

ГЛАВА II. ТОКСИКОКИНЕТИКА И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И ЕГО ЭФИРОВ, ПАТОГЕНЕЗ ИНТОКСИКАЦИЙ

Токсикокинетика ЭГ изучена достаточно хорошо. На основании данных литературы и собственных наблюдений можно сделать вывод о том, что, попадая в желудок, ЭГ быстро всасывается в кровь и относительно равномерно распределяется в органах и тканях. Так, в эксперименте на крысах с помощью изотопного анализа установлено, что через час после внутрижелудочного введения ЭГ в дозе 4,5 мл/кг в желудочно-кишечном тракте остается лишь 13,5% от его поступившего количества. Максимальная концентрации ЭГ в крови различных видов животных (крыс, собак, обезьян) и людей наблюдается спустя 1 - 4 часа после его перорального поступления в организм. Период полувыведения ЭГ непродолжителен и составляет у людей 3 - 4,5 часа.

ЭГ быстро элиминирован из организма и уже через несколько часов (по данным ряда авторов – через 1 час) после приема его концентрация в моче становится значительно выше, чем в крови. Яд не кумулирует в органах и тканях. Отмечено более низкое содержание ЭГ в печени, почках, мышцах, легких, головном мозге и жире по сравнению с его концентрацией в крови и, особенно, в моче. Низкое содержание ЭГ в головном мозге, по мнению ряда авторов, связано с малой проницаемостью гематоэнцефалического барьера для гликолей.

Указанные данные подтвердились в ходе наших исследований. Так, на рисунке 2.1. приведены результаты определения ЭГ (после его внутрижелудочного введения крысам в дозе 1,0ЛД₅₀) в биологических жидкостях и паренхиматозных органах. Следует отметить, что концентрация ЭГ в крови через час после затравки была выше, чем в органах, но уже к третьему часу выравнивалась с его концентрацией в почках (в печени она была чуть ниже указанной). Концентрация ЭГ в моче на протяжении всего эксперимента в 8 - 20 раз превышала его содержание в крови.

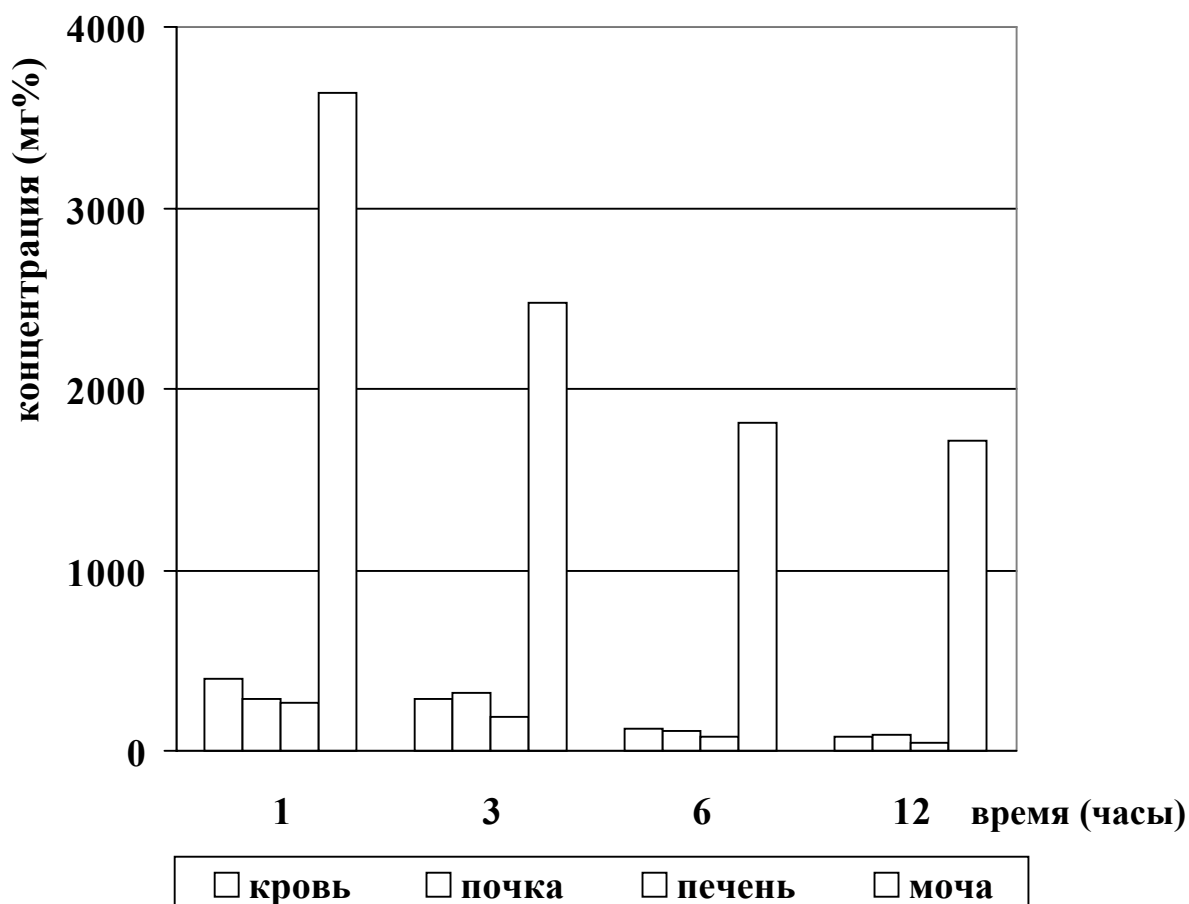


Рис. 2.1. Распределения этиленгликоля по органам и биологическим жидкостям крыс, затравленных ЭГ в дозе 1,0ЛД₅₀

Аналогичные результаты наблюдались и в нашей экспертной практике при исследовании биологических жидкостей и внутренних органов трупов людей, погибших в результате отравления ЭГ.

Представляют интерес результаты, полученные нами при затравке крыс ЭГ в абсолютно смертельной дозе (1,5ЛД₅₀). В этих случаях токсикокинетика ЭГ и его метаболитов претерпевает существенные изменения (Рис. 2.2). Так, после обычного снижения уровня концентрации ЭГ в крови ($T_{1/2}$ – 3 часа за период наблюдения 3 - 6 час интоксикации) отмечалась постепенная стабилизация содержания яда (на 6 - 18 час интоксикации), сохранявшаяся до момента гибели животных. Подобная динамика изменения концентрации ЭГ в крови, очевидно,

связана с развитием к 12 часу интоксикации острой почечной недостаточности (ОПН), о чем свидетельствовало снижение выделения мочи вплоть до анурии. При этом следует отметить, что концентрация гликолевой кислоты – основного метаболита ЭГ, постепенно повышалась, достигая максимума к моменту гибели животных, причем концентрации ЭГ и гликолевой кислоты в моче (Табл. 2.1) значительно превышали их содержание в крови (Рис. 2.2).

