rzędzie trzeba tu wymienić krytyczny artykuł Gunna [379] i listy do redakcji tygodnika „Nature”, np. [422, 423]. Musimy pominąć szczegóły tych dyskusji ale dla pełności obrazu potrzebne jest wyszczególnienie kilku faktów, które ilustrują złożoność prostego zdawałoby się zagadnienia grubości skorupek ptasich jaj. W ekologicznej literaturze szerzony jest pogląd, że zmniejszona grubość, a więc także zmniejszona mechaniczna odporność skorupek, występuje na całym świecie od chwili wprowadzenia chloroorganicznych pestycydów i że mogłoby to doprowadzić do zagłady drapieżnych ptaków, gdyby w ostatniej chwili nie wprowadzono zakazu używania DDT. Pogląd taki jest bardzo atrakcyjny dla ekologicznej propagandy, bo oparty jest na prostych i naukowo udowodnionych faktach:

1. DDE wchłaniany z pokarmem powoduje, że ptaki składają jaja o nienormalnie cienkich skorupkach.
2. Reprodukacja ptaków zostaje upośledzona, bo z powodu zmniejszonej odporności mechanicznej jaja zostają zgniecione przy próbie wysiadywania.

Są to niepodważalne fakty, jednak bez bardziej szczegółowej wiedzy można z nich wyprowadzić całkiem fałszywe wnioski. Właściwe rozumienie zjawiska cienkich skorupek wymaga uwzględnienia następujących faktów:

1. Składanie jaj o cienkich skorupkach jest prawdą, bo występuje w przyrodzie i może być wywołane w warunkach laboratoryjnych, ale nie jest powszechnym zjawiskiem. A.S. Cooke w przeglądzie z roku 1973 wymienia 14 gatunków ptaków, u których to zjawisko występuje i 13 gatunków, u których nie ma tego zjawiska [417]. Trzeba przy tym podkreślić, że w obu grupach są ptaki drapieżne, obok innych.
2. DDT na pewno nie jest jedyną przyczyną cienkich skorupek. W publikacji z roku 1998 R.E. Green udowadnia, że na wyspach brytyjskich drozdy skła-

dały jaja z cienkimi skorupkami kilkadziesiąt lat przed pojawieniem się DDT [424].

3. Grubość skorupki zależy od uwarunkowań regionalnych, nawet gdy nie ma różnic stężeń DDT w środowisku [417].
4. Grubość skorupki jaj orłów na wyspach brytyjskich wzrosła w połowie lat 1960., czyli w czasie największego natężenia stosowania DDT w rolnictwie [417].
5. Co najmniej w jednym przypadku grubość skorupki wzrosła na diecie zawierającej DDE [372] a w licznych doświadczeniach nie obserwowano żadnego wpływu DDE [417].

Faktem o najbardziej ogólnym znaczeniu jest to, że DDT nigdy nie zagroził egzystencji ptaków. Notowane w przeszłości sporadyczne przypadki zatrucia miały lokalny zasięg, były krótkotrwałe i nie zaważyły na liczbie ptaków. Nie ucierpiały nawet ptaki drapieżne, nie wyłączając wędrownych sokołów, o zagładzie których tak wiele pisano. Doroczne obserwacje, organizowane przez *The Audobon Society* (jest to amerykańskie stowarzyszenie miłośników ptaków), wykazały że w latach największego stosowania DDT kilkakrotnie powiększyła się liczba wielu gatunków ptaków na terytorium USA a liczebność tak opłakiwanych drożdów jest obecnie większa niż kiedykolwiek w historii USA [381]. Według danych z Hawk Mountain (tab. 13.2) liczby orłów bielików i sokołów wędrownych nie uległy zmianie, natomiast bardzo powiększyła się liczba rybołówów. Towarzystwa ekologiczne nie przyjęły tych faktów do wiadomości. Według nich liczby podawane przez *Audobon Society* i obserwatorium Hawk Mountain nie są wiarygodne, bo obserwacje były prowadzone przez amatorów. Nie mamy jednak innych danych, bo tylko hobbyści potrafią z poświęceniem całymi dniami wypatrywać ptaków i notować swoje obserwacje. Ekolodzy nie kwestionowali liczb zbieranych przez amatorów dopóki liczby te nie zaczęły zaprzeczać ich wierzeniom.

Tabela 13.2. Liczby drapieżnych ptaków zaobserwowane na Hawk Mountain w latach 1935–1970 [34]

Rok	Orty bieliki	Sokoły rybołowy	Sokoły wędrowne
1935	67	169	14
1940	38	91	25
1946	42	191	26
1950	142	323	35
1955	89	359	35
1960	37	303	26
1965	43	444	14
1970	28	600	27

W świetle naukowych publikacji należy uznać, że wpływ DDE na grubość skorupki jaj może odgrywać rolę w rozmnażaniu się dzikich ptaków, ale jest to tylko hipoteza, która nigdy nie została udowodniona.

14. DDT I SSAKI

14.1. TOKSYCZNOŚĆ DDT DLA ZWIERZĄT HODOWLANYCH I DZIKICH

Pierwsza praca o wpływie DDT na zwierzęta hodowlane (krowy, konie i owce) została wykonana już w roku 1943 a opublikowana dopiero dwa lata później z powodu działania wojskowej cenzury [425]. Badane w tej pracy krowy i konie przez trzy tygodnie otrzymywały ogromne dawki DDT, wynoszące od 50 do 100 g na dzień. Żadne zwierzę nie padło w ciągu czterech tygodni.

Z punktu widzenia hodowli i gospodarki łowieckiej toksyczność DDT dla zwierząt mogłaby mieć duże znaczenie. Po wieloletnim stosowaniu DDT przy jednoczesnej szczegółowej obserwacji zwierząt okazało się jednak, że nie ma tu powodu do obaw. Nawet w okresie najbardziej intensywnego stosowania DDT w rolnictwie i leśnictwie nie było epizodów masowego wymierania ssaków hodowlanych i dzikich, tak jak to było w przypadku ryb i ptaków. Przyczyna tkwi w tym, że ssaki tolerują nawet bardzo duże dawki DDT. Ilustrują to tab. 14.1 i 14.2.

Tabela 14.1. Toksyczność DDT i metabolitów. Wartości LD_{50} * dla niektórych ssaków

Zwierzę	Sposób podawania	LD_{50} , mg/kg	Lit.
DDT			
Szczer	do żołądka	150–400	[426]
	dożylnie	50	[427]
Mysz	dożylnie	400–1600	[428, 429]
Królik	dożylnie	300	[430]
	na skórę	2300	[429]
Kot	dożylnie	300 do ponad 400	[426]
Bydło	do żołądka	200–500	[426]
Koza	do żołądka	ponad 1000	[431]
Nietoperz	do żołądka	25	[432]
DDE i DDD			
Mysz	do żołądka	800 (DDE)	[433]
Mysz	do żołądka	150 (DDD)	[433]

* Dawka powodująca śmierć połowy zwierząt

LD_{50} jest miarą toksyczności ostrej. Toksyczność ostra, w odróżnieniu od przewlekłej, jest łatwa do zauważenia, ale wartości LD_{50} zależą od czasu obserwacji zwierzęcia. Przy dłuższych czasach obserwacji możemy mieć do czynienia z toksycznością przewlekłą, której wczesne objawy mogą być bardzo trudne do zauważenia. Dlatego badania przewlekłej toksyczności zawsze są długotrwałe i często stwarzają trudności interpretacyjne.

Większość opublikowanych prac o szkodliwym działaniu DDT dotyczy różnych objawów toksyczności przewlekłej. Nie ma chyba drugiego związku, który był pod tym względem tak szczegółowo zbadany. Co więcej, badania różnych szkodliwych lub potencjalnie szkodliwych skutków DDT, rozpoczęte tuż po odkryciu jego owadobójczego działania, trwają do dziś, a liczby publikacji w kolejnych latach dowodzą, że intensywność badań wcale się nie zmniejsza.

Zakres badań przewlekłej toksyczności DDT jest ogromny, bo związek ten jest obwiniany o liczne choroby ssaków. Do najczęściej wymienianych należą choroby nowotworowe, zmniejszenie odporności i zaburzenia hormonalne, prowadzące do zmniejszonej rozrodczości. Krótki wykaz chorób przypisywanych działaniu DDT jest w artykule Nymana i wsp. [434] a szczegółową dyskusję zawiera obszerny artykuł Colborn i Smolena [435]. Autorzy ci są głęboko przeświadczeni o wszechstronnej szkodliwości DDT, ale ich artykuł wyróżnia się tym, że wbrew opiniom panującym wśród ekologów Colborn i Smolen wyraźnie stwierdzają, że DDT nie jest rakotwórczy.

Różne aspekty chronicznej toksyczności DDT są szczegółowo omawiane w artykułach przeglądowych [436, 437]. Artykuły te zawierają wiele informacji, ale nie wszystkie są obiektywne. Na przykład już w streszczeniu, zamieszczonym na początku pracy Ecobichona [436] znajduje się takie zdanie: „Występowanie w środowisku chlorowanych węglowodorów o działaniu owadobójczym stwarza poważne zagrożenie istnienia różnych gatunków dzikich zwierząt”. Przegląd literatury dowodzi jednak, że nie ma takiego zagrożenia.

Takie to właśnie nieodpowiedzialne wypowiedzi w naukowych czasopismach nadają wiarygodność alarmistycznym prognozom, jakie ciągle są rozpowszechniane przez pobieżnie wykształconych popularyzatorów. Godny polecenia jest natomiast artykuł Gunna [379].

Nie mając zamiaru szczegółowego omawiania niezwykle obszernej literatury o przewlekłej toksyczności DDT ograniczam się do chorób nowotworowych i zaburzeń hormonalnych, którym poświęcone są końcowe rozdziały tego artykułu. Całkowicie pomijam wpływ DDT na aktywność enzymów, bo opisywane efekty są na ogół niewielkie i dostrzegalne tylko przy wysokich stężeniach DDT. Chcę jednak w tym miejscu zwrócić uwagę na trzy szczególnie ważne aspekty:

1. W przeglądowych publikacjach wymieniane są liczne przypadki szkodliwego działania DDT na zwierzęta, ale na ogół nie wspomina się o stężeniach, przy jakich pojawiają się obserwowane objawy. Z reguły są to bardzo wysokie stężenia, z jakimi nigdy nie stykają się hodowlane i dzikie zwierzęta.

2. Wszyscy bez wyjątku autorzy prac o szkodliwości działania DDT są głęboko przekonani, że DDT jest wyjątkowo niebezpiecznym związkiem, groźnym w najmniejszych nawet stężeniach. Tym samym ignorują oni powszechnie znany fakt, że dla silnych nawet trucizn istnieją dawki progowe, poniżej których nie można wywołać szkodliwych objawów. Tym bardziej dotyczy to związku o tak małej toksyczności, jakim jest DDT.
3. Zwierzęta hodowlane i dzikie rzadko żyją dłużej niż kilka lat, a więc długoterminowe efekty chroniczne mogą nie wystąpić z powodu braku czasu.

14.2. ZAWARTOŚĆ DDT W TKANKACH SSAKÓW LĄDOWYCH I MORSKICH

Ssaki, a w szczególności ssaki lądowe, zawierają na ogół mniej DDT niż ptaki. Wyobrażenie o zakresie stężeń DDT w tkankach ssaków dają liczby w tab. 14.2. Trzeba jednak pamiętać, że są to liczby orientacyjne, bo aktualne stężenia zależą od daty pomiaru i od zawartości DDT w pożywieniu. Zależność od daty pomiaru wynika stąd, że następuje spadek stężeń w miarę upływu lat od okresu maksymalnego stosowania DDT. Ssaki morskie zawierają na ogół więcej DDT niż lądowe.

Tabela 14.2 nie obejmuje wszystkich ssaków w których badano zawartość DDT. Bardziej szczegółowe tablice są w pracach [109, 348, 438]. Zawartość DDT powiększa się z wiekiem zwierząt [439]. Najczęściej badano poziom DDT w tkankach tłuszczowych, gdzie jest go najwięcej. Międzygatunkowe porównywanie jest możliwe tylko wtedy, gdy znane są stężenia w tych samych tkankach, często jednak brak w literaturze odpowiednich danych. Rekordowo wysokie stężenia, sięgające nawet 1500 ppm, notowano sporadycznie w tłuszczu wielorybów *Orcinus orca* [113] i lwów morskich [441]. Pochodzenie tak wysokich stężeń pozostaje zagadką. Nie ma podstaw do twierdzenia, że występujące czasem wysokie stężenia DDT są przyczyną zagłady morskich ssaków. Zwierzęta te zostały doprowadzone do krawędzi ekstynkcji przez bezlitosne polowania i niektórym grozi los krowy Steller, całkowicie wyćpionej zanim uczeni zdążyli dobrze jej się przyjrzeć.

W literaturze ekologicznej ciągle pokutuje problem wielkiego wymierania fok na Morzu Północnym w roku 1988. Nie ustają próby obciążenia związków chloroorganicznych winą za to wydarzenie, chociaż przyczyną była epidemia [467].

U ssaków lądowych z powodu szybkiej eliminacji przez metabolizm i wydalanie na ogół nie wytwarzają się bardzo wysokie stężenia DDT, ale często były one wytwarzane w warunkach doświadczalnych. Na przykład po wielokrotnym opryskiwaniu krów roztworem DDT, stężenie DDT w tłuszczu wynosiło 35 ppm ale po zaprzestaniu oprysków stężenie spadło po 12 tygodniach do 20% wartości początkowej [231]. W innym doświadczeniu u krów karmionych przez 83 dni paszą zawierającą duże stężenie DDT tłuszcz po 23 dniach od zaprzestania podawania zatrutej paszy zawierał 550 ppm Σ DDT. W ciągu pół roku zawartość spadła do 150 ppm a po roku do 63 ppm [443]. Doświadczenie to daje wyobrażenie o szybkości eliminacji DDT z tłuszczu silnie zatrutych zwierząt.

Małe zawartości w jadalnych częściach zwierząt sprawiają, że spożywanie mięsa nie stwarza zagrożenia przez obecność DDT.

Tabela 14.2. DDT w tkankach ssaków lądowych i morskich

Zwierzę	Miejsce	Tkanka	Stężenie ppm	Lit.
Gryzonie	Wyspy Brytyjskie	(m)	0,08	[109]
Myszy	W. Brytania	(m)	0,01	[109]
Lisy	W. Brytania	(m)	0,3	[109]
Psy	Irlandia	(m)	0,2	[444]
Króliki	USA	(m)	0,6	[109]
Losie	USA	(m)	7,1	[445]
Losie	USA	(m)	0,07	[348]
Krowy	USA	(t)	1,7–1,12	[231]
Owce	USA	(t)	3,2–9	[231]
Wilki	Szwecja	(w)	0,016	[446]
Dziki	Hiszpania	(w)	0,084	[447]
Wydry	Hiszpania, Szwecja	–	0,03–27	[447]
Nietoperze	RFN	(t)	4,2–18	[448]
Nietoperze	USA	(mz)	0,1–1,4	[449]
Oceloty	USA	(t)	4,2	[450]
Świnie	USA	(w)	0,006	[451]
Wieloryby	Różne morza	(t)	0,17–519	[440, 452]
Wieloryby	Różne morza	(w)	0,2–0,78	[439]
Foki	Arktyka, Bałtyk	(t)	0,03–170	[453–457]
Morsy	Morze Beringa	(t)	0,014–5,8	[314, 458]
Niedźwiedzie polarne	Kanada	(t)	0,14–1,19	[459]
Morswin	Kanada	(t)	18–306	[460, 461]
Lwy morskie	Kalifornia	(t)	51–1500	[441, 462, 463]
Lwy morskie	Kalifornia	(mz)	97	[462]
Delfiny	Atlantyk, M. Śródziemne	(t)	14,0–130	[464–466]

t – tuszczyk; mz – mózg; w – wątroba; m – mięsień

15. DDT I LUDZIE

Wszystko, co najważniejsze w sprawie wpływu DDT na zdrowie ludzi zostało odkryte i opisane w ciągu kilkunastu lat od wprowadzenia tego insektycydu do powszechnego użytku. Późniejsze publikacje, choć jest ich bardzo dużo, nie wniosły nic fundamentalnie nowego, ale bardzo przyczyniły się do utrwalenia fałszywych przekonań.

Wczesne prace o zdrowotnych skutkach DDT zostały niestety zapomniane, do tego stopnia, że nie są już cytowane. Jest tak być może dlatego, że treść tych starych prac nie daje się pogodzić z poglądami, które od roku 1970 są podstawą legislacyjnej działalności w sprawie stosowania DDT. Z tego powodu uznałem, że potrzebne jest szczegółowe przypomnienie tych najdawniejszych prac, których nikt nie obalił ani nawet nie skrytykował, bo z braku argumentów wygodniej było po prostu o nich nie wspominać.

15.1. DDT W LUDZKICH TKANKACH

Już w latach wojennych miliony ludzi były opylane potężnymi dawkami DDT w celu zwalczania wszy przenoszących tyfus. W samym tylko Mediolanie w styczniu 1944 r. zabiegowi odwshzenia poddano ponad milion osób [468]. Ludzie byli opylani w ubraniach, ale strumieniem rozpylonego DDT kierowano też pod ubrania. Był zatem bliski kontakt DDT ze skórą, ale żadnych przypadków zatrucia nie zanotowano. Później, w latach powszechnego stosowania chloroorganicznych insektycydów, kontakty z DDT miały miliony ludzi, a w rejonach malarycznych nawet setki milionów. Obecnie ponad miliard ludzi żyje w mieszkaniach o ścianach pomalowanych farbą z DDT, bo to skutecznie zwalcza komary. Z tego powodu, ale przede wszystkim z powodu zanieczyszczenia żywności, DDT jest wykrywalny w tkankach ludzi na całym świecie. Zawartości są różne, zależą od intensywności aktualnego stosowania DDT w danym rejonie świata i zmniejszają się z czasem, w miarę gdy DDT używa się mniej. W tabeli 15.1 cytowana jest w porządku chronologicznym większość publikacji zawierających liczbowe dane o DDT w ludzkich tkankach. Dla ułatwienia porównań podano tylko stężenia w tkance tłuszczowej. Inne tkanki zawierają o wiele mniej DDT.

Tabela 15.1 nie obejmuje ochotników, którzy w trakcie kontrolowanych doświadczeń przyjmowali ogromne dawki DDT ani osób, które zawodowo stykały się z dużymi ilościami DDT. Liczby odnoszą się do zawartości Σ DDT. Trzeba pamiętać, że tkanki zwierzęce, nie wyłączając ludzkich, zawierają wielokrotnie więcej DDE niż razem wziętych innych związków z rodziny DDT. W niektórych pracach oznaczano tylko DDE. Nie wnikamy w te szczegóły, bo nie są one istotne dla oceny problemu DDT.

Nienormalnie wysokie stężenia w tkankach ludzi narażonych na bardzo duże dawki DDT są zestawione w tabeli 15.2.

Tabela 15.1. DDT w ludzkiej tkance tłuszczowej

Kraj	Stęż. DDT ppm	Rok	Lit.	Kraj	Stęż. DDT ppm	Rok	Lit.
Japonia	11	1950	[469]	W. Brytania	2,8	1968	[490]
USA	5,3	1951	[470]	Holandia	10,7	1969	[491]
USA	7,5	1956	[471]	W. Brytania	2,3	1972	[492]
Japonia	22	1958	[469]	Kanada	4,1	1973	[493]
USA	6,8	1958	[472]	Holandia	8,8	1973	[491]
RFN	2,2	1960	[473]	Kanada	10,1	1976	[494]
Węgry	12,4	1960	[474]	Turcja	24	1976	[469]
Kanada	4,9	1961	[475]	Japonia	4	1977	[469]
Alaska	3,0	1961	[476]	USA	6,7	1978	[495]
Japonia	28	1963	[469]	Polska	24	1979	[496]
USA	10,9	1963	[477]	Holandia	9,5	1980	[491]
W. Brytania	2,2	1963	[478]	W. Brytania	2,3	1981	[497]
Francja	5,2	1963	[479]	Indie	19,0	1982	[498]
USA	4,9	1963	[477]	Kanada	3,5	1984	[499]
Czechosłowacja	4,9	1964	[476]	W. Brytania	1,4	1985	[500]
USA	11,8	1965	[480]	Turcja	6,4	1985	[501]
W. Brytania	3,3	1965	[480]	Japonia	2,0	1985	[469]
USA	7,0	1965	[481]	USA	3,3	1986	[502]
W. Brytania	3,9	1965	[482]	Izrael	5,0	1986	[503]
Izrael	19,5	1965	[483]	Holandia	5,7	1986	[491]
Indie (Delhi)	25,1	1965	[484]	USA	4,1	1989	[504]
USA	8,6	1965	[485]	R.F.N.	0,6	1995	[505]
Dania	3,3	1966	[486]	Meksyk	5,0	1996	[506]
Włochy	5,0	1966	[486]	Szwecja	0,7	1996	[507]
Kanada	3,7	1967	[487]	USA	0,6	1998	[508]
Japonia	7	1967	[469]				
USA	11,8	1968	[488]				
Floryda	7,0	1968	[489]				

Tab. 15.1 daje globalny obraz zawartości DDT w ludzkim tłuszczu. Oznaczano też poziomy DDT w innych tkankach, jest np. dużo prac o DDT we krwi, ale nie trzeba ich omawiać, bo do oceny stopnia skażenia ludzkości wystarczy zawartość DDT w tkankach tłuszczowych. Krew zawiera około 200 razy mniej DDT niż tłuszcz. Krew jest nośnikiem, który dostarcza wchłonięty z pożywieniem DDT z przewodu pokarmowego do miejsc jego składowania w tkankach bogatych w tłuszcz. Jednocześnie, również za pośrednictwem krwi, odbywa się wędrówka w odwrotnym kierunku, z tłuszczu do innych tkanek, gdzie mają miejsce metaboliczne przemiany, sprzyjające wydalaniu DDT z organizmu.

Doświadczenia żywieniowe wykazały, że maksymalne poziomy DDT w tkankach zależą od wielkości przyjmowanej dawki. Nie ma tu ścisłej zależności, ale przy większych dawkach zawartości DDT są większe. Przy każdej dawce po pewnym czasie ilość wydalanego DDT zaczyna być równa ilości pochłanianej z otoczenia. Jest to wiadomość dobra, bo oznacza, że istnieją granice stężeń DDT w żywych organizmach. Zauważenie maksymalnych stężeń jest możliwe tylko w doświadczeniach trwających co najmniej kilka miesięcy [486].

Tabela 15.2. DDT w tłuszczu ochotników uczestniczących w kontrolowanych doświadczeniach i osób zawodowo narażonych na ciągły kontakt z DDT

Stężenie ppm	Rok	Uwagi	Lit.
17	1948	robotnik po pięcioletnim kontakcie z dużymi ilościami DDT	[509]
450	1956	poziom u ochotników po kilkunastu miesiącach przyjmowania dziennej dawki 35 mg DDT	[471]
100	1956	najwyższy poziom u ochotników po kilkunastu miesiącach przyjmowania dziennej dawki 3,5 mg DDT	[471]
9–163	1958	robotnicy zatrudnieni przy opryskach pól	[472]
–	1958	robotnicy rolni i przemysłowi wydalający dziennie 3 mg DDA z moczem; odpowiada to dziennej dawce ok. 40 mg DDT	[411]
646	1967	najwyższy poziom u robotników po wieloletniej pracy przy produkcji DDT	[512]
657	1971	najwyższy poziom u ochotników po kilkunastu miesiącach przyjmowania dziennej dawki 35 mg DDT	[510]

Tabele 15.1 i 15.2 pozwalają na wysunięcie czterech wniosków:

1. DDT znajduje się w tłuszczu ludzi w różnych krajach, rozrzuconych po całym świecie.
2. Mieszkańcy wysokorozwiniętych krajów zawierają najniższe stężenia DDT.
3. W krajach wysokorozwiniętych obserwuje się spadek stężeń DDT w miarę upływu lat.
4. W skrajnych przypadkach stężenia DDT mogą osiągać koszmarnie wysokie stężenia, ponad stukrotnie przewyższające poziomy średnie.

15.2. SZKODLIWOŚĆ DDT DLA LUDZI

Powszechne występowanie DDT w ludzkich organizmach, i to niejednokrotnie w bardzo wysokich stężeniach, dawno już wzbudziło zrozumiałą niepokój, który organizacje ekologiczne doprowadziły do poziomu hysterii. Zobaczmy zatem, co mówi w tej sprawie naukowa literatura.

Działanie DDT na ludzkie organizmy jest pilnie obserwowane od momentu pojawienia się tego insektycydu. Do chwili obecnej zebrano tak ogromną ilość informacji, że wyczerpujący przegląd wymagałby grubej książki. Mimo ograniczonej objętości tego artykułu są w nim przedstawione zarówno publikacje donoszące o nieszkodliwości DDT jak też te, w których są opisane niepokojące objawy działania DDT na ludzkie organizmy.

Zacniemy od opisanych w naukowej literaturze przypadków śmiertelnych zatruć.

- 1945 r. Półtoraroczne dziecko wypilo ok. 30 ml pięcioprocentowego roztworu DDT w nafcie i zmarło po kilku godzinach [513].
- 1946 r. Samobójstwo przez wypicie nieznannej (określonej jako duża) ilości roztworu DDT w nafcie [514].
- 1946 r. Samobójstwo przez wypicie ok. 50 ml 20% roztworu DDT w metylocykloheksanonie [515].
- 1946 r. Śmierć po wypiciu 6% roztworu DDT w nafcie [514].
Śmiertelne zatrucie przez inhalacje par DDT [429].
- 1946 r. Śmierć po przebywaniu w pomieszczeniu opryskanym 6% roztworem DDT w nafcie [516]. Prawdopodobnie miała miejsce silna reakcja alergiczna. Jest to zupełnie wyjątkowy przypadek. Ochrona przed komarami przez opryskiwanie ścian mieszkań roztworami DDT jest bezpieczna dla mieszkańców.
- 1947 r. Śmierć po wypiciu 120 ml 5% roztworu DDT (rozpuszczalnik nieznanany) [517].

W powyższych przypadkach przyczyną śmierci był prawdopodobnie rozpuszczalnik, a nie DDT. Przypadki śmierci po spożyciu samego DDT nic są znane.

Znacznie bardziej częste były przypadki zatruć bez skutków śmiertelnych. W pierwszych latach stosowania DDT było wiele takich przypadków a ich opisy są interesującą lekturą. Cytujemy niektóre przypadki nie dla ich wartości naukowej, która jest raczej niewielka, ale dla przypomnienia charakterystycznej dla tamtych czasów niefrasobliwości w obchodzeniu się z chemikaliami.

- 1945 r. Laborant gołymi rękami mieszał DDT z acetonem. Po kilku dniach wystąpiła bezsenność i osłabienie. Objawy ustąpiły po roku [520].
- 1946 r. Kucharz w brytyjskiej jednostce wojskowej upiekł ciasto z mąki zawierającej przypadkową domieszkę DDT (ilość nieznaną). Ciasto zostało zjedzone przez 25 żołnierzy. Objawami zatrucia były wymioty i zawroty głowy. Objawy minęły po 2 dniach [43].

- 1946 r. Grupa jeńców wojennych zatrula się ciastkami z mąki zanieczyszczonej DDT. Zatrucie było poważne i wymagało hospitalizacji [519].
- 1946 r. Robotnik przygotowujący roztwory do zwalczania komarów gołymi rękami mieszał roztwory DDT w oleju napędowym. Po kilku tygodniach wystąpiły bóle głowy, osłabienie, wymioty i wysoka temperatura. Nie było zmian w wątrobie. Objawy ustąpiły po 2 tygodniach. Oba te przypadki wykazały, że DDT w roztworach, w przeciwieństwie do preparatów proszkowych, jest trujący bo przenika przez skórę [521].
- 1947 r. Dr H. Velbinger z Getyngi toksyczność DDT badał na sobie i na dwóch osobach, których zdołał namówić do tego doświadczenia. Doświadczenie polegało na doustnym przyjmowaniu rosnących dawek DDT w ciągu kilkunastu tygodni. Po pierwszej dawce, wynoszącej 250 mg, nie zaobserwowano żadnych objawów. Podobnie bez skutków była przyjęta po 4 tygodniach dawka 500 mg. Po dawce 750 mg wystąpiły nudności i zawroty głowy. Trzy tygodnie później uczestnicy doświadczenia zwiększyli dawkę do 1000 mg. Przy tej dawce powiększyły się objawy nudności ale poza tym nie było innych oznak toksyczności. Ostatnia i najwyższa dawka, 1500 mg, przyjęta w klinice pod lekarską kontrolą, spowodowała wystąpienie silnych objawów toksycznych, takich jak nudności, drżenie rąk i nóg, wymioty i zaburzenia równowagi. Pomijamy bardziej szczegółowe opisy tego heroicznego doświadczenia, przypuszczalnie jednego z ostatnich tego typu doświadczeń toksykologicznych w historii nauki [522].

