

# Captafol과 Ethanol이 血液像의 生化學的인 變化에 미치는 影響

朴 貴 禮 · 金 鍾 五\*

國立保健安全研究院 · \*東南保健專門大學

## Studies on the Effect of Captafol and Ethanol on Serum Parameters in Rats

Kui Lea Park · Jong Oh Kim\*

*National Institute of Safety research Dep. Toxicology*

*\*Dong Nam Health Junior College*

Captafol (1H-isoindole-1,3(2H)-dione, 3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-2-[1,1,2,2-tetrachloroethylthio]), is widely used as broad spectrum fungicide in agriculture and industrial application.

N-sulfenylphthalimide fungicides are relatively low toxic to human and animal by oral administration. However it was reported that the fungicides have carcinogenic and mutagenic potentials, in sub-acute and chronic toxicity experiments.

As mentioned the above, there are many experimental reports on the toxicity of captan and folpet, the toxicological researches on captafol are few, therefore in this experiment we examined the sub-acute toxicity of captafol which is widely used as fungicide in biochemical parameters in serum.

The experimental results were summerized as follows:

- 1) In captafol administered group, the body weight was significantly decreased but the biochemical parameters such as AST, ALT, LDH, BUN, TG in serum were remarkably elevated in comparison to that of control group.
- 2) Captafol plus ethanol administered group, serum AST, ALT, BUN were elevated in comparison to that of captafol treated group.

### I. 緒 論

Captafol(1H-isoindole-1,3(2H)-dione, 3a,4,7,7a-tetrahydro-2-[1,1,2,2-tetrahydroethylthios])은 N-sulfenylphthalimide系의 fungicide로서 農業分野에서 뿐만 아니라 paints나 plastics等 工業分野에

서도 널리 使用되고 있다.<sup>1)</sup> 이 fungicide의 用途가 廣範圍하게 되고 使用頻도가 增加함에 따라 人體에 暴露될 機會도 많아져 우리 健康에 적지 않은 影響을 미칠 우려가 있다. 이들의 殺菌作用 機轉은 細胞內 dehydrogenase의 活性을 抑制하고 蛋白質의 變性を 誘發함으로써 發芽하는 眞菌胞子の 菌絲成長을 抑制하는 것으로 알려져 왔다.<sup>2)</sup>

N-Sulfenylphthalimide fungicide 殺菌劑의 暴露에 의한 急性中毒의 例는 적으나 慢性中毒 時에는 皮膚 allergy 및 呼吸器에 대한 過敏反應等을 일으킨다 하여 皮膚炎은 phototoxic type과도 關聯이 있는 것으로 報告되고 있다.<sup>3-7)</sup>

N-Sulfenylphthalimide의 化學構造가 thalidomide와 類似하여 催畸性,<sup>8-13)</sup> 發癌性<sup>14,15)</sup> 및 變異原性<sup>16-20)</sup>에 관한 報告가 發表되고 있다.

Luken과 Sisler, 등<sup>21,20)</sup>에 의하면 captan은 cell thiols(RSH)이 存在할 때 보다 毒性이 강한 thiophosgene(CSCl<sub>2</sub>)을 生成하며 이 thiophosgene은 cysteine과 反應하여 thiogolidone-2-thione-4-carboxylic acid(TTCA)를 生成한다고 報告하였고 DeBaun 등<sup>23)</sup>은 captan을 經口投與 後 代謝產物인 TTCA를 尿에서 確認하였다고 報告한 바 있다. 그러나 Dalvi 등<sup>24)</sup> Ashlev 등<sup>25)</sup> Couch<sup>26)</sup>은 captan이나 folpet의 毒性은 代謝產物인 thiophosgene에 의한 것이 아니고 分子 自體의 直接作用에 의한 것이라고 報告하고 있으며 Davidek 등<sup>27,29)</sup>은 N-sulfenylphthalimide fungicide의 體內毒性發見이 그 代謝體로 추정되는 thiophosgene에 의한 것인지 혹은 그 自體分子에 의한 것인지에 대해서는 明確히 규명할 수는 없으나, 體內 sulfhydryl group에 對한 化學的인 親和性에 起因한다고 報告하였다. 또한 Mitchell等<sup>30)</sup>은 captan이 mixed function oxidase에 의해 代謝될때 肝 glutathione의 減少로 肝 毒性이 增加한다고 報告하였다.