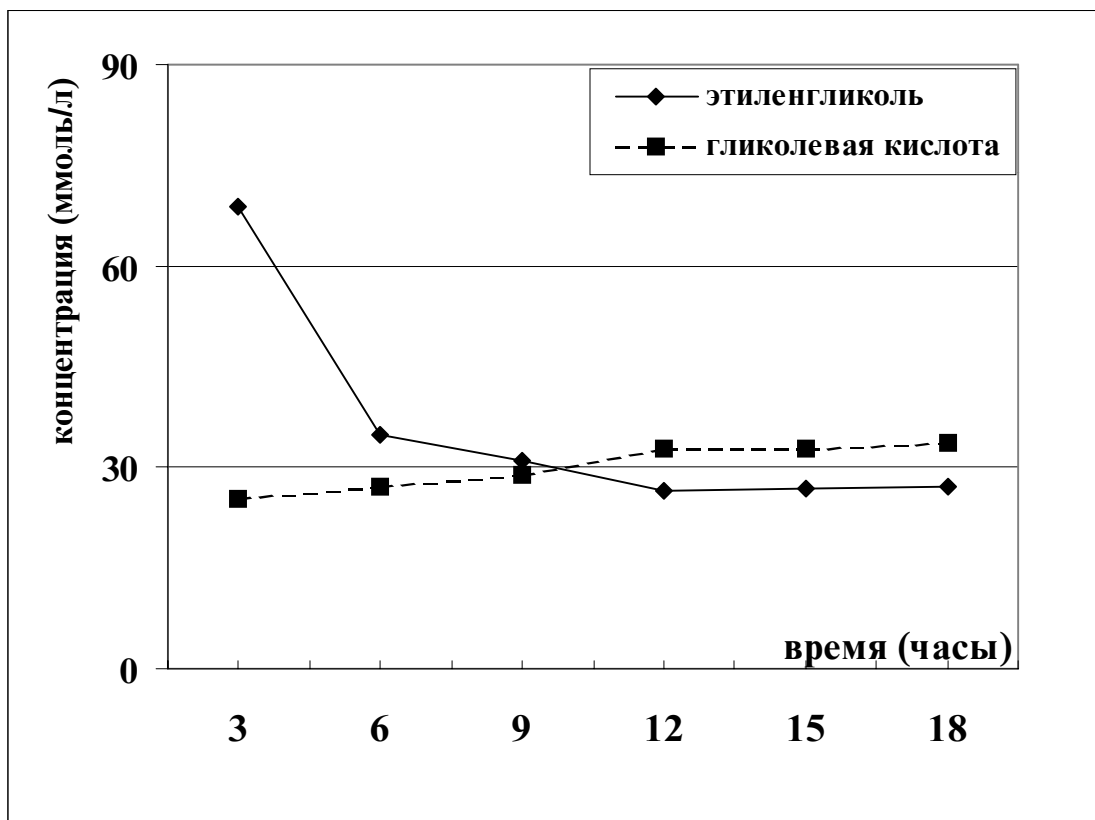


Рис. 2.2. Изменение концентрации этиленгликоля и гликолевой кислоты в крови животных, затравленных ЭГ в дозе 1,5ЛД₅₀

Полученные результаты свидетельствуют о том, что отравления сверхлетальными дозами ЭГ сопровождаются быстрым развитием ОПН, которая, в свою очередь, может оказывать существенное влияние на токсикокинетику яда.

Согласно литературным данным ЭГ обнаруживается в моче обезьян и собак в течение 24 часов после его введения, в моче крыс – в течение 48 часов;

Таблица 2.1

Динамика выведения этиленгликоля, метил- и этилцеллозольвов, а также их метаболитов с мочой при затравке крыс в дозе 1,5ЛД₅₀ этих ядов.

Показатель	Токсические агенты					
	ЭГ		МЦ		ЭЦ	
	1	2	1	2	1	2
Объем выделенной мочи (мл)	11,1 ± 1,0	-	4,9±0,3	2,4±0,1	3,0±0,1	1,6±0,1
Концентрация яда в моче, ммоль/л (мг%)	525±42 (3280±260)	-	12,9±0,7 (99±5)	3,8±0,2 (29±2)	17,6±4,1 (160±37)	7,3±0,5 (66±5)
Количество выделенного яда, ммоль (мг)	5,8±0,4 (36±3)	-	0,06±0,00 (0,5±0,0)	0,01±0,00 (0,1±0,0)	0,05±0,02 (0,5±0,2)	0,01±0,00 (0,09±0,00)
Концентрация метаболита, ммоль/л (мг%)	101±18 (1060±190)	-	898±43 (8160±390)	607±33 (5520±300)	510±39 (5310±410)	652±67 (6790±700)
Количество выделенного метаболита, ммоль (мг)	1,1±0,2 (12±2)	-	4,4±0,3 (40±3)	1,5±0,1 (14±1)	1,5±0,1 (16±1)	1,0±0,1 (10±1)

1 - период времени 0 - 12 часов, 2 - период - 12 - 24 часа;

при отравлении ЭГ в качестве метаболита определялась гликолевая кислота, МЦ – метоксиуксусная кислота, ЭЦ - этоксиуксусная кислота.

время циркуляции яда в организме людей так же, как правило, не превышает 48 часов. В аутоэксперименте Reif G. установил, что 27% введенного ЭГ выводится с мочой в неизмененном виде, причем в двух из трех опытов ЭГ не обнаруживался в моче спустя 24 - 36 часов после его введения. Согласно нашим наблюдениям максимальный срок обнаружения ЭГ в моче пострадавших ограничивался 42 часами. В первые двое суток с момента отравления концентрация ЭГ в крови и моче пострадавших колебалась соответственно в пределах от 3,7 до 68,8 ммоль/л (23 - 430 мг%), и от 0,8 до 244,8 ммоль/л (5 - 1530 мг%). Следует отметить, что концентрация ЭГ в моче в 2 - 30 превышала его концентрацию в крови.

Несмотря на то, что большинство исследователей не отмечает кумуляции ЭГ в органах, в литературе имеются единичные сообщения о случаях появления яда в крови и моче на 5 - 6 (и даже 17) сутки с момента отравления, причем до этого (уже со вторых суток) ЭГ не обнаруживался в биологических жидкостях.

При оценке указанных наблюдений следует учесть, что в этих случаях определение ЭГ осуществлялось недостаточно специфичными методами, основанными на реакциях окисления ЭГ до формальдегида. Необходимо отметить, что проводимая в этих случаях лекарственная терапия могла сказаться на результатах определения ЭГ при использовании неспецифичных методов (ложноположительные тесты), что в ряде случаев было установлено¹.