Demonstrowanie na sobie braku toksyczności DDT nie było wcale rzadkością w czasach gorących dyskusji o szkodliwości tego insektycydu. Np. profesor K. Mellanby, uczestnik i kierownik licznych programów badawczych dotyczących insektycydów, pisze że w trakcie swoich popularnych wykładów ilustrował nieszkodliwość DDT przez połknięcie sporej dawki. Mellanby pisze też, że nigdy nie zauważył szkodliwych objawów, nawet po 40 latach [27]. Innego przykładu dostarczył prof. Gordon Edwards, który na publicznych wykładach wielokrotnie połykał stołową łyżkę DDT i twierdził, że nie obserwował ujemnych skutków. Są to opinie uczonych, a nie laików, a więc trzeba je brać pod uwagę w dyskusjach o szkodliwości DDT. Warto jeszcze dodać, że prof. Edwards ma już ponad 80 lat i cieszy się dobrym zdrowiem [518]. Te heroiczne doświadczenia nie mają charakteru ani wartości naukowych dociekań, ale gdyby były odpowiednio propagowane, to mogłyby się przyczynić do zmniejszenia w społeczeństwie poczucia zagrożenia przez DDT.

Największe doświadczenia z udziałem ludzi zostały opisane przez Hayesa w latach 1956 i 1971 (Tab. 15.2 [471, 510]). W doświadczeniach tych uczestniczyło kilkudziesięciu więźniów z zakładów karnych w USA. Uczestnictwo było dobrowolne. Trudno sobie nawet wyobrazić, jakie wzburzenie w środkach przekazu wywołałaby obecnie próba przeprowadzenia takich doświadczeń!

W doświadczeniach Hayesa dawki 35 mg DDT dziennie były przyjmowane w ciągu bez mała dwóch lat a niektórych uczestników doświadczeń obserwowano przez kilka lat po przyjęciu ostatniej dawki. Hayes podkreśla, że lekarskie badania nie wykazały zmian chorobowych.

Doświadczenie na ludziach opisali także Morgan i Roan w roku 1971 [523]. W ich doświadczeniu jeden ochotnik przyjmował dziennie 10 mg a drugi 20 mg DDT przez 183 dni. Badania hematologiczne i biochemiczne nie wykazały zaburzeń.

W dyskusjach o szkodliwości DDT podkreśla się ciągle niebezpieczeństwo zmian chorobowych, jakie mogą wystąpić po wielu latach od zetknięcia z tym insektycydem, przy czym przeciwników DDT nie zadowala pięcioletni okres obserwacji w doświadczeniach Hayesa. Powinna ich jednak zadowolić praca Cocco i in. [524], gdzie po 40 latach opisany jest stan zdrowia osób, które w latach 1946–1950 uczestniczyły w programie tępienia komarów na Sardynii i stykały się z dużymi ilościami rozpylanego DDT. Cocco i wsp. badali 1034 przypadki śmierci, jakie w latach 1956–1992 miały miejsce wśród osób skażonych przez DDT. Ogółem badano losy 5193 uczestników kampanii antymalarycznej, wśród których osób o dużym stopniu narażenia było 2908. Nie wykryto różnicy między liczbą zgonów oczekiwanych a rzeczywiście zarejestrowanych. Dowodzi to, że ogólny stan zdrowia osób o dużym narażeniu na DDT nie odbiega od stanu zdrowia mieszkańców Sardynii.

Cocco i wsp. piszą, że osoby narażone na DDT miały większą od przeciętnej skłonność do nowotworów wątroby, ale już w następnym zdaniu stwierdzają, że ta obserwacja jest bez znaczenia, ponieważ podobną skłonność zauważono w grupie kontrolnej. Wystarczy jednak tylko raz wspomnieć o raku, żeby w pamięci ekologów praca ta została jako jeden z dowodów rakotwórczości DDT.

Najsilniejszego dowodu nieszkodliwości DDT dostarcza gigantyczne doświadczenie, jakiemu cała ludzkość mimowolnie została poddana w momencie szerokiego rozpowszechnienia DDT w środowisku. Doświadczenie to trwa już ponad 50 lat i obejmuje w chwili obecnej ponad sześć miliardów ludzi. Uczestniczy w tym doświadczeniu w ciągu całego życia każdy człowiek, od noworodków do staruszków, bo każdy zawiera mniej lub więcej DDT w swoich tkankach.

W ciągu ostatniego półwiecza uczeni pilnie poszukiwali dowodów szkodliwości DDT ale nie znaleźli ani jednej choroby, którą można by przypisać działaniu DDT. Co więcej, w ciągu tego czasu średnia długość życia ludzkiego zwiększyła się o kilkanaście lat. Gdyby DDT był związkem niebezpiecznym dla zdrowia ludzi, to wobec jego masowego występowania w ciągu tak wielu lat należałoby oczekiwać skrócenia a nie przedłużenia życia.

15.3. NIELETALNE EFEKTY DDT U LUDZI [514]

W poprzednim rozdziale przedstawione zostały fakty, dowodzące że DDT nie jest dla ludzi szkodliwy. Literatura jest jednak przepełniona publikacjami o szkodliwości DDT i nie można tych publikacji pominąć bez narażenia się na zarzut braku

obiektywności w doborze prezentowanego materiału. Najbardziej właściwym miejscem do omawiania prac przedstawiających niebezpieczeństwa, jakimi według ekologów grozi DDT, są rozdziały o rakotwórczości i o efektach hormonalnych. Zagadnienia te są szczegółowo omawiane w ostatnich rozdziałach tego artykułu. W tym miejscu przedstawię tylko przykłady prac, których treścią jest wpływ DDT na różne zjawiska fizjologiczne, nie mające bezpośredniego związku z nowotworami i działaniem hormonów. Dla pokazania charakterystycznego klimatu tych prac cytuję dosłownie tytuły i sformułowane przez autorów wnioski.

W roku 1970 ukazała się praca pt. „Spontaniczne poronienia i pozostałości DDD i DDE”. Tytuł sugeruje istnienie związku między stężeniem DDT i DDE a skłonnością do poronienia, chociaż zamieszczona w pracy tabela pokazuje, że nie ma takiego związku. W ostatnim zdaniu autorzy piszą: „Narażenie na DDT podczas ciąży nie jest istotnym czynnikiem stymulującym poronienie” [525].

Innym wnioskiem kończy się praca z roku 1981 pt. „Stężenie pestycydów we krwi matek i noworodków”, której autorzy stwierdzają, że nie mogą wykluczyć przyczynowego związku między poziomem DDT we krwi pępowinowej i częstotliwością przedwczesnych porodów [528].

Bardzo radykalnym wnioskiem kończy się praca pt. „Pestycydy chloroorganiczne w próbkach pobranych od kobiet w czasie spontanicznych poronień i przedwczesnych oraz normalnych porodów”. Autorzy tej pracy piszą, że DDT jest antagonistą ciąży [529]. Wnioskowi temu można przeciwstawić ten prosty fakt, że od początku stosowania DDT urodziło się kilka miliardów zdrowych dzieci i nie zauważono zwiększenia częstości poronień.

W publikacji pt. „Funkcja nadnerczy u osób zawodowo narażonych na pestycydy” autorzy nie znajdują istotnych zmian działania nadnerczy i konkludują, że nawet przy wysokich dawkach DDT nie ma ryzyka zaburzeń gospodarki hormonami sterydowymi [526].

Morgan i Lin w roku 1978 ogłosili pracę pt. „Stężenie chloroorganicznych pestycydów we krwi; kliniczna hematologia i biochemia u osób zawodowo narażonych na działanie pestycydów”. W streszczeniu autorzy piszą, że DDT wywołuje subtelne efekty wątrobowe, polegające na umiarkowanym podwyższeniu poziomu enzymów i obniżeniu poziomu bilirubiny. W zakończeniu stwierdzają, że ich testy nie dostarczyły dowodów uszkodzenia wątroby [527].

Według pracy pt. „Występujące u noworodków skutki kontaktu z DDE podczas ciąży” DDE powoduje osłabienie wrażliwości noworodków na różne bodźce. Brak informacji o tym, jak duże jest osłabienie wrażliwości [530].

Badanie wpływu DDE na obraz krwi opisali Dunstan i wsp. w roku 1996 w pracy pt. „Chlorowane węglowodory i parametry czerwonych i białych krwinek”. Jest to praca o objętości 8 stron, kończąca się wnioskiem, że wywołane przez DDE zmiany parametrów krwinek mieszczą się w granicach norm [531].

Wpływ DDT na funkcjonowanie układu nerwowego jest treścią pracy pt. „Skutki długotrwałego działania DDT na układ nerwowy u ludzi”. Obiektem badań byli

emerycy, którzy mieli zawodowy kontakt z DDT w ramach programu zwalczania malarii. Autorzy stwierdzili zmniejszenie sprawności motorycznej o 20% [532].

Longnecker i wsp. w roku 2001 ogłosili pracę pt. „Związek między stężeniem DDE we krwi matki i częstotliwością przedwczesnych porodów i wielkością noworodków”. Autorzy twierdzą, że DDE zwiększa częstotliwość przedwczesnych porodów i zmniejsza wzrost noworodków [533]. Praca ta spotkała się z krytyką, w której autorom zarzucono błędy w interpretacji wyników [534].

Dalsze przykłady prac o szkodliwym ale nieletalnym działaniu DDT są omawiane w rozdziałach o nowotworach i hormonach.

16. DDT W ŻYWNOŚCI

DDT, obecny w każdym zakątku kuli ziemskiej, znajduje się również w żywności, spożywanej przez ludzi na całym świecie. Powstają zatem pytania:

Ile DDT jest w żywności?

Jakie konsekwencje dla zdrowia ludzi może spowodować zanieczyszczenie żywności przez DDT?

Odpowiedź na pierwsze pytanie przyniosły analizy próbek żywności wykonywane od roku 1961 [536]. Jest to odpowiedź trudna do zinterpretowania i wyrażenia w kilku zdaniach, bo stężenie DDT zależy od rodzaju żywności, położenia geograficznego i daty pomiaru (zawartość DDT maleje z upływem lat). Ogólnie można powiedzieć, że są to niewielkie zawartości, leżące obecnie w zakresie ułamków ppm. Np. w latach 1960. zawartość DDT w produktach mięsnych w USA nieznacznie tylko przekraczała 1 ppm [537]. Rezygnuję z omawiania zawartości DDT w żywności w różnych krajach, bo same stężenia w poszczególnych artykułach spożywczych nie pozwalają na ocenę tego co najważniejsze, czyli ilości DDT, jaką ludzie przyjmują z pożywieniem. Ilości te zależą bowiem nie tylko od stopnia zanieczyszczenia żywności, ale także od upodobań dietetycznych. Wiadomo na przykład, że wegetarianie przyjmują z pożywieniem mniej DDT niż ludzie spożywający mięso. Dla wegetarian zaś największym źródłem DDT są wyroby mleczarskie.

Średnie dzienne dawki DDT pochłanianego z pożywieniem w różnych krajach, zawiera tabela 16.1. Dawki te są wynikiem analiz wielu tysięcy produktów żywnościowych. Tab. 16.1 pokazuje, że żywność w krajach wysokorozwiniętych zawiera mniej DDT niż w biednych krajach azjatyckich.

Tabela 16.1. Dienne dawki DDT przyjmowane z pożywieniem w różnych krajach (mikrogramy na osobę)

Kraj	Rok	Dawka	Ref.	Kraj	Rok	Dawka	Lit.
Indie	1980	225	[538]	Kanada	1985	1,4	[539]
Tajlandia	1989	4,2	[539]	Szwecja	1990	1,9	[544]
Japonia	1993	1,4	[539]	Finlandia	1983	2,9	[545]
Wietnam	1990	19	[540]	RFN	1987	2,3	[546]
Chiny	1990	21	[541]	Włochy	1984	18	[547]
Australia	1992	5,4	[542]	W. Bryt.	1985	3,0	[539]
USA	1990	1,8	[539]	Hiszpania	1981	16	[548]
Holandia	1978	6,0	[543]	Szwajcaria	1983	1,7	[549]

Znajomość dziennych dawek nie wystarcza do oceny zagrożenia, jakie niesie zanieczyszczenie żywności przez DDT, ponieważ trzeba jeszcze wiedzieć, jakie dawki są niebezpieczne. Aby umożliwić taką ocenę WHO wprowadziła pojęcie *dopuszczalnej dawki dziennej* (ADI – *acceptable daily intake*) [379]. ADI jest dzienną dawką, która nie powoduje zagrożenia zdrowia nawet gdy jest przyjmowana przez całe życie [537].

Przy wyznaczaniu wielkości ADI opierano się na spostrzeżeniu, że poniżej pewnych dawek (tzw. dawek progowych) toksyczne efekty trucizn przestają być dostrzegalne. Wielkość ADI dla człowieka została ustalona na podstawie doświadczeń na zwierzętach.

Dla ostrożności przyjęto, że dawka ADI dla człowieka jest sto razy mniejsza od najwyższej dawki, która nie powoduje zmian chorobowych u najbardziej wrażliwego gatunku zwierzęcia. Współczynnik 0,01 został wyprowadzony w dość dowolny sposób. Założono mianowicie, że człowiek może być 10 razy bardziej wrażliwy niż najbardziej wrażliwe zwierzę a ponadto niektórzy ludzie (np. kobiety w ciąży i dzieci) mogą być 10 razy bardziej podatni na działanie trucizny niż przeciętni ludzie. Tak niski współczynnik oznacza, że dawkę ADI ustalono z bardzo dużym marginesem bezpieczeństwa. Nie ma zatem powodu do obaw nawet przy kilkudziesięciokrotnym przekroczeniu ADI, co jest zresztą bardzo mało prawdopodobne, przy tak niskich jak obecnie zawartościach DDT w żywności.

Wielkość ADI była kilka razy zmieniana. W roku 1963 komitet ekspertów powołany przez FAO i WHO przyjął 5 µg/kg/dzień jako dawkę bezpieczną dla ludzi [537], ale już dwa lata później ADI została oficjalnie podwyższona do 100 µg/kg/dzień. W roku 1970 ADI obniżono do pierwotnie ustalonej wartości 5 µg/kg/dzień [37] a według najnowszych ustaleń WHO dawka ADI dla DDT wynosi 20 µg/kg/dzień [550, 551]. Oznacza to, że człowiek ważący 75 kg może bezpiecznie zjeść 1500 µg,

czyli 1,5 mg DDT dziennie. Z tab. 16.1 wynika, że DDT w żywności nie stanowi zagrożenia bo dawka ADI nigdzie nie jest przekroczona.

W wielu krajach obowiązują granice stężeń DDT w artykułach żywnościowych, których przekroczenie powoduje wycofanie artykułu z handlu. Te maksymalne tolerowane przez prawo stężenia są wyznaczane dla każdego produktu żywnościowego osobno. Czytelnicy zainteresowani liczbowymi wartościami mogą skorzystać z artykułu K. Kannana i wsp. [539].

Na tle braku zagrożenia przez DDT w żywności osobliwe wrażenie sprawiają publikacje, których autorzy wnikliwie analizują konsumpcję ryb przez wędkarzy w USA albo ryb i morskich ssaków przez mieszkańców Arktyki [552–558]. Zwłaszcza w ostatnim dziesięcioleciu namnożyło się dużo takich publikacji. Sprawa wędkarzy zjadających złowione ryby pojawiła się w roku 1981, gdy analiza wykazała, że krew konsumentów ryb w miasteczku Triana w USA zawiera rekordowo wysokie stężenie DDT [552]. Okazało się, że źródłem DDT są ryby złowione w rzece, w miejscu odległym o 10 km od chemicznej fabryki, gdzie w latach 1947–1971 produkowano DDT. Ryby złowione w tym miejscu zawierały 226 ppm DDT w jadalnych częściach. Przy takim stężeniu spożycie 100 g ryby oznacza piętnastokrotne przekroczenie dziennej dawki ADI. Donosząca o tym praca Kreissa i wsp. [552] wzbudziła znaczne zainteresowanie problemem zagrożenia wędkarzy przez DDT [559], czego owocem są liczne publikacje. Równie dużym zainteresowaniem ekologów cieszy się dieta Eskimosów [560].

Zagrożenie wędkarzy i Eskimosów jest błahą sprawą, nie zasługującą na dłuższe dyskusje. U Eskimosów rzadko dochodzi do przekroczenia dawki ADI [439] a przecież nawet duże przekroczenia nie są powodem do alarmu, bo wielkość ADI jest ustalona z bardzo wielkim marginesem bezpieczeństwa. Nawet u wędkarzy z Triana nie zauważono zmian chorobowych. Nikogo to jednak nie powinno dziwić po doświadczeniach Hayesa, omówionych w rozdz. 15.2. Do wędkarzy wrócimy w rozdz. 18, ponieważ ich rzekome zagrożenie będzie okazją do omówienia stosowanego przez WHO sposobu oceny rakotwórczości związków chemicznych.

17. DDT W MLEKU

Występowanie DDT w mleku zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ mleko i produkty mleczarskie należą do najczęściej spożywanych artykułów żywnościowych a dla dzieci mleko jest jedynym pokarmem w pierwszych miesiącach życia. Badania DDT w mleku zwierząt i ludzi trwają już ponad 50 lat, od wykrycia DDT w mleku doświadczalnych psów w roku 1945 [45]. Najczęściej było badane mleko kobiet, ze względu na obawy o zdrowie niemowląt, oraz mleko krowic, z powodu powszechności spożycia. Badano też mleko innych zwierząt [46].

17.1. MLEKO KRÓW

Nieumiarkowane stosowanie DDT do ochrony zwierząt domowych przed muchami i innymi pasożytami spowodowało wystąpienie dużych stężeń tego insektycydu w krowim mleku. W latach 1950–1960 często notowano stężenia rzędu kilku ppm we frakcji tłuszczowej [562]. Później nastąpił bardzo wyraźny spadek stężeń, widoczny w różnych krajach. Tabela 17.1 pokazuje spadek stężeń DDT w mleku polskich krów w latach 1970–1994. Najczęściej oznaczana jest zawartość DDT w tłuszczowej frakcji mleka, bo tam gromadzi się cały DDT obecny w mleku.

Tabela 17.1. DDT w mleku krów w Polsce w latach 1970–1994 (ppm w tłuszczu) [563]

Rok	ppm	Rok	ppm	Rok	ppm
1970	0,62	1975	0,29	1980	0,15
1971	0,57	1976	0,16	1981	0,18
1972	0,56	1977	0,12	1987	0,09
1973	0,42	1978	0,16	1994	0,06
1974	0,47	1979	0,18		

Tabela 17.2. DDT w mleku krów w różnych krajach

Kraj	Rok	Zawartość DDT (ppm w tłuszczu)	Lit.
USA	1965	0,19	[565]
USA	1961–1963	3,0–4,8*	[564]
Włochy	1965	0,5	[566]
Australia	1962–1967	0,25–0,40	[566]
Dania	1962–1967	0,04	[566]
Grecja	1991–1992	0,02	[567]

* Liczba prawdopodobnie zawyżona przez błąd analityczny

Zawartość DDT w mleku zmienia się ze zmianami pór roku a nawet w ciągu jednej doby [564]. Dlatego liczby w tab 17.1 i 17.2 mają tylko orientacyjne znaczenie.

17.2. DDT W MLEKU KARMIĄCYCH MATEK

Już od roku 1951 wiadomo, że ludzkie mleko zawiera DDT. W badanych wtedy próbkach mleka kobiet w USA znajdowało się średnio 0,13 ppm DDT a maksymalna zanotowana zawartość wynosiła 0,77 ppm [470]. W przeliczeniu na tłuszcz daje to

steżenia 3,9 i 23,1 ppm. W tamtych czasach przekonanie o toksyczności DDT nie było jeszcze tak powszechne jak obecnie, ale duża zawartość obcej dla organizmu ludzkiego substancji o niezupełnie jeszcze poznanych własnościach biologicznych wzbudziła zrozumiałą niepokój i zapoczątkowała trwające do dziś badania biologicznych skutków karmienia niemowląt mlekiem skażonym przez DDT. Lektura wielu publikacji o DDT w ludzkim mleku każe przypuszczać, że bardzo często ich autorzy byli przekonani, że DDT stwarza zagrożenie zdrowia niemowląt i badania swoje prowadzili w celu dostarczenia dowodów szkodliwości tego insektycydu. Dotychczas nie udało się znaleźć poszukiwanych dowodów, ale badania trwają już ponad 50 lat z niesłabnącą intensywnością.

Wyobrażenie o ilościach DDT znajdujących w ludzkim mleku daje tabela 17.3. Najczęściej oznaczane były zawartości we frakcji tłuszczowej i dlatego liczby w tej tabelicy odnoszą się do tłuszczu w mleku. Spotykane niekiedy w literaturze zawartości DDT w pełnym mleku zostały przeliczone na zawartości w tłuszczu (zastosowano mnożnik 30).

Liczby w tabeli 17.3 są dowodem, że zawartości DDT w mleku kobiet mieszkających w krajach wysokorozwiniętych są niskie i szybko zmniejszają się z upływem lat. Zwracają jednak uwagę wysokie zawartości w tych rejonach świata (południowo-wschodnia Azja, Meksyk, Brazylia), gdzie DDT jest obecnie używany do zwalczania komarów. Szczególnie w tamtych częściach świata aktualne jest zatem pytanie o szkodliwość DDT dla niemowląt.

Dla oceny szkodliwości trzeba znać dzienną dawkę DDT przyjmowaną przez niemowlę z mlekiem matki i porównać ją z uznaną za bezpieczną dawką ADI 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$. Przy założeniu, że dziecko waży 5 kg i wypija dziennie 800 ml mleka, jego dzienne spożycie DDT osiąga wartość równą dawce ADI gdy zawartość DDT w mleku wynosi 3 ppm. Według tabelicy 13 tylko w trzech krajach dawka ADI aktualnie jest przekroczona. Kilkakrotne nawet przekroczenie dawek ADI nie powinno być sygnałem alarmowym, bo przecież dawki te zostały wyznaczone ze stukrotnym marginesem bezpieczeństwa [575].

Tabele 17.2 i 17.3 wykazują, że ludzkie mleko zawiera na ogół więcej DDT niż krowie. Wynika to stąd, że bydło karmi się paszą roślinną o małej zawartości DDT a w pożywieniu ludzi znaczącą pozycją są produkty mięsne i mleczne, w których DDT jest o wiele więcej, niż w roślinach.

Przeciwnicy DDT już od kilkudziesięciu lat usiłują wykazać, że DDT pobierany z mlekiem matki jest niebezpieczny dla niemowląt, jednak dotychczas nic nie znaleziono dowodów szkodliwości. Ciągłe jednak można spotkać alarmistyczne ostrzeżenia. Np. praca Ramakrishnana i wsp., ogłoszona w roku 1985, kończy się następującym zdaniem: „Poziomy chloroorganicznych insektycydów w mleku kobiecym istotnie są alarmujące, bo mogą źle wpływać na dzieci karmione piersią” [585].

Tabela 17. 3. Średnie zawartości DDT w mleku karmiących matek

Kraj	Rok	Zawartość DDT (mg/kg tłuszczu)		Lit.
		średnia	zakres	
USA	1962	3,6	0–11,1	[154, 470]
USA	1983	2,1	–	[568]
USA	1989	0,54	–	[569]
Węgry	1962	4,8	3,3–6,6	[474]
Francja	1974	3,2	–	[570]
Francja	1986	0,33	–	[570]
Grecja	2000	0,80	0,17–11,2	[571]
Kanada	1967	4,3	–	[572]
Kanada	1970	2,2	–	[573]
Kanada	1975	1,3	–	[573]
Kanada	1981	1,1	–	[574]
Kanada	1986	0,99	–	[573]
(Eskimosi)	1995	1,3	–	[575]
W. Brytania	1963	3,9	–	[577]
W. Brytania	1982	1,7	–	[576]
W. Brytania	1995	0,4	–	[577]
Wietnam	1989	13,6	–	[569]
RFN	1980	1,51	0,01–12,8	[578]
RFN	1989	0,75	–	[569]
Szwecja	1986	0,87	–	[579]
Szwecja	1989	1,9	1,3–3,1	[578]
Szwecja	1994	0,22	–	[579]
Indonezja	1992	4,5	–	[580]
Australia	1995	1,8	0,15–4,8	[581]
Meksyk	1997	7,8	0,5–99	[582]
Brazylia	2000	3,0	0,3–12	[583]

Łagodniejsze ostrzeżenie wypowiadają Fürst i wsp.: „Mimo braku definitywnych dowodów szkodliwości zanieczyszczeń ludzkiego mleka, rozsądnym wydaje się dążenie do ich eliminacji ze środowiska [587].

Nie wszystkie prace zawierają ostrzeżenia. Np. Siddiqui i Saxena ograniczają się do stwierdzenia, że „Do roku 1985 literatura nie zawiera danych klinicznych, które umożliwiłyby ocenę zagrożeń związanych z ludzkim mlekiem. Rezygnacja z karmienia piersią na rzecz karmienia z butelki zwiększa zagrożenie dzieci” [586].

Pod koniec lat 1980. Rogan i wsp. obserwowali 858 dzieci od urodzenia do pierwszego roku życia. Ich publikacja zawiera konkluzję: „Nie było ujemnego wpływu DDE na wzrost i zdrowie dzieci” [588].

DDT w mleku budzi emocje, bo wychowanym w strachu przed DDT rodzicom trudno zgodzić się z tym, że mleko kobiet, uważane za najbardziej zdrowy ze wszystkich pokarmów, zawiera tak groźną truciznę. Emocji tych nie zwalczą żadne naukowe badania. Uczni mogą co najwyżej dążyć do lepicj wykształconego społeczeństwa, które zrozumie ten podstawowy fakt, że ludzkość żyje w świecie pełnym trucizn i że trucizny w małych stężeniach nie przynoszą żadnej szkody. Ludzie z trudem przyjmują do wiadomości, że żyjemy wśród trucizn i różne trucizny wchłaniamy z codziennym pożywieniem. Mogłoby tu pomóc ciągle przypominanie, że w powietrzu, którym oddychamy, jest śmiertelnie trujący tlenek węgla, albo że naturalna kawa zawiera kilkadziesiąt związków rakotwórczych.

18. DDT I NOWOTWORY

Upór i wytrwałość uczonych, dla których celem jest udowodnienie szkodliwości chloroorganicznych pestycydów, nigdzie nie są tak widoczne, jak w przypadku badań rakotwórczego działania DDT. Badania te trwają od początku stosowania DDT a ich intensywność, mierzona liczbą publikacji, nie maleje z upływem czasu. Jest to ogromny wysiłek badawczy, który zaowocował setkami publikacji ale nie przyniósł wyników jednoznacznie dowodzących, że DDT jest lub nie jest rakotwórczy. Wprawdzie znakomita większość autorów jest zdania, że DDT i produkty jego metabolizmu nie wywołują nowotworów u zwierząt doświadczalnych i ludzi, ale nie wszyscy są o tym przekonani i ciągle spotyka się publikacje, w których DDT jest nazywany niebezpiecznym związkiem rakotwórczym. Trzeba się obawiać, że taki stan rzeczy jeszcze długo się utrzyma, ponieważ braku rakotwórczego działania jakiegokolwiek związku chemicznego absolutnie nie można udowodnić. Wątpliwości nie ma tylko wtedy, gdy jakiś związek wywołuje nowotwory. Nie było żadnych kłopotów z ustaleniem rakotwórczości aflatoksyny, nitrozoamin, chlorku winylu, benzydyny i wielu innych produktów przemysłu chemicznego i związków naturalnych, natomiast rakotwórczość DDT wciąż pozostaje nieuchwytna. Nasuwa się tu najprostsze wytłumaczenie, takie mianowicie, że DDT nie wywołuje nowotworów. Ekolodzy nie przyjmują takiego wytłumaczenia, bo kiedyś przed laty DDT został ogłoszony związkiem rakotwórczym i zaszła potrzeba udowodnienia, że wywołuje nowo-

twory. Dlatego nadal są prowadzone badania, mimo że coraz więcej opublikowanych prac kończy się wnioskiem, że DDT rakotwórczy nie jest.

18.1. DDT I NOWOTWORY U ZWIERZĄT

Już w roku 1944 Lillie i Smith stwierdzili powstawanie patologicznych zmian w wątrobach szczurów, karmionych przez 14 tygodni pokarmem zawierającym 1000 ppm DDT [589]. Zmian tych nie uznano wtedy za nowotworowe, ponieważ cofały się po zaprzestaniu podawania DDT [580]. Słowo „nowotwór” w powiązaniu z DDT pierwszy raz pojawiło się w publikacji z roku 1947 [591]. Praca ta donosi o zmianach nowotworowych w wątrobie szczurów, które przez dwa lata otrzymywały pokarm zawierający 100 ppm DDT. Jednak w innym doświadczeniu, opisanym w tej samej pracy, szczurom podawano przez 12 tygodni paszę zawierającą monstrualnie wielką dawkę 1000 ppm DDT. Dawka ta wywołała w wątrobie duże zmiany chorobowe, które cofnęły się w ciągu 10 tygodni po odstawieniu DDT. Laug i wsp. [592] obserwowali zmiany w wątrobie także przy niewielkiej dawce 5 ppm DDT w paszy ale Cameron i Cheng [593] sygnalizowali brak jakichkolwiek zmian przy małych dawkach.

Analiza prac o rakotwórczym działaniu DDT na zwierzęta jest utrudniona przez kontrowersje i głosy krytyki, podważające wiarygodność wyników badań doświadczalnych. Zorientowanie się w tych trudnych sprawach ułatwi tabela 18.1, zawierająca konkluzje autorów publikacji, ułożonych w porządku chronologicznym. W tabeli znajdują się wszystkie zarejestrowane w „Chemical Abstracts” prace o wywoływaniu przez DDT nowotworów u zwierząt.