이러한 captafol은 現在 國內外에서 농업용 살균제로서 captan, folpet과 함께 많은 量이 使用되고 있으며 그 使用量도 매년 增加하고 있다. 그런데 captan과 folpet에 對한 毒性學的 研究는 報告되고 있으나 captafol 毒性에 관한 연구는 稀少하다. 따라서 著者는 captafol을 投與한 後 毒性學的의 한 분야인 血液像의 生化學的인 變化를 관찰하였다. 한편 농약을 使用한 後 음주의 가능성이 있음에 착안하여 ethanol과 併用投與에 따른 영향도 아울러 조사하여 知見을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 實驗材料 및 藥物投與 方法

實驗에 使用한 Sprague-Dawley系 雄性 흰쥐는 體重 200g 내외를 삼육축산(경기도 화성군)에서 분

양받아 시판사료(제일제당)로 1주간 사육하여 실험실 환경에 적응시켰다.

사료조성은 粗蛋白質 22%, 粗脂肪 3.5%, 조섬유 6%, 회분 9%, Ca 0.6%, P 0.4%다.

적용된 실험동물 8-10마리를 1群으로 하여 아래와 같은 實驗群으로 區分하였다.

(1) 대조군 : Dimethylsulfoxide(DMSO) 5ml/kg을 腹腔內 投與한 直後 Saline 5ml/kg을 經口投與하기를 2일 간격으로 계속 5회 投與하였다.

(2) Captafol 단독투여군 : Captafol 92%(동양화학) 분말을 DMSO에 溶解하여 5mg/kg을 2일 간격으로 5회 복강내에 투여하였다.

(3) Ethanol 단독투여군 : Ethanol 1g/kg을 2일 간격으로 계속 5회 경구투여 하였다.

(4) Captafol 및 ethanol 併用投與群 : Captafol 5mg/kg을 腹腔內 投與한 直後 ethanol 1g/kg을 經口投與하기를 2일 간격으로 계속 5회 投與하였다.

## 2. 實驗方法

EDTA로 처리된 micropipette (Coulter counter용)을 利用하여 眠窩靜脈叢에서 44.7  $\mu$ l를 採血하여 10ml Iston液에 희석시켜 즉시 血液傷을 測定하였으며 血清分離를 위하여 ether 麻醉후 3ml 주사기를 使用하여 1ml 血液을 心臟採血하였다. 採血한 rat의 血液을 試驗官에 넣어 實溫에서 30分間 放置 後에 2000g에서 20分間 遠心分離시켜 얻은 血清으로 Clinical chemistry autoanalyzer(Impact 400E, Gilford 社)를 利用하여 測定하였다.

## III. 結果 및 考察

### 1. 體重變化

Captafol과 ethanol 投與群에서 체중변화율은 Table 1과 같다. Captafol 單獨投與群은 對照群에 비해 投與回數가 增加할수록 體重이 減少하였다. Ethanol 單獨投與群은 體重變化가 거의 없었으며 captafol과 ethanol을 併用投與한 群에서는 captafol 單獨投與群과 類似하게 減少하는 傾向이 있었으며 5회 投與時에는 captafol 單獨投與群보다도 현저히 감소하였다. 이는 飼料攝取量으로 볼 때 對照群이 17g/日인데 비해 captafol 單獨投與群의 飼料攝取量은 66%로 減少되어 食欲減退에 의한 體重減少

가 思慮된다. Mikon等<sup>31)</sup>과 Peeples等<sup>32)</sup>이 rat에 captan 20mg/kg을 腹腔內에 投與하였을 때 食欲 減退에 起因하여 體重이 減少한다는 報告와 類似한 結果를 보여 주었다. Ethanol 投與群에서는 體重減少가 없었다. Rosemary等<sup>33)</sup>은 9g/kg의 ethanol을 12주 계속 投與하여도 rat의 成長率은 對照群에 比해 크게 變化가 없었다는 報告와 類似하였다. Captafol과 ethanol을 併用投與한 群은 captafol 單獨投與群에 比할 때 4回 投與時까지는 더욱 減少하는 傾向이 있으나 別로 有意한 차는 없었다. 그러나 5回 投與한 다음에는 有意한 減少를 보였다. 이는 飼料攝取量이 對照群에 captafol 單獨投與群은 66%, captafol과 ethanol併用投與한 群은 57%로 顯著히 減少한 것으로 미루어 볼 때 體重減少는 역시 飼料攝取量에 起因하는 것으로 思慮된다.