¹ Так, нами установлен факт возможного поступления в организм человека вместе с лекарствами ближайшего гомолога ЭГ – 1,2-пропиленгликоля, который в силу своей малой токсичности (LD₅₀ при пероральном введении крысам 24 – 32 г/кг) используется в фармацевтической практике в качестве растворителя лекарств! К числу таких препаратов относятся антибиотики, сульфаниламиды, витамины А и Д, гормоны (например, ампулированная форма преднизолонa содержит в качестве растворителя 0,6 г ПГ на 1 мл водного раствора). ПГ, вступая с ЭГ в одни и те же химические реакции, при использовании недостаточно специфичных методик имитирует присутствие последнего в организме, что может привести к неправильной диагностике.

Механизм токсического действия ЭГ достаточно сложен. В нем принято выделять эффекты, обусловленные действием неизменной молекулы ЭГ и продуктами его биотрансформации. В действии неизменной молекулы ЭГ можно выделить два аспекта. Первый из них состоит в наличии у ЭГ, характерных для спиртов вообще, наркотических свойств, выраженных, однако, в незначительной степени. Второй - заключается в высокой осмотической активности ЭГ и, по-видимому, его метаболитов, что способствует перераспределению жидкости по осмотическому градиенту с развитием гидропической дегенерации клеток.

В настоящее время преобладающей является точка зрения, согласно которой токсичность ЭГ определяется, в основном, продуктами его биотрансформации.

Поскольку метаболизм ЭГ тесным образом связан с деятельностью ферментов, осуществляющих в организме расщепление алкоголей, представляется целесообразным остановиться на характеристике указанных энзимов более подробно.

По современным представлениям окисление первичных алкоголей в организме происходит по схеме: **спирт → альдегид → кислота**. В начальной стадии процесса принимают участие четыре ферментные системы: алкогольдегидрогеназа (АДГ), микросомальная этанол окисляющая система (МЭОС), каталаза и ксантиноксидаза.

НАД-зависимая АДГ является основным энзимом, метаболизирующим алифатические спирты - на ее долю приходится до 90 и более процентов окисления в организме экзогенного этанола. Это цитоплазматический Zn-содержащий фермент (оптимум pH ~ 11), широко представленный в различных тканях, однако основная его активность обнаруживается в клетках печени. АДГ обладает низкой субстратной специфичностью, окисляя первичные и вторичные алифатические спирты и альдегиды, кетоны, ароматические алкоголи и альдегиды, полиеновые спирты, фенолы, стероиды и т.д. Фермент особенно интенсивно метаболизирует низшие алифатические спирты, что и определяет использование этанола в качестве антидота при отравлениях некоторыми спиртами, в т.ч. ЭГ.

Специфическим ингибитором АДГ животных и человека является пиразол. Указанное вещество служит конкурентным ингибитором АДГ. Оно связывается с атомом цинка активного центра фермента, занимая место субстрата и образуя комплекс АДГ-НАД-ингибитор. Аналогичными ингибирующими свойствами, но значительно меньшей собственной токсичностью, обладают производные пиразола, имеющие в четвертом положении атом брома или алкильную группу и, в частности, 4-метилпиразол. Пиразолы способны также ингибировать каталазу и микросомальную гидроксигирующую систему, однако лишь в концентрациях, значительно превышающих те, которые подавляют активность АДГ.

В настоящее время известно значительное количество соединений, способных ингибировать АДГ. Это амиды, сульфоксиды, оксиды, ингибиторы иной природы. Ингибирующая способность некоторых из этих соединений (амида изовалериановой кислоты, отдельных диоксидов и т.д.) весьма высока, но все-таки, судя по константам ингибирования, уступает производным пиразола.

Второй по значимости для метаболизма спиртов ферментной системой является МЭОС, в функционировании которой участвуют кислород, флавопротеид, НАДФ и цитохром P₄₅₀. Считается, что участие МЭОС в метаболизме спиртов осуществляется двумя путями. Первый из них заключается в непосредственном внедрении молекулярного кислорода в молекулу алкоголя с образованием соответствующего альдегида; второй связан с генерацией цитохромом P₄₅₀ перекиси водорода, которая используется каталазой для окисления спирта. Оптимальные условия деятельности МЭОС отличаются от таковых для АДГ (оптимум pH 6,9 - 7,5); среди алифатических спиртов МЭОС наиболее интенсивно метаболизирует этанол. Длительное введение этанола приводит к индукции этой ферментной системы.

Кроме АДГ и МЭОС в метаболизме спиртов может участвовать и каталаза (оптимум pH 5,5), локализованная, в основном, в пероксисомах гепатоцитов и эритроцитах. Наиболее интенсивно каталаза метаболизирует метанол и этанол, превращая их в соответствующие альдегиды, и, практически, не взаимодействует с высшими спиртами. Каталазный путь биотрансформации метанола у грызунов, в отличие от человека, является ведущим. Одним из основных источников перекиси водорода, используемой каталазой для окисления спиртов, является ее генерация ксантиноксидазой при трансформации гипоксантина в ксантин. В нормальных условиях вклад каталазы и ксантиноксидазы в метаболизм спиртов незначителен.

Следующий этап биотрансформации алифатических спиртов состоит в превращении образующихся альдегидов. Реакции метаболизма альдегидов, как правило, не связаны с эндоплазматическим ретикулумом и осуществляются тремя группами ферментов: АльДГ, альдегидоксидазами и альдегидлиазами, причем, и у животных, и у человека окисление альдегидов, в основном, происходит при участии неспецифической АльДГ. Этот фермент, используя НАД (или НАДФ), трансформирует альдегид в соответствующую кислоту. Активность энзима обнаруживается в цитозоле, микросомах и особенно велика в митохондриях. Наибольшая активность этого фермента, так же, как и АДГ, регистрируется в печени. В состав активного центра фермента входит SH-группа.

Судьба кислот, образующихся в результате метаболизма спиртов, может быть различна; они подвергаются дальнейшей ферментной биотрансформации, вступают в реакции конъюгации, включаются в межклеточный обмен, выводятся из организма, главным образом, с мочой.

Деятельность ферментных систем, метаболизирующих спирты, оказывает весьма существенное влияние на реализацию токсических потенций ЭГ. Большая часть поступившего в организм ЭГ подвергается биотрансформации в печени и почках. На первом этапе ЭГ метаболизируется НАД-зависимой АДГ в гликолевый альдегид (Рис. 2.3).