„Zliczenie głosów” w tabeli 18.1 pokazuje, że większość uczonych, jacy kiedykolwiek badali rakotwórczość DDT w doświadczeniach na zwierzętach, uznała że DDT nie wywołuje nowotworów. Ponieważ jednak nie można dowodzić prawdy metodą plebiscytową, to dla wyrobienia sobie obiektywnego zdania trzeba bliżej zapoznać się ze sposobami postępowania w badaniach rakotwórczości i z opiniami uczonych na temat przydatności testów na zwierzętach do oceny zdolności wywoływania nowotworów przez związki chemiczne. Ponieważ sprawy DDT zawsze były związane z polityką, to pożyteczne będzie przypomnienie historycznego tła z lat 1965–1975, bo wydaje się, że społeczne naciski nie były bez wpływu na interpretację badań prowadzonych w tamtych latach.

Przede wszystkim trzeba zauważyć, że autorzy pierwszych prac, aż do roku 1964, zgodnie stwierdzają brak rakotwórczego działania DDT na szczury i myszy, zaś w pracach późniejszych często pojawiają się opinie, że DDT wywołuje nowotwory. W związku z tą zmianą stanowiska pozostaje być może fakt, że uczeni głoszący pogląd o rakotwórczości DDT na ogół nie cytują prac Lillie [589] i Camerona [590]. Terracini [616], według którego DDT wywołuje nowotwory u myszy, pracę Fitzhuga i Nelsona [591] przytacza tylko na dowód, że DDT jest rakotwórczy.

Tabela 18.1. Rakotwórczość DDT w świetle badań na zwierzętach

Zwierzę	Liczba zwierząt ¹	Dawka DDT ² mg/kg/dzień	Wniosek ³	Lit.	(rok)
Szczur		1000	-	[589]	(1944)
	192 (36)	5 - 40 (24)	+ ⁴	[591]	(1947)
	56 (14)	15 - 90 (12)	-	[594]	(1950)
	37 (20)	0,36 - 36 (15)	-	[593]	(1951)
	240 (80)	0,12 - 1,2 (24)	-	[596]	(1955)
	25 (0)	0,01 (17)	-	[597]	(1955)
	75 (50)	1 - 2 (10)	-	[599]	(1964)
	60 (60)	4 (24)	+	[600]	(1965)
	60 (60)	10	-	[601]	(1967)
	30 (0)	30 - 100 (12)	-	[602]	(1968)
Mysz	-	5% DDT ⁵ (12)	-	[595]	(1950)
	755 (644)	21 - 46 (24)	+	[603]	(1969)
	683 (406)	0,4 (24)	+	[604]	(1969)
	-	3,0	+	[616]	(1970)
	-	5,5	-	[606]	(1971)
	881 (224)	0,3 - 37,5 (24)	+	[607]	(1972)
	60 (90)	100 ppm ⁶	+	[608]	(1973)
	60 (60)	250 ppm ⁶	+	[433]	(1974)
	brak danych	brak danych	+	[613]	(1984)
	-	175 ppm ⁶ (17)	+	[614]	(1989)
Myszy i szczury	-	22 - 642 ppm ⁶ (78 tyg.)	-	[610]	(1978)
Małpa	22 (9)	5000 (90)	-	[598]	(1963)
	brak danych	brak danych	-	[612]	(1983)
	24 (0)	20 217 - 301 mies.	-	[615]	(1999)
Chomik	40	500 i 1000 ppm ⁶ . (całe życie)	-	[611]	(1983)
	115 (79)	50 - 120 (24)	-	[605]	(1970)

¹ W nawiasie podano liczbę zwierząt kontrolnych.² W nawiasie podano liczbę miesięcy, w ciągu których zwierzęta otrzymywały DDT.³ Autorzy wnioskuje, że ich badania dowodzą (+) lub nie dowodzą (-) rakotwórczości DDT.⁴ Praca skrytykowana za niewłaściwą interpretację obserwowanych guzów [593].⁵ DDT podawano na skórze.⁶ DDD podawano w pokarmie.

Terracini dowiódł tym samym, że po prostu pracy tej nie czytał. Fitzhugh i Nelson używają wprawdzie słowa *cancer*, ale piszą też, że obserwowane przez nich guzy na wątrobie wycofują się po zaprzestaniu podawania DDT. Nie są to więc guzy rakowe, bo nowotwory nie wycofują się nigdy!

Lata 1965–1974, w których dominowały prace dowodzące rakotwórczości DDT obserwowanej w badaniach na myszach i szczurach, były okresem największego natężenia społecznych i politycznych nacisków na delegalizację chloroorganicznych pestycydów. Twierdzenie, że DDT jest związkami nieszkodliwym było wtedy „politycznie niepoprawne”. Trudno jest zarzucać działającym wówczas uczonym brak obiektywności i uleganie naciskom, ale takie niestety odnosi się wrażenie czytając prace o wywoływaniu przez DDT nowotworów u szczurów i myszy.

Prace te niejednokrotnie były dobitnie krytykowane [609, 617–620]. Bruce N. Ames, odkrywca powszechnie stosowanego testu na mutagenność związków chemicznych, od szeregu lat w licznych publikacjach zwalcza błędną interpretację wyników badań rakotwórczości, przeprowadzanych na gryzoniach. Jego argumenty, niezwykle proste i trudne do odparcia, opierają się na spostrzeżeniu, że mniej więcej połowa związków, tak naturalnych jak syntetycznych jakie były kiedykolwiek badane, wykazuje rakotwórcze działanie w doświadczeniach na szczurach i myszach. Jest rzeczą oczywistą, że test według którego połowa związków wywołuje raka jest testem złym, bo wiadomo przecież, że nie ma aż tak wiele związków rakotwórczych. Jeden z wniosków jakie stąd wynikają sprowadza się do tego, że wyników badań na myszach i szczurach nie można przenosić na ludzi [618].

W celu wyjaśnienia, dlaczego testy na gryzoniach są złe, trzeba wyłumaczyć przyczyny, dla których tak duży procent badanych związków jest w tych testach rakotwórczy. Otóż jest tak dlatego, że zgodnie z obowiązującymi obecnie normami rakotwórczość związków chemicznych jest badana przy najwyższych tolerowanych dawkach (MTL, *Maximum Tolerated Doses*) badanego związku. Są to największe dawki, przy których doświadczalne zwierzęta można utrzymać przy życiu przez czas potrzebny do obserwacji. W przypadku szczurów i myszy czas ten wynosi 1–2 lata. Zwierzęta przeżywają, ale nieustannie są na granicy śmiertelnego zatrucia. Stan chronicznego zatrucia powoduje stany zapalne w różnych tkankach, czego konsekwencją jest zwiększenie częstości podziału komórek i powstawanie zmian nowotworowych [619, 620].

Nie możemy tu wchodzić w szczegóły skomplikowanych procesów warunkujących przekształcenie normalnych tkanek w nowotworowe i musimy zadowolić się powszechnie uznawanym za słuszne stwierdzeniem, że stany zapalne, wywoływane dużymi dawkami różnych związków chemicznych, mogą prowadzić do nowotworów. Powstawanie nowotworów nie jest jednak nieuchronnym wynikiem chronicznych stanów zapalnych, bo np. guzy wątrobowe, wywołane przez DDT, samorzutnie się wycofują.

W świetle nowych poglądów na powstawanie nowotworów w doświadczeniach prowadzonych z zastosowaniem najwyższych tolerowanych dawek trzeba uznać,

że żadna z prac przedstawionych w tabeli 18.1 nie dowodzi, że DDT wywołuje raka. Nie przeszkodziło to wcale w uznaniu tych prac za dowód rakotwórczości DDT i oparciu na nich propagandowej kampanii, która zakończyła się delegalizacją tego pożytecznego i nieszkodliwego insektycydu. Największą rolę odegrała praca Innesa i wsp. [603], w której zwierzętami doświadczalnymi były myszy. Praca ta nigdy nie została odwołana, mimo że badania przeprowadzone kilka lat później w prestiżowym *National Cancer Institute* wykluczyły rakotwórcze działanie DDT na myszy [610]. Jednak największym błędem było to, że rządowe organizacje w USA oficjalnie uznały DDT za niebezpieczny związek rakotwórczy [617]. Spowodowało to działania legislacyjne mające chronić ludność przed rakiem wywoływanym rzekomo przez ten insektycyd.

18.2. DDT I NOWOTWORY U LUDZI

Pierwszy oficjalny sygnał, że DDT należy uważać za związek rakotwórczy dla ludzi, pojawił się w roku 1969 w raporcie jednej z rządowych organizacji w USA [617]. W późniejszych latach opublikowano szereg prac mających na celu ustalenie, czy DDT rzeczywiście zagraża ludzkości chorobami nowotworowymi. Treścią tych publikacji są między innymi obserwacje epidemiologiczne, polegające na badaniu częstości występowania nowotworów u osób narażonych na szczególnie bliskie kontakty z DDT. Badania epidemiologiczne są jedynym źródłem informacji o ewentualnym związku DDT z nowotworami u ludzi, bo na ludziach nie można przeprowadzać doświadczeń takich jak na zwierzętach, którym aplikowano maksymalne tolerowane dawki DDT a potem uśmiercano i szukano zmian nowotworowych we wszystkich organach i tkankach.

Epidemiologia jak dotąd nie dostarczyła dowodów rakotwórczości DDT i jego metabolitów u ludzi, na przykład:

1. Nie znaleziono związku między stężeniem DDE w ludzkiej tkance tłuszczowej i występowaniem raka jąder i prostaty [621].
2. Autorzy dwóch najnowszych publikacji stwierdzają, że nie ma związku między DDT i chłoniakiem złośliwym (*non-Hodgkin's lymphoma*) [623, 624], mimo wcześniejszych doniesień, że związek taki istnieje [625, 626].
3. Badania dużej grupy (3579 osób) pracowników zatrudnionych w chemicznej fabryce, gdzie mieli wieloletni kontakt z DDT, nie stwierdziły zwiększonej zapadalności na choroby nowotworowe [627].

Pierwszą i dotychczas jedyną pracą stwierdzającą związek DDT z nowotworem u człowieka, jest praca Garabranta i wsp., według której kontakt z DDT zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzustki [628]. Obiektem badań była licząca 5886 osób grupa pracowników, zatrudnionych w zakładach chemicznych. Pracownicy byli obserwowani przez kilkanaście lat. Autorzy sami stwierdzają, że słabą stroną ich pracy jest mała liczba wykrytych przypadków raka oraz to, że chore osoby były

okresowo zatrudniane w różnych oddziałach produkcyjnych, a więc były narażone na działanie rozmaitych związków chemicznych, nie tylko DDT.

W największym jednak stopniu uwagę uczonych przyciągał problem zależności między DDT i rakiem sutka u kobiet. Miarą zainteresowania jest liczba publikacji, zestawionych w tabeli 18.2. Tablica zawiera wszystkie prace o DDT i nowotworach sutka u kobiet, zarejestrowane w „Chemical Abstracts”.

Tabela 18.2. DDT i rak sutka u kobiet

Kraj	Rok	Wynik ¹	Uwagi	Lit.
USA	1975	–	Niższe poziomy ΣDDT u chorych niż u zdrowych	[629]
Brazylia	1976	–	Niższe poziomy DDT u chorych niż u zdrowych	[630]
Norwegia	1984	–	Jednakowe poziomy ΣDDT u chorych i zdrowych ²	[631]
Finlandia	1986	–	Jednakowe poziomy ΣDDT u chorych i zdrowych	[632]
Finlandia	1991	+/-	Nieznacznie podwyższony poziom ΣDDT u chorych	[633]
USA	1992	+	Podwyższony poziom ΣDDT u chorych	[634]
Europa	1992	–	Niższe poziomy ΣDDT u chorych niż u zdrowych	[635]
USA	1992	+	Wyższe poziomy ΣDDT u chorych niż u zdrowych	[636]
USA	1994	–	Jednakowe poziomy ΣDDT u chorych i zdrowych	[637]
USA	1994	+	Podwyższony poziom DDE u chorych	[638]
Kanada	1994	+/-	Podwyższony poziom DDE u chorych o większej zawartości receptorów estrogenów ³	[639]
Wietnam	1994	–	Wyższe poziomy ΣDDT u zdrowych niż u chorych	[640]
Meksyk	1996	–	Jednakowe poziomy ΣDDT u chorych i zdrowych	[641]
USA	1997	–	Niższe poziomy DDE u chorych niż u zdrowych	[642]
Dania	1998	–	Zdaniem autorów ich praca nie potwierdza, że DDT jest przyczyną raka sutka	[643]
Szwecja	1998	–	Wyższe poziomy DDE u zdrowych niż u chorych	[644]
RFN	1999	+	Wyższe poziomy DDE u chorych niż u zdrowych	[645]
Brazylia	1999	–	Niższe poziomy DDE u chorych niż u zdrowych	[646]
USA	1999	–	Niższe poziomy DDE u chorych niż u zdrowych	[629]
USA	1999	–	Praca nie znajduje związku DDT z rakiem sutka	[655]
Włochy	1999	–	Statystycznie nieistotne podwyższ. DDE u chorych	[647]
Dania	2000	+	Wyższe stężenie DDT u chorych niż u zdrowych	[658]
Kanada	2000	–	Statystycznie nieistotne podwyższ. DDE u chorych	[648]
Kanada	2000	–	Jednakowe poziomy DDE u chorych i zdrowych	[649]

Tabela 18.2. Ciąg dalszy

Meksyk	2000	–	Wyższe poziomy DDE u zdrowych niż u chorych	[650]
Norwegia	2000	–	Brak związku DDT z rakiem sutka	[661]
USA	2000	–	Niższe poziomy DDE u chorych niż u zdrowych	[622]
USA	2000	+/-	Niższe poziomy DDE u chorych niż u zdrowych	[651]
USA	2000	–	Brak różnicy poziomów DDE u chorych i zdrowych	[652]
USA	2000	–	Brak związku DDT z rakiem sutka	[659]
USA	2000	+/-	Autorzy stwierdzają, że kolor skóry ma związek z rakiem sutka	[660]
USA	2001	–	Praca nie potwierdza związku DDT z rakiem sutka	[653]
USA	2001	–	Praca nie znajduje związku DDT z rakiem sutka	[656]
USA	2001	–	Brak związku DDE z rakiem sutka	[662]
Kolumbia	2001	–	Zdaniem autorów ich praca nie potwierdza, że DDT jest przyczyną raka sutka	[653]
Kanada	2001	+	Praca znajduje związek DDT z rakiem sutka	[657]

¹ Znak (+) odnosi się do prac, które potwierdzają, a (-) do prac, które nie potwierdzają związku między Σ DDT lub DDE i rakiem sutka.

² Badano poziomy Σ DDT lub DDE w surowicy krwi lub w tkance tłuszczowej.

³ Wynik budzi wątpliwość, bo DDE nie jest estrogenem, a więc nie wiąże się z receptorami estrogenów.

W epidemiologicznych badaniach raka sutka usiłuje się ustalić, czy u chorych kobiet występują zwiększone w porównaniu ze zdrowymi poziomy DDT i jego metabolitów, przede wszystkim DDE. Zakłada się przy tym, że zwiększony poziom wskazuje na przyczynowy związek między rakiem i DDT. Założenie to nie jest uzasadnione, bowiem korelacji nie można utożsamiać ze związkiem przyczynowym. Trzeba zatem uznać, że prace zestawione w tablicy nie dowodzą przyczynowego związku między rakiem a DDT, nawet w tych niezbyt licznych przypadkach, w których obserwowano zwiększone u chorych stężenia DDT czy DDE. Miarą zamieszania, jakie panuje w sprawie związku DDT z rakiem sutka, są odległe w czasie zaledwie o dwa lata publikacje w których ci sami autorzy dochodzą do przeciwnych wniosków [643, 658]. Szczegółową krytykę prac traktujących o powiązaniu DDT z rakiem sutka można znaleźć w przeglądowych publikacjach [653, 654].

Zainteresowanie relacją między DDT i rakiem sutka, widoczne w dużej liczbie publikacji, ma swoje źródło w tym, że uczeni ekolodzy mają gotową teorię, która mogłaby wyjaśnić przyczyny wywoływania raka sutka przez DDT. Według tej teorii DDT może być rakotwórczy, ponieważ ma aktywność estrogeną, a naturalne estrogeny są od dawna znanymi przyczynami nowotworów u kobiet.

18.3. DDT I ZDROWIE WĘDKARZY

Tytuł tego rozdziału bynajmniej nie jest żartem! W USA i w Kanadzie rządowe instytucje wydają poradniki ostrzegające wędkarzy, że spożywanie ryb może być przyczyną zachorowań na nowotwory z powodu zawartości DDT. Dlatego wzywa się wędkarzy, żeby ograniczali zjadanie ryb i są nawet wydawane materiały informacyjne, pozwalające na obliczenie ryzyka zachorowania [663, 664]. Jak widać, strach przed DDT doprowadził do tego, że nawet ryby złowione przez wędkarzy traktuje się jak śmiertelnie niebezpieczne trucizny [665–667]. Jest to szczególnie wyraźny przykład lekceważenia naukowych informacji, bo przecież w literaturze nie brakuje publikacji informujących o tym, że DDT nie jest rakotwórczy i że nawet w bardzo dużych dawkach nie wywołuje chorób u ludzi.

Drobny w zasadzie i nawet trochę śmieszny problem wędkarzy wykorzystamy jako okazję do poruszenia ważnych spraw, leżących u samych podstaw urzędowych decyzji i społecznej kampanii przeciwko DDT.

Światowa Organizacja Zdrowia dużo uwagi przywiązuje do obliczania zagrożeń, jakie mogą wyniknąć z obecności DDT i innych pestycydów w środowisku. W licznych publikacjach można znaleźć liczbowe wartości ryzyka zachorowania na raka z powodu konsumpcji żywności zawierającej DDT. Ryzyko jest obliczane na podstawie równania, wiążącego wielkość ryzyka z wielkością dawki:

$$P = q^*x$$

Ryzyko P jest prawdopodobieństwem zachorowania na raka w wyniku przyjmowania przez całe życie dziennej dawki x , mierzonej w mg/kg. Współczynnik proporcjonalności q^* jest nazywany współczynnikiem siły rakotwórczej (*cancer potency factor*).

Rezygnujemy z szczegółowego omawiania tego równania ale pokażemy, jakie są jego konsekwencje w zastosowaniu do DDT w rybach i wędkarzy. Przyjmując $q^* = 8,4$ i zawartość DDT w rybach rzędu 1 ppm obliczono, że wędkarz chcący ograniczyć ryzyko zachorowania na raka do wartości 10^{-4} (jeden przypadek raka na 10 tysięcy spożywających ryby) nie może zjeść więcej niż około 100 g pstrąga z jeziora Michigan [663]. Wędkarz mógłby się przestraszyć, ale nie powinien, bo całe to obliczanie jest pozbawione sensu. Są dwie przyczyny bezsensowności takich obliczeń, jedna dotycząca DDT a druga ogólna, sięgająca podstaw toksykologii i onkologii.

1. W przypadku DDT, obliczenia ryzyka zachorowania na nowotwory nie mają sensu dlatego, że DDT nie jest związkem rakotwórczym. Pomijając inne argumenty wystarczy zauważyć, że jeszcze nikt i nigdy nie zauważył ani jednego przypadku zachorowania człowieka na raka z powodu DDT. Dla związków, które nie są rakotwórcze, $q^* = 0$.
2. Przytoczone wyżej równanie gwałci podstawy toksykologii i jest sprzeczne z wiedzą o powstawaniu nowotworów. Pogwałcenie podstaw toksykologii

polega na tym, że omawiane równanie sugeruje proporcjonalność skutku i dawki w całym zakresie dawek, od największych do zerowych. Nie jest to zgodne z podstawową w toksykologii zasadą, według której dla wszystkich trucizn istnieją dawki progowe, poniżej których trucizna przestaje być trucizną.

Około roku 1970 WHO oficjalnie postanowiła, że dla związków rakotwórczych nie istnieją dawki progowe, czyli że związki te mogą wywoływać nowotwory we wszystkich stężeniach. Nie wiadomo, czy nowotwory posłusznie stosują się do urzędniczych postanowień, ale współczesna nauka nie zgadza się z poglądem, że w przypadku związków rakotwórczych nie ma dawek progowych [668, 669].

19. HORMONALNA AKTYWNOŚĆ DDT

Pierwsza wzmianka o hormonalnej aktywności DDT pochodzi od Burlingtona i Lindemana, którzy w roku 1950 donieśli, że duże i długo podawane dawki DDT (do 300 mg/kg/dzień) hamują rozwój wtórnych cech płciowych u kogutów rasy leghorn. Efekt ten nie występuje u indyków [670]. Dwa lata później Fischer i wsp., badający estrogenne działanie związków chloroorganicznych, nie zauważyli działania DDT na szczury [671]. Te dwa raczej sprzeczne ze sobą doniesienia zapoczątkowały długi, trwający do dziś szereg publikacji, wypełnionych kontrowersyjnymi doniesieniami o hormonalnym działaniu DDT. Oprócz kilkuset prac oryginalnych są wśród tych publikacji artykuły przeglądowe [437, 675], książki [672, 673] i duże publikacje internetowe [677].

Wyróżniamy trzy rodzaje hormonalnej aktywności naturalnych i syntetycznych związków występujących w środowisku:

1. Aktywność estrogenna. Jest to aktywność naśladująca działanie naturalnych żeńskich hormonów płciowych, np. estradiolu.
2. Aktywność antyestrogenna, polegająca na hamowaniu działania estrogennych hormonów płciowych.
3. Aktywność antyandrogenna, polegająca na hamowaniu działania męskich hormonów płciowych.

Z biegiem lat efekty hormonalne stały się dominującą częścią badań biologicznej aktywności DDT, jego analogów i metabolitów. Wielu uczonych zajmujących się tymi zagadnieniami jest zdania, że spowodowane przez DDT zaburzenia działania naturalnych hormonów żeńskich i męskich są u ludzi przyczyną upośledzenia odporności, powstawania raka sutka u kobiet i raka prostaty u mężczyzn, obniżenia płodności i zmian w psychice. Są to ważne sprawy a więc nic dziwnego, że kolejne rewelacje o hormonalnym działaniu DDT odbijały się szerokim echem w środkach masowego przekazu i wzmagały w społeczeństwie strach przed chemią. Na tym jednak nie koniec, bo hormonalne działanie uznano za przyczynę zmniejszania grubości skorupki ptasich jaj, degeneracji organów płciowych, zmniejszenia rozrodczości i innych niepokojących objawów u zwierząt.

DDT ma działanie estrogenne a DDE jest antyandrogenem [674]. Zachęceniu mnogością potencjalnie groźnych efektów ekowojownicy już dawno dostrzegli propagandowe walory publikacji o hormonalnym działaniu zanieczyszczeń środowiska i wykorzystują je w walce z DDT. Znani z propagandowej zręczności ekolodzy stworzyli zwięzłe i łatwo wpadające w ucho określenie *endocrine disruptors* i posługują się nim ilekroć mowa o zanieczyszczeniach środowiska, które zaburzają działanie hormonów u ludzi i zwierząt. Nasz język nie daje niestety możliwości utworzenia równie zgrabnego polskiego odpowiednika.

Mogłoby się wydawać, że do oceny zagrożeń typu hormonalnego nie jest potrzebne czytanie oryginalnych prac, bo są przecież duże artykuły przeglądowe a nawet książki, traktujące o poszczególnych zagadnieniach i o całości zjawisk składających się na obraz tych biologicznych efektów DDT, które można sprowadzić do zaburzeń działania hormonów. W tych sprawach jednak, bardziej niż w innych dotyczących DDT, trudno jest spotkać oceny obiektywne. Bardzo wymownym przykładem jest duży raport grupy ekspertów, opracowany na zlecenie Agencji Ochrony Środowiska w USA [675]. Ten opublikowany w roku 1998 raport przedstawia całość zagadnień dotyczących substancji o działaniu hormonalnym, jakie występują w środowisku, ale niestety nie jest obiektywny, podobnie jak wiele innych publikacji EPA. Przykłady braku obiektywności są następujące:

1. Niesprawdzonym hipotezom, np. hipotezie o wywoływaniu raka sutka przez DDT, poświęcono więcej miejsca niż faktom o istotnym znaczeniu dla oceny problemu hormonalnego działania związków zanieczyszczających środowisko.
2. Izolowane i błahe epizody, takie jak niedorozwój cech płciowych u krokodyli z jeziora Apopka na Florydzie, są omawiane szczegółowo (prawie cała strona dużego formatu), ale bez wyjaśnienia, że jezioro to było swego czasu tak silnie zanieczyszczone ściekami z pobliskiej fabryki chemicznej, że wnioski wypływające z badań fauny w tym jeziorze nie mają ogólnego znaczenia dla oceny ekologicznych zagrożeń w skali globalnej. Teraz już nie spotyka się takich zanieczyszczeń wód, jak w jeziorze Apopka.
3. Wiele spraw związanych z hormonalnym działaniem DDT i podobnych związków wyjaśnia fakt, że są one dziesiątki lub nawet setki tysięcy razy mniej aktywne od naturalnych hormonów męskich i żeńskich. Autorzy wspominają o tym tylko w jednym zdaniu, choć jest to kluczowa sprawa dla oceny zagrożeń przez hormonalne skutki zanieczyszczeń środowiska.
4. W skandalicznej sprawie publikacji o płodności mężczyzn, które zostały wycofane przez autorów po druzgocącej krytyce, raport ma tylko tyle do powiedzenia, że problem ten wymaga dalszych badań. To wielka szkoda, bo brak odpowiednio krytycznego omówienia w raporcie tak prestiżowej instytucji, jaką jest EPA, przyczyni się do zbyt szybkiego zatarcia tego skandalu w ludzkiej pamięci [676].

5. W raporcie jest wzmianka o fitoestrogenach, ale nie ma słowa o tym, że jest ich w ludzkiej diecie wielokrotnie więcej niż estrogennych zanieczyszczeń pochodzących z przemysłu. Tymczasem nie może być rzeczowych dyskusji o środowiskowych estrogenach bez uwzględnienia estrogenów roślinnych.
6. Wzorem innych publikacji ekologicznych raport obwinia DDT o wymieranie fok u wybrzeży Holandii, choć już od dawna wiadomo, że przyczyną była choroba wirusowa.

Estrogenne działanie DDT nie ulega wątpliwości, ponieważ było opisywane w licznych nie budzących wątpliwości publikacjach. Nie wniosły one wiele nowego, poza opisami kolejnych zjawisk fizjologicznych, wywoływanych przez bardzo duże dawki DDT. DDT jest niezwykle słabym estrogenem, wiele tysięcy razy słabszym od estradiolu. Dlatego dostrzeżenie efektów wymaga bardzo wysokich dawek DDT [678–685]. Na przykład zmierzone przez Kelce i wsp. powinowactwo DDT do receptorów estrogenów jest około miliona razy mniejsze od powinowactwa estradiolu.

Mimo słabego działania przeciwnicy DDT usiłują twierdzić, że związek ten może skutecznie konkurować z estradiolem. Np. L.G. Hansen i H.T. Jansen piszą na łamach „Science”, że stężenia słabych środowiskowych estrogenów w komórkach są rzędu kilku ng/ml a stężenia estradiolu wahają się w granicach 0,03 do 0,8 ng/ml, ale mimo to widzą możliwość skutecznej konkurencji. Jednak w konkurencji o miejsce na receptorach decyduje prawo działania mas, a więc trudno zrozumieć, w jaki sposób ligand może zwyciężyć jeśli jego powinowactwo jest tysiące razy słabsze a stężenie zaledwie kilka razy większe [687]. Tu trzeba jednak dodać, że dyskusje takie nie mają silnych podstaw doświadczalnych, ponieważ bardzo mało wiadomo o komórkowych stężeniach DDT, w przeciwieństwie do jego stężeń w surowicy krwi i tkance tłuszczowej.

Najsilniejszym z syntetycznych estrogenów chłoroorganicznych jest *o,p*-DDT [683–685]. Związek ten jest estrogenem ok. 1000 razy słabszym od estradiolu. Badania hormonalnego działania *o,p*-DDT doprowadziły do odkrycia jego aktywności antynowotworowej i wprowadzenia do terapii niektórych nowotworów.

Antyandrogenne działanie DDE jest szczegółowo omówione przez odkrywcę tego działania [685]. Miarą zainteresowania środowiskowymi antyestrogenami jest fakt, że opublikowany w roku 1997 przeglądowy artykuł o środowiskowych antyandrogenach zawiera 110 odnośników do piśmiennictwa. Nie wydaje się jednak, żeby publikacje o antyandrogennym działaniu DDE zasługiwały na bliższe omawianie.

Środowiskowe estrogeny wywołały liczne kontrowersje i stały się przedmiotem dyskusji w naukowych czasopismach. Na uwagę zasługują artykuły [686] i [688]. Nie będziemy ich dyskutować, bo najbardziej kontrowersyjne sprawy związane z estrogennym działaniem związków z rodziny DDT są dość szczegółowo omówione w artykule opublikowanym w roku 2002 w „Wiadomościach Chemicznych” [676].

UWAGI KOŃCOWE

W latach 1998–2002 liczba zarejestrowanych w „Chemical Abstracts” publikacji o DDT wahała się od 302 w roku 1998 do 360 prac w roku 2002. Wynika stąd, że nie maleje intensywność naukowych badań DDT. Jest to paradoksalne zjawisko, bo przecież po 60 latach studiów, opisanych w dziesiątkach tysięcy prac, DDT nie powinien już mieć tajemnic, ciągle angażujących setki uczonych. Rozpowszechnienie DDT w środowisku i biologiczne efekty u zwierząt i ludzi zostały poznane tak szczegółowo, że trudno się spodziewać, żeby dalsze badania przyniosły coś istotnie nowego. Potwierdza to lektura kolejnych prac, w których uderza ich przyczynkowy charakter.

