

Disciplina de toxicologie (cond.: asist. dr. Maria Kincses-Ajtay, doctor farmacist)  
a I.M.F. din Tîrgu Mureş

## **TOXICINETICA ERBICIDULUI ACID 2,4 — DICLORFENOXIACETIC (2,4 D) ÎN INTOXICAȚII ACUTE**

*Maria Kincses-Ajtay, R. Ciupe, Iulia Kovács*

Derivații clorurați ai acidului fenoxiacetic sînt erbicide sistemice, cu acțiune pseudofitohormonală, folosite pe scară largă în protecția plantelor monocotiledonate. În procesul fabricării și utilizării prin expuneri neraționale, s-au pus în evidență atît intoxicații acute cu manifestări specifice cît și cronice, cu efecte teratogene (1—5).

Faptul că substanța a fost găsită în diferite organe, sînge și urină (6,7) nemodificată, efectele toxice descrise ca urmare a unei expuneri profesionale sau accidentale, justifică interesul în studiul toxicineticii al acestui erbicid în intoxicații acute experimentale.

Pentru scopul propus prin lucrarea de față — studiul absorbției, distribuției și eliminării acidului 2,4—D precum și a unor parametri care să

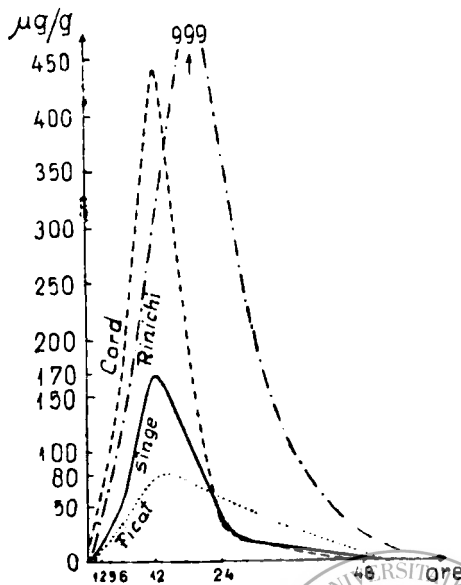


Fig. nr. 1: Curba de distribuție în organe a 2,4D-lui în intoxicație acută pe cobai. Doza administrată 500 mg/kg corp

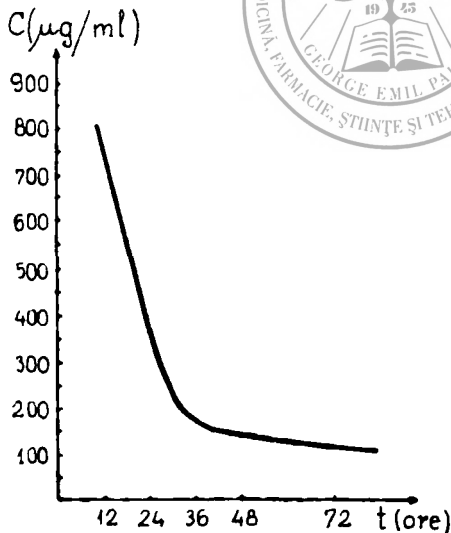


Fig. nr. 2: Curba de eliminare prin urină a 2,4D în intoxicație acută pe cobai. Doza administrată 500 mg/kg corp

caracterizeze aceste procese biologice în prealabil — s-a elaborat o metodă gaz-cromatografică pentru determinarea acestei substanțe în material biologic (8).

### Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe cobai masculi, cu greutate individuală de  $330 \pm 30$  g. Pentru a realiza o intoxicație acută, animalelor de experiență li s-a administrat prin sondă gastrică acid 2,4-diclorfenoxiacetic (Schuchard — München) într-o doză unică de 500 mg/kg corp (DL<sub>25</sub>). Loturile, conținând fiecare câte 8 animale, au fost sacrificate la 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48 ore după administrare, recoltându-se în fiecare caz singele total, ficatul, rinichiul și inima. Probele de urină au fost recoltate la 12, 24, 36, 48 și 72 ore după administrare.

Determinările pentru stabilirea variației în timp a concentrației de acid 2,4-diclorfenoxiacetic liber în probele recoltate s-au efectuat asupra extractelor eterice cu ajutorul cromatografiei în fază gazoasă. Rezultatele reprezintă media a 8 determinări paralele.