## 2. 血液像의 生化學的인 變化

Captafol과 ethanol 投與群에서의 AST의 變化는 Table 2와 같다. 對照群에 比해 captafol 單獨投與群은 投與回數가 增加할수록 血清 AST 活性은 통계학적으로 有意성 있게 增加하였으나 ethanol 單獨 投與群은 增加하는 傾向은 있었으나 有意性은 없었다. 그러나 captafol과 ethanol을 併用投與한 群은 captafol 單獨投與群보다 血清AST 活性이 현저한 增加를 보였다.

Ashley等<sup>34)</sup>이 folpet를 腹腔內 投與時 血流量을 통해 직접 흡수되어 肝 毒性이 誘發되어 AST가 上昇한다고 報告하였다. Peeples等<sup>32)</sup> Ashley等<sup>34)</sup>은 captan과 folpet를 腹腔內에 投與時 腹水現狀과 아울러 肝細胞內 AST가 增加하여 肝機能異狀이 일어남을 알 수 있다고 報告하였다.

Captafol과 ethanol 投與群에서의 血清 ALT 活性의 變化는 Table 3과 같다. 血清 ALT 活性은 captafol 單獨投與群에서 投與回數가 많아질수록 有

Table 1. Effects captafol and ethanol on body weight changes in rats(%).

	0	1	2	3	4	5
Control	100	100.8 ± 0.76	102.2 ± 1.21	105.3 ± 1.13	107.5 ± 1.00	108.1 ± 0.87
Captafol (5mg/kg)	100	90.2 ± 1.34*	90.0 ± 0.71*	86.4 ± 0.73*	85.6 ± 1.60*	80.4 ± 2.98**
Ethanol (1g/kg)	100	98.0 ± 1.14	98.4 ± 1.76	98.5 ± 1.21	100.8 ± 1.36	100.9 ± 0.73
Captafol (5mg/kg) + Ethanol (1g/kg)	100	89.5 ± 1.36*	85.2 ± 1.36*	84.2 ± 1.58*	82.0 ± 2.84**	72.1 ± 2.76**

Each value is the mean ± SE of 8-10 rats

Significant difference from control group (\* p < 0.05, \*\* p < 0.01)

Table 2. Effects of captafol and ethanol on serum enzyme AST of rats.

	1	2	3	4	5
Control	96.4 ± 4.67	95.8 ± 6.11	98.9 ± 5.75	100.1 ± 5.41	101.2 ± 6.44
Captafol (5mg/kg)	120.6 ± 11.58	130.1 ± 8.45*	139.8 ± 12.95*	158.7 ± 2.27**	168.0 ± 11.62**
Ethanol (1g/kg)	95.9 ± 6.15	96.2 ± 6.53	100.7 ± 7.43	100.4 ± 6.89	117.4 ± 10.56
Captafol (3mg/kg) + Ethanol (1g/kg)	144.4 ± 10.68*	153.4 ± 11.42*	168.3 ± 13.47**	187.7 ± 13.61**	193.4 ± 10.48**

Each value is the mean ± SE of 8-10 rats

Significant difference from control group (\* p < 0.05, \*\* p < 0.01)

Table 3. Effects of Captafol and ethanol on serum enzyme ACT of rats (U/l).

	1	2	3	4	5
Control	38.4 ± 2.26	39.7 ± 2.48	38.6 ± 1.43	39.5 ± 1.94	40.1 ± 2.90
Captafol (5mg/kg)	42.8 ± 2.75	49.7 ± 2.94*	49.9 ± 3.08*	58.1 ± 3.87**	63.6 ± 3.82**
Ethanol (1g/kg)	38.1 ± 9.09	38.9 ± 3.59	38.7 ± 2.47	40.0 ± 2.75	43.2 ± 1.67
Captafol (5mg/kg) + Ethanol (1g/kg)	48.4 ± 3.93*	57.6 ± 3.95**	63.5 ± 3.57**	76.7 ± 3.84**	85.1 ± 3.74**

Each value is the mean ± SE of 8-10 rats

Significant difference from control group (\* p < 0.05, \*\* p < 0.01)

Table 4. Effects of captafol and ethanol on serum enzyme LDH of rats (U/l).

