

DATE EXPERIMENTALE PRIVIND TOXICITATEA ERBICIDULUI LINURON *

Jozefa Szöcs, dr. V. Molnár, Eva Balogh, Maria Kincses-Ajtay

Linuronul, N-metil-N-metoxi-N'-3,4 diclorfenil ureea (cu sinonimele Me-turon, Harnitone, Lorox, Afalon) este un erbicid selectiv cu acțiune sistemică, fiind introdus ca erbicid în anul 1961. Este un praf cristalizat, alb, nevolatil, greu solubil în apă (75 ppm), solubil în solvenți organici. Pt. 93—94 °C. Se utilizează condiționat cu pulberi umectabile (50 %) (15, 17).



Are o toxicitate redusă pentru om și animalele cu sînge cald; DL₅₀ pentru șobolani (oral) 1500/3500 mg/kg (8, 15, 17); remanența în sol 3—4 luni (3, 15), se descompune la acțiunea microbilor (12, 14, 6) CMA 5 mg/m³ (11).

Fenomenele toxice după intoxicațiile experimentale pe animale apar la 1—8 ore după administrare, cu adinamie, ataxie, somnolență, piloerecție, tahipnee, iar la 24 de ore apare o hiperreflexie, diaree și epistaxis (6). Intoxicația subcronică (orală sau inhalată) este caracterizată prin fenomene hemoragice, anemie cu hiperactivitate hematopoetică și apariția hemoglobinei patologice (9, 10, 11).

Metabolizarea Linuronului, în organism nu este încă elucidată. Se cunosc doar unele faze, cum ar fi hidroliza substituentului de clor și desalchilarea. S-a izolat din urină și sînge substanța nemodificată, precum și metabolii săi, care s-au do-

* Lucrare prezentată la ședința U.S.S.M. Filiala Mureș, Secția medicina legală, 10 iunie 1971.

vedit a fi N—3,4 diclorfenilureea, N-3,4 diclorfenil-N'-metil ureea, T—3,4 diclor-anilin și 3,4 diclorfenol (10, 13).

Fiind un preparat fitofarmaceutic nou nu au fost studiate efectele lui toxice, în special cele funcționale asupra metabolismului, de aceea ne-am propus studierea acestora prin intoxicații experimentale acute și subcronice.

Material și metodă

Cercetările au fost efectuate pe șobolani albi, masculi, de 200—250 g. În prima fază a experienței am verificat doza toxică, administrând cantități succesive de 375—3000 mg/kg corp, sub formă de suspensie apoasă, prin sondă gastrică. Doza toxică experimentală se confirmă la 3000 mg/kg corp. În continuare, cu această doză s-au produs intoxicații acute urmărind dinamica intoxicației la 2, 6, 12, 24 și 48 de ore. La intoxicația subcronică am administrat zilnic 1/5 parte din doza toxică (600 mg/kg), timp de 21 de zile. Din fiecare lot am sacrificat 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; reacția PAS (glicogen), fosfatazele acide și alcaline, infiltrația grasă în celulele hepatice, precum și proteinograma serică, după metodele uzuale (1, 2, 4, 5, 7, 12). Rezultatele cifrice au fost verificate prin metoda biometrică a lui Student, privind semnificația statistică a deviațiilor intervenite.

1. Aldolaza la șase ore după administrare, prezintă o activitate scăzută în serul sanguin ($P < 0,001$) și în ficat, apoi crește și după o ușoară undulație rămâne peste limitele fiziologice pînă la sfîrșitul experienței. La intoxicațiile subcronice se observă o scădere însemnată, de aproximativ 50 %, în ser și în ficat ($P < 0,01$).

2. Succindehidrogenaza din ficat prezintă o activitate aproape nemodificată în primele 12 ore, urmată de o scădere semnificativă (46 %) la 24 de ore, rămînînd la acest nivel în fazele următoare, ca și în intoxicația subcronică.