Uczeni ciągle poszukują dowodów rakotwórczego i hormonalnego działania DDT, ale ich nieustające wysiłki spełniają na niczym. Są też nadal publikowane prace o stężeniach DDT i jego metabolitów w środowisku i w żywych organizmach, chociaż w tej sprawie żadne rewelacje nie są już możliwe.

Trudno się oprzeć wrażeniu, że temat DDT już dawno stracił aktualność, a więc tym bardziej nasuwa się pytanie o przyczyny tak dużej aktywności publikacyjnej w temacie tak mało atrakcyjnym. Jestem zdania, że mnogość prac o DDT można wytłumaczyć jedynie łatwością zdobywania funduszy. Po latach propagandy malującej DDT jako jedną z najbardziej niebezpiecznych trucizn, urzędnicy bez wahania przyznają środki na realizację badań, jeżeli tylko w tytułach wniosków badawczych są słowa DDT, środowisko, wymicranie zwierząt, nowotwory i hormony. Możemy zatem oczekiwać dalszych publikacji o DDT ale wypada mieć na uwadze, że każda taka publikacja zużywa fundusze, które z lepszym dla ludzkości pożytkiem mogłyby być wykorzystane na inne badania.

PODZIĘKOWANIA

Zgromadzenie literaturowych materiałów (ok. 2000 pozycji) niezbędnych do napisania tego artykułu nie byłoby możliwe bez pomocy Wypożyczalni Międzybibliotecznej przy Bibliotece Głównej Politechniki Wrocławskiej. Ogromną pomoc okazała też dr Alicja Kluczyk, która nie szczędząc trudu i czasu zdobywała niedostępne w Polsce materiały podczas stażu naukowego w Montrealu. Pomoc okazali również: dr Zyta Ziara, dr hab. Mirosław Soroka, mgr Maciej Milewski, mgr Bożena Frąckowiak, prof. Jon Bremer i p. Ewa Ligny. Za korektę całego tekstu dziękuję mgr Janinie Koncewicz.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Decision 18/32 of the UNEP Governing Council: *Persistent Organic Pollutants*
<http://www.chem.unep.ch/pops/indxhtmls/gc1832en.html>
- [2] UN Conference approves POPs convention in Stockholm, <http://www.ourstolenfuture.org>

- [3] The „dirty dozen” UN treaty to be signed in Stockholm this week, <http://www.commondreams.org>
- [4] J. Kaiser, M. Enserink, *Science*, 2000, **290**, 2053.
- [5] M. Pecul, *Wiedza i Życie*, październik 1999, 28.
- [6] P. Mastalerz, *Wiad. Chem.*, 2000, **54**, 227.
- [7] P. Mastalerz, *Wiad. Chem.*, 2002, **56**, 483.
- [8] Artykuł redakcyjny, *Lancet*, 2000, **356**, 265.
- [9] B. Hileman, *Chem. Eng. News*, 1993, April 19, s. 11.
- [10] J. Thornton, *Pandora's Poison, Chlorine, Health and a New Environmental Strategy*, MIT Press, 2000.
- [11] B. Hileman, *Chem. Eng. News*, 1999 Sept. 20, 41.
- [12] D.R. Roberts, S. Manguin, J. Mouchet, *Lancet*, 2000, **356**, 330.
- [13] D.R. Roberts, L.L. Laughlin, P. Hsueh, L.J. Legters, *Emerging Infectious Diseases*, 1997, **3**, 295.
- [14] L. Wickenden, *Our Daily Poison*, Bartholomew House, Inc., New York, 1955.
- [15] J.G. Edwards, *21st Century*, Summer 1992, 41.
- [16] M. Kryda, *Ekoswiat*, listopad 2000.
- [17] R. Wiesmann, *Anz. f. Schaedlingsk.*, 1943, **19**, 5.
- [18] J.G. Edwards, *EIR Science and Technology*, 1999, December, 20.
- [19] B. Lomborg, *The Skeptical Environmentalist*, Cambridge University Press, 2001.
- [20] M. Grubb, *Science*, 2001, **294**, 1285.
- [21] S. Steingraber, *Having Faith*, Perseus, Cambridge MA, 2001
- [22] G.M. Woodwell, *Science*, 2002, **295**, 803.
- [23] P. Müller, M. Spindler, *Experientia*, 1954, **X**(3), 91.
- [24] P. Lauger, H. Martin, P. Müller, *Helv.*, 1944, **27**, 892
- [25] P. Müller, *Helv.*, 1946, **29**, 1560.
- [26] T.F. West, G.A. Campbell, *DDT and Newer Persistent Insecticides*, Chapman & Hall Ltd, London 1950.
- [27] K. Mellanby, *The DDT Story*, British Crop Protection Council, 1992.
- [28] P.E. Ehrlich, A. H. Ehrlich, *Betrayal of Science and Reason. How Anti-Environmental Rhetoric Threatens Our Future*. Island Press, Washington D.C., 1996.
- [29] R.L. Metcalf, *J. Agr. Food Chem.*, 1973, **21**, 511.
- [30] R. Tren, R. Bate, *Malaria and the DDT Story*, IEA, London 2001.
- [31] R.L. Metcalf, T.R. Fukuto, *CRC Crit. Rev. Env. Contr.*, August 1972, s. 25–99.
- [32] O. Zeidler, *Chem. Ber.*, 1874, **7**, 1181.
- [33] W.A. Brown, R. Pal, *Insecticide Resistance in Arthropods*, 2nd ed., WHO Monograph Series No. 38, 1971.
- [34] R.G. Beatty, *The DDT Myth*, John Day Co., N. York, 1973.
- [35] T.H. Jukes, *Naturwissenschaften*, 1974, **61**, 6.
- [36] E.J. Pampana, *Bull. World Health Org.*, 1951, **3**, 557.
- [37] M. Spindler, *Residue Rev.*, 1983, **90**, 1.
- [38] M.M. Wooster, *DDT Is a Good Chemical*, <http://proquest.umi.com/pqdwweb?>
- [39] M.M. Ellis, B.A. Westfall, M.D. Ellis, *Science*, 1944, **100**, 477.
- [40] J.M. Ginsburg, *J. Econ. Entomol.*, 1945, **38**, 274.
- [41] J.H. Draize, A.A. Nelson, H.C. Calvery, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1944, **82**, 159.
- [42] G. Woodard, V.D. Johnson, D.S. Kramer, P.M. Jenner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1944, **82**, 152.
- [43] R.A.M. Case, *Brit. Med. J.*, 1945, 842.
- [44] G.R. Cameron, *Brit. Med. Bull.*, 1945, **3**, 233.
- [45] G. Woodard, R.F. Ofner, C.M. Montgomery, *Science*, 1945, **102**, 177.
- [46] H.S. Telford, J.E. Guthrie, *Science*, 1945, **102**, 647.

- [47] W.B. Deichmann, Arch. Toxicol., 1972, **29**, 1.
- [48] E.P. Russell III, Technology and Culture, 1999, **40**, 770.
- [49] M.S. Biskind, A.J. Digestive Diseases, 1949, **16**, 79.
- [50] Artykuł redakcyjny, Brit. Med. J., 1969, 446.
- [51] E.M. Whelan, *Toxic Terror*, Prometheus Books, New York, 1993.
- [52] J.M. Whitten, *That We May Live*, Van Nostrand Co Inc. Princetown, 1966.
- [53] R.L. Ackerly, Chemical Times and Trends, Oct. 1981, 47.
- [54] A. Wildavsky, *But Is It True? A Citizens Guide to Environmental Health and Safety Issues*, Harvard University Press, 1995.
- [55] R.L. Ackerly, Chemical Times and Trends, January 1982, 48.
- [56] W.D. Ruckelshaus, Science, 1983, **221**, 1026.
- [57] J. Norton, *The DDT Ban Myth*, <http://members.aol.com/jimn469897/ddtban>
- [58] W. Eichler, *Handbuch der Insektizidkunde*, VEB Verlag, Berlin 1965.
- [59] K. Elbs, J. Prakt. Chem., 1983, **47**, 44.
- [60] L. Fishbein, J. Chromat., 1974, **98**, 177.
- [61] L.S. Jacob, Farmakologia, Urban&Partner, Wrocław 1994.
- [62] W.D. Guenzi, W.E. Beard, Science, 1967, **156**, 1116.
- [63] C.H. Walker, D.J. Jefferies, Pestic. Biochem. Physiol., 1978, **9**, 203.
- [64] R.E. Johnsen, Residue Rev., 1976, **61**, 1.
- [65] H.A. Stiff, J.C. Castillo, J. Biol. Chem., 1945, **159**, 545.
- [66] W.C. White, T.R. Sweeney, Public Health Repts., 1945, **60**, 66.
- [67] J.E. Dent, H.B. Morlan, E.L. Hill, U.S. Pub. Health Repts., 1949, **64**, 666; C. A. 1949, **43**, 6356.
- [68] J.D. Judah, Brit. J. Pharmacol., 1949, **4**, 120.
- [69] A.S. Perry, W.M. Hoskins, J. Econ. Entomol., 1951, **44**, 850.
- [70] G. Schroeder, A. Dorozalska, Wiad. Chem., 1975, **29**, 553.
- [71] J.M. Aislabie, N.K. Richards, H.L. Boul, New Zealand J. Agric. Res., 1997, **40**, 269.
- [72] J.E. Peterson, W.H. Robison, Toxicol. Appl. Pharmacol., 1964, **6**, 321
- [73] D.E. Ott, F.A. Gunther, Residue Rev., 1965, **10**, 70.
- [74] B. Gold, G. Brunk, Chem.-Biol. Interact., 1982, **41**, 327.
- [75] B. Gold, G. Brunk, Biochem. Pharmacol., 1984, **33**, 75.
- [76] M. Kujawa, R.M. Macholz, R. Engst, Die Nahrung, 1984, **28**, 1065.
- [77] J.A. Bunpus, S.D. Aust, Appl. Environ. Microbiol., 1987, **53**, 2001.
- [78] T. Heberer, U. Dünnbier, Environ. Sci. Technol., 1999, **33**, 2346.
- [79] P.R. Datta, M.J. Nelson, Ind. Med., 1970, **39**, 54.
- [80] G. Planche, A. Croisy, C. Malaveille, L. Tomatis, H. Bartsch, Chem. Biol. Interact., 1979, **25**, 157.
- [81] B. Gold, G. Brunk, Cancer Res., 1983, **43**, 2644.
- [82] M.B. Abou-Donia, D.B. Menzel, Experientia, 1976, **32**, 500.
- [83] L.J. Nadeau, Fu-Min Menn, A. Breen, G. Sayler, Appl. Environ. Microbiol., 1994, **60**, 51.
- [84] D.D. Focht, M. Alexander, J. Agr. Food Chem., 1971, **19**, 20.
- [85] G. Sundstrom, B. Jansson, S. Jensen, Nature, 1975, **255**, 627.
- [86] A.S. Tahori, W.M. Hoskins, J. Econ. Entomol., 1953, **46**, 829.
- [87] H. Lipke, C.W. Kearns, Adv. Pest. Contr. Res., 1960, **3**, 253.
- [88] G. Wedemeyer, Appl. Microbiol., 1967, **15**, 569.
- [89] P.R. Datta, Ind. Med., 1970, **39**, 49.
- [90] M.M. Ahmed, C.H. Walker, Pestic. Biochem. Physiol., 1979, **10**, 40.
- [91] W.J. Hayes, Jr., Ann. Rev. Pharmacol., 1965, **5**, 27.
- [92] A.G. Hay, D.D. Focht, Appl. Environ. Microbiol., 1998, **64**, 2141.
- [93] J.H. Thiele, R.S. Simmonds, H.L. Boul, Int. J. Environ. Studies, 1999, **56**, 667.

- [94] M. Megharaj, A. Jovicic, H.L. Boul, J.H. Thiele, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 1997, 33, 141
- [95] C. Strömpl, J.H. Thiele, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 1997, 33, 350.
- [96] J.N. Hunnago, D.L. Harrison, N.Z.J. Agr. Res., 1971, 14, 406.
- [97] G. Sundstroem, J. Agric. Food Chem., 1977, 25, 18
- [98] S.C. Fawcett, P.J. Bunyan, L.W. Huson, L.J. King, P.I. Stanley, Bull. Environ. Contam. Toxicol., 1981, 27, 386.
- [99] M. Kujawa, R.M. Macholz, R. Engst, Die Nahrung, 1985, 29, 125.
- [100] J.F. Quensen III, S.A. Mueller, M.K. Jain, J.M. Tiedje, Science, 1998, 280, 722.
- [101] R. Ahuja, N. Awasthi, N. Manickam, A. Kumar, Biotech. Lett., 2001, 23, 423.
- [102] S. Jensen, B. Jansson, Ambio, 1976, 5, 257.
- [103] K. Janak, G. Becker, A. Colmsjö, C. Östman, M. Athanasiadou, K. Walters, Å. Bergman, Organohalogen Compd., 1998, 39, 35.
- [104] J.R. Plimmer, U.I. Klingebiel, B.E. Hummer, Science, 1970, 167, 67.
- [105] D.G. Crosby, J.T. Leffingwell, K.W. Mollanen, Environ. Qual. Saf. Toxicol. Chem., 1975, 4, 175.
- [106] B.L. Glass, J. Agr. Food Chem., 1972, 20, 324.
- [107] D.A. Stotter, J. Inorg. Nucl. Chem., 1977, 39, 721.
- [108] J.C. White, Int. J. Phytoremediation, 2000, 2, 133.
- [109] C.A. Edwards, *Persistent Pesticides in the Environment*, CRC Press, Cleveland 1970.
- [110] C.A. Edwards, Residue Rev., 1966, 13, 83.
- [111] J.R. Duffy, N. Wong, J. Agr. Food Chem., 1967, 15, 457.
- [112] S.N. Meijer, C.J. Halsall, T. Harner, A.J. Peters, W.A. Ockenden, A.E. Johnston, A.C. Jones, Environ. Sci. Technol., 2001, 35, 1989.
- [113] D.L. Hayetas, D.A. Duffield, Marine Pollut. Bull., 2000, 40, 558.
- [114] G.M. Woodwell, P.G. Craig, H.A. Johnson, Science, 1971, 174, 1101.
- [115] G.A. Wheatley, J.A. Hardman, Plant Pathology, 1962, 11, 81.
- [116] C.R. Harris, W.W. Sans, J.R.W. Miles, J. Agr. Food Chem., 1966, 14, 398.
- [117] B.N.K. Davis, Ann. Appl. Biol., 1968, 61, 29.
- [118] J. Stenersen, H.O. Friestad, Acta Agric. Scand., 1969, 19, 240.
- [119] C.D. Gish, Pestic. Monit. J., 1970, 3, 241
- [120] W.A. Ockenden, S.N. Meijer, K.C. Jones, Organohalogen Comp., 1999, 41, 321.
- [121] E.J. Aigner, A.D. Leone, R.L. Falconer, Environ. Sci. Technol., 1998, 32, 1162.
- [122] J.B. Dimond, R.B.R.B. Owen, Environ. Pollut., 1996, 92, 327.
- [123] D.V. Yadav, P.K. Mittal, H.C. Agarwal, M.K.K. Pillai, Pestic. Monit. J., 1981, 15, 80.
- [124] S.Y. Szeto, P.M. Price, J. Agr. Food Chem., 1991, 39, 1679.
- [125] H.L. Boul, M.L. Garnham, D. Hucker, D. Baird, J. Aislabie, Environ. Sci. Technol., 1994, 28, 1397.
- [126] H.L. Boul, Chemosphere, 1996, 32, 855.
- [127] J.P. Martin [w:] *Organic Chemicals In the Soil Environment*, J.W. Hamaker Ed., Marcel Dekker, New York, 1972.
- [128] T. Samuel, H.C. Agarwal, M.K.K. Pillai, Pestic. Sci., 1988, 22, 1.
- [129] D.K. Singh, H.C. Agarwal, Environ. Sci. Technol., 1995, 29, 2301.
- [130] E.P. Lichtenstein, J. Econ. Entomol., 1960, 53, 136.
- [131] R.G. Nash, E.A. Woolson, Science, 1967, 157, 924.
- [132] F.W. Juengst, Jr., M. Alexander, Marine Biol., 1975, 33, 1.
- [133] S. D'Hondt, S. Rutherford, A.J. Spivack, Science, 2002, 295, 2067.
- [134] L.J. Blus, [w:] *Handbook of Toxicology*, D.J. Hoffman, B.A. Rattner, G.A. Burton, jr., J. Cairns, Jr. Eds, CRC Press 1995, Chapter 13.
- [135] M. Alexander, Environ. Sci. Technol., 1995, 29, 2713.

- [136] B.K. Robertson, M. Alexander, *Environ. Technol. Chem.*, 1998, **17**, 1034.
- [137] R. Renner, *Environ. Sci. Technol.*, 1998, **32**, 360A.
- [138] S.D. Cunningham, T.A. Anderson, A.P. Schwab, F.C. Hsu, *Advances in Agronomy*, 1996, **56**, 55.
- [139] C.I. Chacko, J.L. Lockwood, M. Zabik, *Science*, 1966, **154**, 893.
- [140] J.R. Plimmer, P.C. Kearney, D.W. Von Endt, *J. Agr. Food Chem.*, 1968, **16**, 594.
- [141] W.F. Spencer, G. Singh, C.D. Taylor, R.A. LeMert, M.M. Cliath, W.J. Farmer, *J. Environ. Qual.*, 1996, **25**, 815.
- [142] G.M. Woodwell, C.F. Wurster, Jr., P.A. Isaacson, *Science*, 1967, **156**, 821.
- [143] H.L. Harrison, O.L. Loucks, J.W. Mitchell, D.F. Parhurst, C.R. Tracy, D.G. Watts, V.J. Yannacone, Jr., *Science*, 1970, **170**, 503.
- [144] S.G. Bloom, D.B. Menzel, *Science*, 1971, **172**, 213.
- [145] C.A. Stewart, Jr., *Science*, 1971, **172**, 213.
- [146] J. Ward., P.E. Burt, *Bull. Entomol. Res.*, 1955, **45**, 849.
- [147] J.E. Woodrow, J.N. Seiber, C. Dary, *J. Agric. Food Chem.*, 2001, **49**, 3841.
- [148] C.P. Lloyd-Jones, *Nature*, 1971, **229**, 65.
- [149] W.F. Spencer, *Residue Rev.*, 1975, **59**, 91.
- [150] J.B. Unsworth, R.D. Wauchope, A.W. Klein, E. Dorn, B. Zeeh, S.M. Yeh, M. Akerblom, K.D. Racke, B. Rubin, *Pure Appl. Chem.*, 1999, **71**, 1359.
- [151] F. Acree, Jr., M. Beroza, M.C. Bowman, *J. Agr. Food Chem.*, 1963, **11**, 278.
- [152] W.D. Guenzi, W.E. Beard, *Soil. Sci. Soc. Amer. Proc.*, 1970, **34**, 443.
- [153] K. Ballschmitter, R. Wittlinger, *Environ. Sci. Technol.*, 1991, **25**, 1103.
- [154] I. West, *Arch. Environ. Health.*, 1964, **9**, 626.
- [155] M. Oehme, S. Manf, *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 1984, **319**, 141.
- [156] D.C. Abbott, R.B. Harrison, J. O'G Tatton, J. Thomson, *Nature*, 1966, **211**, 259.
- [157] C.W. Stanley, J.E. Barney II, M.R. Helton, A.J. Yobs, *Exp. Sci. Technol.*, 1971, **5**, 430.
- [158] G.H. Willis, J.F. Parr, S. Smith, *Pest. Monit. J.*, 1971, **4**, 204
- [159] P. Antommaria, M. Corn, L. DeMaio, *Science*, 1965, **150**, 1476.
- [160] R.W. Risebrough, R.J. Huggett, J.J. Griffin, E.D. Goldberg, *Science*, 1968, **159**, 1233.
- [161] T.F. Bidleman, C.E. Olney, *Science*, 1974, **183**, 516.
- [162] T. F. Bidleman, R. Leonard, *Atmospheric Environ.*, 1982, **16**, 1099.
- [163] S. Tanabe, H. Hidaka, R. Tatsukawa, *Chemosphere*, 1983, **12**, 277
- [164] T.F. Bidleman, E.J. Christensen, W. N. Billings, R. Leonard, *J. Marine Res.*, 1981, **39**, 443.
- [165] T.F. Bidleman, G.W. Patton, D.A. Hinckley, M.D. Walla, W.E. Cotham, B.T. Hargrave, [w:] *Long Range Transport of Pesticides*, D.A. Kurtz, Ed., Lewis Publishers, 1999, s. 347
- [166] T.F. Bidleman, U. Wideqvist, B. Jansson, R. Soederlund, *Atmosph. Environ.*, 1987, **21**, 641
- [167] C.P. Kaushik, M.K.K. Pillai, A. Raman, H.C. Agarwal, *Water. Air Soil Pollut.*, 1987, **32**, 63.
- [168] R Wittlinger, K. Ballschmitter, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1990, **336**, 193.
- [169] P. Larsson, O. Berglund, C. Backe, G. Bremle, A. Ekloev, C. Jaernmark, *Naturwissenschaften*, 1995, **82**, 559.
- [170] M. Oehme, J.E. Haugen, M. Schlabach, *Environ. Sci. Technol.*, 1996, **30**, 2294.
- [171] C.J. Halsall, R. Bailey, G.A. Stern, L.A. Barrie, P. Fellin, D.C.G. Muir, B. Rosenberg, F. Ya. Rovinsky, E. Ya. Kononov, B. Pastukhov, *Environ. Pollut.*, 1998, **102**, 51.
- [172] P.A. Helm, M.I. Diamond, R. Semkin, W.M.J. Strachan, C. Teixeira, D. Gregor, *Environ. Sci. Technol.*, 2002, **36**, 996.
- [173] T.F. Bidleman, A.D. Leone, T. Harner, L.M.M. Jantunen, H. Alegria, R.F. Falconer, K. Wibeg, *Organohalogen Compd.*, 2000, **47**, 382.
- [174] R.R. Weber, R.C. Montone, [w:] *Long Range Transport of Pesticides*, D.A. Kurtz, Ed., Lewis Publishers, 1999, s. 185.

- [175] J. Falandysz, B. Brudnowska, H. Iwata, S. Tanabe, *Organohalogen Compd.*, 1998, **39**, 219.
- [176] H. Karlsson, D.C.G. Muir, C.F. Teixeira, D.A. Burniston, W.M.J. Strachan, R.E. Hecky, J. Mwita, H.A. Bootsma, N.P. Grift, K.A. Kidd, B. Rosenberg, *Environ. Sci. Technol.*, 2000, **34**, 4490.
- [177] D.R. Cortes, I. Basu, C.W. Sweet, K.A. Brice, R.M. Hoff, R.A. Hites, *Environ. Sci. Technol.*, 1998, **32**, 1920.
- [178] E. Atlas, C.S. Giam, *Science*, 1981, **211**, 163.
- [179] A. Beyer, D. Mackay, M. Matthies, F. Wania, E. Webster, *Environ. Sci. Technol.*, 2000, **34**, 699.
- [180] U. Müller-Herold, *Environ. Sci. Technol.*, 1996, **30**, 586.
- [181] R.A. Rapaport, N.R. Urban, P.D. Capel, J.E. Baker, B.B. Looney, S.J. Eisenreich, E. Gorham, *Chemosphere*, 1985, **14**, 1167.
- [182] C.A. Stewart, Jr., *Science*, 1972, **177**, 724.
- [183] G. Claus, K. Bolander, *Ecological Sanity*, David McKay Co, New York, 1977, 592 s.
- [184] *Long Range Transport of Pesticides*, David A. Kurtz Ed., Lewis Publishers, USA, 1990, 462 s.
- [185] F. Wania, D. Mackay, *Environ. Sci. Technol.*, 1996, **30**, 390A.
- [186] S. Simonich, R.A. Hites, *Science*, 1995, **269**, 1851.
- [187] C.H. Chan, G. Bruce, B. Harrison, *J. Great Lakes Res.*, 1994, **20**, 546.
- [188] P. Larsson, L. Okla, *Atmos. Environ.*, 1989, **23**, 1699.
- [189] S. Marti, J.M. Bayona, J. Albaiges, *Environ. Sci. Technol.*, 2001, **35**, 2682.
- [190] W. Eichler, *Handbuch der Insektizidkunde*, VEB Verlag, Berlin 1965.
- [191] A. Bevenue, J.W. Hylin, Y. Kawano, T.W. Kelley, *Pestic. Monit. J.*, 1972, **6**, 56.
- [192] M.R. Hannon, Y.A. Greichus, R.L. Applegate, A.C. Fox, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1970, **3**, 496.
- [193] J.R.W. Miles, C.R. Harris, *Pestic. Monit. J.*, 1973, **6**, 363.
- [194] A. Johnson, D. Norton, B. Yake, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1988, **17**, 289.
- [195] D.F. Stadler, *Dt. hydrogr. Z.*, 1977, **30**, 189.
- [196] I.G. Orlova, *Oceanol.*, 1983, **23**, 591.
- [197] R.B. Jonas, F.K. Pfänder, *Environ. Sci. Technol.*, 1976, **10**, 770.
- [198] S.W. Fowler, *Mar. Environ. Res.*, 1990, **29**, 1.
- [199] T.F. Bidleman, R.L. Falconer, M.D. Walla, *Sci. Total Environ.*, 1995, **160/161**, 55.
- [200] H. Iwata, S. Tanabe, N. Sakai, R. Tatsukawa, *Environ. Sci. Technol.*, 1993, **27**, 1080.
- [201] J.R. Kucklick, T.F. Bidleman, L.L. McConnell, M.D. Walla, G.P. Ivanov, *Environ. Sci. Technol.*, 1994, **28**, 31.
- [202] E.D. Kile, C.T. Chiou, *Environ. Sci. Technol.*, 1989, **23**, 832.
- [203] T.F. Bidleman, *Environ. Sci. Technol.*, 1988, **22**, 361.
- [204] J. A. Carollo, *J. Amer. Water Works Ass.*, 1945, **37**, 1310.
- [205] W. R. Bridges, B. J. Kallman i A. K. Andrews, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1963, **92**, 421.
- [206] J. Dachs, J. M. Bayona, J. Albaiges, *Marine Chem.*, 1997, **57**, 313.
- [207] D. C. Abbott, R. B. Harrison, J. O'G Tatton, *Nature*, 1965, **208**, 1317
- [208] G. A. Wheatley, J. A. Hardman, *Nature*, 1965, **207**, 486.
- [209] K. R. Tarrant, J. O'G. Tatton, *Nature*, 1968, **219**, 725.
- [210] T. J. Peterle, *Nature*, 1969, **224**, 620
- [211] D. A. Peel, *Nature*, 1975, **254**, 324.
- [212] D. J. Gregor, W. D. Gummer, *Environ. Sci. Technol.*, 1989, **23**, 561.
- [213] H.A. Welch, D.C.G. Muir, B.N. Billeck, W.L. Lockhart, G.J. Brunskill, H.J. Kling, M.P. Olson, R.M. Lemoine, *Environ. Sci. Technol.*, 1991, **25**, 280.
- [214] W. Hom, R.W. Risebrough, A. Soutar, D.R. Young, *Science*, 1974, **184**, 1197
- [215] R.P. Eganhouse, J. Pontolillo, T.J. Leiker, *Marine Chemistry*, 2000, **70**, 289.
- [216] D.R. Young, D. McDermott-Ehrlich, T. Heesen, *Marine Pollut. Bull.*, 1977, **8**, 254.