	1	2	3	4	5
Control	341.8 ± 20.07	347.06 ± 23.45	343.2 ± 21.02	351.3 ± 26.95	358.7 ± 30.15
Captafol (5mg/kg)	407.5 ± 31.48	429.3 ± 29.97	463.7 ± 34.44*	493.9 ± 38.72*	518.7 ± 42.18**
Ethanol (1g/kg)	343.1 ± 21.96	355.4 ± 19.40	372.3 ± 27.31	318.5 ± 24.50	405.9 ± 26.67
Captafol (5mg/kg) + Ethanol (1g/kg)	413.2 ± 35.46	464.2 ± 48.46*	500.8 ± 50.11**	539.4 ± 48.16**	557.2 ± 49.77**

Each value is the mean ± SE of 8-10 rats

Significant difference from control group (\* p < 0.05, \*\* p < 0.01)

意性 있게 증가하였으며 captafol과 ethanol 併用投與群은 captafol 單獨投與群보다 현저한 酵 활성 증가를 나타냈다. Ethanol投與群에서는 對照群에 比하여 上昇하는 傾向은 있으나 有意성은 없었다. Traiger等<sup>35)</sup>은 ethanol을 1回 經口投與時 AST ALT 活性에 變化는 없으나 長期間 投與時 AST ALT 活性은 增加한다고 報告<sup>36)</sup>하고 있다. Karłowska等<sup>37)</sup>은 captan投與時 AST ALT值가 上昇하였으며 저단백사료와 captan을 同時投與한 rat에서는 毒性이 더욱 增加한다고 報告한 바 있다. Captafol과 ethanol 併用投與한 群에서는 captafol 單獨投與한 群보다 AST ALT值가 上昇하였다. Traiger等<sup>35)</sup>은 CCl<sub>4</sub> 0.1ml/kg과 ethanol 5.0ml/kg을 각각 단독으로 投與할 때 보다 CCl<sub>4</sub>와 ethanol을 併用投與時 AST活性이 현저히 增加한다고 報告하면서 이는 ethanol에 의한 CCl<sub>4</sub>의 肝 毒性의 촉진

작용으로 설명하여 本 實驗結果와 類似하였다. 즉 ethanol이 drug metabolizing enzyme을 유도하여 captafol代謝에 관여하여 肝 毒性을 增加시킨 것으로 思慮된다.

Captafol과 ethanol 投與群에서의 血清 LDH 活性的 變化는 Table 4와 같다.

血清 LDH의 活性도 captafol 單獨投與群및 captafol과 ethanol 併用投與群에서 投與回數가 增加함에 따라 점차 增加하는 傾向을 보였으며 3回 投與時부터 有意성이 있었다. Captafol에 衣한 血清 AST ALT LDH의 變化는 captafol에 의해 肝 實質 變化와 더불어 過酸化脂質에 의한 膜 透過性에 變化를 준 것으로 思慮된다. 한편 captafol과 ethanol 併用投與時 AST ALT LDH가 captafol 단독 투여군 보다 더욱 증가한 것으로 미루어 ethanol이 captafol에 의한 肝 實質 變化 및 過酸化脂質에 의한

膜透過性に變化를 더욱 가속화 시킨 것으로 思慮된다.

Captafol과 ethanol 投與群에서의 血清 ALP 活性變化는 Table 5와 같다. 血清 ALD 活性은 對照群에 비해 captafol 단독투여군은 投與回數에 따라 增加하는 傾向이 있었고 4回부터 有意성이 있었다. Captafol과 ethanol 併用投與群도 增加하는 傾向이 있었으나 captafol 단독투여군 보다는 增加率이 純化된 듯하나 통계학적으로 의미는 없었다. Ethanol 단독투여시 血清 ALP 活性値는 5回 投與時 有意性있게 增加하였다. 그러나 karlowska等<sup>37, 38</sup>은 captan 投與時 肝 ALP 活性 値는 減少하였다고 報告하고 있다.

Captafol과 ethanol 投與群에서의 BUN변화는 Table 6과 같다. BUN은 captafol 單獨投與群 및 captafol과 ethanol併用投與群에서 4回, 5回 投與

後 有效性있게 上昇하였다. 또한 captafol과 ethanol을 併用投與한 群은 captafol 單獨投與群보다 增加하는 傾向을 보였다.

血清 ACP 値의 상승 BUN의 상승으로 미루어 captafol이 腎臟機能에 影響을 미친 것으로 思慮된다.