### Rezultate și discuții

Concentrații maxime de toxic, evidențiate pe baza curbelor de absorbție, s-au atins după 24 ore în rinichi (999 μg/g — aceasta fiind calea majoră de eliminare) și după 12 ore în inimă (440 μg/g), singe (167 μg/g), ficat (78 μg/g), urină (750 μg/ml) (fig. nr. 1, 2).

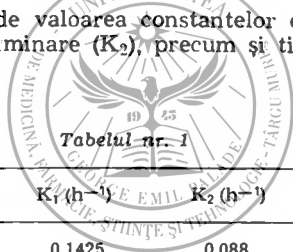
Comparând curba de eliminare din urină a 2,4-D-ului cu cea din sânge se poate constata că ambele ating un maxim la 12 ore după tratament, dar în timp ce eliminarea din sânge are loc aproape complet în curs de 48 ore, în urină la 72 ore după tratament se mai găsesc cantități apreciabile de toxic. Eliminarea încetinită pledează pentru cantități mici de substanță rămasă depozitate în organism.

Pe baza curbelor semilogaritmice ( $d \log C/dt$ ) s-a calculat valoarea constantei de viteză de absorbție ( $K_1$ ), de eliminare ( $K_2$ ), timpul de înjumătățire biologică ( $t_{1/2}$ ) precum și parametrii principali ai proceselor de schimb și de transfer ( $K_{1,2}$ ;  $K_{2,1}$ ) (9) folosind modelul farmacocinetic cu un, respectiv două compartimente.

Scăderea concentrației în toate procesele cinetice studiate are loc după o cinetică de ordinul întâi. Prin extrapolarea porțiunii liniare din faza postabsorbțivă a curbei semilogaritmice, interceptul cu axa Y va da concentrația la timpul 0 ( $C_0$ ), în compartimentul central, iar constantele de viteză se pot calcula din panta dreptei ( $\text{tg } \alpha$ ), sau direct din ecuația următoare (9):

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{C_0}{C} (h^{-1}), \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{K} (h)$$

Tabelul nr. 1 cuprinde valoarea constantelor de viteză în procesul de absorbție ( $K_1$ ) și de eliminare ( $K_2$ ), precum și timpul de înjumătățire biologică.



Tabelul nr. 1

Organe	$K_1 (h^{-1})$	$K_2 (h^{-1})$	$t_{1/2}$ (ore)
sânge	0,1425	0,088	7,85
ficat	0,0912	0,054	12,80
rinichi	0,1017	0,150	4,62
inimă	0,2280	0,079	8,70
urină	—	0,0517	13,40

Doza administrată 500 mg/kg corp 2,4 D.

Din rezultatele obținute reiese că cea mai ridicată valoare privind viteza de absorbție a toxicului se observă în cazul inimii, ceea ce înseamnă o invazie electivă a substanței față de țesutul miocardic. Acest fapt ar putea explica apariția tulburărilor cardiace semnalate de literatura de specialitate în cazurile de intoxicații acute și subacute (10, 11). Se observă o stagnare temporară a toxicului la nivelul ficatului ( $t_{1/2} = 12,8$  ore), exercitând o acțiune citotoxică directă asupra celulelor hepatice, acțiune care a fost dovedită și în cadrul unui studiu experimental privind hepatotoxicitatea 2,4-D-ului, cind s-au semnalat modificări funcționale și morfologice evidente (12, 13, 14).

Pentru stabilirea parametrilor principali ai proceselor de schimb și de transfer, am folosit modelul farmacologic deschis cu 2 compartimente (compartimentul central și periferic).

Cinetica substanței în modelul folosit poate fi descrisă printr-o ecuație, biexponențială, de forma următoare:

$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

unde:  $C_t$  = concentrația plasmatică,  $\alpha$  și  $\beta$  sînt constante de viteză mixte (hibride), A și B valori de concentrații dependente de constantele de viteză.

Valoarea termenilor ecuației biexponențiale s-a calculat prin procedeul grafic, iar pe baza acestor termeni s-au stabilit constantele de viteză ale proceselor de transfer:  $K_{1,2}$  (constanta de transfer dintre compartimentul periferic spre cel central).