- [217] C.J. Schmitt, J.L. Zajicek, T.W. May, D.F. Cowman, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 1999, **162**, 43.
- [218] G. Sanders, K.C. Jones, J. Hamilton-Taylor, *Environ. Sci. Technol.*, 1992, **26**, 1815.
- [219] M.C. Kennicutt II, T.L. Wade, B.J. Presley, A.G. Requejo, J.M. Broks, G.J. Denoux, *Environ. Sci. Technol.*, 1994, **28**, 1.
- [220] P.C. Van Metre, E. Callender, C. Fuller, *Environ. Sci. Technol.*, 1997, **31**, 2339.
- [221] D.C.G. Muir, N.P. Grift, W.L. Lockhart, P. Wilkinson, B.N. Billeck, G.J. Brunskill, *Sci. Total Environ.*, 1995, **160/161**, 447.
- [222] C.A. Gillis, N.L. Bonnevic, S.H. Su, J.G. Ducey, S.L. Huntley, R.J. Wenning, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1995, **28**, 1995.
- [223] B.G. Oliver, M.N. Charlton, R.W. Durham, *Environ. Sci. Technol.*, 1989, **23**, 200.
- [224] J.F. Quensen, III, J.M. Tiedje, M.K. Jain, S.A. Mueller, *Environ. Sci. Technol.*, 2001, **35**, 286.
- [225] S. Jensen, R. Gothe, M.O. Kindstedt, *Nature*, 1972, **240**, 421.
- [226] W.M. Fox, L. Connor, D. Copplestone, M.S. Johnson, R.T. Leah, *Marine Environ. Res.*, 2001, **51**, 213.
- [227] P.J. den Besten, J.F. Postma, J.W.M. Wegener, H. Keidel, A. Klink, J. Mol, C. van de Guchte, *Aquatic Ecosystem Health and Management*, 2000, **3**, 317.
- [228] D.W. Hill, P.L. McCarty, *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, 1967, **39**, 1259.
- [229] J.D. Hayes, *Nature* 1959, **183**, 551.
- [230] P.D. Lawler, L. J. Rogers, *Nature*, 1967, **215**, 1515.
- [231] E.H. Marth, *Residue Rev.*, 1965, **9**, 1.
- [232] M.L. Beall, R.G. Nash, *Agron. J.*, 1969, **61**, 571.
- [233] H. Beitz, J. Hartisch, F. Seefeld, E. Heinisch, *Arch. Pflanzenschutz*, 1970, **6**, 99.
- [234] J.A. Onsager, H.W. Rusk, L.I. Butler, *J. Econ. Entomol.*, 1970, **63**, 1143.
- [235] H. Beitz, F. Seefeld, J. Hartisch, E. Heinisch, *Nachrichtenblatt für den Deutschen Pflanzenschutzdienst*, 1971, **25**, 229.
- [236] P.C. Oloffs, S.Y. Szeto, J.M. Webster, *Can. J. Plant Sci.*, 1971, **51**, 547.
- [237] G.A. Wheatley, *Proc. Assoc. Appl. Biol.*, 1965, **55**, 325.
- [238] R.G. Nash, M.L. Beall, Jr., *Science*, 1970, **168**, 1109.
- [239] M.L. Beall, Jr., R.G. Nash, *Agron. J.*, 1971, **63**, 460.
- [240] E. Bacci, C. Gaggi, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1986, **37**, 850.
- [241] C.F. Wurster, Jr., *Science*, 1968, **159**, 1474.
- [242] H.N. Pritchard, D.M. Dines, *Proc. Pa. Acad. Sci.*, 1972, **46**, 25.
- [243] P. Ehrlich, *Ramparts*, 1969, **8**, 24.
- [244] L. C. Cole, *Bioscience*, 1968, **18**, 679.
- [245] D. W. Menzel, J. Anderson, A. Randtke, *Science*, 1970, **167**, 1724.
- [246] S. A. Moore, Jr., R. C. Harris, *Nature*, 1972, **240**, 356.
- [247] N. S. Fischer, *Science*, 1975, **189**, 463.
- [248] M. K. Krishnakumari, *Life Sciences*, 1977, **20**, 1525.
- [249] M. Megharaj, H. L. Boul, J. H. Thiele, *Biol. Fertil. Soils*, 1999, **29**, 130.
- [250] H. Geyer, G. Politzki, D. Freitag, *Chemosphere*, 1984, **13**, 269.
- [251] C. P. Rice, H. C. Sikka, *J. Agric. Food Chem.*, 1973, **21**, 148.
- [252] B.T. Hargrave, G.A. Phillips, W.P. Vass, P. Bruecker, T.D. Siferd, *Environ. Sci. Technol.*, 2000, **34**, 980.
- [253] G.W. Bowes, *Plant Physiol.*, 1972, **49**, 172.
- [254] M. Megharaj, D. Kantachote, I. Singleton, R. Naidu, *Environ. Pollut.*, 2000, **109**, 35.
- [255] M. Arjmand, H. Sandermann, *J. Pestic. Biochem. Physiol.*, 1985, **23**, 389.

- [256] J. Gao, A.W. Garrison, C. Hoehamer, C. S. Mazur, N. L. Wolfe, *J. Agric. Food Chem.*, 2000, **48**, 6121.
- [257] D.C.G. Muir, M.D. Segstro, P.M. Welbourn, D. Toom, S.J. Eisenreich, C.R. Macdonald, D.M. Whelpdale, *Environ. Sci. Technol.*, 1993, **27**, 1201.
- [258] M. Morosini, J. Schreitmueller, U. Reuter, K. Ballschmitter, *Environ. Sci. Technol.*, 1993, **27**, 1517.
- [259] G. Eriksson, S. Jensen, H. Kylin, W. Strachan, *Nature*, 1989, **341**, 42.
- [260] K.D. Wenzel, B. Mothes, L. Weissflog, G. Schürman, *Fresenius Envir. Bull.*, 1994, **3**, 734.
- [261] D. Calamari, P. Tremolada, V. Notarianni, *Environ. Sci. Technol.*, 1995, **29**, 2267.
- [262] A.J. Hendriks, W.C. Ma, J.J. Brouns, E.M. de Ruiter-Dijkman, R. Gast, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1995, **29**, 115.
- [263] B.N.K. Davis, M.C. French, *Soil Biol. Biochem.*, 1969, **1**, 45.
- [264] B.G. Oliver, *Environ. Sci. Technol.*, 1987, **21**, 785.
- [265] R.I. Meeks, *J. Wildl. Manage.*, 1968, **32**, 376.
- [266] M. Kawano, T. Inoue, T. Wada, H. Hidaka, R. Tatsukawa, *Environ. Sci. Technol.*, 1988, **22**, 792.
- [267] V. Amico, G. Impellizzeri, G. Oriente, M. Piattelli, S. Sciuto, C. Tringali, *Mar. Pollut. Bull.*, 1979, **10**, 282.
- [268] J.S. Lee, S. Tanabe, N. Takemoto, T. Kubodera, *Mar. Pollut. Bull.*, 1997, **34**, 250
- [269] J.P. Riley, S. Wahby, *Mar. Pollut. Bull.*, 1977, **8**, 9.
- [270] J.L. Sericano, T.L. Wade, E.L. Atlas, J.M. Brooks, *Environ. Sci. Technol.*, 1990, **24**, 1541.
- [271] D. Claisse, *Mar. Pollut. Bull.*, 1989, **20**, 523.
- [272] M.L. Menone, J.E. Aizpun de Moreno, V.J. Moreno, A.L. Lanfranchi, T.L. Metcalfe, C.D. Metcalfe, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2001, **40**, 355.
- [273] R. Sen Gupta, A. Sarkar, W. Kureishey, *Deep Sea Res. II*, 1996, **43**, 119.
- [274] J.B. Sprague, J.R. Duffy, *J. Fish. Res. Board Can.*, 1971, **28**, 59.
- [275] C. Carey, C.J. Bryant, *Environ. Health Perspect.*, 1995, **103**, Suppl. 4, 13.
- [276] J.F. Marchand, *Science*, 1946, **104**, 74.
- [277] C. Jura, *Bezkręgowce*, PWN, Warszawa 1997.
- [278] D.S. Grosh, *Science*, 1967, **155**, 592.
- [279] H.O. Sanders, *Technical Papers of the Bureau of Sport Fisheries and Wildlife*, 1969, No. 25.
- [280] R. Burnett, *Science*, 1971, **174**, 606.
- [281] P.A. Butler, A.J. Wilson, Jr., A.J. Rick, *Proc. Nat. Shellfisheries Assoc.*, 1960, **51**, 23.
- [282] J.W. Farrington, E.D. Goldberg, R.W. Risebrough, J.H. Martin, V.T. Bowen, *Environ. Sci. Technol.*, 1983, **17**, 490.
- [283] D. J. H. Phillips, *Environ. Pollut.*, 1978, **16**, 167.
- [284] K. Granby, N. H. Spliid, *Mar. Pollut. Bull.*, 1995, **30**, 74.
- [285] C. B. Renaud, K. L. E. Kaiser, M. E. Comba, J. L. Metcalfe-Smith, *Can. Fish. Aquat. Sci.*, 1995, **52**, 276.
- [286] WHO Environmental Health Criteria 83, *DDT and Its Derivatives*, WHO, Geneva, 1989.
- [287] J. Phillips, M. Wells, C. Chandler, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1974, **12**, 355.
- [288] S. Wiktelius, C.A. Edwards, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 1997, **151**, 1.
- [289] A.S. Cooke, *Environ. Pollut.*, 1972, **3**, 51.
- [290] I. Anderson, *New Scientist*, 1998, 27 June, 9.
- [291] T.H. Wu, T.R. Rainwater, S.G. Platt, S.T. McMurry, T.A. Anderson, *Chemosphere*, 2000, **40**, 671.
- [292] J. LeNoir, L. Aston, S. Data, G. Fellers, L. McConnell, J. Sieber, *ACS Symposium Ser.* 2000, **747**, 53.
- [293] G.H. Heinz, S.D. Haseltine, R.J. Hall, A. J. Krynitsky, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1980, **25**, 738.

- [294] R.R. Fleet, F.W. Plapp, Jr., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1978, **19**, 383.
- [295] T.D. Sabourin, W.B. Stickle, T.C. Michot, C.E. Villars, D.W. Garton, H.R. Mushinsky, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1984, **32**, 460.
- [296] D. Osborn, A.S. Cooke, S. Freestone, *Environ. Pollut. (Ser. A)*, 1981, **25**, 305.
- [297] A.S. Cooke, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1979, **21**, 837.
- [298] L.O.J. Guillette, Jr., T.S. Gross, G.R. Masson, J.M. Matter, H.F. Percival, A.R. Woodward, *Environ. Health Perspect.*, 1994, **102**, 680.
- [299] E. Willingham, D. Crews, *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1999, **113**, 429
- [300] J. McKim, Jr., K.L. Johnson, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1983, **31**, 53.
- [301] G.H. Heinz, H.F. Percival, M.L. Jennings, *Environ. Monit. Assess.*, 1991, **16**, 277.
- [302] C. Cottam, E. Higgins, *J. Econ. Entomol.*, 1946, **39**, 44.
- [303] E.H.W.J. Burden, *Nature*, 1956, **178**, 546.
- [304] D.W. Johnson, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1968, **97**, 398.
- [305] B.G. Oliver, A.J. Niimi, *Environ. Sci. Technol.*, 1988, **22**, 388.
- [306] J.L. Cox, *Nature*, 1970, **227**, 192.
- [307] K.J. Macek, S. Korn, *J. Fish. Res. Board Can.*, 1970, **27**, 1496.
- [308] J.W. Merna, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1986, **115**, 69.
- [309] Larsson, S. Hamrin, L. Okla, *Environ. Pollut.*, 1991, **69**, 39.
- [310] M.T. Halter, H.E. Johnson, *J. Fish. Res. Board Can.*, 1974, **31**, 1543.
- [311] J.L. Lincer, J.M. Solon, J.H. Nair, III, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1970, **1**, 13.
- [312] J.S. Alabaster, *Int. Pest Control.*, 1969, March/April, 29.
- [313] K.J.Macek, W.A. McAllister, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1970, **1**, 20.
- [314] S. Jensen, A.G. Johnels, M. Olsson, G. Otterlind, *Nature*, 1969, **224**, 247.
- [315] L.J. Albright, T.G. Northcote, P.C. Oloffs, S.Y. Szeto, *Pestic. Monit. J.*, 1975, **9**, 134.
- [316] A.R. Grzenda, D.F. Paris, W.J. Taylor, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1970, **2**, 385.
- [317] R.T. Barber, S.M. Warlen, *Environ. Sci. Technol.*, 1979, **13**, 1146.
- [318] G.E. Burdick, E.J. Harris, H.J. Dean, T.M. Walker, J. Skea, D. Colby, *Trans. Amer. Fish. Soc.*, 1964, **93**, 127.
- [319] R.M. Smith, C.F. Cole, *J. Fish. Res. Board Can.*, 1970, **27**, 2374.
- [320] N. Turner, *Circular Connect. Agr. Exp. Station*, 1970, No. **232**, 1.
- [321] G.G. Sims, J.R. Campbell, F. Zemlyak, J.M. Graham, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1977, **18**, 697.
- [322] C. Haux, M.L. Sjöbeck, *Mar. Environ. Res.*, 1985, **15**, 77.
- [323] M.K. Saiki, C.J. Schmitt, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1986, **15**, 357.
- [324] D.J. Rowan, J.B. Rasmussen, *J. Great Lakes Res.*, 1992, **18**, 724.
- [325] J.P. Giesy, D.A. Verbrugge, R.A. Othout, W.W. Bowerman, M.A. Mora, P.D. Jones, J.L. Newsted, C. Vandervoort, S.N. Heaton, R.J. Aulerich, S.J. Bursian, J.P. Ludwig, M. Ludwig, G.A. Dawson, T.J. Kubiak, D.A. Best, D.R. Tillitt, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1994, **27**, 202.
- [326] K. Kannan, S. Tanabe, R. Tatsukawa, *Environ. Sci. Technol.*, 1995, **29**, 2673.
- [327] J.P. Giesy, W.W. Bowerman, M.A. Mora, D.A. Verbrugge, R.A. Othout, J.L. Newsted, C.L. Summer, R.J. Aulerich, S.J. Bursian, J.P. Ludwig, G.A. Dawson, T.J. Kubiak, D.A. Best, D.E. Tillitt, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1995, **29**, 309.
- [328] R.M. Kiriluk, M.R. Servos, M. Whittle, G. Cabana, J. Rasmussen, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, 1995, **52**, 2660.
- [329] C.B. Renaud, M.E. Comba, K.L.E. Kaiser, *J. Great Lakes Res.*, 1999, **25**, 918.
- [330] B.C. Suedel, J.A. Boraczek, R.K. Peddicort, P.A. Clifford, T.M. Dillon, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 1994, **136**, 21.
- [331] G. Cabana, J.B. Rasmussen, *Nature*, 1994, **372**, 255.

- [332] W.M. Jarman, K.A. Hobson, W.J. Sydeman, C.E. Bacon, E.B. McLaren, *Environ. Sci. Technol.*, 1996, **30**, 654.
- [333] K.A. Kidd, D.W. Schindler, R.H. Hesslein, D.C.G. Muir, *Can. Fish. Aquat. Sci.*, 1998, **55**, 869.
- [334] J.R. Kucklick, J.E. Baker, *Environ. Sci. Technol.*, 1998, **32**, 1192.
- [335] B.T. Johnson, C.R. Saunders, H.O. Sanders, R.S. Campbell, *J. Fish. Res. Board Canada*, 1971, **28**, 705.
- [336] M.S. Evans, G.E. Noguchi, C.P. Rice, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1991, **20**, 87.
- [337] D.C.G. Muir, B.R. Hobden, M.R. Servos, *Aquatic Toxicol.*, 1994, **29**, 223.
- [338] S.G. Mulsow, P.F. Landrum, *Chemosphere*. 1995, **31**, 3141.
- [339] J. Robinson, A. Richardson, A.N. Crabtree, J.C. Coulson, G. R. Potts, *Nature*, 1967, **214**, 1307.
- [340] G.A. Leblanc, *Environ. Sci. Technol.*, 1995, **29**, 154.
- [341] D.C.G. Muir, R.J. Norstrom, M. Simon, *Environ. Sci. Technol.*, 1988, **22**, 1071.
- [342] A.T. Fisk, K.A. Hobson, R.J. Norstrom, *Environ. Sci. Technol.*, 2001, **35**, 732.
- [343] D. Mackay, *Environ. Sci. Technol.*, 1979, **13**, 1218.
- [344] D. Mackay, S. Paterson, *Environ. Sci. Technol.*, 1982, **16**, 654A.
- [345] J.P. Connolly, C.J. Pedersen, *Environ. Sci. Technol.*, 1988, **22**, 99.
- [346] L.S. McCarthy, D. Mackay, *Environ. Sci. Technol.*, 1993, **27**, 1719.
- [347] A. Bevenue, *Residue Rev.*, 1976, **61**, 37.
- [348] F. Matsumura, *Toxicology of Insecticides*, Plenum Press, London, 1975.
- [349] J.J. Hickey, *The Auk*, 1942, **59**, 176.
- [350] J.O. Keith, L.A. Woods, Jr., E.G. Hunt, *North Amer. Wildl. Conf.*, 1960, **35**, 56.
- [351] J.L. Bast, P.J. Hill, R.C. Rue, *Eco-Sanity. A Common Sense Guide to Environmentalism*, Madison Books, London 1994.
- [352] J.L. Elliott, *Nat. Geogr.*, July 2002, 90.
- [353] W.J.L. Sladen, C.M. Menzie, W.L. Reichel *Nature*, 1966, **210**, 670.
- [354] R.W. Risebrough, D.B. Menzel, D.J. Martin, Jr., H.S. Olcott, *Nature*, 1967, **216**, 589.
- [355] J.H. Anderson, D.D. Berger, *The Condor*, 1968, **70**, 149.
- [356] R.W. Risebrough, P. Rieche, D.B. Peakall, S.G. Herman, M.N. Kirven, *Nature*, 1968, **220**, 1098.
- [357] C.M. Bunck, R.M. Prouty, A.J. Krynitsky, *Environ. Monit. Assess.*, 1987, **8**, 59.
- [358] B.M. Braune, R.J. Norstrom, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1989, **8**, 957.
- [359] T. Kunisue, T.B. Minh, K. Fukuda, M. Watanabe, S. Tanabe, A. Titenko, *Environ. Sci. Technol.*, 2002, **36**, 1396.
- [360] B.A. Rattner, D.J. Hoffman, M.J. Melancon, G.H. Olsen, S.R. Schmidt, K.C. Parsons, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2000, **39**, 38.
- [361] F. Rodriguez, C. Carere, G. Dell'Omo, N. Iacovella, L.T. Baldassari, F. Volpi, A. di Domenico, *Organohalogen Compd.*, 1996, **28**, 308.
- [362] W.M. Jarman, S.A. Burns, C.E. Bacon, J. Rechten, S. DeBenedetti, J.L. Linthicum, B.J. Walton, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1996, **57**, 8.
- [363] S.F. Sundlof, D.J. Forrester, N.P. Thompson, M.W. Collopy, *J. Wildl. Disease*, 1986, **22**, 71.
- [364] S. Thyen, P.H. Becker, H. Behmann, *Environ. Pollut.*, 2000, **108**, 225.
- [365] G.H. Heinz, D.S. Miller, B.J. Ebert, K.K. Stromborg, *Environ. Monit. Assess.*, 1994, **33**, 175.
- [366] R. Kallenborn, D. Herzke, T. Nyg rd, *Organohalogen Compd.*, 2000, **46**, 334.
- [367] G. Woodard, A.A. Nelson, H.O. Calvery, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1944, **82**, 152.
- [368] J.G. Lamberton, R.D. Inman, R.R. Claeys, W.A. Robson, G.H. Arscott, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1975, **14**, 657.
- [369] S. Bailey, P.J. Bunyan, B.D. Rennison, A. Taylor, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1969, **14**, 13.
- [370] J.O. Keith, *J. Appl. Ecol.*, 1966 (Suppl. 3), 71.
- [371] E. Bartsch, D. Eberle, K. Ramsteiner, A. Tomann, M. Spindler, *Residue Rev.*, 1971, **39**, 1.

- [372] D.J. Jefferies, *Nature*, 1969, **222**, 578.
- [373] R.G. Heath, J.W. Spann, J.F. Kreitzer, *Nature*, 1969, **224**, 47.
- [374] M.I. Oestreicher, D.H. Shuman, C.W. Wurster, *Nature*, 1971, **229**, 571.
- [375] C.S. McMurry, R.L. Dickerson, *Organohalogen Compd.*, 1999, **42**, 93.
- [376] N. Hotchkiss, R.H. Pough, *J. Wildl. Manage.*, 1946, **10**, 202.
- [377] C.S. Robbins, R.E. Stewart, *J. Wildl. Manage.*, 1949, **13**, 11.
- [378] E.G. Hunt, A. I. Bischoff, *Calif. Fish. Game*, 1960, **46**, 91.
- [379] D.L. Gunn, *Foreign Compd. Metab. Mamm.*, 1975, **3**, 1.
- [380] R.L. Rudd, *Pesticides an the Living Landscape*, University of Wisconsin Press, 1964.
- [381] J.G. Edwards, *DDT Effects on Bird Abundance and Reproduction*, [w:] *Rational Readings on Environmental Concerns*, J. H. Lehr Ed., Van Nostrand Reinhold, New York, 1992.
- [382] R.P. Allen, *The Auk*, 1935, **52**, 199.
- [383] L. Blus, E. Cromartie, L. McNease, T. Joanen, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1979, **22**, 128.
- [284] L.J. Blus, C.G. Gish, A.A. Belisle, R.M. Prouty, *Nature*, 1972, **235**, 376.
- [385] R.W. Risebrough, F.C. Sibley, M.N. Kirven, *American Birds*, 1971, **25**, 8.
- [386] M. Sobelman, *Nature*, 1973, **241**, 225.
- [387] D.W. Anderson, J.R. Jehl Jr., R.W. Risebrough, L.A. Woods Jr., L.R. Dewese, W.G. Edgecomb, *Science*, 1975, **190**, 806.
- [388] K.A. King, S. Macko, P.L. Parker, E. Payne, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1979, **23**, 800.
- [389] D.H. Wurster, C.F. Wurster, Jr., W.N. Strickland, *Ecology*, 1965, **46**, 488.
- [390] J.J. Hickey, L.B. Hunt, *J. Wildl. Manage.*, 1960, **24**, 259.
- [391] I.N. McDaniel, *Science*, 1965, **149**, 326.
- [392] R.J. Barker, *J. Wildl. Manage.*, 1958, **22**, 269.
- [393] E.A. Boykins, *Atlantic Naturalist*, 1966 **21**, 18.
- [394] E.A. Boykins, *BioScience*, 1967, **17**, 37.
- [395] R. Khamsi, *Dartmouth Undergraduate Journal*, 2001, **IV**, 4.
- [396] M.L. Harris, L.K. Wilson, J.E. Elliott, C.A. Bishop, A.D. Tomlin, K.V. Henning, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2000, **39**, 205.
- [397] N.W. Moore, C.H. Walker, *Nature*, 1964, **201**, 1072.
- [398] F.C. Schmid, *Chesapeake Sci.*, 1966, **7**, 220.
- [399] R.M. Devlin, *Environ. Sci. Technol.*, 1974, **8**, 322.
- [400] J.H. Enderson, *Auk*, 1968, **85**, 383.
- [401] R.W. Fyfe, *Auk*, 1968, **85**, 683. **24**, 32.
- [402] T. Colborn, *J. Toxicol. Environ. Health*, 1991, **33**, 395
- [403] D.A. Ratcliffe, *Bird Study*, 1972, **19**, 117.
- [404] D.B. Peakall, T.J. Cade, C.M. White, J.R. Haugh, *Pestic. Monit. J.*, 1975, **8**, 255.
- [405] D.B. Peakall, D.G. Noble, J.E. Elliott, J.D. Somers, G. Erickson, *The Canadian Field Naturalist*, 1990, **104**, 244.
- [406] R.M. Johnstone, G.S. Court, A.C. Fesser, D.M. Bradley, L.W. Oliphant, J.D. MacNeil, *Environ. Pollut.*, 1996, **93**, 109/
- [407] A. Turnbull, *Issues Environ. Sci. Technol.*, 1996, **6**, 113.
- [408] J. W. Grier, *Science*, 1982, **218**, 1232.
- [409] C.R. Dykstra, M.W. Meyer, D.K. Warnke, W.H. Karasov, D.E. Andersen, W.W.E. Bowerman, IV, J.P. Giesy, *J. Great Lakes Res.*, 1998, **24**, 32.
- [410] J.E. Elliott, R.J. Norstrom, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1998, **6**, 1142.
- [411] W.W. Bowerman, J.P. Giesy, D.A. Best, V.J. Kramer, *Environ. Health Perspect.*, 1995, **103** Suppl. 4, 51.
- [412] S. Postupalsky, *Natural History*, 1985, **87**, 63

- [413] G.T. Allen, J.K. Vestch, R.K. Stroud, C.G. Vendel, R.H. Poppenga, L. Thompson, J.A. Shafer, W.E. Braselton, J. Wildl. Dis., 1996, **32**, 385.
- [414] C.F. Wurster, Jr., D.B. Wingate, Science, 1968, **159**, 979.
- [415] D.A. Ratcliffe, Nature, 1967, **215**, 208.
- [416] D.A. Ratcliffe, J. Appl. Ecol., 1970, **7**, 67
- [417] A.S. Cooke, Environ. Pollut., 1973, **4**, 85.
- [418] J.J. Hickey, D.W. Anderson, Science, 1968, **162**, 271.
- [419] D.J. Jefferies, J. Reprod. Fert. Suppl., 1973, **17**, 337.
- [420] C.E. Lundholm, Comp. Biol. Physiol., 1997, **118C**, 113.
- [421] T.J. Cade, R. Fyfe, The Canadian Field Naturalist, 1970, **84**, 231.
- [422] B.C. Switzer, F. H. Wolfe, V. Levin, Nature, 1972, **240**, 162.
- [423] W. Hazeltine, Nature, 1972, **239**, 410.
- [424] R.E. Green, Proc. Royal Soc. Lond. B, 1998, **265**, 679.
- [425] L.W. Orr, L.O. Mott, J. Econ. Entomol., 1945, **38**, 428.
- [426] V.V. St Omer, Can. Vet. J., 1970, **11**, 215.
- [427] F.S. Phillips, A. Gilman, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1946, **86**, 213.
- [428] J.H. Draize, G. Woodard, O.G. Fitzhugh, A.A. Nelson, R.B. Smith, Jr., H.O. Calvery, Chem. Eng. News, 1944, **22**, 1503.
- [429] F.M.G. Stammers, F.G.S. Whitfield, Bull. Entomol. Res., 1947, **38**, 1.
- [430] T. Hukuhara, Arch. Exp. Path. Pharmac., 1962, **242**, 522.
- [431] F. Edmundson, *Pharmacology of DDT-the Background, Epidemiology of DDT*, Futura Publ. Co. New York 1972.
- [432] M.M. Luckens, W.H. Davis, Science, 1962, **142**, 948.
- [433] L. Tomatis, V. Turusov, R.T. Charles, M. Boicchi, J. Nat. Cancer Inst., 1974, **52**, 883.
- [434] M. Nyman, M.L. Fant, M. Jestoi, J. Koistinen, H. Raunio. Organohalogen Compd., 2000, **49**, 414.
- [435] T. Colborn, M. J. Smolen, Rev. Environ. Contam. Toxicol., 1996, **146**, 91.
- [436] D.J. Ecobichon, Can. Med. Assoc. J., 1970, **103**, 711.
- [437] G.W. Ware, Res. Rev., 1975, **59**, 119.
- [438] D.C. . Muir, R. Wagemann, B.T. Hargrave, D.J. Thomas, D.B. Peakall, R.J. Norstrom, Sci. Total Environ., 1992, **122**, 75.
- [439] T.M. O'Hara, M.M. Krahn, D. Boyd, P.R. Becker, L.M. Philo, J. Wildlife Diseases, 1999, **35**, 741.
- [440] R.W. Risebrough, *Endocrine Disrupters and Bald Eagles: A Response*, <http://www.umich.edu/~esupdate/library/98.05-/risebrough.html>
- [441] P. Lieberg-Clark, C.E. Bacon, S.A. Burns, W.M. Jarman, B.J. Le Boeuf, Mar. Pollut. Bull., 1995, **30**, 744.
- [442] W.W. Benson, P. Smith, Bull. Environ. Contam. Toxicol., 1972, **8**, 1.
- [443] K.A. McCully, D.C. Villeneuve, Wp. P. MacKinley, W. E. J. Phillips, M. Hidioglou, J.A.O.A.C., 1966, **49**, 966.
- [444] J.F. Eades, Nature 1966, **210**, 650.
- [445] R. Pillmore, R.B. Finley, Jr. *Trans. 28th N. American Wildlife Conf* , 1963, **28**, 409.
- [446] J.P. Villeneuve, E. Holm, C. Gattini, Chemosphere, 1985, **14**, 1651.
- [447] L.M. Hernandez, M.J. Gonzalez, M.C. Rico, M.A. Fernandez, G. Baluja, J. Environ. Sci. Health, 1985, **B20**, 633.
- [448] B. Streit, S. Winter, A. Nagel, Environ. Sci. Pollut. Res., 1995, **2**, 194.
- [449] T.J. O'Shea, A.L. Everette, L.E. Ellison, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 2001, **40**, 112.
- [450] M.A. Mora, L.A. Laack, M.C. Lee, J. Sericano, R. Presley, P.R. Gardinari, L.R. Gamble, S. Robertson, D. Frank, Environ. Monit. Asses., 2000, **64**, 477.