Captafol과 ethanol 投與群에서의 triglyceride의 變化는 Table 7과 같다. Triglyceride는 對照群에 비해 captafol 單獨 投與群은 2回 投與時까지 현저히 增加하였으며 captafol과 ethanol을 併用投與한 群에서 2回 3回 投與 後 현저히 增加하다가 減少한 後 別 變化가 없었다. Barabas等<sup>39</sup>은 血液TG는 過酸化脂質을 增加시키는데 필요한 source中的 하나 라고 주장하였다. Isselbacher等<sup>40</sup>은 rat에 6.2 g/kg의 ethanol을 급성으로 投與時 血中 TG量이 顯著하게 증가하였다고 報告하였으며 Lieber等<sup>41, 43</sup>은

Table 5. Effects of captafol and ethanol on serum enzymes ALP of rats(U/l).

	1	2	3	4	5
Control	189.6 ± 3.37	188.3 ± 16.23	195.3 ± 12.76	190.7 ± 20.88	197.3 ± 10.80
Captafol (5mg/kg)	185.3 ± 18.01	175.3 ± 20.97	170.3 ± 21.04	150.4 ± 15.84*	145.7 ± 13.92*
Ethanol (1g/kg)	193.2 ± 16.08	205.6 ± 23.04	203.7 ± 13.85	228.9 ± 14.50	243.5 ± 13.88*
Captafol (5mg/kg) + Ethanol (1g/kg)	189.3 ± 25.36	180.4 ± 21.07	175.7 ± 20.07	169.4 ± 16.84	158.1 ± 15.49*

Each value is the mean ± SE of 8-10 rats

Significant difference from control group (\* p < 0.05, \*\* p < 0.01)

Table 6. Effects of captafol and ethanol on serum BUN of rats (mg/dl).

	1	2	3	4	5
Control	18.7 ± 0.94	18.8 ± 0.98	18.5 ± 0.87	18.6 ± 0.82	18.4 ± 0.84
Captafol (5mg/kg)	18.5 ± 0.89	19.4 ± 0.78	19.9 ± 0.90	21.3 ± 0.97*	23.0 ± 0.92*
Ethanol (1g/kg)	18.9 ± 0.83	19.2 ± 0.83	19.6 ± 1.06	19.3 ± 1.04	19.2 ± 0.95
Captafol (3mg/kg) + Ethanol (1g/kg)	19.2 ± 0.88	20.1 ± 0.93	21.7 ± 0.97*	23.0 ± 0.94*	24.2 ± 0.98*

Each value is the mean ± SE of 8-10 rats

Significant difference from control group (\* p < 0.05, \*\* p < 0.01)

Table 7. Effects of captafol and ethanol on serum Triglyceride of rats.

	1	2	3	4	5
Control	64.3 ± 2.90	64.1 ± 2.24	63.4 ± 2.73	63.7 ± 3.28	66.2 ± 3.61
Captafol (5mg/kg)	71.2 ± 4.09	85.8 ± 4.53*	80.4 ± 4.16*	75.6 ± 4.28	75.1 ± 4.20
Ethanol (1g/kg)	65.4 ± 3.32	66.3 ± 2.55	67.2 ± 3.92	68.9 ± 2.79	68.5 ± 4.25
Captafol (5mg/kg) + Ethanol (1g/kg)	76.7 ± 4.66	88.2 ± 5.76**	83.0 ± 5.63*	80.1 ± 4.00*	79.4 ± 4.01

Each value is the mean SE of 8-10 rats  
Significant difference from control group (\* p < 0.05, \*\* p < 0.01)

rat에 ethanol을 投與할 때 肝에서 TG 合成을 誘發한다고 하였다. 本 實驗에서 ethanol單獨投與時 TG量이 增加하는 傾向은 있으나 別 變化가 없음을 投與量과 投與期間이 짧기 때문이라 思慮된다. Captafol과 ethanol을 併用投與한 群에서는 captafol單獨投與群보다 약간 더 增加하는 추세에 있으나 거의 類似한 傾向을 보이고 있다. captafol이 脂肪代謝에 關여하는 것으로 思慮된다.

#### IV. 結 論

Captafol이 rats의 血液像에 미치는 變化를 관찰하는 한편 captafol 毒性에 미치는 ethanol의 影響에 關하여 調査하였다.

(1) Captafol을 單獨投與할 때 血清中 AST, ALT, LDH, ALP, BUN은 有意性 있게 增加하였으며 TG는 초기에는 增加 後 減少하였다.