В этом процессе возможно также участие МЭОС, однако ее реальный вклад остается недостаточно ясным. Каких-либо данных о метаболизме ЭГ с помощью других алкогольоксиляющих систем (каталазы, ксантинооксидазы) в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Дальнейший распад ЭГ происходит под влиянием альдегидоксидазы или АльДГ, которая трансформирует гликолевый альдегид в гликолевую кислоту и глиоксаль; гликолевая кислота при участии лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превращается в глиоксиловую кислоту. Трансформация глиоксаля в глиоксиловую кислоту происходит как ферментным (с помощью АльДГ), так и

неэнзиматическим способами. Превращение глиоксиловой кислоты осуществляется несколькими путями:

- образованием муравьиной кислоты с выделением CO_2 ;
- трансформацией в щавелевую кислоту под влиянием ЛДГ или альдегидоксидазы;
- трансформацией в глицин путем трансаминирования при участии витамина B_6 и далее, при взаимодействии с бензойной кислотой - в гиппуровую; конъюгацией с образованием оксаломалата, α -гидрокси- β -кетoadипата, γ -гидрокси- α -кетоглутарата.

С помощью изотопного анализа установлено, что главным метаболитом ЭГ является углекислый газ, выделение которого у крыс может достигать 60 % от дозы введенного $^{14}\text{ЭГ}$. 23% радиоактивной метки обнаружено в моче в виде неизмененного ЭГ и только 0,1 - 4% в виде оксалатов. По данным других авторов до 67% радиоактивной метки, выделяемой с мочой, приходилось на $^{14}\text{ЭГ}$ и 27% - на гликолевую кислоту (период полувыведения которой составляет по разным данным 4,1 - 10,4 часов и более). Таким образом, основным путем метаболизма ЭГ в организме является образование гликолевого альдегида и глиоксаля, затем гликолевой кислоты с последующим окислением ее до глиоксиловой кислоты и, далее, до муравьиной кислоты и углекислого газа, второстепенным - окисление глиоксиловой кислоты до щавелевой, глицина, оксаломалата, α -гидрокси- β -кетoadипата и γ -гидрокси- α -кетоглутарата.

Представленная схема биотрансформации ЭГ, за исключением некоторых деталей, признается в настоящее время большинством специалистов, занимающихся данной проблемой. Однако это единодушие сменяется разнообразием мнений при оценке значимости того или иного метаболита в патогенезе интоксикации ЭГ.

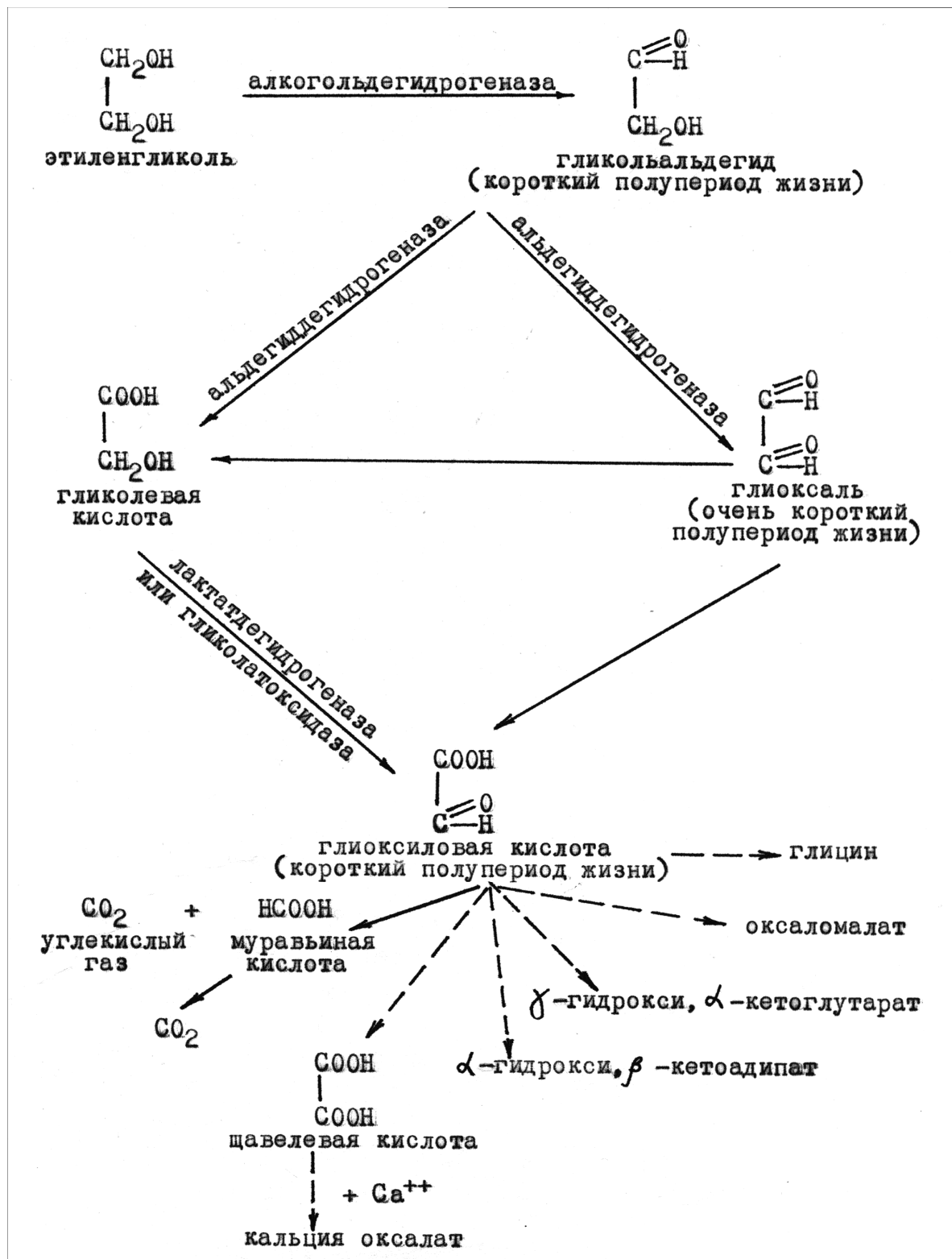


Рис. 2.3. Схема биотрансформации этиленгликоля.

Одна из точек зрения состоит в том, что основным носителем токсичности ЭГ является щавелевая кислота. В пользу этого положения свидетельствует её высокая токсичность и способность вызывать тяжелое поражение почек, а также обнаружение при интоксикациях ЭГ кристаллов оксалата кальция в моче, ткани почек, головного мозга. Некоторые авторы даже объясняют ОПН у отравленных ЭГ механической блокадой извитых канальцев этими кристаллами.

