

## SIMPTOMATOLOGIA ŞI MORFOPATOLOGIA INTOXICAŢIEI EXPERIMENTALE CU ERBICIDUL ATRAZIN \*

dr. V. Molnár

Atrazinul (2-clor-4-etil-amino-6-izopropil-amino-sintriazin) este un erbicid selectiv asupra dicotiledonatelor (1, 7, 15). După afirmaţia firmei producătoare (Geigy) substanţa nu are efect toxic asupra mamiferelor, totuşi au fost semnalate numeroase efecte toxice atât la animale, cât şi la persoanele care au venit în contact cu acest erbicid (2, 6, 14). Studiul intoxicaţiilor accidentale umane, cât şi a celor experimentale arată prezenţa semnelor iritative prin contact la mucoase, precum şi semne de tulburări hepatice şi nervoase (4, 5, 6, 8, 11). Au fost descrise şi unele fenomene de acumulare a simptomelor în urma contactelor repetate, fără să fi fost dovedită cumularea toxicului în organism (6, 8, 10, 11).

Colectivul disciplinei de medicină legală şi toxicologie din Tîrgu Mureş a procvat intoxicaţii experimentale pe un lot de 200 de şobolani (masculi de 200—250 g) la care s-au constatat modificări enzimatiche semnificative pentru demonstrarea efectului hepatotoxic al acestui produs. Paralel, au fost studiate principalele manifestări semiologice şi morfologice survenite în cursul intoxicaţiei acute obţinute cu doza de 3 g/kg corp, respectiv a celei subacute cu doza de 600 mg/kg, administrate timp de 3 săptămîni, produsul fiind introdus în suspensia apoasă prin sondă gastrică. De la fiecare animal s-a prelevat un fragment de ficat, fixat în soluţia Zenker şi cite un fragment din toate organele principale, fixate în formol, care au fost prelucrate histologic şi colorate cu HE; în cazul ficatului, s-au executat în plus pentru grăsimi reacţia Sudan IV, precum şi reacţiile PAS, activitatea fosfatazelor alcaline şi acide după tehnicile uzuale (3, 13).

### Rezultate

#### — Aspecte semiologice.

La 10 minute după administrarea dozei de 3 g/kg corp animalele încep să se scarpine. La 30 de minute sînt uşor adinamice, nu consumă alimente; la 2 ore adinamia devine foarte evidentă şi apar fenomene parasimpaticotonice cu salivaţie abundentă, lăcrămare, eliminare de fecale şi urină, respiraţie frecventă, superficială, care la 6 ore devine zgomotoasă şi 6 % dintre animale decedează în această fază. La restul animalelor situaţia rămîne constantă timp de 10—12 ore, apoi adinamia se reduce menţinîndu-se fenomenele parasimpaticotonice, care dispar şi ele după 24 ore, lăsînd loc unei ciazone evidente însoţită de dispnee. A doua zi au decedat 25 % dintre aceste animale, iar la cele ce au supravieţuit dispneea şi cianoza au dispărut şi a apărut tuse însoţită de secreţie nazală viscoasă. Animalele rămase în viaţă au fost sacrificate pe parcurs în loturi de 10—20, la 2, 6, 12, 24 şi 48 de ore, concomitent — în toate cazurile — cu un lot martor.

#### — Examenul morfologic.

La animalele ce au decedat în primele 6 ore, se constată aspectul caracteristic pentru asfixie, cu secreţie abundentă în căile respiratorii, plămîni balonaţi cu numeroase focare hemoragice extinse, sînge fluid, dilatarea inimii

\* Lucrare prezentată la U.S.S.M., Filiala Mureş, Secţia medicină legală, la 12 decembrie 1970.

drepte, peteșii subseroase și hemoragii macroscopice în ficat și splină. Majoritatea substanței introduse este prezentă în stomac și intestinul subțire, care sînt intens balonate.

La animalele ce au sucombat în cursul zilei a doua, conținutul bronșic este mai viscos și abundent, cu semne evidente de bronhopneumonie hemoragică, cu numeroase zone atelectazice, atît stomacul, cît și intestinalele au rămas destinse, cu resturi de substanță neresorbită.

La animalele sacrificate după 6 ore și în continuare, precum și în cazul intoxicațiilor subacute semnele sînt asemănătoare dar mai reduse, predominînd peteșile hemoragice în toate organele și unele zone atelectazice în plămîni, la care se adaugă o distrofie grasă a ficatului în cazurile cu intoxicație subacută.