3. GOT din ser prezintă o activitate crescută semnificativă la două ore, urmată de o scădere neînsemnată la șase ore; arată o tendință de remediere la 12 și la 24 de ore, iar la 48 de ore scade cu 40 % sub valorile normale. În ficat prezintă o activitate sporită semnificativă ($P < 0,01$) în primele 24 de ore, urmată de o însemnată scădere la 48 de ore. Creșterea activității a fost semnificativă în ambele cazuri ($P < 0,001$) și în intoxicația subcronică.

4. GPT din ser arată o activitate ușor crescută la două ore, scade la șase ore, după aceea găsim o tendință de remediere. În ficat, în schimb, la două ore se constată o scădere, urmată de o creștere nesemnificativă, respectiv normalizare după 24 de ore. În intoxicațiile subcronice activitatea din ser rămîne normală, iar în ficat arată o creștere de 26 %.

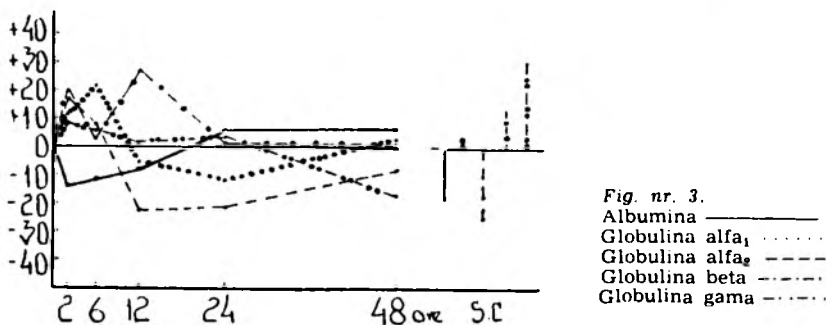
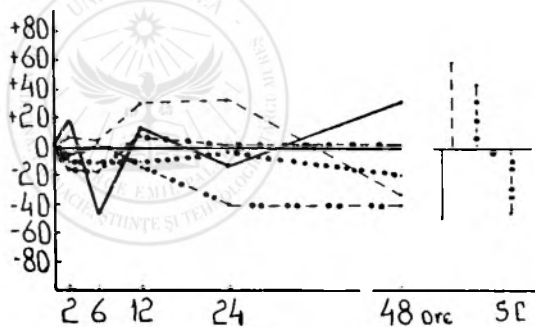
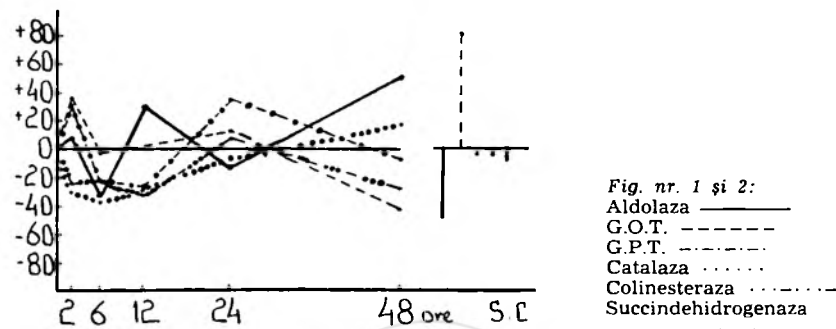
5. Catalaza din sângele total prezintă o scădere semnificativă a activității în primele 24 de ore, după care urcă peste limitele normale. În ficat rămîne în limitele normale în tot cursul intoxicației acute. Modificările nu sînt semnificative în cazul intoxicației subcronice.

6. Colinesteraza din sânge are o activitate scăzută (29 %) în primele 12 ore a intoxicației, urmată de o creștere nesemnificativă la 24 de ore. Activitatea la intoxicația subcronică rămîne normală (fig. nr. 1 și 2).

7. Materialul PAS pozitiv (glicogen) din celulele hepatice prezintă o tendință evidentă de diminuare în primele 12 ore ale intoxicației acute, urmată de o reparație treptată. Disparația e mai puțin evidentă în forma subcronică.

8. Grăsimea (infiltrația grasă) din celulele hepatice are o dinamică similară, dar inversă, fiind prezentă în toate cazurile, deja la două ore cantitatea

JOZEFA SZÖCS ȘI COLAB.: DATE EXPERIMENTALE PRIVIND TOXICITATEA
ERBICIDULUI LINURON



sporește pînă la a 12-a oră și rămîne neschimbată numai la unele animale pînă la 48 de ore. La intoxicația subcronică lipsește infiltrația grasă.

