

MODIFICĂRI ENZIMATICE ÎN INTOXICAȚII EXPERIMENTALE CU ATRAZIN *

Jozefa Szöcs, Maria Ajtay, dr. V. Molnár, Eva Balogh, Ildikó Fülöp

Atrazinul (2-clor-4-etil-amino-6-izopropil-amino-sim-triazina) cu sinonimele G—30027, Gesaprim, W—6693. Hungazin, este un ierbicid cu acțiune sistematică și selectivă asupra plantelor dicotiledonate (9, 22). Produsul utilizat la noi în țară (Fabr. I. R. Geigy, Bazel) conține 50% substanță activă în amestec cu pulberi umectabile. În stare pură se prezintă ca o pulbere cristalină albă cu punctul de topire la 173—175° C, insolubilă în apă și slab solubilă în solvenții organici (20). Este persistent în apă timp de 2—3 luni, descompunându-se mai rapid în sol sub efectul microbilor (14, 16).

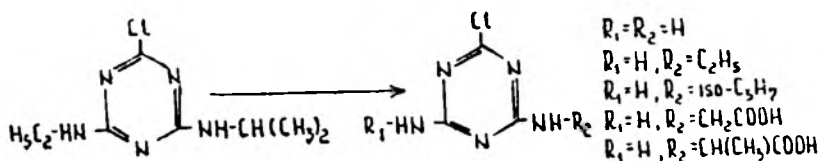
Fiind un preparat relativ nou, efectele sale toxice asupra organismului uman sau animal nu sînt bine cunoscute, totuși s-au publicat de acum unele cazuri de intoxicații profesionale sau accidentale și unele cercetări experimentale în acest sens (3, 8, 17).

Aspectul clinic al cazurilor de intoxicații se conturează astfel: pătrunderea în organism este posibilă percutanat, prin conjunctivă, mucoasa căilor respiratorii și prin tubul digestiv (5, 7). În urma contactului local provoacă fenomene iritative cum ar fi dermatita, conjunctivita, tracheobronșita, respectiv hipersecreția salivară și gastrică sau fenomenele de gastroenterită toxică (5, 7, 8, 17). Răspîndu-se în organism, determină tulburări în funcțiunea organelor parenchimatoase, ca: disfuncții hepatice cu disproteinemie și hipoproteinemie serică consecutivă, scăderea indexului protrombinic și a anhidrazei carbonice, creșterea glicemiei, a peroxidazei și a colesterolului din sînge; precum și d'sfuncții renale: scăderea d'urezei cu albuminurie și eliminarea masivă a sărurilor minerale (6, 17). Leziunile nervoase sînt semnalate prin creșterea excitabilității neuromusculare și parestezii,

* Lucrare prezentată la ședința U.S.S.M., Secția medicină legală, la 19 martie 1970.

iar în cazurile mai grave prin paralizii cu debut la membrele inferioare, ce se generalizează ulterior (6, 10, 15). Prin contact repetat cu acest produs se remarcă o agravare a simptomelor (8, 10, 15, 17).

Metabolizarea Atrazinului în organism nu este încă elucidată. Se cunosc doar unele faze cum ar fi hidroliza substituentului de clor și desalchilarea fără descompunerea structurii heterociclice (6, 16, 19). După *Böhme* pe lângă o cantitate mică de substanță nemodificată se elimină prin urină și o serie de metaboliți (2, 6, 15).



Doza toxică pentru om și animalele de experiență este de 0,2—0,5 mg/1, iar DL_{50} pentru șobolani este de 2100—3080 mg/kg corp (5, 7, 20).

În cazul administrării experimentale prelungite la șobolani s-au constatat și unele modificări în activitatea enzimatică cu scăderea catalazei, a carboanhidrazei, cu creșterea paralelă a activității GPT și a cetosteroidilor (8, 10, 17). S-au mai semnalat și modificări în tabloul sanguin cu scăderea hematiilor din circulație și apariția leucocitelor tinere atât în seria mieloidelor, cit și în cea a limfocitelor (8, 10).

Atrazinul este o substanță utilizată pe scară largă în agricultura noastră, care va fi produs și în țară. Întrucât ne stau la dispoziție relativ puține date privind fenomenele toxologice și leziunile mai fine, produse în organism, ne-am propus studierea experimentală a unor modificări biochimice în intoxicațiile acute și subcronice.

Material și metodă

Cercetările au fost efectuate pe șobolani albi, masculi, de 200—250 g. În prima fază a experienței am stabilit doza toxică a Atrazinului, administrând cantități succesive de 750—5000 mg/kg corp, sub formă de suspensie apoasă prin sondă gastrică. Doza toxică experimentală stabilită de noi a fost de 3000 mg/kg corp. În continuare, cu această doză am produs intoxicații acute urmărind dinamica intoxicației la 2, 6, 12, 24 și 48 de ore. În intoxicația subcronică s-a administrat zilnic $1/5$ a dozei toxice (600 mg/kg) timp de 21 de zile. În fiecare lot au fost sacrificate 12—20 de animale, paralel cu un grup martor căruia i s-a administrat apă.