- [451] H.N. Nigg, P.M. Elliott, J.W. Brock, E.J. Sampson, D.N. Szanyi, K. Weems, W. Chandler, R. Reynolds, T. Walker, *Environ. Contam. Toxicol.*, 2000, **64**, 347.
- [452] D.C.G. Muir, C.A. Ford, N.P. Grift, R.E.A. Stewart, T. F. Bidleman, *Environ. Pollut.*, 1992, **75**, 307.
- [453] D.C.G. Muir, M.D. Segstro, K.A. Hobson, C.A. Ford, R.E.A. Stewart, S. Olpinski, *Environ. Pollut.*, 1995, **90**, 335.
- [454] D. Muir, F. Riget, M. Cleemann, J. Skaare, L. Kleivane, H. Nakata, R. Dietz, T. Severinsen, S. Tanabe, *Environ. Sci. Technol.*, 2000, **34**, 2431.
- [455] Å. Bergman, R. Norstrom, K. Haraguchi, H. Kuroki, P. Béland, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1994, **13**, 121.
- [456] M.E. Cameron, T.L. Metcalfe, C.D. Metcalfe, C.R. McDonald, *Marine Environ. Res.*, 1997, **43**, 99.
- [457] L. Kleivane, O. Espeland, K.A. Fagerheim, K. Hylland, A. Polder, J.U. Skaare, *Mar. Environ. Res.*, 1997, **43**, 117.
- [458] D.C.G. Muir, E.W. Born, K. Koczansky, G.A. Stern, *Sci. Total. Environ.*, 2000, **245**, 73.
- [459] R.J. Norstrom, M. Simon, D.C.G. Muir, R.E. Schweinsburg, *Environ. Sci. Technol.*, 1988, **22**, 1063
- [460] D.E. Gaskin, M. Holdrinet, R. Frank, *Nature*, 1971, **233**, 499.
- [461] S. Tanabe, J.K. Sung, D.Y. Choi, N. Baba, M. Kiyota, K. Yoshida, R. Tatsukawa, *Environ. Pollut.*, 1994, **85**, 305
- [462] B.J. Le Boeuf, M.L. Bonnell, *Nature*, 1971, **234**, 108.
- [463] R.L. De Long, W.G. Gilmartin, J.G. Simpson, *Science*, 1973, **181**, 1168.
- [464] A. Aguilar, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, 1984, **41**, 840.
- [465] M.M. Storelli, G.O. Marcotrigiano, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 2000, **64**, 333.
- [466] A.V. Weisbrod, D. Shea, M.J. Moore, J.J. Stegeman, *Mar. Environ. Res.*, 2001, **51**, 29.
- [467] T.J. O'Shea, *Science*, 2000, **290**, 1097.
- [468] G.A. Campbell, T.F. West, *Chemical Age*, 1944, **51**, 245.
- [469] B.G. Loganathan, S. Tanabe, Y. Hidaka, M. Kawano, H. Hidaka, R. Tatsukawa, *Environ. Pollut.*, 1993, **81**, 31.
- [470] E.P. Laug, F.M. Kunze, C.S. Pricher, A.M.A. Arch. Ind. Hyg., 1951, **3**, 245.
- [471] W.J. Hayes, Jr., W.F. Durham, C. Cueto Jr., *JAMA*, 1956, **162**, 890.
- [472] W.J. Hayes, Jr., G.E. Quinby, K.C. Walker, J.W. Elliott, W.M. Upholy, A.M.A. Arch. Environ. Health, 1958, **18**, 398.
- [473] H. Maier-Bode, *Med. Exp. (Basel)*, 1960, **1**, 146.
- [474] A. Denes, *Nahrung*, 1962, **6**, 48.
- [475] S.T. Read, W.P. McKinley, *Arch. Environ. Health (Chicago)*, 1961, **3**, 209.
- [476] W.F. Durham, J.F. Armstrong, W.P. Upholt, C. Heller, *Science*, 1961, **134**, 1880.
- [477] W.E. Dale, G.E. Quinby, *Science*, 1963, **142**, 593.
- [478] C.G. Hunter, J. Robinson, A. Richardson, *Brit. Med. J.*, 1963, 221.
- [479] W.J. Hayes, Jr., W.E. Dale, R. Le Breton, *Nature*, 1963, **199**, 1189.
- [480] G.E. Quinby, W.J. Hayes, J.A. Armstrong, W.F. Durham, *JAMA*, 1965, **191**, 175.
- [481] M.R. Zavon, C.H. Hine, K.D. Parker, *JAMA*, 1965, **193**, 837.
- [482] J. Robinson, A. Richardson, C.G. Hunter, A.N. Crabtree, H. J. Rees, *Brit. J. Ind. Med.*, 1965, **22**, 220.
- [483] M. Wassermann, D. Wassermann, M. Gon, *Pestic. Monit. J.*, 1967, **1**, 15.
- [484] W.E. Dale, M.F. Copeland, W.J. Hayes, Jr, *Bull. WHO*, 1965, **33**, 471.
- [485] W.J. Hayes Jr., W.E. Dale, V.W. Burse, *Life Sci.*, 1965, **4**, 1611.
- [486] W.F. Durham, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1969, **160**, 183.
- [487] J.R. Brown, *Can. Med. Ass. J.*, 1967, **97**, 367

- [488] J.L. Radomski, W.B. Deichmann, E.E. Clizer, A. Rey, *Food Cosmet. Toxicol.*, 1968, 6, 209.
- [489] J.E. Davies, W.F. Edmundson, *Pestic. Monit. J.*, 1968, 2, 80.
- [490] D.C. Abbott, R. Goulding, O.G. Tatton, *Brit. Med. J.*, 1968, 146.
- [491] P.A. Grieve, P. Van Zoonen, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 1990, 38, 265.
- [492] D.C. Abbott, G.B. Collins, R. Goulding, *Brit. Med. J.*, 1972, 553.
- [493] W.R. Ritcey, G. Savary, K.A. McCully, *Can. J. Public. Health*, 1973, 64, 380.
- [494] J. Mes, D.J. Davies, D. Turton, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1982, 28, 97.
- [495] A.C. Barquet, C. Morgade, C.D. Pfaffenberger, *J. Toxicol. Environ. Health*, 1981, 7, 469.
- [496] S. Tanabe, J. Falandysz, T. Kigaki, K. Kannan, R. Tatsukawa, *Environ. Pollut.*, 1992, 79, 45.
- [497] D.C. Abbott, G.B. Collins, R. Goulding, R.A. Hoodles, *Brit. Med. J.*, 1981, 283, 1425.
- [498] M. Ramachandran, B.D. Banerjee, M. Gulati, A. Grover, S.S.A. Zaidi, Q.C. Hussein, *Indian J. Med. Res.*, 1984, 80, 590.
- [499] D.T. Williams, G.L. LeBel, E. Junkins, *J. Toxicol. Environ. Health*, 1984, 13, 19.
- [500] D.C. Abbott, R. Goulding, D.C. Holmes, R.A. Hoodles, *Human Toxicol.*, 1985, 4, 435.
- [501] A.E. Karakaya, S. Ozlap, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1987, 38, 941
- [502] G.A.S. Ansari, G.P. James, L.A. Hu, E.S. Reynolds, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1986, 36, 311.
- [503] E. Ben-Michael, F. Grauer, C. Raphael, Z. Sahm, E.D. Richter, *J. Environ. Path. Toxicol. Oncol.*, 1999, 18, 297
- [504] A. Schecter, J. Mes, D. Davies, *Chemosphere*, 1989, 18, 811.
- [505] J. Scheele, M. Teufel, K.H. Niessen, *J. Environ. Path. Health. Perspect.*, 1995, 14, 11.
- [506] L. Lopez-Carillo, L. Torres-Arreola, L. Torres-Sanches, F. Espinosa-Torres, C. Jimenez, M. Cebrian, S. Waliszewski, O. Saldade, *Environ. Health. Perspect.*, 1996, 104, 584.
- [507] C. Weistrand, K. Noren, *Organohalogen Compd.*, 1996, 28, 522
- [508] S.D. Stellman, M.V. Djordjevic, J.E. Muscat, L. Gong, D. Bernstein, M.L. Citron, A. White, M. Kemeny, E. Bush, A. F. Nafziger, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*, 1998, 7, 489.
- [509] D.E. Howell, *Proc. Oklahoma Acad. Sci.*, 1948, 29, 31.
- [510] W.J. Hayes, Jr., W.E. Dale, C.I. Pirkle, *Arch. Environ. Health.*, 1971, 22, 119.
- [511] M.F. Ortelee, A.M.A. *Arch. Ind. Health*, 1958, 18, 433.
- [512] E.R. Laws, A. Curley, F.J. Biros, *Arch. Environ. Health*, 1967, 15, 766.
- [513] W.R. Hill, C.R. Damiani, *New England J. Med.*, 1946, 235, 897.
- [514] J.W. Dini, *Plating Surface Finishing*, 1998, December, 74.
- [515] K. Biden-Steele, R.E. Stuckey, *Lancet*, 1946, 235.
- [516] K.R. Hill, G. Robinson, *Brit. Med. J.*, 1945, 846.
- [517] N.J. Smith, *JAMA*, 1948, 136, 469.
- [518] J.W. Dini, *Plating Surface Finish*, July 1999, 33.
- [519] R.M. Garrett, J.M.A. *Alabama*, 1947, 17, 74.
- [520] V.B. Wiggleworth, *Brit. Med. J.*, 1945, 517.
- [521] J.M. Mackeras, R.F.K. West, *Med. J. Aust.*, 1946, 12, 401.
- [522] H.H. Velbinger, *Das Deutsche Gesundheitswesen*, 1947, 2, 355.
- [523] D.P. Morgan, C.C. Roan, *Arch. Environ. Health*, 1971, 22, 301.
- [524] P. Cocco, A. Blair, P. Congia, G. Saba, C. Flore, M.R. Ecce, C. Palmas, *Arch. Environ. Health*, 1997, 52, 299.
- [525] J.A. O'Leary, J.E. Davies, M. Feldman, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, 108, 1291.
- [526] D.P. Morgan, C.C. Roan, *J. Occup. Med.*, 1973, 15, 26.
- [527] D.P. Morgan, J.I. Lin, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1978, 7, 423.
- [528] R.S. Procianoy, S. Schwartsman, *Acta Pediatr. Scand.*, 1981, 70, 925.

- [529] M.C. Saxena, M.K.J. Siddiqui, T.D. Seith, C.R.K. Murti, A.K. Bhargava, D. Kutty, *J. Anal. Toxicol.*, 1981, **5**, 6.
- [530] W.J. Rogan, B.C. Gladen, J.D. McKinney, N. Carreras, P. Hardy, J. Thullen, J. Tinglestad, M. Tully, *J. Pediatr.*, 1989, **109**, 335.
- [531] R.H. Dunstan, T.K. Roberts, M. Donohoe, N.R. McGregor, D. Hope, W.G. Taylor, J.A. Watkins, R.J. Murdoch, H.L. Butt, *Biochem. Molec. Med.*, 1996, **58**, 77.
- [532] B. van Wendel de Joode, C. Wesseling, H. Kromhout, P. Monge, M. Garcia, D. Mergier, *Lancet*, 2001, **357**, 1014.
- [533] M.P. Longnecker, M.A. Klebanoff, H. Zhou, J. W. Brock, *Lancet*, 2001, **358**, 11
- [534] P.N.M. Demacker, *Lancet*, 2001, **358**, 1732.
- [535] L.L. Needham, V.W. Burse, S.L. Head, M.P. Korver, P.C. McClure, J.S. Andrews, Jr., D.L. Rowley, J. Sung, S.E. Kahn, *Chemosphere*, 1990, **20**, 975.
- [536] R.E. Duggan, J.R. Weatherwax, *Science*, 1967, **157**, 1006.
- [537] G. Zweig, *Qual. Plant. – Pl. Fds. Hum. Nutr.*, 1973, **XXIII**, 77.
- [538] P.P. Sing, R.P. Chawla, *Sci. Total. Environ.*, 1988, **76**, 139.
- [539] K. Kannan, S. Tanabe, J.P. Giesy, R. Tatsukawa, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 1997, **152**, 1.
- [540] K. Kannan, S. Tanabe, H. T.Quynh, N. D. Hue, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1992, **22**, 367.
- [541] J. Chen, J. Gao, *J. AOAC Int.*, 1993, **76**, 1193.
- [542] K. Kannan, S. Tanabe, R.J. Williams, R. Tatsukawa, *Sci. Total. Environ.*, 1994, **153**, 29.
- [543] R.H. de Vos, W. van Dokkum, P.D.A. Oldhof, J.K. Quirijns, T. Muys, V.D. Poll, *Food. Chem. Toxicol.*, 1984, **22**, 11.
- [544] R. Vaz, *Food Addit. Contam.*, 1995, **12**, 543
- [545] R. Moilanen, H. Pyysalo, J. Kumpulainen, *Z. Lebensm. Unters. Forschung*, 1986, **182**, 484.
- [546] G. Petzold, M. Schafer, C. Benthe, G. Osterdorp, G. Schade, M. Wilhelm, B. Heinzow, *Organohalogen Comp.*, 1999, **44**, 119.
- [547] V. Leoni, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 1985, **58**, 411.
- [548] A. Herrera, A. Arino, P. Conchello, R. Lazaro, S. Bayarri, C. Perez-Arquillue, M. D. Garrido, M. Jodral, R. Pozo, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1996, **56**, 173.
- [549] C. Wüthrich, F. Müller, O. Blaser, B. Marer, *Mit. Geb. Lebensmittelunters. Hyg.*, 1985, **76**, 260.
- [550] F. Coulston, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1985, **5**, 332.
- [551] R. Solecki, *Pesticide residues in food: 2000*, www.inchem.org/documents/jmpmono/v00pr03.htm
- [552] K. Kreiss, M.M. Zack, R.D. Kimbrough, L.L. Needham, A.L. Smrek, B.T. Jones, *JAMA*, 1981, **245**, 1926.
- [553] G. Mulvad, H.S. Pedersen, J.C. Hansen, E. Dewailly, E. Jul, M.B. Pedersen, P. Bjerregaard, G.T. Malcom, Y. Deguchi, J.P. Middaugh, *Sci. Total Environ.*, 1996, **186**, 137.
- [554] P. Bjerregaard, E. Dewailly, P. Ayotte, T. Pars, L. Ferron, G. Mulvad, *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, 2001, **62**, 69.
- [555] J.P. Kearney, D.C. Cole, L.A. Ferron, J.P. Weber, *Environ. Res. Section A*, 1999, **80**, S138.
- [556] A. Sjodin, L. Hagmar, E. Klasson-Wehler, J. Bjork, A. Bergman, *Environ. Health Perspect.*, 2000, **108**, 1035.
- [557] L. Asplund, B. G. Svensson, A. Nilsson, U. Eriksson, B. Jansson, S. Jensen, U. Wideqvist, S. Skerfving *Arch. Environ. Health*, 1994, **49**, 477
- [558] L.P. Hanrahan, C. Falk, H.A. Anderson, L. Draheim, M.S. Kanarek, J. Olson, *Environ. Res. Section A*, 1999, **80**, S26.
- [559] B.J. Fiore, H.A. Anderson, L.P. Hanrahan, W.C. Sonzogni, *Arch. Environ. Health*, 1989, **44**, 83.
- [560] D. Kinloch, H. Kuhnlein, D.C.G. Muir, *Sci. Total Environ.*, 1992, **122**, 247.
- [561] J. G. Edwards, S. Milloy, *100 Things You Should Know about DDT*, <http://www.junkscience.com/ddtfaq.htm>

- [562] R.C. Laben, *J. Animal Sci.*, 1968, **27**, 1643.
- [563] A. Niewiadomska, J. Żmudzki, S. Semeniuk, *Roczn. PZH*, 1995, **XLVI**, 115.
- [564] J.W. Stull, W.H. Brown, F.M. Whiting, *Fed. Proc.*, 1973, **32**, 1995.
- [565] R.E. Duggan, H.C. Barry, L.Y. Johnson, *Pest. Monit. J.*, 1967, **1**, 2.
- [566] A.M. Parsons, *Pesticide Residues in Fats and Other Lipids [w:] Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids*, 1969, 245.
- [567] H. Mallatou, C.P. Pappas, E. Kondyli, T.A. Albanis, *Sci. Total Environ.*, 1997, **196**, 111.
- [568] G.H. Takei, S.M. Kanahikana, G.H. Leong, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1983, **30**, 606.
- [569] A. Schecter, P. Fuerst, C. Krueger, H.A. Meemken, W. Groebel, J.D. Constable, *Chemosphere*, 1989, **18**, 445.
- [570] D. Klein, J.C. Dillon, J.L. Jirou-Najou, M.J. Gagey, G. Debry, *Fd. Chem. Toxicol.*, 1986, **24**, 869.
- [571] V. Schinas, M. Leotsinidis, A. Alexopoulos, V. Tsapanos, X.G. Kondakis, *Arch. Environ. Health*, 2000, **55**, 411.
- [572] W.R. Ritcey, G. Savary, K.A. Maccully, *Can. J. Pub. Health*, 1972, **63**, 125.
- [573] J. Mes, D.J. Davies, D. Turton, W.F. Sun, *Food Addit. Contaminants*, 1986, **30**, 313.
- [574] J.C. Dillon, G.B. Martin, H.T. O'Brien, *Fd Cosmet. Toxicol.*, 1981, **19**, 437.
- [575] P. Ayotte, E. Dewailly, S.Bruneau, H. Careau, A. Vesina, *Sci. Total Environ.*, 1995 **160/161**, 529.
- [576] G.B. Collins, D.C. Holmes, R.A. Hoodless, *Human Toxicol.*, 1982, **1**, 425.
- [577] S. Dwarka, D.J. Harrison, R.A. Hoodless, R.E. Lawn, G.H.J. Merson, *Human Exp. Toxicol.*, 1995, **14**, 451.
- [578] E.D. Goldberg, *Sci. Total Environ.*, 1991, **100**, 17.
- [579] S.S. Atuma, L. Hansson, H. Johnsson, S. Slorach, C.A. de Wit, G. Lindstrom, *Food Addit. Contam.*, 1998, **15**, 142.
- [580] S. Neogrohati, K. Untung, W. E. Hammers, *Toxicol. Environ. Chem.*, 1992, **34**, 237.
- [581] P.M. Quinsey, D.C. Donohue, J.T. Ahokas, *Fd. Chem. Toxicol.*, 1995, **33**, 49.
- [582] V.T. Pardio, S.M. Waliszewski, A.A. Aguire, H.C. Coronel, R.M. Infanzon, J. Rivera, *Organohalogen Compd.*, 1997, **33**, 426
- [583] F.J.R. Paumgarten, C.M. Cruz, I. Chahoud, R. Palavinskas, W. Mathar, *Environ. Res. Section A*, 2000, **83**, 293.
- [584] J. Nagayama, J. Fukushige, T. Iida, R. Nakanawa, T. Matsueda, H. Hiraikawa, E.T. Astuti, T. Yaganawa, T. Watanabe, *Organohalogen Compd.*, 2000, **48**, 240.
- [585] N. Ramakrishnan, B.S. Kaphalia, T.D. Seth, N.K. Roy, *Human Toxicol.*, 1985, **4**, 7.
- [586] M.K.J. Siddiqui, M.C. Saxena, *Human. Toxicol.* 1985, **4**, 249.
- [587] P. Fürst, C. Fürst, K. Wilmers, *Environ. Health Perspect.* 1994, **102**, Suppl. 1, 187.
- [588] W.J. Rogan, B.C. Gladen, J.D. McKinney, N. Carreras, P. Hardy, J. Thullen, J. Tingelstad, M. Tully, *A.J.P.H.* 1987, **77**, 1294.
- [589] R.D. Lillie, M.I. Smith, *U.S. Pub. Health Rep.*, 1944, **49**, 979.
- [590] G.R. Cameron, F. Burgess, *Brit. Med. J.*, 1945, **1**, 865.
- [591] O.G. Fitzhugh, A.A. Nelson, *J. Pharmacol.*, 1947, **89**, 18.
- [592] E.P. Laug, A.A. Nelson, O.G. Fitzhugh, F.M. Kunzer, *J. Pharmacol.*, 1950, **98**, 268.
- [593] G.R. Cameron, M.B. Cheng, *Brit. Med. J.*, 1951, **2**, 819.
- [594] H.B. Haag, J.K. Finnegan, P.S. Larson, W. Riese, M.L. Dreyfuss, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1950, **83**, 491.
- [595] B.E. Bennison, F.K. Mostofi, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1950, **10**, 989.
- [596] J.F. Treon, F.P. Cleveland, *J. Agr. Food Chem.*, 1955, **3**, 402.
- [597] O.R. Klimmer, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1955, **227**, 183.
- [598] W.F. Durham, P. Ortega, W. J. Hayes, Jr., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1963, **141**, 111.
- [599] R. Kimbrough, T.B. Gaines, J.D.Sherman, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1964, **33**, 215.

- [600] J.L. Radomski, W.B. Deichmann, W.E. McDonald, E.M. Glass, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1965, **7**, 652.
- [601] W.B. Deichmann, M. Keplinger, F. Sala, E. Glass, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1967, **11**, 88.
- [602] J.H. Weisburger, E.K. Weisburger, *Food Cosmet. Toxicol.*, 1968, **6**, 235.
- [603] J. R. M. Innes, R. M. Ulland, M. G. Valerio, L. Petrucelli, I. Fishbein, E.R. Hart, A.J. Pallotta, R.R. Bates, H.L. Falk, J.J. Gart, M. Klein, I. Mitchell, J. Peters, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1969, **42**, 1101.
- [604] Tarjan, T. Kemeny, *Food Cosmet. Toxicol.*, 1969, **7**, 215.
- [605] C. Aghte, H. Garcia, P. Shubik, L. Tomatis, E. Wenyon, *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 1970, **134**, 113.
- [606] R.E. Laws, Jr., *Arch. Environ. Health*, 1971, **23**, 181.
- [607] L. Tomatis, V. Turusov, N. Day, R. T. Charles, *Int. J. Cancer*, 1972, **10**, 489.
- [608] E. Thorpe, A.I.T. Walker, *Food Cosmet. Toxicol.*, 1973, **11**, 433.
- [609] S.H. Safe, *Environ. Health Perspect.*, 1997, **105**, Suppl 3, 675.
- [610] National Cancer Institute, Report 1978, *Bioassay of DDT, TDE and DDE for possible carcinogenicity*, C.A., 1979, 90: 146782m.
- [611] L. Rossi, O. Barbieri, M. Sanguineti, J.R.P. Cabral, P. Bruzzi, L. Santi, *Cancer Res.*, 1983, **43**, 776.
- [612] R.H. Adamson, S.M. Sieber, *Basic Life Sci.*, 1983, **24**, 129.
- [613] G.M. Williams, S. Numoto, *Carcinogenesis (London)*, 1984, **5**, 1689.
- [614] M.M. Lipsky, B.F. Trump, D.E. Hinton, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 1989, **9**, 79.
- [615] S. Takayama, S.M. Sieber, D.W. Dalgard, U.P. Thorgeirsson, R.H. Adamson, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1999, **125**, 219.
- [616] B. Terracini, *Food Cosmet. Toxicol.*, 1970, **8**, 478.
- [617] T. H. Jukes, *Int. J. Environ. Studies*, 1970, **1**, 43.
- [618] L. Swirsky Gold, T. H. Slone, N. B. Manley, B. N. Ames, *Pesticide Residues in Food and Cancer Risk*, [w:] *Handbook of Pesticide Toxicology*, R. Krieger Ed., Academic Press 2001
- [619] B.N. Ames, L. Swirsky Gold, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 1990, **87**, 7772.
- [620] L. Swirsky Gold, T.H. Slone, B.N. Ames, *Drug. Metab. Rev.*, 1998, **30**, 359.
- [621] P. Cocco, J. Benichou, *Oncology*, 1998, **55**, 334.
- [622] P. Cocco, N. Kazerouni, S.H. Zahm, *Environ. Health Perspect.*, 2000, **108**, 1.
- [623] D. Baris, S.H. Zahm, K.P. Cantor, A. Blair, *Occup. Environ. Med.*, 1998, **55**, 522,
- [624] N. Rothman, K.P. Cantor, A. Blair, J.W. Brock, K. Helzlsouer, S.H. Zahm, L.L. Needham, G.R. Pearson, R.N. Hoover, G.W. Comstock, P.T. Strickland, *Lancet*, 1997, **350**, 240.
- [625] J.S. Woods, L. Polissar, R.K. Severson, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1987, **78**, 899.
- [626] K.P. Cantor, A. Blair, R. Gibson, *Cancer Res.*, 1992, **52**, 2447. etal
- [627] O. Wong, W. Brocker, H.V. Davis, G.S. Nagle, *Brit. J. Ind. Med.*, 1984, **41**, 15.
- [628] D.H. Garabrant, J. Held, B. Langholz, J.M. Peters, T.M. Mack, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1992, **84**, 764.
- [629] K.J. Helzlsouer, A.J. Ahlberg, H.Y. Huang, S.C. Hoffman, P.T. Strickland, J.W. Brock, V.W. Burse, L.L. Needham, D.A. Bell, J.A. Lavigne, J.D. Yager, G.W. Comstock, *Cancer Epidem. Biomarkers Prevention*, 1999, **8**, 525.
- [630] M. Wasserman, D.P. Nogueira, L. Tomatis, A.P. Mirra, H. Shibata, G. Aric, S. Cucos, D. Wassermann, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1976, **15**, 478.
- [631] M. Unger, H. Kiaer, M. Blichert-Toft, J. Olsen, J. Clausen, *Environ. Res.*, 1984, **34**, 24.
- [632] H. Mussalo Rauharnaa, E. Hasanen, H. Pyysalo, K. Antervo, R. Kauppila, P. Pantzar, *Cancer*, 1990, **66**, 2124.
- [633] K.B. Moysich, C.B. Ambrosome, J.E. Vena, P.G. Shields, P. Mendola, P. Kostyniak, H. Kreizerstein, H. Graham, J.R. Marshall, E.F. Schisterman, J.L. Freudenheim, *Cancer. Epidemiol. Biomark. Prev.*, 1998, **7**, 181.

- [634] F. Falck, A. Ricci, M.S. Wolff, J. Godbold, B. Deckers, *Arch. Environ. Health*, 1992, **47**, 143.
- [635] P. van't Veer, I.E. Lobbezoo, J.M. Martin-Moreno, E. Guallar, J. Gomez-Aracena, A.F.M. Kardinaal, I. Kohlmeier, B.C. Martin, J.J. Strain, M. Thamm, P. van Zoonen, B.A. Baumann, J.K. Huttunen, F.J. Kok, *Br. Med. J.*, 1997, **315**, 81.
- [636] M.S. Wolff, P.G. Toniolo, E.W. Lee, M. Rivera, N. Dubin, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993, **85**, 648.
- [637] N. Krieger, M.S. Wolff, R.A. Hiatt, M. Rivera, J. Vogelmann, N. Orentreich, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994, **86**, 589.
- [638] M.V. Djordjevic, D. Hoffmann, J. Fan, B. Prokopeczyk, M.L. Citron, S.D. Stellman, *Carcinogenesis*, 1994, **15**, 2581.
- [639] E. Dewailly, S. Dodin, R. Verreault, P. Ayotte, L. Sauve, J. Morin, J. Brisson, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994, **86**, 232.
- [640] A. Schechter, P. Toniolo, L.C. Dai, T.B. Thuy, M. Wolff, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1997, **33**, 453.
- [641] L. Lopez-Carillo, A. Blair, M. Lopez-Cervantes, M. Cebrian, C. Rueda, R. Reyes, A. Mohar, J. Bravo, *Cancer Res.*, 1997, **57**, 3728.
- [642] D.J. Hunter, S. E. Hankinson, F. Laden, G. A. Colditz, J. E. Manson, W.C. Willett, F. E. Speizer, M.S. Wolff, *N. Engl. J. Med.*, 1997, **337**, 1253.
- [643] A.P. Høyer, P. Grandjean, T. Jørgensen, J.W. Brock, H.B. Hartvig, *Lancet*, 1998, **352**, 1816.
- [644] G. Liljegren, L. Hardell, G. Lindstrom, P. Dahl, A. Magnuson, *Eur. J. Cancer Prev.*, 1998, **7**, 135.
- [645] S. Güttes, K. Failing, K. Neumann, J. Kleistein, S. Georgii, H. Brunn, *Ach. Environ. Contam. Toxicol.*, 1998, **35**, 140.
- [646] G. Mendonca, J. Eluf-Neto, M. Andrada-Serpa, P. Carmon, H. Barreto, D. Inomatta, T. Kussumi, *Int. J. Cancer*, 1999, **83**, 596.
- [647] R. Dello Iacovo, A. Strollo, G. Iazzetta, I. Capasso, G. Randazzo, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999, **472**, 57.
- [648] A. Demers, P. Ayotte, J. Brisson, S. Dodin, H. Robert, E. Dewailly, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2000, **9**, 161.
- [649] K. Aronson, A. Biller, C. Woolcot, E. Sterns, D. McCready, I. Lickley, E. Fish, G. Hiraki, C. Holloway, T. Ross, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2000, **9**, 55.
- [650] I. Romieu, M. Hernandez-Avila, E. Lazcano-Ponce, J. Weber, E. Dewailly, *Am. J. Epidemiol.*, 2000, **152**, 363.
- [651] M. Wolf, A. Zeleniuch-Jaquotte, N. Dubin, P. Toniolo, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000, **9**, 271.
- [652] T. Zheng, T. Holford, S. Mayne, J. Tessari, B. Ward, D. Carter, P.H. Owens, P. Boyle, R. Dubrov, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000, **9**, 167.
- [653] S.M. Snedeker, *Environ. Health Perspect.*, 2001, **109** (Suppl 1), 35.
- [654] U.G. Ahlborg, L. Lipworth, L. Titus-Ernshof, C.C. Hsieh, A. Hanberg, J. Baron, D. Trichopoulos, H. Adami, *Crit. Rev. Toxicol.*, 1995, **25**, 463.
- [655] J.F. Dorgan, J.W. Brock, N. Rothman, L.L. Needham, R. Miller, H.E. Stephenson, Jr., N. Schussler, P.R. Taylor, *Cancer Causes Contr.*, 1999, **10**, 1.
- [656] F. Laden, S.E. Hankinson, M.S. Wolff, G.A. Colditz, W.C. Willett, F. Speizer, D.J. Hunter, *Int. J. Cancer*, 2001, **91**, 568.
- [657] C.G. Woolcott, K.R. Aronson, W.M. Hanna, S.K. SenGupta, D.R. McCready, E.E. Sterns, A.B. Miller, *Cancer Causes Contr.*, 2001, **12**, 395.
- [658] A.P. Høyer, T. Jørgensen, P. Grandjean, H.B. Hartvig, *Cancer Causes Contr.*, 2000, **11**, 177.
- [659] S.D. Stellman, M.V. Djordjevic, M.V. Britton, A. Julie, J.E. Mus, M.L. Citron, M. Kemeny, E. Bush, L. Gong, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2000, **9**, 1241.