9. Fosfataza alcalină din protoplasma celulelor hepatice devine ușor activă după 6 ore în toate cazurile și persistă în tot cursul intoxicației acute. În intoxicația subcronică activitatea este prezentă numai la unele animale. Nucleul celular prezintă o slabă activitate la grupul martor, care dispare practic la toate animalele intoxicate în perioada de 12—48 de ore. La nivelul elementelor portale, modificările nu sînt semnificative.

10. Fosfataza acidă păstrează o activitate slab pozitivă în protoplasma celulelor hepatice, fiind mai redusă doar în unele cazuri la 12—24 de ore. În această perioadă apare o ușoară pozitivitate și în nucleul celular, care în majoritatea cazurilor scade pînă la sfîrșitul perioadei. La elementele portale pozitivitatea medie nu se schimbă în mod sensibil. La intoxicațiile subcronice este de menționat o pozitivitate evidentă a reacției la nucleul celular, fără alte modificări de semnalat (vezi tabelul anexat).

11. *Proteinograma serică* prezintă o modificare compensatorie, ce se manifestă prin scăderea semnificativă a albuminei la 2 ore ($P < 0,01$), respectiv o creștere simultană a fracțiilor globulinice. După 12 ore găsim o tendință de echilibrare în jurul valorilor normale. În schimb la 24 și 48 de ore albumina prezintă o creștere de 6 %, iar gammaglobulina o scădere de 15 %. În intoxicația subcronică se observă de asemenea o disproteinemie evidentă, cu scăderea albuminei și creșterea simultană a gammaglobulinei ($P < 0,001$), restul fracțiilor rămînînd în jurul limitelor normale (fig. nr. 3).

Discuții

Linuronul, în intoxicațiile experimentale acute cu doze de 3000 mg/kg corp, provoacă manifestări toxice evidente, ca: adinamie, somnolență cu un debut la 30 de minute, care cedează după 24 de ore, apărînd în locul acestora excitația și hiper-ventilația. În cazul intoxicației subcronice cu 1/5 parte din această doză, semnele generale sînt prezente, însă mult reduse.

Rezultatele cercetărilor enzimologice, histo- și biochimice au confirmat caracterul trecător al simptomelor acute, prezentînd modificări evidente în primele 12—24 de ore. Scăderea intermitentă a activității aldolazei, succindehidrogenazei, colinesterazei, catalazei, transaminazelor, GOT și GPT; dispariția glicogenului și apariția infiltrației grase în celulele hepatice, apariția activității fosfatazei alcaline în protoplasma celulară și cea acidă în nucleul celular, precum și o disproteinemie marcată cu scăderea bruscă a albuminei și invazia globulinelor în serul sanguin; după care urmează o remediere a echilibrului fiziologic.

În intoxicația subcronică, modificările histologice sînt neconcludente și neînsemnate cu toate că unele activități enzimatiche: aldolaza și SDH au o activitate mult diminuată, respectiv transaminazele sînt semnificativ crescute și este prezentă o disproteinemie marcată cu hiperglobulinemie (beta-gama). Aceste modificări dinamice sînt caracteristice pentru fazele intoxicației, deci au o valoare diagnostică.

În concluzie, Linuronul afectează mai puțin sistemul enzimatic studiat, decît celelalte erbicide experimentate de noi, avînd totuși un potențial toxic considerabil, în special asupra sistemului hematopoetic și în general asupra sintezei proteinelor (transaminarea). Aceste observații confirmă necesitatea unor măsuri de protecție severă la mînuirea și utilizarea Linuronului.

Sosit la redacție: 23 iunie 1971.