Оппоненты изложенной точки зрения отмечают, что оксалат является минорным метаболитом ЭГ, образование которого составляет не более 1 – 4 % от введенной дозы гликоля, и не в состоянии вызвать весь комплекс серьезных обменных расстройств, наблюдающихся при тяжелых отравлениях ЭГ. Поэтому в последнее время все большее внимание уделяется изучению роли метаболитов, образующихся на ранних и промежуточных стадиях биотрансформации гликоля и, в частности, гликолевой, а также глиоксиловой кислот и соответствующих альдегидов. Так, токсичность основных продуктов биотрансформации ЭГ распределяется следующим образом: глиоксиловая кислота > гликолевый альдегид > оксалат > гликолевая кислота. Все указанные вещества способны угнетать дыхание, окислительное фосфорилирование и синтез белка. Однако в настоящее время большинство авторов, не отрицая весьма высокой токсичности глиоксиловой кислоты, тем не менее, считают, что при отравлениях ЭГ основным носителем токсичности является гликолевая кислота, которая, вследствие более медленного разрушения, накапливается в организме в концентрациях, превышающих уровень глиоксиловой кислоты в 1300 - 1400 раз. В пользу этой теории свидетельствует и факт подавления большими дозами ЭГ процессов, ответственных за метаболизм гликолевой кислоты, и прямая зависимость смертности от уровня ее концентрации в моче.

Важным компонентом патогенеза отравлений ЭГ, судя по данным литературы и собственным (клиническим и экспериментальным) наблюдениям, являются нарушения кислотно-основного состояния (КОС). Изменения показателей КОС и газового состава крови при отравлениях ЭГ развиваются вскоре после поступления яда, неуклонно прогрессируют и достигают максимума к моменту гибели. Формой нарушения КОС является декомпенсированный метаболический ацидоз, сопровождающийся закономерным увеличением дефицита оснований, компенсаторным снижением $p_a\text{CO}_2$ и нарастанием $p_a\text{O}_2$.

В то время как сам факт развития ацидоза при отравлениях ЭГ сомнения не вызывает, его причины различные авторы оценивают не одинаково, отдавая предпочтение либо накоплению эндогенных недоокисленных соединений, либо кислым продуктам метаболизма яда, либо считая возможным сосуществование обоих механизмов.

R.A.Harris в опытах *in vitro* показал, что добавление гликолевой кислоты к изолированным гепатоцитам вызывает увеличение в них соотношения НАДН/НАД, накопление лактата и пирувата, угнетение цикла Кребса. Некоторые авторы полагают, что аналогичные изменения у человека вызываются глиоксиловой кислотой. Однако нами отмечена тенденция к снижению уровня лактата в крови животных, отравленных ЭГ в дозе $1,5\text{ЛД}_{50}$, на 6 и 12 час после введения яда и нормализация этого показателя к 18 часу, в то время как концентрация пирувата в первые 12 часов также несколько снижалась, а через 18 часов была незначительно выше нормы. Эти результаты согласуются с данными, полученными другими авторами в эксперименте на кроликах, которым ЭГ вводился внутривенно в дозе 3 мл/кг. После затравки ЭГ содержание лактата и пирувата в крови животных снижалось в первые 2 - 4 часа до уровня 58 – 67% от контроля, а к концу первых суток достигало нормальных

величин; к 4 суткам на фоне ОПН концентрация лактата нарастала до 220% от контроля. Изложенное свидетельствует о том, что в различных фазах интоксикации механизмы развития ацидоза могут быть не одинаковыми.

Отражением метаболических сдвигов служат также результаты определения кетоновых тел в моче отравленных животных. Необходимо отметить, что при интоксикациях ЭГ концентрация этих тел не отличается от контроля, хотя их общее количество (в связи с полиурией в течение первых 12 часов) заметно возрастает.

При сопоставлении уровня гликолевой кислоты у животных, отравленных ЭГ в дозе 1,5ЛД₅₀, со сдвигами рН артериальной крови (Рис. 2.4) выявлена высокая степень обратной корреляции между этими показателями (коэффициент корреляции 0,70). Кроме того, концентрации гликолевой кислоты (в мольном исчислении) находятся примерно на тех же уровнях, что и величины, характеризующие дефицит оснований. Приведенные данные позволяют утверждать, что при интоксикациях ЭГ метаболический ацидоз обусловлен продуктами его биотрансформации, главным образом, гликолевой кислотой.

Что же касается роли нарушений КОС в танатогенезе отравлений ЭГ, судя по нашим данным, полученным в эксперименте на животных, развивающийся метаболический ацидоз является существенным, однако не главным звеном в патогенезе интоксикаций, поскольку его коррекция не решает проблемы лечения пострадавших. Тем не менее, по мнению ряда авторов, степень нарушений КОС при отравлениях ЭГ является важным фактором, позволяющим прогнозировать течение и исход интоксикаций.

Изменения газового состава крови при отравлениях ЭГ развиваются на фоне прогрессирующей гемоконцентрации, проявляющейся увеличением уровня гемоглобина и гематокрита. Эти нарушения при затравке крыс в дозе

1,5ЛД₅₀ наиболее выражены к моменту гибели животных (через 18 часов после начала интоксикации). Необходимо отметить, что даже в финальных стадиях экспериментальных отравлений ЭГ, газообмен в легких и насыщение артериальной крови кислородом существенно не страдают.