Modificările histopatologice evidențiate prin colorația HE sînt în toate cazurile în concordanță cu aspectul macroscopic, constatîndu-se o descuamație masivă a epitelului bronșic, cu infiltrație leucocitară în diferite faze ale pneumoniei, asociate de extravazare de plasmă și sînge în toate organele parenchimatose, inclusiv în rinichi, unde apar și urme proteice în capsula lui Bowmann, iar mai tîrziu distrofia mucoasei tubulare. La animalele decedate sau sacrificate după 24 de ore se constată în creier spații pericapilare și periganglionare mărite (edem cerebral).

Modificările histochemice din ficat, evidențiate prin reacția PAS, Sudan IV, respectiv dozarea fosfatazelor alcaline și acide găsite la animalele sacrificate se dezvoltă paralel cu evoluția în timp a intoxicației. (Reacția normală la animalele de control a fost notată cu 3 cruci, scăderea moderată cu 2, iar cea marcată cu 1 cruce; în cazul în care starea normală este caracterizată prin lipsă de reacție sau reacție slabă, gradația a fost dată în ordine inversă).

Frecvența tipurilor de reacții la diferitele loturi experimentale sînt prezentate în tabelul comparativ.

După cum rezultă din acest tabel, în toate cele 4 reacții efectuate există o divergență a rezultatelor atît la lotul de control, cît și la lotul animalelor intoxicate; se observă totuși unele tendințe evidente la deviere frecvenței în intensitatea reacțiilor, astfel: reacția PAS, omogenă și intens pozitivă la majoritatea animalelor martor, dispare aproape complet la 2 ore după intoxicația acută, cu revenire spre normal în fazele următoare, și este constant scăzută în intoxicațiile subacute. Este de menționat faptul că, pe cupe găsăm o reacție inomogenă, zone (în special centro-lobulare) cu reacții negative, alternînd cu altele pozitive. Reacția Sudan IV este sporadică și inegală la lotul martor, în schimb este foarte accentuată deja după 2 ore în intoxicația acută, mergînd pînă la contopirea granulelor de grăsime în picături mari, care cresc în timp. De menționat apariția centro-lobulară a granulelor de grăsime. Ceea ce nu rezultă însă din tabelul cifric, dar este foarte vădit la compararea preparatelor provenite de la aceleași animale este o proporționalitate inversă foarte evidentă între diminuarea materialului PAS pozitiv și infiltrația grasă.

Fosfataza alcalină prezintă o reacție slab pozitivă sau chiar lipsește în protoplasma celulelor hepatice la majoritatea animalelor martor, iar la cele intoxicate devine treptat pozitivă deja după 6 ore și se accentuează la periferia lobilor în funcție de evoluția în timp, fiind cea mai evidentă în intoxicația subacută. Reacția slab pozitivă prezentă în mod normal în nucleul celular, devine treptat negativă sau cel puțin scade în intensitate. Elementele portale (celule Kupfer și capilare biliare) păstrează în general activitatea intensă obișnuită, apărînd totuși o tendință de diminuare la unele animale. Comparînd acest rezultat cu reacția fosfatazei acide este de remarcant o inversare evidentă a gradului de reactivitate, în sensul că reacția moderată inițială din protoplasma celulelor hepatice scade, sau dispare complet din zonele periferice, sau numai din unii lobi, în schimb devine pozitivă în nucleul

Tabelul nr. 1

Tabelul comparativ al reacțiilor

Reacția	Intensitatea reacției	Număr de cazuri						
		martor	2 ore,	6 ore,	12 ore,	24 ore,	48 ore,	subacut
Nr. total =		25	8	8	10	10	20	17
PAS — protoplasmă	0 =	—	1	1	—	—	2	6
	+ =	2	7	2	2	5	4	7
	++ =	6	—	5	6	4	14	4
	+++ =	17	—	—	2	1	—	—
Grăsimi Sudan IV. — protoplasmă	0 =	11	—	—	—	—	—	—
	+ =	8	—	—	2	1	6	5
	++ =	5	3	4	5	2	10	8
	+++ =	1	5	4	3	7	4	4
Fosfataza alcalină — protoplasmă	0 =	12	—	—	—	—	—	—
	+ =	10	8	1	10	1	11	6
	++ =	2	—	7	—	5	7	10
	+++ =	1	—	—	—	4	2	1
— nucleu	0 =	3	—	—	1	1	1	1
	+ =	15	8	3	9	8	11	3
	++ =	5	—	4	—	1	7	12
	+++ =	2	—	1	—	—	1	1
— elemente portale	0 =	—	—	—	—	—	—	2
	+ =	2	—	1	3	1	2	3
	++ =	21	8	3	7	2	11	9
	+++ =	2	—	4	—	7	7	3
Fosfataza acidă — protoplasmă	0 =	—	—	—	1	1	6	1
	+ =	15	1	—	4	8	12	4
	++ =	9	5	7	4	1	1	12
	+++ =	1	2	1	1	—	1	—
— nucleu	0 =	18	3	8	6	2	8	4
	+ =	4	5	—	2	4	4	8
	++ =	2	—	—	—	2	4	4
	+++ =	1	—	—	2	2	4	1
— elemente portale	0 =	9	8	8	6	9	15	13
	+ =	6	—	—	2	1	3	1
	++ =	8	—	—	1	—	1	1
	+++ =	2	—	—	1	—	1	2

celular fără o delimitare netă. Atît în cazul fosfatazei alcaline cît și în a celei acide, după 12 ore se observă în mod constant o umbră de reacție cu o granulație foarte fină și dispersată la toate cupele microscopice. Presupunem că este vorba de prezența în mod difuz a fosfatazelor lizate.