S-a determinat în toate cazurile activitatea aldolazei, succindehidrogenazei și a transaminazelor (GOT, GPT) serice și hepatice, catalaza și colinesteraza din sânge și dinamica proteinogramei serice după metodele uzuale (1, 4, 10, 11, 12, 13, 18).

Rezultatele cifrice au fost studiate prin metoda biometrică a lui *Student*, privind semnificația statistică a variațiilor constante.

Rezultate

1. *Aldolaza* din serul sanguin prezintă o activitate ușor sporită în primele 6 ore ale intoxicației acute, apoi coboară sub limitele fiziologice la 12 și 24 ore. În ficat activitatea prezintă valori scăzute cu excepția orei a 6-a, când crește semnificativ. La intoxicația subcronică modificările rămân în limitele normale.

2. Activitatea GOT din serul sanguin prezintă valori semnificativ ridicate în tot cursul intoxicației acute, acestea fiind chiar triple față de normal la 2 ore ($p < 0,001$). În ficat această creștere este mai moderată, însă semnificativă în perioada de 12—48 ore ($p < 0,001$). Creșterea activității a fost semnificativă și în intoxicația subcronică în ambele cazuri.

3. Activitatea GPT în intoxicația acută prezintă o variație neînsemnată în ser, fiind semnificativ crescută în ficat ($p < 0,001$). În cazul administrării repetate creșterea este semnificativă atât în ser, cât și în ficat ($p < 0,001$).

4. Catalaza din sânge păstrează nivelul de activitate fiziologică cu o ondulatie nesemnificativă în toate fazele intoxicațiilor. Catalaza din ficat prezintă o activitate crescută în a 6-a oră a intoxicației acute, revenind la limitele normale în fazele următoare. La intoxicația subcronică modificările rămân în limitele normale.

5. Colinesteraza (în sânge total) prezintă o activitate ușor crescută la 12 ore, fiind urmată de o fază de scădere semnificativă la 24 de ore ($p < 0,001$). Modificările sînt limitate în cazul intoxicației subcronice.

6. Succindehidrogenaza din ficat prezintă o activitate crescută în a 6-a oră a intoxicației acute, revenind la limitele normale (sau chiar inferioare) în fazele următoare, precum și la intoxicațiile subcronice. Comportarea succindehidrogenazei prezintă un paralelism vădit cu comportarea activității catalazei (fig. nr. 1 și 2).

7. Structura proporțională a fracțiunilor proteice serice nu prezintă modificări esențiale, ci doar o disproporție ușoară și compensatorie în primele 24 de ore ale intoxicației acute, cu creșterea beta-globulinelor și scăderea globulinelor alfa-1 și gama, ceea ce s-a constatat, în mod asemănător, și în intoxicațiile subcronice (fig. nr. 3).

Concluzii

Atrazinul posedă un potențial toxic considerabil, avînd doza toxică (DL_{50}) de 3 g/kg corp. Din această doză 15 prin administrare repetată provoacă fenomene de intoxicații subcronice.

Rezultatele prezentate mai sus demonstrează o afinitate a toxicului față de ficat, unde provoacă disfuncții semnificative, acestea fiind persistente și mai evidente în intoxicațiile subcronice. Leziunile hepatice au repercursiuni asupra activității anumitor sisteme enzimatice (creșterea GOT, GPT, scăderea colinesterazei), manifestîndu-se totodată și în schimbările survenite în structura proteogramei serice.

Completînd datele bibliografice cu observațiile noastre experimentale putem stabili necesitatea reglementării circulației și manipulării acestui toxic prin obligativitatea măștilor și a hainelor de protecție speciale.

Sosit la redacție: 18 iulie 1970.