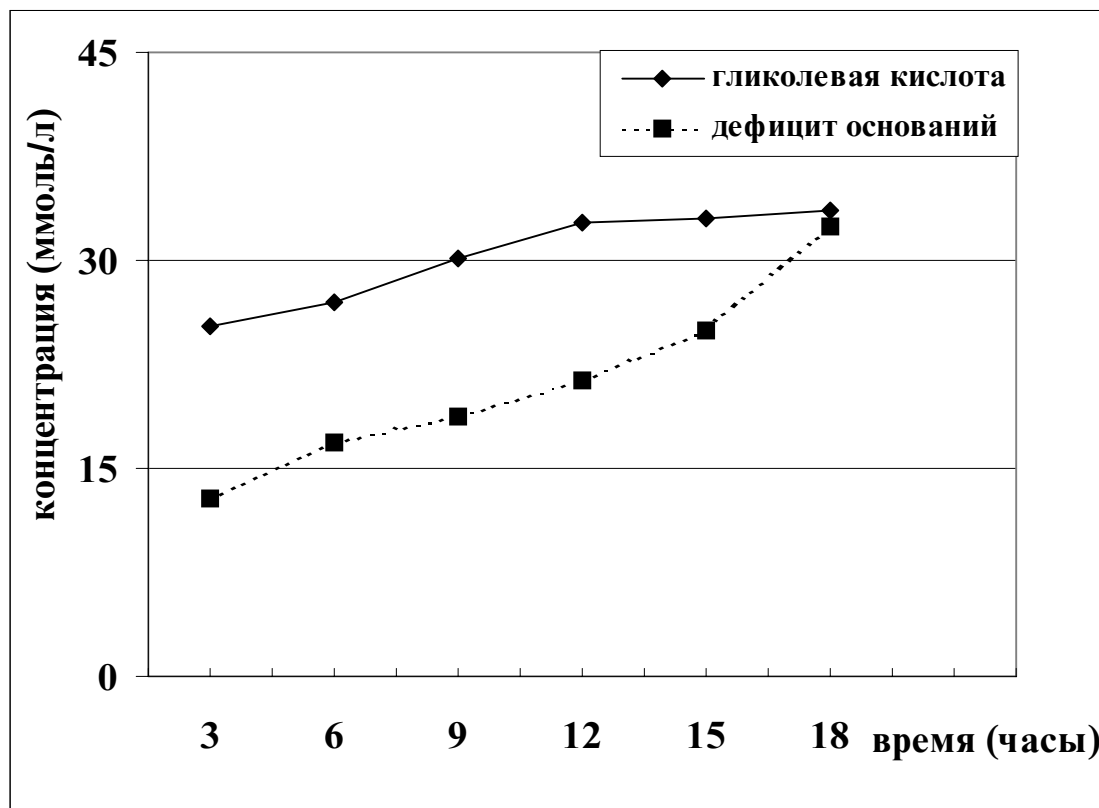


Рис.2.4. Изменение концентрации гликолевой кислоты и SBE в крови крыс, затравленных ЭГ в дозе 1,5ЛД₅₀

Об этом свидетельствует тот факт, что по мере снижения рН отмечается увеличение p_aO_2 , происходящее на фоне умеренного снижения степени сатурации гемоглобина и сопровождающееся компенсаторным (в результате гипервентиляции) падением p_aCO_2 . Особенно существенно возрастает парциальное давление кислорода в артериальной крови в сроки от 6 до 18 часов. Падение степени сатурации гемоглобина невелико и составляет несколько процентов; прирост концентрации гемоглобина вследствие сгущения крови более значителен - в пределах 11,4 - 12,7%.

Поступление кислорода в ткани при отравлениях ЭГ не только не уменьшается, но даже возрастает. Подтверждением тому служит резкое нарастание p_aO_2 на фоне небольших сдвигов p_vO_2 , что приводит к весоному увеличению артерио-венозной разницы по кислороду. Что же касается степени сатурации гемоглобина, то по мере развития интоксикации ЭГ этот показатель прогрессивно снижается, достигая уровня 30 - 55%. Незначительное снижение SAT_a и резкое SAT_v приводит к выраженному увеличению артерио-венозной разницы по степени сатурации гемоглобина. Расчеты показывают, что к 12 часу интоксикации поступление в ткани O_2 возрастает в 2 - 3 раза. Косвенным признаком высокой оксигенации тканей может служить и отмеченное нами снижение концентрации лактата в крови. Кроме того, на основании изложенных данных, можно говорить о том, что в генезе интоксикации ЭГ не происходит нарушений использования кислорода на уровне цитохромов - классического варианта "тканевой гипоксии".

Парциальное давление CO_2 в венозной крови при отравлениях ЭГ изменяется незначительно - отмечается лишь тенденция к его снижению. Вено-артериальная разница $p_v - p_aCO_2$ до 12 часа интоксикации ЭГ изменяется мало. В более поздние сроки она заметно увеличивается за счет снижения p_aCO_2 . Таким образом, можно сделать вывод о том, что поступление кислорода в ткани, как было показано выше, значительно возрастает, тогда, как продукция углекислоты заметно не меняется. По всей вероятности, кислород в указанные сроки частично используется для окисления ЭГ до промежуточных продуктов (альдегидов и кислот), в процессе, которого углекислый газ не образуется.

Возможно и другое объяснение несоответствия между поступлением кислорода в ткани и продукцией углекислоты. Как известно, одним из вероятных механизмов токсического действия ЭГ признается способность его метаболитов разобщать окисление и фосфорилирование. Этот процесс, происходящий в митохондриях, не влияет на образование CO_2 , но сопровождается использованием кислорода для связывания протонов без сопряженного синтеза АТФ.

Отравления ЭГ сопровождаются и другими нарушениями обмена. Электролитные сдвиги характеризуются гипокальциемией, повышением уровня неорганических фосфатов в крови и снижением экскреции магния почками. В процессе развития интоксикации заметно снижается синтез гликогена

вследствие угнетения активности гликогенсинтетазы, гексокиназы и стимуляции фосфорилазы, что приводит к повышению уровня глюкозы. Эти процессы стимулируют окисление глюкозы по пентозному циклу, накопление НАДФН, что может способствовать метаболизму ЭГ с помощью МЭОС.

Как уже упоминалось, определенный вклад в развитие интоксикации вносят расстройства баланса жидкости вследствие высокой осмотической активности ЭГ и, главным образом, его метаболитов, которые, накапливаясь в клетках (печени, почек, мозга и др.), способствуют их отеку и гидропической дегенерации. Поражение клеток усугубляется расстройствами микроциркуляции с повреждением эндотелия артериол и капилляров, которое носит распространенный характер и обнаруживаются во многих органах и тканях.

Указанные выше изменения, совместно с дегидратацией организма, развивающейся на фоне выраженного токсического гастрита, сопровождающегося многократной рвотой, приводят к истинной гиповолемии с возможностью развития экзотоксического (гиповолемического) шока.²

Токсикокинетика, биотрансформация и механизм токсического действия эфиров ЭГ исследованы в меньшей степени. Так же, как и ЭГ, его эфиры быстро всасываются в кровь: после внутрижелудочного введения крысам

² Морфологический субстрат метаболических расстройств и клинических проявлений, развивающихся при отравлениях ЭГ, изучен достаточно тщательно. При гибели пострадавших в 1 - 2 сутки интоксикации наиболее выражены сосудистые расстройства, прежде всего, в ткани головного мозга - венозное полнокровие, участки ангиоспастической ишемии, кровоизлияний, а также выраженный отек; в части случаев в мозге обнаруживаются кристаллы оксалата кальция. Характерны также дистрофические изменения нервных клеток, наиболее значительные в стволовых отделах. Дистрофические процессы обнаруживаются и во внутренних органах.

В более поздние сроки наиболее выражены морфологические изменения в печени и почках. Почки увеличены в размерах, с кровоизлияниями. Характерный признак отравлений ЭГ - двусторонние субтотальные или тотальные корковые некрозы. В сосудах коры - фибриноидные тромбы, слущивание эндотелия, признаки баллонной дистрофии и некроза эпителия канальцев, кристаллы оксалата кальция в их просвете. При гистологическом исследовании печени - гидропическая дистрофия и центрлобулярные некрозы гепатоцитов.