Mai menționăm că în cazul intoxicațiilor subacute, la majoritatea animalelor (și în mod pregnant la acele animale la care disproporția reacțiilor descrise a fost mai evidentă) am constatat prezența unei infiltrații polimorfo-celulare (leucocite, cît și numeroase histocite) în spațiile periportale.

### Discuții

Atrazinul are un potențial toxic destul de ridicat,  $DL_{50}$  pentru șobolani fiind în jur de 3 g/kg corp. O cincime din această cantitate provoacă semne evidente de intoxicație.

Coroborînd elementele semiologice cu aspectul macro- și microscopic al cazurilor mortale și la animalele rămase în viață, respectiv cu constatările enzimatice găsite de diferiți autori, ca și cele din experimentalul de față (constatări descrise într-o lucrare separată) se poate aprecia că efectul toxic al acestui produs este în prima fază un efect funcțional, caracterizat prin semne parasimpaticotonice cu hipersecreția intensă a tuturor mucoaselor, în special ale căilor respiratorii, care duc în mod secundar la fenomene de asfixie. Simptomatologia precum și morfologia devine caracteristică pentru anoxia acută (adesea mortală). Acest tablou complex presupune mobilizarea tuturor rezervelor metabolismului energetic pe cale neurohormonală și respectiv sporirea activității enzimatice caracteristice pentru fazele anaerobe. În caz de supraviețuire a acestei „furtuni vegetative” se observă o tendință de echilibrare a funcțiilor semnalate și, prin normalizarea reacțiilor enzimatice, se ajunge la dispariția semnelor grave de dinamică, precum și la reapariția glicogenului în ficat după 12 ore. După această fază de remediare urmează efectul citotoxic la nivelul ficatului și al sistemului nervos central, manifestat după 24 de ore, prin distrofii și hemoragii mai pronunțate în toate viscerale, precum și prin edem cerebral. Adesea, în această perioadă survine și o bronhopneumonie și edem cerebral cu evoluție letală.

În cazul dozelor mai mici și repetate, după 21 de zile apar semne predominant histotoxice, realizînd un tablou morfopatologic ce se încadrează într-o hepatită subacută, persistînd și în acest caz semnele iritative și descuamative ale mucoasei bronșice.

Sosit la redacție: 26 martie 1971.

### Bibliografie

1. BAKKE J. E., ROBBINS J. D., FEIL V. J.: Agr. Food. Chem. (1967), 15, 628;
2. BENKŐ GY., LOSONCZY B.: Gyógyszerészet (1968) 7, 247;
3. BERGMAYER H. V.: Methoden der enzymatischen Analyse. Akad. Verlag, Berlin, 1962;
4. BORDÁS S.: Veszélyes növényvédőszer. Mezőgazd. Kiadó, Budapest, 1968;
5. COVALENKO A. V., SVIATOSLAVOVA V. V.: Gigiena i Truda (1963), 5, 54;
6. DETROUX L.: Les herbicides et leur emploi. Ed. Gembloux, Paris, 1965;
7. DINERMAN A. A., LAVRENTIEVA N. A.: Gigiena i Sanit. (1969), 3, 94;
8. GEORGESCU P., PĂUNESCU E.: Metode biochimice de diagnostic și cercetare. Ed. Med. București, 1960;
9. CZHEGOTSCHI M. T.: Gigiena i Sanit. (1967), 6, 71;
10. HAPKE H. J.: Ref. J. Farm. i Tox. (1964), 4, 124;
11. HARRIS G. J.: J. Agr. Food. Chem. (1967), 15, 1, 157;
12. KISZELY GY., BARKA T.: Gyakorlati mikrotechnika és hisztokémia. Medicina Kiadó, Budapest, 1958;
13. MARTINIUK V. Z., CZHEGOTSCHI M. I.: Gigiena i Sanit. (1967), 2, 96;
14. POPA V., DRIMUS R.: Chimia produselor fitofarmaceutice. Ed. Tehnică, București, 1965;
15. SZÓCS J., AJTAY M., MOLNÁR V., BALOGH E., FÜLÖP I.: Rev. Med. (1971), XVII, 1, 52.