- [660] R. Millikan, E. DeVoto, E.J. Duell, C.K. Tse, D.A. Sav, J. Beach, S. Edmiston, S. Jackson, B. Newman, *Cancer Epidem. Biomark. Prev.*, 2000, **9**, 1233.
- [661] E.M. Ward, P. Schulte, B. Grajewski, A. Andersen, D.G. Patterson, W. Turner, E. Jellum, J.A. Deddens, J. Friedland, N. Roelvelde, M. Waters, M.A. Butler, E. DiPietro, L.L. Needham, *Cancer Epidem. Biomark. Prev.*, 2000, **9**, 1357.
- [662] F. Laden, G. Collman, K. Iwamoto, A.J. Alberg, S.G. Berkowitz, S. Gertrud, J.L. Freudenheim, S.E. Hankin, K.J. Helzlsouer, T.R. Holford, H.Y. Huang, K.B. Moysich, J.D. Tessari, M.S. Wolff, T. Zheng, D.J. Hunter, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001, **93**, 768.
- [663] J.M. Clark, L. Fink, D. DeVault, *J. Great Lakes Res.*, 1987, **13**, 367.
- [664] J. Tilden, L.P. Hanrahan, H. Anderson, C. Palit, J. Olson, W. MacKenzie, *Environ Health Perspect.*, 1997, **105**, 1360.
- [665] M.E. Hovinga, M. Sowers, H.E.B. Humphrey, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1992, **22**, 362.
- [666] T. Kosatsky, R. Przybysz, B. Shatenstein, J. Weber, B. Armstrong, *Environ. Res. Section A*, 1999, **80**, S159.
- [667] L. Rylander, L. Hagmar, *Scand. J. Work Environ. Health*, 1995, **21**, 419.
- [668] L. Swirsky Gold, T. H. Slone, B. N. Ames, *Drug. Met. Rev.*, 1998, **30**, 359.
- [669] B. N. Ames, L. Swirsky Gold, M.K. Shigenaga, *Risk Analysis*, 1996, **16**, 613.
- [670] H. Burlington, V.F. Lindeman, *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **74**, 48.
- [671] A.L. Fischer, H.H. Keasling, F.W. Schueler, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1952, **81**, 439.
- [672] T. Colborn, D. Dumanoski, J.P. Myers, *Our Stolen Future*, Penguin Books Inc., New York 1996.
- [673] *Endocrine Disruptors, Effects on Male and Female Reproductive Systems*, R.K. Naz, Ed., CRC Press, Boca Raton 1999.
- [674] W.R. Kelce, C.R. Stone, S.C. Laws, L.E. Gray, J.A. Kemppainen, E.M. Wilson, *Nature*, 1995, **375**, 581.
- [675] T.M. Crisp, E.D. Clegg, R.C. Cooper, W.P. Wood, D.A. Anderson, K.P. Baetcke, J.L. Hoffmann, M.S. Morrow, D.J. Rodler, J.E. Schaeffer, L.W. Touart, M.G. Zeeman, Y.M. Patel, *Environ. Health Perspect.*, 1998, **106** (Suppl 1), 11.
- [676] P. Mastalerz, *Wiad. Chem.*, 2002, **56**, 483.
- [677] M. Allsopp D. Santillo, P. Johnston, *Poisoning the Future; Impacts of Endocrine-Disrupting Chemicals on Wildlife and Human Health*, www.greenpeace.org/~toxics/reports
- [678] J. Bitman, H.C. Cecil, S.J. Harris, G. Fries, *Science*, 1968, **162**, 371.
- [679] J.G. Clement, A.B. Okey, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1972, **50**, 971.
- [680] T. Balazs, *Fed. Proc.*, 1976, **35**, 2609.
- [681] D.M. Fry, C.K. Toone, *Science*, 1981, **213**, 922.
- [682] S. Bustos, J. Soto, A.N. Tchermitchin, *Environ. Toxicol. Water Qual.*, 1996, **11**, 265.
- [683] W.L. Heinrichs, R.J. Gellert, J.L. Bakke, N.L. Lawrence, *Science*, 1971, **173**, 642.
- [684] L.J. Mills, R.E. Gutjahr-Gobell, R.A. Haebler, D.J. Borsay Horowitz, S. Jayaraman, R.J. Pruell, A. McKinney, G.R. Gardner, G.E. Zarogian, *Aquatic Toxicol.*, 2001, **52**, 157.
- [685] W.R. Kelce, E.M. Wilson, *J. Mol. Med.*, 1997, **75**, 198.
- [686] R. Stone, *Science*, 1994, **265**, 308.
- [687] L.G. Hansen, H.T. Jansen, *Science*, 1994, **266**, 526.
- [688] S.H. Safe, *Environ. Health Perspect.*, 1995, **103**, 346.

FELIETON NAUKOWY



**NOTATKI CHAOTYCZNE
XLVII. OD JĘDRZEJA ŚNIADECKIEGO
DO ADOLFA WINDAUSA, CZYLI KRÓTKA
HISTORIA WITAMINY D**

Ignacy Z. Siemion

*Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski,
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław*



Ignacy Z. Siemion, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 22 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 7 książek, 260 prac oryginalnych i ponad 100 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiomości Chemicznych”.

Dokładnie dwieście lat temu ukazał się w druku w Warszawie pierwszy tom *Teorii jestestw organicznych* Jędrzeja Śniadeckiego. Warto przypomnieć tę datę, bo wymienione tu dzieło jest przecież jednym z nielicznych naukowych dzieł polskich, które odegrały istotną rolę w nauce światowej [1]. Sporo lat temu, gdy przeglądałem *Physiologie des Menschen* Johanna Müllera (1801–1858), sławnego berlińskiego przyrodnika i nauczyciela takich uczonych mężów, jak Virchow, Haeckel, Du Bois Reymond, byłem zdumiony obfitością miejsca, jaką w tym dziele poświęcił Müller omówieniu poglądów Śniadeckiego. A jeszcze we wcześniejszych latach uderzyła mnie zbieżność chemicznej teorii procesów fermentacyjnych, rozwijanej przez Justusa Liebiga (1803–1873), z poglądami naszego uczonego. Liebig przedstawił swoją teorię w roku 1839-tym, w pracy noszącej tytuł: *Ueber die Erscheinungen der Gährung, Fäulniss und Verwesung und ihre Ursachen* [2]. Na łamach wydawanego przez Liebiga naukowego czasopisma, „*Annalen der Pharmazie*” toczyła się wówczas dyskusja w sprawie zjawiska fermentacji. Otworzyło ją obszernie streszczenie publikacji E. Turpina, który uważał, że fermentacja jest wynikiem procesów życiowych „zwierzęcych bądź roślinnych infuzoriów”. W ślad za nim się ukazała się jadowita parodia wywodów Turpina. I wreszcie wystąpił sam Liebig, zabierając głos rozstrzygający. A to, co w sprawie fermentacji miał do powiedzenia, ogromnie przypominało wywody Śniadeckiego.



Jędrzej Śniadecki
(1768–1838)

Dzieło Śniadeckiego miało dwa wydania niemieckie (1810 i 1821) i wydanie francuskie (1825). O tym, że Liebig je znał, świadczy wypowiedź naszego uczonego lekarza, Wiktora Szokalskiego (1811–1891) na IV Zjeździe Polskich Lekarzy i Przyrodników w Poznaniu. Zjazd odbył się w roku 1884. Szokalski, jako uczestnik Powstania Listopadowego emigrował po jego upadku na Zachód i kończył studia lekarskie w Giessen, gdzie Liebig był profesorem chemii. Szokalski tak wspominał

swoje kontakty z Liebigiem: ...”ponieważ łączyły mnie bardzo bliskie stosunki z Liebigiem, miałem sposobność o powinowatym mu duchem i zawodem Śniadeckim często rozpowiadać”. Szokalski nie tylko zresztą „rozpowiadał” Liebigowi o Śniadeckim, ale podarował mu, jak sam zaświadcza, niemiecki przekład *Teorii jestestw organicznych* [3].

Pierwszy tom dzieła Śniadeckiego należy w gruncie rzeczy do filozofii biologii. Wydany w kilka lat później (1811) tom drugi jest natomiast wykładem fizjologii człowieka, mocno zaprawionym chemią fizjologiczną. W końcu, Śniadecki uprawiając obszerną praktykę lekarską, był przecież profesorem chemii uniwersytetu. Chemia była podówczas jego główną specjalizacją zawodową. Wątki chemiczne w jego dziele były zatem po prostu nieuniknione. Na pewno warto by było kiedyś na dzieło wileńskiego profesora od tej strony spojrzeć, ale nie mam tutaj dość miejsca, by kwestie te szerzej omawiać. To prawda, że nie są znane takie własne prace eksperymentalne Śniadeckiego, które można by zaliczyć do chemii fizjologicznej zwierząt, nazywanej zresztą w tamtych latach „chemią zwierzęcą”. Ale w wileńskim laboratorium chemicznym Śniadeckiego prowadzono przecież takie prace i musiały one pozostawać pod jego bezpośrednim wpływem. Mogę tu przytoczyć przynajmniej trzy przykłady takich prac. Jeszcze więc w 1808 roku Antoni Czeretowicz wykonał pod okiem Śniadeckiego rozprawę doktorską pt. *Dissertatio inauguralis medico-practica de Galactorrohea* poświęconą analizie chemicznej mleka kobiety chorej na mlekotok [4]. W liście zaś do kuratora uniwersytetu, Adama Czartoryskiego, Śniadecki nazywał Czeretowicza „jednym z najdawniejszych i najlepszych swoich uczniów” [5]. Kilkanaście lat później „doświadczenia chemiczne z materią ropiastą” wykonywał inny uczeń Śniadeckiego, J.F. Wolfgang. Ich wyniki zawarł w pracy opublikowanej w wileńskim „Dzienniku medycyny, chirurgii i farmacji” w roku 1822 [6]. Na rok 1824 datuje natomiast Ignacy Fonberg początek swoich badań, nad fermentacją cukru znajdującego się w moczu cukrzyków. Doświadczenia te kontynuował wiele lat później Fonberg w Kijowie, gdzie sprawował obowiązki profesora chemii. Ich wyniki opublikował na łamach „Annalen der Chemie und Pharmazie” w roku 1847 [7]. Są to niewątpliwe dowody zainteresowań grona wileńskich współpracowników-Śniadeckiego (a więc i ich nauczyciela) chemią lekarską. Jak już powiedziałem, nie są mi znane analogiczne oryginalne prace samego Śniadeckiego. Ale eksperymentatorem-chemikiem był przecież biegłym.

Śniadecki uważał, że tylko doświadczenie może decydować o prawdzie takich czy innych tez naukowych. Uważał np., że wymiana gazowa dokonuje się w płucach i że tlen nie jest transportowany do innych tkanek. Ale zastrzegał się też: „dopóki oczywistymi doświadczeniami przekonany nie zostanę, w łączenie się kwasorodu z krwią w płucach wierzyć nie mogę” [8]. Mamy też liczne dowody jego własnej zręczności doświadczałnej. Jeszcze jako student w Krakowie brał udział w badaniach śląskich złóż węgla kamiennego, prowadzonych przez profesora UJ, J. Jaśkiewicza i prywatnego chemika margrabiostwa Wielopolskich, Francuza Berniarda. Inna rzecz, że w ekspedycji Jaśkiewicza i Berniarda brał udział jako kreślarz map badanych tere-

nów, ale musiała to być dla młodego studenta również dobra szkoła chemii, obejmująca np. próby koksowania węgla [9]. Kiedy był na studiach medycznych w Pawii, z zapalem zajął się doświadczeniami nad „elektrycznością zwierzęcą”, tj. odtworzeniem eksperymentów Galwaniego. Szczegółowy opis własnych na ten temat prób zawarł w liście do starszego brata, Jana [10].

W Wilnie pochłoneły go prace literackie. Pracował nad podręcznikiem chemii i swoją „Teorią”. Prowadził własną praktykę lekarską. A przecież mimo to znajdował czas na eksperymentowanie. Było to w pewnej mierze wywołane życzeniami możliwych. Oto np. książkę Czartoryski zwrócił się doń z prośbą o wykonanie analizy próbki wody zdrojowej (nie znamy jej pochodzenia). Analizę tę wykonał Śniadecki w 1810 roku i znalazł, że przysłana mu woda to słaba „woda hepaticzna” (zawierająca siarkowodor), która ma w sobie „cokolwiek gypsu i małą ilość ałunu” [11]. Tadeusz Czacki prosił go o wykonanie analizy chemicznej meteorytu, który spadł nieopodal Białej Cerkwi. Śniadecki żalił się, że przesłana mu próbka jest za mała. Nie wiemy też, czy tę analizę wykonał. [12] Znane są jednak wyniki jego późniejszej analizy „żelaza meteorycznego rzeczywistego” [13]. Uczony znalazł w nim obok metalicznego żelaza i jego siarczku nikiel, oliwin, krzemionkę i „glinkę” i oznaczył procentową zawartość tych składników w próbce. Wielkie spory po dziś dzień natomiast budzi inna praca analityczna uczonego. Chodzi oczywiście o odkrycie w rudzie platynowej nowego pierwiastka chemicznego westu [14]. Zdania polskich uczonych na temat tego odkrycia są podzielone. Jan Zawidzki upowszechnił na forum międzynarodowym przekonanie, że było to odkrycie rutenu, i że Śniadecki wyprzedził tutaj rosyjskiego chemika Clausiusa. Rosyjscy historycy chemii podnoszą zaś ten argument, że ruten zawarty jest tylko w rudzie syberyjskiej, a platynę syberyjską odkryto dopiero w roku 1819, gdy analiza Śniadeckiego przypada na rok 1808. Nie jesteśmy w stanie stwierdzić, jaką próbką rudy platynowej dysponował Śniadecki. Ale dzięki wystąpieniu Zawidzkiego przypuszczenie, że mógł być odkrywcą rutenu upowszechniło się w piśmiennictwie światowym. Zacytować tu mogę np. takie stwierdzenie Karpenki, z jego publikacji o domniemanych odkryciach pierwiastków chemicznych: „*Vestium 1806 Śniadecki discovered Ru, but later withdrew his claim*” [15].

Śniadecki wycofał się więc z całej sprawy, zniechęcony krytyką chemików francuskich. Może niepotrzebnie? Może dlatego, że i sam bywał też krytycznym sędzią cudzych doniesień naukowych. Na przełomie XVIII i XIX wieków ukazały się np. rozprawy budapeszteńskiego chemika J. Winterla o jego nowym systemie chemicznym. System ten był zbudowany na opozycji kwas – zasada i zawierał masę zupełnie nieuzasadnionych domysłów i propozycji. I tak np. „ziemia gorzka” (tlenek magnezu) miała zawierać obok wapna (!) jeszcze jedną zasadową substancję – telikę. Śniadecki poddał tę tezę krytyce, opartej na eksperymencie. Z roztworu „soli gorzkiej” (siarczan magnezu) wytrącił amoniakiem „gorzką ziemię”. Tę przeprowadził działaniem kwasu solnego w chlorek magnezu. Wyprażona próbka „nie okazała ani atomu wapna i nic w sobie, obok znacznej części nierozłożonego solanu magnezji (*murias magnesiae*) nie miała” [16]. Innym wynalazkiem Winterla była „andronia”, która miała

być składową częścią azotu, ale również kwasów: węglowego i azotowego oraz krzemionki. „Ten pierwiastek – wyrokował surowo Śniadecki – nie znajduje się w naturze; gdyż robiąc go podanym przez autora sposobem nie można go nigdy otrzymać”.

Innym przykładem krytycyzmu badawczego Śniadeckiego jest jego ocena pomysłów Franciszka Pacchini, profesora fizyki w Pizie. Dotyczyły one mocno wtedy dyskutowanej sprawy „prawdziwego przyrodzenia kwasu solnego”. Według Pacchiniego miał to być „podkwas wodoru”, związek wodoru i tlenu, zawierający mniej tlenu, niż zawiera woda. „To dopiero będzie – pisał Śniadecki – pewnym dowodem, kiedy P. Pacchini z wody kwas solny, a z tego na powrót wodę uformowawszy, oznaczy nam stosunek wzajemny ich pierwiastków i to przez niewątpliwe doświadczenie i rachunek” [17].

Przytoczone tu fakty dają świadectwo kompetencji Śniadeckiego jako biegłego i krytycznego chemika-eksperymentatora. Był on również przyrodnikiem-observatorem i to dużej klasy. Profesor Andrzej Kutner z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie skłonił mnie, by opowiedzieć o jednej zwłaszcza naukowej obserwacji Śniadeckiego, obserwacji o nieprzemijającym historycznym znaczeniu. Mało powiedzieć „skłonił”. Przekazał mi uzbierane przez siebie materiały. Jest więc w pewnym sensie honorowym współautorem tej notatki. Chodzi o odkrycie przez wileńskiego uczonego roli słońca w terapii krzywicy. Swoje na ten temat spostrzeżenia przedstawił Śniadecki w dziełku pt. *Uwagi o fizycznym wychowaniu dzieci*. Pierwszy zarys dziełka pojawił się jeszcze w 1805 roku na łamach „Dziennika Wileńskiego”. Ale w tym pierwszym wariantcie tekstu nie znajdziemy jeszcze niczego, co by spraw terapii krzywicy dotyczyło. Sprawa ta pojawia się w rozszerzonej wersji pracy, jaką Śniadecki opublikował w roku 1822. Swoje stwierdzenia musiał więc Śniadecki zawdzięczać własnej praktyce lekarskiej, prowadzonej w latach 1805–1822. Uprzejmości prof. Kutnera zawdzięczam kopię odpowiednich fragmentów dziełka Śniadeckiego. Pochodzą one z wydania, jakie ukazało się w Warszawie, w roku 1920 [18].

Mówiąc o „fizycznym wychowaniu dzieci” Śniadecki każe największą uwagę obdarzać dzieci zdradzające skłonności do chorób dziedzicznych. Do nich właśnie zalicza uczony krzywicę – „chorobę angielską czyli rachitis”. Ale zaraz się zastrzega, że nie znaczy to, by choroba miała być przekazywana dzieciom przez rodziców, bo przecież „postrzegamy ją w takich dzieciach, których rodzice nigdy jej nie mieli”. Rodzi się ona, stwierdza Śniadecki, ze złych warunków, w jakich żyje małe dziecko i w tym sensie są za jej ujawnienie się odpowiedzialni rodzice. Lecz, co dziwniejsze, nie ma się ta choroba dzieci rolników i wiejskich rzemieślników. Atakuje dzieci miast. „Lubi dziatki przykutego – po biednych miastach – rzemieślnika”. W dalszych partiach tekstu dziełka przedstawił Śniadecki objawy choroby. Nie będziemy tutaj jego opisu powtarzać. Co jednak najważniejsze – przedstawia dalej sposoby zahamowania krzywicy. „Nic tak szczęśliwie – pisze – nie zapobiega zupełnemu rozwinięciu się angielskiej choroby, jak utrzymanie dziecięcia przy piersi aż do skończenia drugiego roku”. Chore natomiast dzieci trzeba wywieść na wieś, „nosić i wozić w wolnym

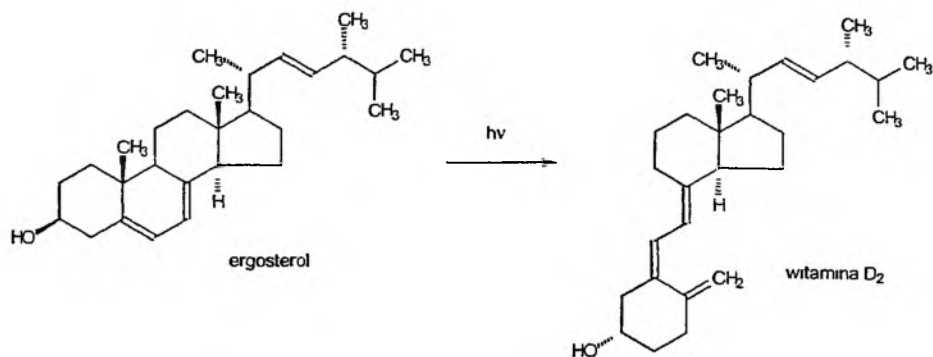
powietrzu, zwłaszcza na słońcu, którego bezpośrednie działanie na ciało nasze do najskuteczniejszych sposobów zapobieżenia tej chorobie i jej wyleczenia należy”.

To stwierdzenie uczonego nie wymaga komentarza. Rzecz jasna, nie znajdziemy w dziełku Śniadeckiego domysłów na temat przyczyn leczniczego działania kąpiei słonecznych. Ale jasne i dobitne stwierdzenie uczonego, iż są one najlepszym lekarstwem przeciw krzywicy to przecież początek historii witaminy D. W roku 1939 W. Mozołowski podniósł zasługi Śniadeckiego w tej sprawie w liście opublikowanym w „Nature” [19]. Wystąpienie Mozołowskiego odniosło sukces. Priorytet wileńskiego uczonego-lekarza został uznany. Niemal 70 lat później (1890) o roli promieniowania słonecznego w zapobieganiu krzywicy pisał angielski lekarz, T.A. Palm. Spostrzeżenie ma więc dwóch autorów: Śniadeckiego i Palma. Tak właśnie przedstawia tę sprawę współczesny autor, M.F. Holick, w pracy traktującej o fotobiologii witaminy D. [20]

Doniesienie Palma przypadło na czasy, gdy mogło już wywołać właściwy rezonans badawczy. Niedługo potem (1919) K. Huldschinsky stwierdził, że rozwojowi krzywicy zapobiega naświetlanie skóry dzieci rachitycznych światłem lampy rtęciowej. Trzy lata potem A.F. Hess i L.F. Unger zaczęli leczyć chore dzieci kąpielami słonecznymi. Równoległe rozwijał się zaś i drugi kierunek w leczeniu krzywicy. Okazało się, że korzystnie wpływa na tę chorobę obecność w diecie tłuszczów rybich. W roku 1918 T. Mellanby wykazał, że można wyleczyć chore dzieci z krzywicy dietą bogatą w olej z dorszy. Olej rybi musiał więc zawierać jakiś składnik o działaniu leczniczym. Na skrzyżowaniu tych dwóch sposobów leczenia choroby: działania kąpiei słonecznych i diety – pojawiły się próby naświetlania rozmaitych tłuszczów światłem słonecznym, aby wywołać w nich syntezę tajemniczego czynnika przeciwkrzywicznego. I rzeczywiście, okazało się, że taka operacja przydaje tłuszczom własności antyrachitycznych. Jak stwierdzono, antyrachitycznie działająca substancja znajdowała się w sterolowej frakcji tłuszczu. Pojawiło się więc domniemanie, że być może tworzy się ona pod wpływem naświetlania z cholesterolu. Jednakowoż, naświetlanie próbek wysoko oczyszczonego cholesterolu nie dawało powtarzających się wyników. Aktywność poszczególnych próbek nie była taka sama. Dlatego w roku 1926 aż w trzech laboratoriach równocześnie wysunięto przypuszczenie, że substancją z której powstaje czynnik przeciwkrzywiczny nie jest cholesterol, lecz jakiś inny, pojawiający się jako zanieczyszczenie cholesterolowych próbek, i bardzo trudno oddzielający się od cholesterolu, sterol.

Rozwiązanie zagadki było zasługą świetnego chemika niemieckiego, Adolfa Otona Windausa (1876–1959). Po studiach chemicznych, jakie odbył w Berlinie i Freiburgu, przebywał Windaus na stażu po-doktorskim w laboratorium Emila Fischera. W jakiejś mierze można go więc zaliczyć do szkoły tego wielkiego uczonego. W latach 20. zasłynął Windaus jako badacz układów steroidowych, zwłaszcza zaś – kwasów żółciowych. Za te badania otrzymał, w roku 1928, Nagrodę Nobla. Był więc przez sam tok swojej pracy badawczej powołany do rozwiązania zagadki witaminy D. Windaus założył, że substancją, z której przy naświetlaniu powstaje czynnik

przeciwkrzywicy może być ergosterol, obficie wytwarzany np. w komórkach drożdży. Po kilku latach pracy, w roku 1932, otrzymał Windaus z ergosterolu wysoce aktywny preparat, który nazwał witaminą D_2 . Zachodzącą w czasie naświetlania ergosterolu reakcję można skrótowo wyrazić w nast. sposób:



W roku 1932 Windaus znał tylko wzór sumaryczny ergosterolu i dopiero w późniejszych latach ustalił budowę cząsteczkową tego związku. Tak więc, fotosynteza witaminy D_2 została przeprowadzona przed rozpoznaniem budowy chemicznej jej prekursora. Podobnie, dopiero w roku 1936 ustalili Windaus strukturę cząsteczkową samej witaminy [21].



Adolf Otto Windaus
(1876–1959)

W toku swoich badań Windaus stwierdził, że prowitaminą dla witaminy D nie jest wyłącznie ergosterol. Aktywny preparat powstawał również z 7-dehydrocholesterolu, związku różniącego się od cholesterolu obecnością dodatkowego wiązania podwójnego. Powstający z 7-dehydrocholesterolu związek nazwano witaminą D_3 .

Kiedy zaś w roku 1936 H. Brockmann wydzielił z tłuszczu dorszy naturalną witaminę D [22], okazało się, że jest ona identyczna z witaminą D₃ Windausa. Okazało się zatem, że to 7-dehydrocholesterol, a nie ergosterol jest prawdziwą prowitaminą D.

Fotosyntezę witaminy D w skórze ludzkiej indukuje promieniowanie o długości fali 290–315 nm. Melanina, czarny barwnik skóry, działa jak filtr słoneczny, redukując wydajność syntezy. Dlatego murzynów cechuje zwiększona podatność na awitaminozę D. Podobnie może działać unikanie słońca. Niedobór witaminy D występuje więc np. u kobiet Beduinek, chroniących szczelnie swoje ciała przed słońcem pustyni. Produkcja witaminy D podlega też wyraźnym rytmom czasowym. Jest największa latem i spada jesienią i wczesną wiosną. Obserwuje się też regularny cykl dobowy: maksymalna produkcja witaminy ma miejsce w południe. Chciało by się więc zalecić wszystkim używanie kąpieeli słonecznych. Ale cóż, każdy kij ma dwa końce. Bo przesadne nasłonecznienie skóry może w niej wywołać niekorzystne zmiany, np. zmiany nowotworowe.

W latach 60. XX wieku J.W. Blunt i H.F. DeLuca odkryli, iż aktywną postacią witaminy D w organizmie jest produkt dalszego utlenienia witaminy D₃, kalcitriol ($1\alpha, 25$ -dihydroksycholekalciferol). [23] Odkrycie to skłoniło firmy farmaceutyczne do podjęcia prac nad syntezą metabolitów witaminy D₃ jako preparatów leczniczych. Znakomite na tym polu osiągnięcia ma warszawski Instytut Farmaceutyczny. Syntezowane w Instytucie produkty znalazły uznanie i zbyt na rynku międzynarodowym. Instytut produkuje dla holenderskiej firmy Duphar Calcifediol (25-hydroksycholekalciferol), a na potrzeby firm włoskich Alfacalcidol (1α -hydroksycholekalciferol). Opracowano tam własną syntezę kalcitriolu i wielu analogów strukturalnych witaminy D [24]. W tych skomplikowanych, wieloetapowych syntezach pojawiają się, na ich określonych etapach, reakcje fotochemiczne. Swoimi syntezami Instytut nawiązuje więc do tradycji Jędrzeja Śniadeckiego i Adolfa Windausa.

Jeśli chodzi o wymienionego tu niemieckiego uczonego, to warto wspomnieć, że zachował się on – jako jeden z nielicznych niemieckich chemików – bardzo przyzwoicie w czasach nazistowskich. Był on wtedy dyrektorem Instytutu Chemii Organicznej w Getyndze. Był profesorem starej szkoły, ale o przekonaniach demokratycznych i silnych zasadach moralnych. Kiedy więc w roku 1933 na terenie instytutu zaczęły mieć miejsce antysemickie wystąpienia, nie mogąc (bo był równocześnie zaprzysięgłym lojalistą) oficjalnie im przeciwdziałać, zgłosił gotowość dymisji. „Jestem za stary – napisał w liście do ministra edukacji – aby móc zmienić pryncypia etyczne, w których wyrosłem”. Władze wołały jednak spowodować odejście z uczelni nadgorliwych swoich adherentów, niż pozbyć się z uniwersytetu Windausa. Jako jedyny chemik uczelniany wystąpił też Windaus (w roku 1935) o zezwolenie na wzięcie udziału w obchodzie zorganizowanym ku czci wypędzanego właśnie z kraju Fritza Habera. A udziału tego zabronił swym członkom Verein Deutscher Chemiker i uchyliło się od tego Deutsche Chemische Gesellschaft [25].

Niepokornym poddanym Cesarstwa Rosyjskiego był też Jędrzej Śniadecki. Kiedy w grudniu 1831 roku ówczesny rektor Uniwersytetu Wileńskiego, W. Pelikan,

zdawał władzom sprawę z nastrojów politycznych profesury, napisał, że na 43 profesorów tylko pięciu można podejrzewać o nieprawomyślność, a wśród nich właśnie Śniadeckiego. „Szacunek – pisał rektor – jaki go otacza i ciągle rośnie podczas powstania już jest dowodem jego nieprawomyślności. Trzeba też podkreślić, że jego syn przyłączył się do bandy Dembińskiego, zięć zaś został aresztowany”. Dodać trzeba, że wśród pięciu wymienionych w piśmie rektora nieprawomyślnych profesorów był też uczeń Śniadeckiego, chemik Ignacy Fonberg [26].