МЦ и ЭЦ в дозе ЛД₅₀ (1,8 и 2,6 г/кг, соответственно) максимальные концентрации ядов в крови наблюдались через 45 - 90 минут, а периоды их полувыведения составили соответственно 70 и 80 минут.

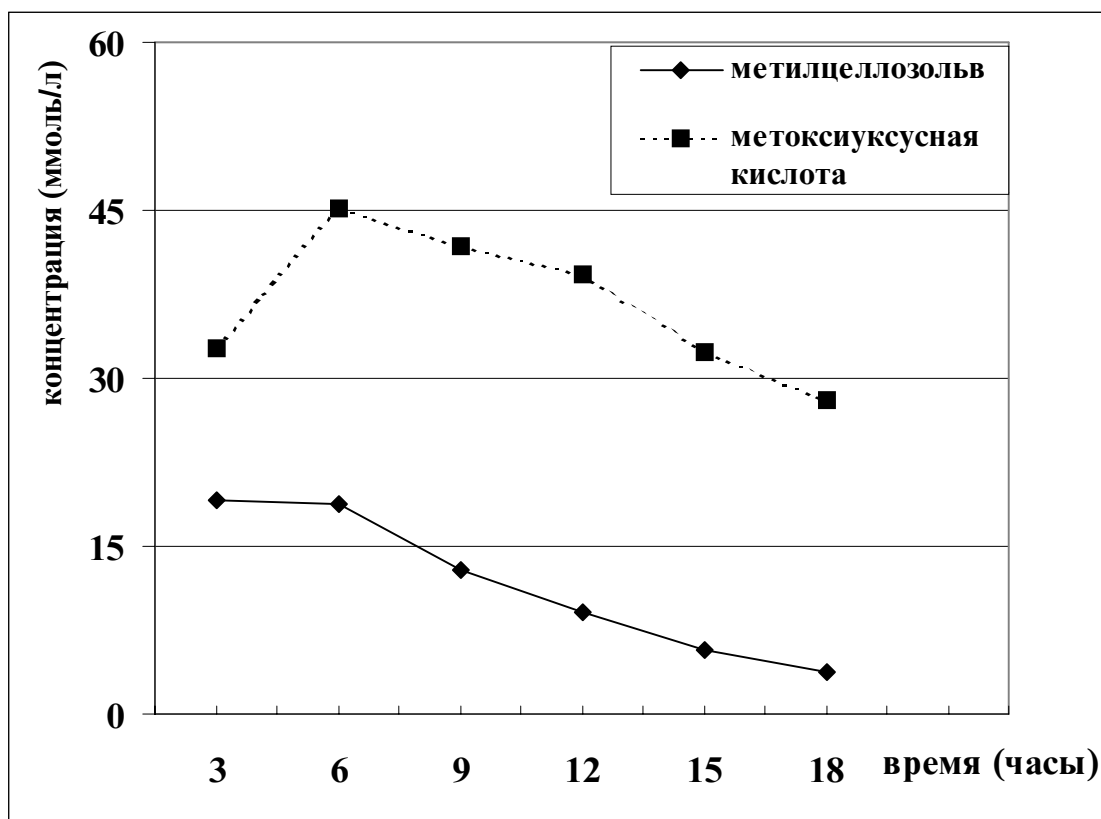


Рис.2.5. Изменение концентрации метилцеллозольва и метоксиуксусной кислоты в крови крыс, затравленных МЦ в дозе 1,5ЛД₅₀

Динамика изменения концентраций МЦ и ЭЦ, а также их метаболитов (алкоксиуксусных кислот) в крови при затравке животных в дозе 1,5ЛД₅₀ также была схожа. Отмечалось постепенное уменьшение концентрации токсикантов в крови и подъем содержания соответствующих алкоксиуксусных кислот к 6 часу интоксикации с последующим снижением их концентрации к моменту гибели животных (Рис. 2.5, 2.6). Показатели выделения целлозольвов и их метаболитов

с мочой также имели общие черты (Табл. 2.1). Так, снижение концентрации целлозольвов в моче на фоне уменьшения диуреза во второй половине первых суток приводило к уменьшению выведения ядов и их метаболитов. Наибольшее количество целлозольвов и соответствующих алкоксиуксусных кислот выделялось в первые 12 часов интоксикации - в период наиболее высокой концентрации этих веществ в крови. Следует отметить, что выведение указанных продуктов метаболизма ядов осуществляется в основном с мочой, о чем свидетельствует тот факт, что концентрация алкоксиуксусных кислот в моче в 15 - 20 раз выше, чем в крови.