Bibliografie

1. ALTERAS J.: Metodele laboratorului clinic. Ed. Med., București 1964;
2. BAKKE J. E., ROBBINS J. D., FEIL V. J.: J. Agr. Food. Chem. (1967), 15, 4, 628;
3. BENKŐ GY., LOSONCZY B.: Gyógyszerészet (1968), 12, 7, 247;
4. BERGMAYER H. V.: Methode der enzymatischen Analyse, Ed. Chemie Weirheim/Bergstr., 1962, 606;
5. BORDÁSS.: Veszélyes növényvédőszerék. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, 1964;
6. BÖHME C., BÁR F.: Food a Cosmet. Toxicol. (1967), 5, 23;
7. CSIKY P.: Klinikai toxikológia, Medicina Kiadó, Budapest, 1968, 203;
8. COVALENKO A. V., SVYATOSLAVOVA V. V.: Gigiena i Truda (1963), 7, 5, 54;
9. DETROUX L.: Les herbicides et leur emploi. Ed

JOZEFA SZÖCS ȘI COLAB: MODIFICĂRI ENZIMATICE ÎN INTOXICAȚII
EXPERIMENTALE CU ATRAZIN

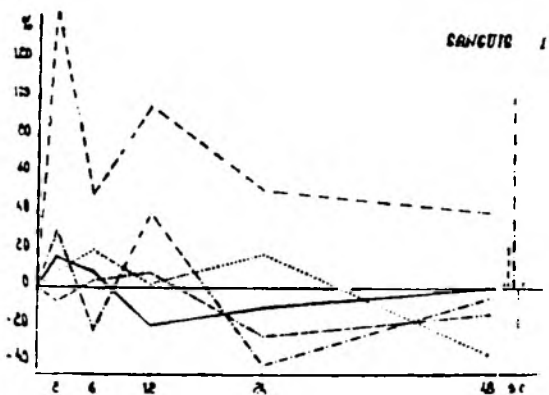


Fig. nr. 1: Aldolaza —, GOT — — —, GPT — · — · —, catalaza ·····, succindehidrogenaza — — — — —, colinesteraza — — — — —

Fig. nr. 2: Aldolaza —, GOT — — —, GPT — · — · —, catalaza ·····, succindehidrogenaza — — — — —, colinesteraza — — — — —

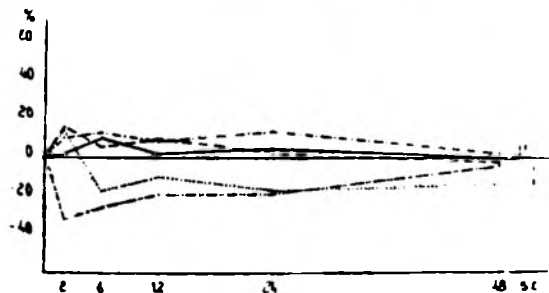
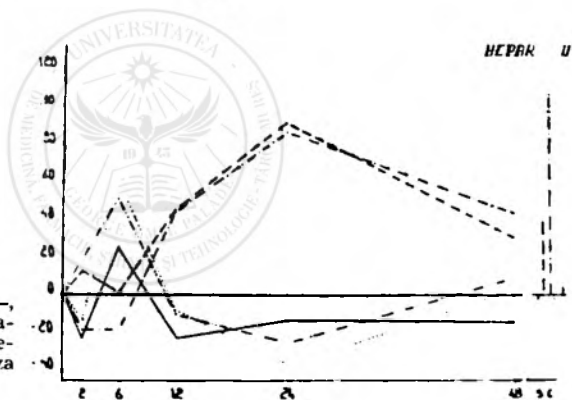


Fig. nr. 3: Albumina —, alfa₁ globulina ·····, alfa₂ globulina — — —, beta globulina — · — · —, gama globulina — — — — —

Gembloux, 1965; 10. DINERMAN A. A., LAVRENTIEVA N. A.: *Gigiena i Sanit.* (1969), 34, 5, 94; 11. DITTMER A.: *Papirelectrophorese*, VEB Verlag, Jena, 1961; 12. EIDELMANN M. M.: *Laboratornoie Delo* (1963), 10, 29; 13. GEORGESCU P., PĂUNESCU E.: *Metode biochimice de diagnostic și cercetare*. Ed. Med. București, 1960; 14. GZHEGOTSCHII M. T.: *Gigiena i Sanit.* (1967), 32, 6, 71; 15. HAPKE H. J.: *Ref. J. Farm. i Tox.* (1969), 4, 124; 16. HARRIS G. J.: *J. Agr. Food. Chem.* (1967), 15, 1, 157; 17. MARTYNYUK V. Z., GZHEGOTSKI M. I.: *Gigiena i Sanit.* (1967), 32, 2, 96; 18. NACLAS: *Indicatori de reactivi pentru analize medicale*, Ed. Med., București, 1964; 19. OKUNEV V. N., ZAKORDONETZ V. A., SIVERSKY G. K.: *Ref. J. Farmac. i Tox.* (1968), 8, 111; 20. POPA V., DRIMUS RODICA: *Chimia produselor fitofarmaceutice*, Ed. Tehn. București, 1965; 21. PETRESCU S., GROU R.: *Analiza preparatelor fitofarmaceutice*, Ed. Acad. București, 1962; 22. TERÉNYI—JOSEPHOVITS MATOLCSY: *Növényvédelmi kémia*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1967.