Tabelul nr. 1
Frecvența tipului reacțiilor histochemice din ficat

Reacția	Intensi- tatea reacției	Număr de cazuri						
		mar- tor	2 ore	6 ore	12 ore	24 ore	48 ore	sub cronic
	Nr. total	13	10	10	10	10	10	10
PAS — protoplasmă	0	—	—	—	3	—	—	—
	+	—	3	5	6	1	3	4
	++	6	6	5	1	8	6	6
	+++	7	1	—	—	1	1	—
Grăsimi Sudan IV. protoplasmă	0	5	—	1	—	—	1	5
	+	8	2	4	3	1	5	5
	++	—	6	5	4	6	2	—
	+++	—	2	—	3	3	2	—
Fosfataza alcalină protoplasmă	0	9	—	—	3	—	—	4
	+	4	10	2	5	8	7	6
	++	—	—	8	2	2	2	—
	+++	—	—	—	—	—	1	—
Nucleu	0	—	—	—	9	6	5	—
	+	7	8	7	1	4	4	8
	++	6	2	3	—	—	—	2
	+++	—	—	—	—	—	—	—
Elemente portale	0	—	—	—	3	1	—	—
	+	—	—	—	3	—	—	1
	++	12	8	2	4	9	9	9
	+++	1	2	8	—	—	1	—
Fosfataza acidă protoplasmă	0	—	—	—	2	—	6	1
	+	8	6	2	6	6	4	4
	++	5	4	6	2	4	—	5
	+++	—	—	2	—	—	—	—
Nucleu	0	13	8	8	3	1	1	2
	+	—	2	2	4	4	6	7
	++	—	—	—	2	5	3	1
	+++	—	—	—	1	—	—	—
Elemente portale	0	3	—	5	1	2	—	1
	+	2	—	2	2	3	1	9
	++	8	6	3	7	5	6	—
	+++	—	4	—	—	—	3	—
H.E. protoplasmă	bine slab	2 10	— 4	— 6	— 3	— 7	— 2	3 2
	vac.	1	6	4	7	10	7	5
Nucleu	bine	2	7	7	2	1	2	2
	mijlociu	1	2	2	2	4	7	3
	slab	—	1	1	6	5	1	5
Alte	infiltr.	—	1	—	1	1	—	4
	0	13	9	10	9	9	10	6

Bibliografie

1. ALTERAS J.: Metodele laboratorului clinic. Ed. Med. București, 1964;
 2. BERGMEYER H. V.: Methode der enzymatischen Analyse. Chemie Verlag, Weinheim, 1962, 606;
 3. DETROUX L.: Les herbicides et leur emploi. Ed. Gembloux, 1963;
 4. DITTMER A.: Papierelectrophorese. VEB Verlag, Jena, 1961;
 5. EIDELMANN M. M.: Laboratornoie delo (1963), 10, 29;
 6. ELTON M. BOYD, DOBOS ILONA: J. Agr. Food. Chem. (1969), 17, 6, 1213;
 7. GEORGESCU P., PAUNESCU E.: Metode biochimice de diagnostic și cercetare. Ed. Med. București, 1960;
 8. ZWEIG G.: Analytical Methods for Pesticides, Plant Growth Regulators and Food Additives. Academic Press, New York—London, 1964;
 9. HODGE H. C., DOWNS W. L., SMITH D. W.: Ref. J. Farm. i. Tox. (1969), 6, 109;
 10. HODGE H. C., DOWNS W. L., PANNER B. S., SMITH W.: Ref. H. Farm. i Tox. (1968), 10, 116;
 11. LOMONOVA G. V.: Gigena i Sanit. (1969), 6, 27;
 12. NACLAS: Indicatori de reactivi pentru analize medicale. Ed. Med. București, 1964;
 13. NASAED R. B., ILNICKI R. D.: J. of Weed Science (1970), 18, 1, 25;
 14. ONLEY J. H., GEORGE YIP, ALDRIGE M. H.: J. Agr. Food. Chem. (1968), 16, 3, 426;
 15. POPA C., DRIMUS RODICA: Chimia produselor fitofarmaceutice. Ed. Tehnică București, 1965, 360;
 16. STANLEY E., KATZ, CAROL A. FASSBENDER: J. Weed. Science (1968), 16, 3, 401;
 17. VELICICA DAVIDESCU: Produse fitofarmaceutice. Ed. Ceres, București, 1970, 92.
-