(2) Captafol과 ethanol을 併用投與한 群은 captafol單獨投與群에 比하여 AST, ALT, LDH, ALP, BUN을 더욱 증가시켜 captafol 毒性을 增加시키는 傾向을 보였다.

#### 참 고 문 헌

- 1) Anonymous : Carcinogenesis bioassay of captan for possible carcinogenicity CAS, No.133-06-2 NCI-CG-TR-15. National Cancer Institute, 1977.
- 2) Makolm. R. Siegel : Reaction of the fungi-

cide folpet[N-(trichloromethylthio) phthalimide] with a thiol protein. Pesticide Biochem. and physiol. 1. 225~233, 1971.

- 3) J.C.R.Stock : Captafol dermatitis in the timber industry. Contact Dermatitis, 5.284~292, 1979.
- 4) Toshio Matsushita, Shigeru Nomura and Toshikazu Wakatsuki : Epidemiology of contact dermatitis from pesticides in Japan. Contact dermatitis, 6. 255~259, 1980.
- 5) Shigeru Hirano and Kunihiko Yoshikawa : Patch testing with European and American standard allergens in Japanese patients. Contact Dermatitis. 8.48~50, 1982.
- 6) R.E.Grissom, J.R.C.Brownie, and F.E.Guthrie : Dermal absorption of pesticides in mice. Pesticide Biochem and Physiol. 24.119~123, 1985.
- 7) H.E.Stockinger : Documentation of the threshold limit values. 3rd ed. 1971~1977.
- 8) James F. Vondruska, Otis E. Fancher, and J.C. Calandra : An investigation into the teratogenic potential of captan, folpet and difolatan in nonhuman primates. Toxicology and applied pharmacology 18.619~624, 1971.
- 9) Gerald Kennedy, Otis E. Fancher, and J.C. Calandra : An investigation of the teratogenic potential of Captan, Folpet and Difolatan. Toxicology and Applied Pharmacology 13.420

- ~430, 1968.
- 10) Alnot M. : Preliminary observations on the toxicity and teratogenic power of captan in the female wistar rat. C.R. SOC. Biol. 168.173~177, 1976.
  - 11) Dan H. Martin, Roger Liwis and, F. Donald Tibbits : Teratogenicity of the fungicides Captan and Folpet in the the chick embryo. Butl. Environ. Contam. Toxicol. 20.155~158, 1978.
  - 12) Jane F. Robins : Teratogenic activity of several phthalimide derivatives in the golden hamster. Toxicology and Applied Pharmacology 16.24~34, 1970.
  - 13) J. McLaughlin, JR, E.F.Reynaldo, J.K.Lamar and J.P. Marliac : Teratology studies in rabbits with captan, folpet and thalidomide, Abstracts Annral meeting, 641.
  - 14) Nobuyuki Ito, Tadashi Ogiso, Shoji Fukushima, Michiko Shibata and Akihiro Hagiwara : Carcinogenicity of captafol in B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mice. Gann 75.853~865, 1984.
  - 15) Bioassay of captan for possible carcinogenicity "Carcinogenesis Technical Report series No. 15. CAS No 133-06-2. National Cancer Institute 1977."
  - 16) Y. Shirasu, M. Miriga. K. Kato, A. Furuhashi and T. Kada : Mutation Res. 40.19~30, 1976.
  - 17) M. Bignami, F. Aulicino. A. Velcich, A. Carere and G. morpurgo : Mutagenic and Recombinogenic action of pesticides in Aspergillus Nidulans. Mutation Research. 49.395~402, 1977.
  - 18) Thomas F.X. Collins : Effect of captan and triethylenemelamine(TEM) on reproductive fitness of DBA/2J mice. Toxicology and applied pharmacology 23. 277~287, 1972.
  - 19) A. Carere, V.A. Ortali, G. Cardamone, A.M. Torracca and R. Raschetti : Microbiological mutagenicity studies of pesticides in vitro, Mutation Research 57.277~286, 1978.
  - 20) G.L. Kennedy, Jr. D.W. Arnold and M.L. Keplinger. Food Cosmet Toxicol. 13.55~61, 1975.
  - 21) R.J. Lukens, H.D. Sisler : Chemical Reaction involved in the fungitoxicity of captan. Phytopathology 48. 235~244, 1958.
  - 22) R.J. Luken. H.D. Sisler : 2-Thizaolidinethione-4-carboxylic acid from the reaction of captan with cysteine. cience 127. 650, 1958.
  - 23) R.J. Debaun, J.B. Miaullis, J. Knart, A. Mihailovski and Menn : Xenobiotica 2. 101, 1974.
  - 24) R.R. Dalvi and W.M. Ashley : Protective effect of glutathione on the invitro inhibition of hepatic cytochrome P-450 by captan. Drug and chemical Toxicology 2.245~255, 1979.
  - 25) Couch Ronald Chalmer : Distribution and excretion of the trichlormethylsulfenyl fungicides in rats and their effects on isolated liver Nuclei, Histones, nonhistone nuclear protein and DNA. Pharmacology 2749~2750B, 1975.
  - 26) Jiri, Davidek, and Josef shifert : The interaction of folpet with the glutathione-dependent demethylation enzyme system of rat liver. Pesticide Biochemistry and physiology 5.552~556, 1975.
  - 27) Malcom R. Siegel : Reaction of fungicide folpet [N-(trichloromethylthio) phthalimide] with a thiol protein. Pesticide Biochemistry and Physiology 225~233, 1971.
  - 28) S.S. Kumar, H.C. Sikka, J. Saxena, and G. Zweig : Membrance Damage in Human erythrocytes caused by captan and captafol pesticide. Biochemistry and Physiology 5.338~347, 1975.
  - 29) J.R. Mitcheil, D.J. Jollwo, W.Z. Potter, R.J. Gillette, and B.B. Brodie, J. Pharmacol. Exp. Ther. 187.211, 1973.
  - 30) Y.B. Mikol. F. Roux. F. Decloitre, E.P. fourmier : Liver enzyme inductionin lindane and captan treated rats. Food. cosmetics Toxicology 18.377~382, 1980.
  - 31) Peeples and R.R. Dalvi : Toxicology studies of captan its metabolism by rat liver drug