Obydwu braci Śniadeckich, Jana i Jędrzeja, cechowały duże uprzedzenia antyniemieckie. Łączyło się to zapewne z ich pochodzeniem z ziemi pałuckiej. Napotkałem kiedyś w swoich rozproszonych lekturach na opis satyrycznego rysunku, jaki kursował w Wilnie w czasach Śniadeckich. Byli tam wyobrażeni obaj bracia. Jędrzej, trzymając w ręku otwartą książkę, mówił tam do brata: „Patrz waść, jak on dobrze twierdzi!” Na co Jan: „Cóż, kiedy Niemcem śmierdzi!”

Antyniemiecki uraz braci był szeroko znany. Ale dalsze rozdziały do ważnego spostrzeżenia Jędrzeja dopisał właśnie chemik niemiecki. Bo o ile uczeni miewają, i mogą miewać uprzedzenia narodowe, to nauka przecież ich nie zna.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Śniadecki, *Teorya jestestw organicznych*, T. 1, Warszawa 1804.
- [2] J. Liebig, *Ann. d. Pharm.*, 1839, 30, 250.
- [3] W. Szokalski, *O Jędrzeju Śniadeckim, a mianowicie o wpływie teoryi jestestw organicznych na ogólny rozwój biologii*, Dziennik czwartego Zjazdu lekarzy i przyrodników polskich, Poznań, 5 czerwca 1884.
- [4] A. Wrzosek, *Jędrzej Śniadecki. Życiorys i rozbiór pism*. T. 1, Kraków 1910, s. 118.
- [5] *Listy Jędrzeja Śniadeckiego do księcia Adama Czartoryskiego*. Odbitka z „Krytyki lekarskiej”. Warszawa 1903, s. 4.
- [6] J.F. Wolfgang, *Doświadczenia chemiczne z materią ropiastą*, Dziennik medycyny, chirurgii i farmacji, 1822, T. 1, s. 491–495.
- [7] I. Fonberg, *Ann. d. Chem. Pharm.*, 1847, 63, 360.
- [8] J. Śniadecki, *Teorya jestestw organicznych*, T.2, Wilno 1811, s. 252.
- [9] I.Z. Siemion, *Życiorysu Jana Jaśkiewicza epizod górniczy*, *Analecta*, 1999, 8, 27–43.
- [10] *Życie Jędrzeja Śniadeckiego przez Michała Balińskiego*, Leszno i Gniezno 1840, s. 91–94.
- [11] *Listy Jędrzeja Śniadeckiego...*, s. 11.
- [12] M. Baliński, *Pamiętniki o Janie Śniadeckim, jego życiu prywatnym i publicznym i dziełach jego*, T.2, Wilno 1865, s. 216.
- [13] J. Śniadecki, *O żelazie meteorycznym Rzeczyckim*, Dziennik Wileński, 1822, T. 1, 481.
- [14] J. Śniadecki, *Rozprawa o nowym metalu w surowej platynie odkrytym. Czytana na Publicznym posiedzeniu Imperatorskiego Uniwersytetu Wileńskiego dnia 28 czerwca 1808*, w Wilnie, nakł. J. Zawadzkiego.
- [15] V. Karpenko, *Ambix*, 1980, 27, 16.
- [16] *Jakuba Józefa Winterla wykład czterech pierwiastków nieorganicznego Przyrodzenia. W Jenie, u Fryderyka Frommanna 1804*. Dziennik Wileński, 1805, T. 1, 62-63.

- [17] *List Dra Franciszka Pacchini Profesora Fizyki w Pizie do Wawrzyńca Pignotti Historyografa Królewskiego*. Dziennik Wileński, 1805, T.2, Nr 4, 34.
- [18] J. Śniadecki, *O fizycznym wychowaniu dzieci*, ze słowem wstępnym Janusza Korczaka. Warszawa 1920.
- [19] W. Mozłowski, *Jędrzej Śniadecki (1768–1838) on the cure of rickets*, Nature, 1939, No.3612, 121.
- [20] M.F. Holick, *Photobiology of vitamin D*, w: *Vitamin D*, Acad. Press 1997, s.33–39.
- [21] A. Windaus, W. Thiele, Ann., 1936, 521, 160.
- [22] H. Brockmann, Z. physiol. Chem., 1936, 241, 104.
- [23] J.W. Blunt, H.F. DeLuca, Biochemistry, 1968, 7, 3317.
- [24] T. Ryznar, M. Krupa, A. Kutner, Przemysł Chem., 2002, 81, 300.
- [25] U. Deichmann, *Chemists and biochemists during the national socialist era*, Angew. Chem., Int.Ed, 2002, 41, 1311–1328.
- [26] D. Beauvois, *Szkolnictwo polskie na ziemiach litewsko-białoruskich 1803–1832*, T. I. Uniwersytet Wileński, Lublin 1991, s. 151.

Od Redakcji: zwracamy uwagę, że o witaminie D pisali niedawno w naszym czasopiśmie (Wiad. Chem., 2002, 56, 793) W. Kroszczyński, B. Morzycka i J.W. Morzycki.

KRONIKA



50. ROCZNICA ŚMIERCI PROF. JANA CZOCHRALSKIEGO

Kwiecień bieżącego roku upłynął pod znakiem uroczystości upamiętniających 50. rocznicę śmierci prof. Jana Czochralskiego, jednego z najbardziej na świecie znanych polskich uczonych i wynalazców, uważanego powszechnie za ojca współczesnej elektroniki. A uroczystości były imponujące jeśli spojrzeć na nie z perspektywy już 20 lat starań, by osoba i dokonania Czochralskiego zostały uznane i poznane w kraju i zagranicą, by nazwisko znane dotychczas z nazwy metody otrzymywania monokryształów nie było tylko nic niemówiącą zbitką liter.

Dotychczasowe mozolne działania kilku-kilkunastu osób owocowały pojedynczymi, choć znaczącymi, inicjatywami i wydarzeniami. W tym roku, mimo początkowych trudności, udało się zrealizować kilka dalszych inicjatyw związanych z rocznicową imprezą. Z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Wzrostu Kryształów, którego patronem jest prof. Jan Czochralski, i dzięki zapałowi i niespożytej energii prof. Anny Pajączkowskiej z Instytutu Technologii Materiałów Elektronicznych w Warszawie i prezes Towarzystwa, zostało zorganizowane Międzynarodowe Sympozjum z okazji 50. rocznicy śmierci prof. Jana Czochralskiego. Współorganizatorami byli: Instytut Fizyki UMK i Urząd Gminy i Miasta Kcyni przy współpracy Niemieckiego Towarzystwa Wzrostu Kryształów (DGKK). W Sympozjum uczestniczyło sto kilkadziesiąt osób z kraju i z zagranicy (Francja, Niemcy, Rosja, Czechy, Belgia, Japonia). Warto podkreślić fakt licznego udziału w tej części Sympozjum młodzieży z Kcyni, członków rodziny prof. Czochralskiego i wielu zaproszonych gości. Ich pobyt był możliwy dzięki hojności sponsorów.

Honorowy patronat nad tym Sympozjum objął Prezydent Rzeczypospolitej Aleksander Kwaśniewski, nawiązując w ten sposób do przedwojennego patronatu, jakim Prezydent Ignacy Mościcki objął prace organizacyjne i naukowe prof. Jana Czochralskiego. Uważa się, że w ten sposób powinny umilknąć niepotrzebne spory na temat osoby i działań Czochralskiego.

Pierwszego dnia (26 kwietnia 2003 r.), w Toruniu, w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, odbyła się część naukowa Sympozjum, za którą odpowiadała prof. Hanna Męczyńska. Wygłoszono 9 referatów i przedstawiono 35 plakatów ukazujących różne aspekty hodowli monokryształów metodą Czochralskiego i własności materiałów tak otrzymanych (pokazano m.in. niebieski laser!). Życiorys prof. Czochralskiego przedstawił prof. Krzysztof Kurzydłowski z Wydziału Inżynierii Materiałowej Politechniki Warszawskiej chlubiącego się kontynuowaniem tradycji i prac przedwojennego Instytutu Metalurgii i Metaloznawstwa utworzonego przez Czochralskiego. Było to pierwsze publiczne i oficjalne wystąpienie przedstawiciela Politechniki Warszawskiej w tak ważnej dla nas, Polaków, sprawie (współautorem referatu był rektor Politechniki, prof. Stanisław Mańkowski). Lody wieloletniej niechęci wobec Czochralskiego ze strony Politechniki zdają się być ostatecznie przełamane. Jest to ważne wydarzenie, nawet jeśli wynika tylko z prostej zmiany pokoleń.

Ważną osobistością był przewodniczący obradom dr Detlaf Klimm, wiceprezes Niemieckiego Towarzystwa Wzrostu Kryształów, które aktywnie promuje w Niemczech osobę Jana Czochralskiego. To przecież w Berlinie Jan Czochralski opracował metodę pomiaru szybkości krystalizacji wykorzystaną później do otrzymywania monokryształów.

Trzecią ważną osobistością był prof. Tsuguo Fukuda z Uniwersytetu Tohoku w Sendai. w Japonii, wiceprezes Azjatyckiego Towarzystwa Wzrostu Kryształów (ASCGT) i twórca Nagrody im. Jana Czochralskiego złożonej m.in. z pożądanego Medalu.

W materiałach Sympozjum znalazła się też, ufundowana przez Urząd Gminy i Miasta Kcyni, książeczka o prof. Janie Czochralskim pióra Pawła Tomaszewskiego. W tej dwujęzycznej publikacji specjalnie przygotowanej przez Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN i Oficynę Wydawniczą ATUT, znalazły się: życiorys Profesora i opis początków metody Czochralskiego (nawiązujący do próby wykreślenia nazwiska Czochralskiego z nazwy metody), spis publikacji Czochralskiego i spis jego życiorysów, opis obu medali im. J. Czochralskiego (polskiego i japońskiego) i poprzednich prób jego ustanowienia oraz ponad 50 ilustracji, z których część nigdy dotychczas nie była publikowana. Książkę można zamawiać w Wydawnictwie (oficyna@atut.ig.pl) lub u autora (pctomasz@int.pan.wroc.pl).

Wieczorne przyjęcie w Pałacu Dąbskich uświetnił smyczkowy Kwartet Toruński.

W niedzielny poranek uczestnicy Sympozjum zostali przewiezieni do Kcyni, rodzinnego miasta Jana Czochralskiego. Tu odbyła się wspomnieniowo-rocznicowa część Sympozjum przygotowana pod kierunkiem prof. Jana Kuranta z miejscowego Liceum Ogólnokształcącego im. K. Libelta. Po uroczystej Mszy św. w kościele NMP złożono wiązanki kwiatów na grobie Profesora i odwiedziono miejsca związane z życiem Profesora. Następnie uczestników Sympozjum ugościła Szkoła Podstawowa im. prof. Jana Czochralskiego (nosząca to imię od 1999 r.). Central-

nym punktem programu było odsłonięcie (przez Burmistrza Kcyni, mgr. inż. Tomasz Szczępaniaka i przez najmłodszego potomka Profesora, Adama Nowackiego) i poświęcenie pomnika prof. Jana Czochrańskiego. Przed szkołą stanęło popiersie Profesora dłuta Andrzeja Grodzkiego odlane w brązie i postawione na cokole z czerwonego granitu a ufundowane przez szereg instytucji krajowych i zagranicznych. Wysłuchaliśmy referatu o Kcyni i Profesorze, przygotowanego przez Magdalenę Stachowiak oraz mogliśmy zwiedzić specjalną wystawę i szkolną Izbę Pamięci Profesora.

Na specjalnym stoisku Poczty Polskiej można było zaopatrzyć się w specjalną widokówkę oraz okolicznościowy datownik pocztowy przygotowany przez władze Kcyni. Warto zauważyć, że jest to już drugi taki datownik poświęcony Profesorowi – pierwszy stosowano podczas Europejskiego Kongresu Krystalograficznego we Wrocławiu w 1986 r.

Na obiad i wręczenie upominków dla organizatorów i zasłużonych gości zaproszono wszystkich do zamku w pobliskim Grocholinie, gdzie w pięknym parku zostaliśmy powitani przez regionalny zespół „Pałuki”.

Wdzięczni wszystkim organizatorom i sponsorom wracaliśmy do domów z gościnnej Kcyni pamiętając, że nie wszystko jeszcze zostało zrobione. Prowadzone są nadal badania nad dorobkiem metaloznawczym Czochrańskiego a także prace nad odzyskaniem willi „Margowo” wybudowanej przez Profesora a zajmowanej teraz przez osoby niezwiązane z Czochrańskimi. Trwają niezwykle trudne rozmowy o powołaniu międzynarodowej kapituły, która przyznawałaby jeden Medal im. Jana Czochrańskiego wspólny dla krystalografii, hodowli kryształów i materiałoznawstwa. Wobec zakusów i prób odebrania medalu polskim instytucjom, ważne jest zagwarantowanie polskiej stronie (w tym m.in. rodzinie Profesora) odpowiedniej pozycji w tej kapitule. Nie można teraz zapomnieć, że Jan Czochrański był Polakiem i polskim uczonym.

Pragniemy również, by oprócz pomnika z brązu, możliwe było ufundowanie innego pomnika – stypendium im. Jana Czochrańskiego dla młodych kcyńian, przyszłych następców i naśladowców ich wielkiego rodaka. Na razie, prowadzone od trzech lat rozmowy nie przyniosły realnych funduszy, które pozwoliłyby ruszyć z miejsca tej cennej inicjatywie. Może sukces Sympozjum pozwoli zrealizować i ten pomysł nawiązujący do stypendiów fundowanych przez Jana Czochrańskiego polskim studentom we Frankfurcie nad Menem i w Warszawie.

Paweł Tomaszewski

**KONFERENCJA NAUKOWA:
SURFAKTANTY I UKŁADY ZDYSPERGOWANE W TEORII I PRAKTYCE
"SURUZ 2003"
POLANICA ZDRÓJ, 20-23. 05. 2003 R.**

Wymieniona w tytule konferencja jest drugą, z tej serii, imprezą naukową, zorganizowaną przez Instytut Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych Politechniki Wrocławskiej (pierwsza odbyła się we Wrocławiu w 2000 r.), przy czym – patrząc historycznie – stanowi ona kontynuacją krajowych konferencji naukowych, organizowanych przez wymieniony Instytut w latach 1972–1988, pod tytułem: „Chemia i technologia środków powierzchniowo czynnych” (sprawozdanie z ostatniej, IX Konferencji zamieszczono w Wiad. Chem., 1989, 43 (3-4), 244). Konferencje te stawiały sobie za cel prezentację wyników badań oraz wymianę informacji i doświadczeń pomiędzy pracownikami placówek akademickich i zaplecza badawczego przemysłu chemicznego a przedstawicielami zakładów, zatrudnionymi zwłaszcza w ówczesnych zakładach Zrzeszenia Chemii Gospodarczej „Polle-na”. Po 1989 r. konferencje te straciły rację bytu ze względu na zmiany, jakie zaszły w tym sektorze przemysłu, a tym samym zabrakło okazji do prezentowania wyników badań, prowadzonych w Kraju w obszarach: fizykochemii zjawisk przebiegających na granicach faz, właściwości układów zdyspergowanych oraz syntezy nowych związków powierzchniowo czynnych i ich zastosowań. Tę niekorzystną sytuację pogłębiał fakt zlikwidowania centralnych i resortowych problemów badawczych, których sesje sprawozdawcze stwarzały okazję do spotkań i wymiany informacji naukowej. Brak takich spotkań coraz silniej odczuwały środowiska naukowe, zajmujące się w Kraju tą problematyką.

Naprzeciw potrzebie ponownej organizacji konferencji wyszła inicjatywa prof. dr hab. inż. Kazimierzy A. Wilk ze wspomnianego Instytutu, która stanęła na czele komitetów: organizacyjnego i naukowego konferencji pod wymienioną już, nową nazwą. W tegorocznej imprezie wzięło udział 113 przedstawicieli licznych placówek, zajmujących się omawianą problematyką: Instytutu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN (Kraków); Uniwersytetów: Jagiellońskiego, Marii Curie-Skłodowskiej, Adama Mickiewicza, Medycznego (Łódź), Opolskiego, Warmińsko-Mazurskiego (Olsztyn), Warszawskiego i Wrocławskiego; Akademii: Ekonomicznej (Poznań), Rolniczej (Wrocław); Politechnik: Gdańskiej, Łódzkiej, Poznańskiej, Radomskiej, Szczecińskiej, Warszawskiej i Wrocławskiej; Instytutu Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia”, Zakładów Chemicznych „Rokita” S.A. oraz Zakładów Uni-Export Instruments. Obecni byli także zaproszeni przedstawiciele kilku placówek zagranicznych. Tak szeroka reprezentacja krajowych ośrodków akademickich świadczy o rozległości badań, prowadzonych w tym obszarze chemii podstawowej i stosowanej w Kraju, potwierdzonych bogatym programem konferencji.

Nadesłane referaty plenarne (na zaproszenie), sekcyjne oraz komunikaty z prac własnych zostały zaszeregowane do czterech sekcji tematycznych. Konferencję otwo-

rzył referat prof. K.A. Wilk pt.: „Surfaktanty i układy zdyspergowane: osiągnięcia i perspektywy”. W sekcji: „Zjawiska międzyfazowe” referaty plenarne wygłosili: prof. dr hab. inż. Zbigniew Adamczyk (Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN) – „W poszukiwaniu koloidalnej doskonałości”; prof. dr hab. Władysław Rudziński (UMCS) – „Aggregation Modelling of Surfactant Molecules at the Metal Oxide/Electrolyte Interface”; prof. dr hab. Klaus Lunkenheimer (Max-Planck-Institut für Kolloid und Grenzflächenforschung, Golm/Potsdam, Niemcy) – „On the Relation Between Surfactant Structure and Adsorption Properties”. Obok tego wygłoszono 6 referatów sekcyjnych oraz prezentowano 24 komunikaty z prac własnych (7 ustne i 17 plakaty). W sekcji: „Nowe metody syntezy surfaktantów” referaty plenarne przedstawili: prof. dr hab. inż. Jan Szymanowski (Politechnika Poznańska) – „Katalizatory procesu oksyetylenowania”; prof. dr Bernd Trathnigg (Karl-Franzens-Universität, Graz, Austria) – „Characterization of Nonionic Surfactants by Different Chromatographic Techniques”. Tematykę tej sekcji dopełniły 3 referaty sekcyjne oraz 12 doniesień oryginalnych (2 ustne i 10 plakatów). Obrady sekcji: „Zjawiska powierzchniowe w układach biologicznych” otwierał wykład plenarny prof. dr hab. Arkadiusza Kozubka (Uniwersytet Wrocławski) pt.: „Liposomy: dziś i jutro”. Ponadto przedstawiono 3 referaty sekcyjne oraz 24 prezentacje wyników badań własnych (4 ustne i 20 plakatów). Ostatnia sekcja: „Procesy rozdziału oraz właściwości użytkowe surfaktantów”, skupiła najwięcej doniesień wyników oryginalnych, bo aż 30 (3 ustne i 27 plakatów); uzupełnił ją referat plenarny prof. dr hab. inż. Pawła Plucińskiego (University of Bath, W. Brytania) pt.: „Surfactants in Separation Processes” oraz 3 referaty sekcyjne. Wszystkie doniesienia konferencyjne zostały zrecenzowane; zostały one opublikowane w języku angielskim, wydane przez Oficynę Wydawniczą Politechniki Wrocławskiej i dostarczone uczestnikom konferencji.

Podsumowaniem konferencji była dyskusja, w której podkreślono bardzo dobrą organizację imprezy, uznając ją zgodnie za sukces naukowy. Składając gratulacje jej Organizatorce, podkreślono jednocześnie potrzebę i celowość stałych spotkań, poświęconych tej tematyce w przyszłości; prof. K.A. Wilk złożyła deklarację zorganizowania kolejnych konferencji. Chwalono przyjazną atmosferę, na którą wpływ miały niewątpliwie: uroczysta kolacja oraz spotkanie towarzyskie przy grillu. Konferencja stała się też okazją do odnowienia starych i nawiązania nowych kontaktów, co niewątpliwie zaowocuje podjęciem merytorycznej współpracy między przedstawicielami poszczególnych ośrodków badawczych. Dyskutowano wreszcie – z inicjatywy prof. dr hab. Kazimierza Małusy (Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN) – projekt powołania sieci naukowej, służącej wymianie informacji oraz przygotowaniu projektów badawczych, realizowanych w ramach sieci. Zgodzono się co do celowości powołania takiej struktury i zaproponowano dla niej nazwę: „Surfaktanty i układy zdyspergowane w teorii i praktyce (SURUZ)”, a profesora Małusę poproszono o podjęcie się roli Koordynatora sieci.

Bogdan Burczyk

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” informuje, że są u nas do nabycia następujące pozycje „Biblioteki Wiadomości Chemicznych”:

Nomenklatura steroidów (Zalecenia 1989), tłum. J.W. Morzycki i W.J. Szczepiek, cena 3 zł

J. Połtowicz, T. Młodnicka, *Metaloporfiryny jako katalizatory procesów utleniania*, cena 3 zł

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Z. Kluz, M. Pózniczek, *Nomenklatura związków chemicznych. Poradnik dla nauczycieli*, cena 10 zł

Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

Nomenklatura węglowodanów. Zalecenia 1996, tłum. i red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 18 zł

I.Z. Siemion, *Bronisław Radziszewski i łwowska szkoła chemii organicznej*, cena 18 zł

K. Maruszewski, *Fizykochemia molekuł zamkniętych w zeolitach i zol-żelach*, cena 18 zł

Praca zbiorowa, *Uporządkowane materiały mezoporowate*, red. B. Burczyk, cena 18 zł

Skorygowana nomenklatura rodników, jonów, jonorodników i podobnych indywidualności chemicznych. Zalecenia 1993, red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 15 zł

I.Z. Siemion, *Lutum sapientiae, czyli Notatek chaotycznych część pierwsza*, cena 18 zł

Bibliografia „Wiadomości Chemicznych” za lata 1988–1997, cena 3 zł

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: BPH SA I O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 83 1060 0076 0000 3200 0040 0597.

Do nabycia jest również książka Z. Ruziewicza *Ludzie i dzieła. Studia nad historią chemii na ziemiach polskich*, wyd. Instytut Chemii Fizycznej i Teoretycznej Politechniki Wrocławskiej, cena 10 zł.

REGULAMIN DLA AUTORÓW

„Wiadomości Chemiczne” publikują artykuły referatowe, nie oryginalne prace doświadczalne, dotyczące wszystkich dziedzin chemii i nie drukowane przedtem w innych czasopismach. Artykuły publikowane w „Wiadomościach Chemicznych” nie mogą być bez zgody Redakcji drukowane w innych czasopismach. Treść artykułów powinna odpowiadać stanowi wiedzy w chwili pisania artykułu. Piśmiennictwo cytowane powinno uwzględniać najnowsze prace krajowe i zagraniczne z dziedziny, której dotyczy artykuł.

Maszynopisy (wydruki komputerowe) należy nadsyłać Redakcji w **dwóch egzemplarzach**: oryginał i kopia lub kserokopia pisana jednostronnie, z zachowaniem podwójnej interlinii i marginesu szerokości 5 cm z **prawej strony**; pierwszy wiersz akapitu należy zaznaczyć wcięciem na 5 uderzeń w klawisz.

Na pierwszej stronie pod tytułem polskim należy umieścić tytuł w języku angielskim, adres autora oraz spis rozdziałów. Praca powinna zawierać obszerne streszczenie w języku angielskim (do 1,5 strony maszynopisu z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście). Na osobnej kartce prosimy o krótką (do 150 wyrazów) notkę z informacją o uprawianej przez Autora tematyce naukowej i przebiegu pracy. Prosimy o podanie tytułu naukowego i miejsca pracy oraz o dołączenie aktualnego zdjęcia. Przesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać szczegółów, odsyłając czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego. Maszynopis nie powinien przekraczać 25 stron wraz z tabelami i wykazem piśmiennictwa lub 100 stron, jeśli jest monografią przeznaczoną do druku w „Bibliotece Wiadomości Chemicznych”. Artykuły powinny być napisane za pomocą komputera. Redakcja prosi o dołączenie dyskietki z tekstem pracy i ilustracjami wraz z wyczerpującą informacją o używanym edytorze. Pożądanym edytor Word (co najmniej wersja 6).

Rysunki (mogą być kolorowe, ale za dopłatą do druku) należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach (oryginały i kopie lub kserokopie). Oryginały rysunków muszą mieć taką formę graficzną, by nadawały się do reprodukcji. Na odwrotnej stronie należy podać ołówkiem nazwisko autora i numer rysunku i ten sam numer zaznaczyć w odpowiednim miejscu maszynopisu. Na osobnym arkuszu dołączyć podpisy pod rysunki. **Wzory chemiczne i schematy reakcji chemicznych**, których nie można w prosty sposób napisać na maszynie lub komputerze, powinny być wpisane ręcznie, w odpowiednich miejscach tekstu. Niezależnie od tego **do pracy należy dołączyć jeden komplet wzorów i schematów narysowanych oddzielnie w formie nadającej się do reprodukcji**.

Tabele należy ponumerować cyframi arabskimi oraz podać ich tytuły.

Piśmiennictwo zestawia się w kolejności cytowania w tekście: powinno ono zawierać kolejno inicjały imion i nazwisko, skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, tom podkreślony i numer pierwszej strony cytowanej pracy. Wykaz skrótów ważniejszych czasopism chemicznych jest podany w „Wiadomościach Chemicznych”, 1989, 43, 979. Jeśli część piśmiennictwa zebrana jest w monografiach lub innych wydawnictwach, nie należy podawać szczegółowo wykazu tego piśmiennictwa, lecz cytować odnośne wydawnictwo.

O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny. **Maszynopisy nie odpowiadające podanym warunkom nie będą przez Komitet rozpatrywane**. Artykuły nie zakwalifikowane do druku Redakcja zwraca, zachowując kopię maszynopisu. Autorzy przeprowadzają jedną korektę tekstu. Po zakwalifikowaniu pracy do druku nie będą uwzględniane żadne poprawki rysunków.

Honoraria za wydrukowane prace są wypłacane wyłącznie tym Autorom, których artykuły zostały zamówione przez Redakcję. Autorzy wydrukowanych prac otrzymują bezpłatnie 20 nadbitek.

DO CZYTELNIKÓW „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2003 r. wynosi od 1 stycznia 2003 r. 96 zł dla instytucji i nie zrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz 48 zł dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank Przemysłowo-Handlowy S.A.
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 53-316 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
NRB 83 1060 0076 0000 3200 0040 0597

Prenumerata „Wiadomości Chemicznych” dla członków PTCh, połączona z opłatą składek członkowskich, jest znacznie niższa i przedstawia się następująco:

– prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2003 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi 85 zł (składka – 75 zł, prenumerata – 10 zł);

– emeryci, nauczyciele szkół średnich i podstawowych oraz studenci płacą 35 zł (składka – 25 zł, prenumerata – 10 zł);

Członkowie PTCh, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTCh Warszawa, ul. Freta 16
Millennium BIG BG SA, Nr 5711602202-0000000027202458

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”



SPIS TREŚCI

Małgorzata SIERANT, Barbara NAWROT: Charakterystyka zjawiska interferencji RNA, podstawy strukturalne i właściwości siRNA	569
Ryszard ŁAŻNY, Aneta NODZEWSKA: Narzędzia chemii kombinatorycznej. Nośniki stosowane w syntezie organicznej związków nisko- i wysokocząsteczkowych	587
Małgorzata ULEWICZ, Władysław WALKOWIAK, Paweł MACIEJEWSKI: Hydrometalurgiczne procesy wydzielania i rozdzielania jonów cynku i kadmu	627
Jitka MORAVCOVÁ: Sacharoza jako surowiec przemysłowy	649
Przemysław MASTALERZ: Krótki kurs historii POP. Część pierwsza: DDT	671
Felieton naukowy	
Ignacy Z. SIEMON: Notatki chaotyczne. XLVII. Od Jędrzeja Śniadeckiego do Adolfa Windausa, czyli krótka historia witaminy D	777
Kronika	789

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAZĄ SIĘ:

- Anna KAMECKA, Barbara KURZAK: Właściwości koordynacyjne ligandów z ugrupowaniem fosfonowym z wybranymi jonami metali
- Tomasz PALEWSKI: Połączenia lantanowców z niewspółmiernymi strukturami warstwowymi
- Bożena MORZYCKA, Jacek W. MORZYCKI: Środki ochrony roślin o budowie chiralnej
- Krystyna NOWAK, Piotr SURYŁO: Piotr KOWALSKI: Tuberkulostatyczne chemioterapeutyki
- Maria BALCERZAK, Elżbieta SKRZYDLEWSKA: Spektrometria mas z indukcyjnie sprzężoną plazmą i analizatorem czasu przelotu jonów (ICP–TOFMS)
- Barbara MARCZEWSKA, Joanna LENIK: Zastosowanie elektrod jonoselektywnych z membraną polimerową na bazie PVC w analizie farmaceutycznej
- Piotr WOJCIECHOWSKI, Monika KUBASIEWICZ: Perwaporacja – „separacja przez sitko bez dziurek”

Felieton naukowy

Ignacy Z. SIEMON: Notatki chaotyczne. XLVIII. Sny Wolfganga Pauliego

Nowe wydawnictwa