Referitor la dinamica acestor procese, rezultatele noastre arată că, 2,4—D-ul difuzează rapid din circulația sanguină spre țesuturi ( $K_{1,2} = 0,216 \text{ h}^{-1}$ ), iar reîntoarcerea lui în compartimentul central este mult încetinită ( $K_{2,1} = 0,067 \text{ h}^{-1}$ ). Această observație pledează încă odată pentru tendința 2,4—D-ului de a se acumula în organism, respectiv în compartimentul periferic (țesutul adipos, musculatura scheletică).

Posibilitatea acumulării în organism a 2,4—D-ului a fost semnalată și în literatura de specialitate. Astfel, *Feborova* (15) a găsit urme de 2,4—D în țesutul adipos și după o perioadă de 25—36 zile după tratament. Valorile de  $t_{1/2}$  găsite în literatura de specialitate confirmă, de asemenea, o eliminare lentă, *Gehring* (16) găsind 72 ore pentru  $t_{1/2}$  în plasmă la șoareci. La om administrind substanța la voluntari, s-a constatat că în plasmă  $t_{1/2}$  este de 23 ore (*Piper*, 17).

### Concluzii

Privite în ansamblu, rezultatele studiului toxicocinetic al erbicidului 2,4—D în intoxicații acute, atrag atenția asupra proprietăților cumulative ale substanței și riscului de nocivitate permanentă pe care îl prezintă folosirea nejudicioasă pentru organismul animal și uman.

### Bibliografie

1. *Mayer-Bode H.*: Sonderdruck aus Anzeiger für Schädlingskunde und Pflanzenschutz (1972), 45, 2; 2. *Berwick D.*: JAMA (1970), 214, 1114; 3. *Courtney K. Diane*: Arch. Environ. Contam. and Tox. (1977), 6, 1, 33; 4. *Neubert D.*: Arch. Pharm. (1972), 272, 243; 5. \* \* \* OMS. — Series: Residues de Pesticides, OMS (1974), 1, Geneve; 6. *Grünow W., Böhme Chr.*: Arch. Tox. (1974), 32, 403, 219; 7. *Fang S. C.*: Tox. Appl. Pharm. (1973), 24, 555; 8. *Ciupe R., Ajtay K. Maria*: Igiena (1977), 26, 1, 59; 9. *Leucufă S. E.*: Introducere în biofarmacie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975; 10. *Buslovici S. I.*: Ref. Journ. (1974), 1; 11. *Preiss D., Rossner I. A.*: Die Naturwissenschaften (1971), 11, 576; 12. *Szócs Jozefina, Molnár V.*: Rev. med. (1970), 1, 94; 13. *Pora A. E.*: Studii și cercetări de biologie (1976), 28, 2, 129; 14. *Guarino A. M.*: Xenobiotica (1977), 7, 10, 623; 15. *Feborova L. M. V.*: Ref. Journ. (1975), 8, 854; 16. *Gehring P. J.*: Tox. Appl. Pharm. (1973), 26, 3, 352; 17. *Piper W. N.*: Tox. Appl. Pharm. (1973), 26, 3, 339.

Sosit la redacție: 19 decembrie 1981

*Maria Kincses-Ajtay, R. Ciupe, Iulia Kovács*

## **TOXIKINETICS OF THE HERBICIDE: 2,4-DICHLOROPHENOXYACETIC ACID (2,4 D) IN ACUTE INTOXICATIONS**

The authors have studied the absorption, distribution and elimination of 2,4 D in acute intoxications on guinea pigs (dose of 500 mg/kg body weight given by mouth). The main kinetic parameters connected with these processes were established. The highest toxic concentrations occurred in the kidneys after 24 hours (990  $\mu\text{g/ml}$ ); in the heart (440  $\mu\text{g/ml}$ ), in the blood (160  $\mu\text{g/ml}$ ) 12 hours after the administration. As for the value of the constants of absorption rate, the highest figure was found in the heart ( $k_1 = 0.2280 \text{ h}^{-1}$ ), while in the blood it was lower ( $k_1 = 0.1425 \text{ h}^{-1}$ ). The elimination took place after kinetics of order one. The biological half-period is  $T_{1/2} = 7.85$  hours.

---