- metabolizing enzyme system. *Toxicology* 9.341~351, 1978.
- 32) Rosemary D., Hawkins, H. Kalant and T.M. Khana : Effects of chronic intake of ethanol on rate of ethanol metabolism. *Canadian J. of physiology and pharmacology* 44.241~247, 1966.
  - 33) W.M. Ashley, R.E. Smith, R.R. Dalvi : Hepatotoxicity of orally and intraperitoneally administered folpet in male mice, *Journal of Toxicology and Environmental Health* 9.867~876, 1982.
  - 34) George Traiger, and Gabriel L. Plaa : Differences in the potentiation of carbon tetrachloride in rats by ethanol and isopropanol pretreatment. *Toxicology and applied pharmacology* 20.105~112, 1971.
  - 35) Figueroa R.B. and Klotz A.P. : A ternation of liver alcohol dehydrogenase and other hepatic enzymes in alcohol cirrhosis, *Gastroenterology* 43.10~12, 1962.
  - 36) B. Urbanck Karłowska, M. Fonberg Broczek : Effect of protein deficiency and captan on the activity of alkaline phosphatase and UDP glucuronyl transterase in rat liver. *Roczn. PZH.* 28.345~350, 1977.
  - 37) B. Urbanck Katłowska : Effect of protein deficiency in rats on captan toxicity. part III The activity of selected enzymes in rat serum and liver depending on the dietary level of protein and captan. *Roczn. PZH.* 28.121~131, 1977.
  - 38) Barabas, K. Matkovics B. and Berencsies : New considerations on the time-dependence of toxic changes caused by paraquat poisoning, *Gen. pharmal.* 14.381~383, 1983.
  - 39) Isselbacher K.J. and Greenbergen. N.J. : Metabolic effects of alcohol on the liver. *New Eng. J. Med.* 270. 351~356, 402~410, 1964.
  - 40) Charles S. Lieber, Rolf Teschke, Yasushi Hasumura and Leonore. M.Decarli : Differences in hepatic and Lieber C.S., Jones, D.P., Mendelson, J. and Decaril L.M. : Fatty liver Hyperlipidemia and hyperuricenua prolonged alcohol consumption, despite adequate dietary intake, *Trans. Assoc. Am, physicians* 76.289, 1968.
  - 41) Liber. C.S, F.A.D.G. : Interaction of ethanol with drug toxicity. *Am. J. Gastroenterology.* 74.313, 1980.