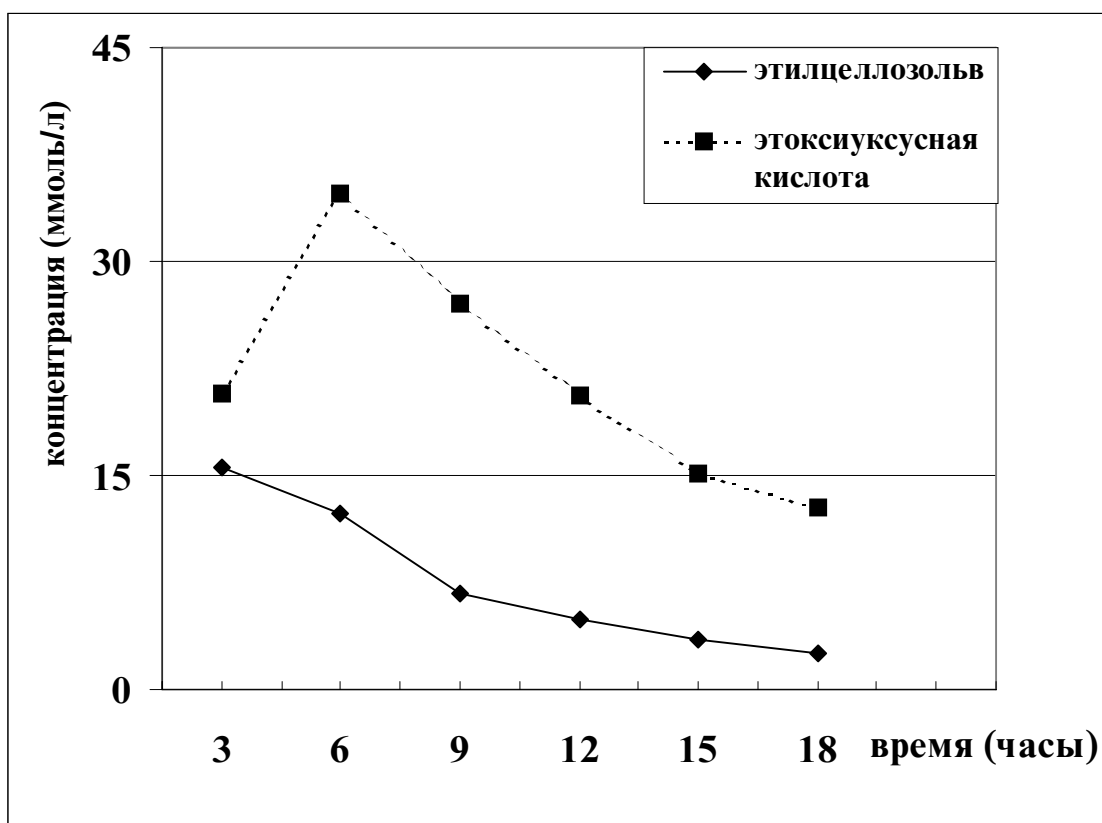


Рис.2.6. Изменение концентрации этилцеллозольва и этоксиуксусной кислоты в крови крыс, затравленных ЭЦ в дозе 1,5ЛД₅₀

Элиминация и биотрансформация целлозольвов происходит очень активно. Так, по нашим наблюдениям из 6 случаев отравлений МЦ,

подтвержденных исследованием принятой жидкости, во второй половине первых суток интоксикации следы яда обнаруживались в моче лишь у 2 пострадавших; на вторые сутки МЦ в биологических жидкостях отравленных не идентифицировался. Из 29 случаев интоксикации ЭЦ в первые сутки яд был обнаружен у 15 пострадавших, а концентрация его в крови и моче колебалась в пределах от следов до 12,3 ммоль/л (112 мг%). В начале вторых суток концентрация ЭЦ в крови не превышала 0,8 ммоль/л (7,2 мг%), в моче – 1,4 ммоль/л (12,6 мг%); в более поздние сроки яд в биологических жидкостях не обнаруживался.

Что касается распределения целлозольвов и их метаболитов в организме, - в литературе имеются лишь единичные сообщения, посвященные этому вопросу. В эксперименте на мышах с помощью изотопного анализа установлено, что уже через час после перорального или внутривенного введения $^{14}\text{ЭЦ}$, максимальные уровни радиоактивности регистрируются в печени, мочевом пузыре, костном мозге, почках и придатках яичек животных. Аналогичная закономерность наблюдалась и спустя 24 часа после введения яда.

Приступая к **изложению механизма токсического действия целлозольвов** необходимо отметить, что он изучен недостаточно. Согласно литературным данным и собственным исследованиям можно заключить, что существует два основных пути метаболизма целлозольвов: деалкилирование и окисление спиртовой группы. В первом случае происходит образование ЭГ и соответствующего альдегида (затем кислоты), во втором – алкоксиацетальдегида, а затем алкоксиуксусной кислоты (Рис 2.7.). Так, в эксперименте с гомогенатами печени крыс и человека нами наблюдалось образование ЭГ и соответствующих алкоксиуксусных кислот после добавления к объектам исследования МЦ и ЭЦ.

С помощью изотопного анализа в эксперименте на крысах установлено, что главными метаболитами МЦ, ЭЦ и бутилцеллозольва, выделяемыми с мочой, являются ЭГ (21% от дозы МЦ, 18% - ЭЦ и 10% – бутилцеллозольва) и соответствующие алкоксиуксусные кислоты (34% метоксиуксусной кислоты, 25 - 40% этоксиуксусной кислоты и 50 - 60% бутоксиуксусной кислоты), а также CO_2 (10 - 30% от дозы МЦ, 20% - ЭЦ и 8 - 10% - бутилцеллозольва). Сходные результаты наблюдались в экспериментах на крысах и собаках при затравке ЭЦ и изопропилцеллозольвом: до 75% метаболитов, обнаруженных в моче, составили соответствующие алкоксиуксусные кислоты, причем, с увеличением длины алкильного радикала возрастает выделение соответствующей алкоксиуксусной кислоты и уменьшается образование ЭГ. Таким образом, из рассмотренных целлозольвов более интенсивно метаболизируется до ЭГ МЦ. Следует отметить, что наблюдается зависимость преобладающего пути метаболизма и от дозы ядовитого агента.

Также следует отметить, что и ЭГ, и соответствующие алкоксиуксусные кислоты были идентифицированы в моче людей (добровольцев), подвергшихся ингаляционному воздействию целлозольвов. В биологических жидкостях пострадавших в результате перорального отравления МЦ и ЭЦ нами были обнаружены соответственно метокси- и этоксиуксусная кислоты, выведение которых происходило с мочой, а сроки их циркуляции в биологических жидкостях значительно превышали таковые для исходного токсического агента.

Согласно литературным данным в биотрансформации целлозольвов (Рис. 2.7.) принимают участие:

- деалкилаза, под действием которой происходит разрыв эфирной связи с образованием ЭГ и соответствующего альдегида, а затем кислоты;
- АДГ и АльДГ, окисляющие эфиры ЭГ до соответствующих алкоксиоксиуксусных кислот, которые, в свою очередь, под

воздействием ацилтрансферазы превращаются в N-алкоксиацетилглицин, а при участии деалкилазы и карболидазы окисляются до CO_2 и H_2O ;

- глюкуронил- и сульфотрансферазы с образованием алкоксиэтилглюкуронида и сульфата (указанный путь более существенен для целлозольвов с длинной цепочкой алкильного радикала, например, бутилцеллозольва).

Однако до сих пор остается недостаточно ясной связь между отдельными продуктами биodeградации целлозольвов и реализацией токсичности исходных соединений. Так же крайне ограничены материалы, характеризующие метаболические сдвиги в организме, развивающиеся в результате воздействия эфиров ЭГ. С наибольшим постоянством, как в эксперименте, так и в клинической практике, обнаруживается метаболический ацидоз, однако его причины остаются недостаточно изученными, хотя на сегодняшний день большинство исследователей склоняются к мнению, что именно алкоксиуксусные кислоты играют решающую роль в развитии токсического эффекта целлозольвов. Предполагается, что определенный вклад в токсичность целлозольвов вносят и альдегиды (затем кислоты), образующиеся из алкильных радикалов целлозольвов (например, формальдегид – при биотрансформации МЦ), а также продукты метаболизма ЭГ, однако вопрос требует дальнейшего изучения.

Проведенные нами исследования на крысах, затравленных ЭГ, МЦ и ЭЦ в дозе $1,5\text{ЛД}_{50}$, позволили установить, что изменения показателей КОС носят сходный характер. Уже в первые часы после введения ядов формируется декомпенсированный метаболический ацидоз, выраженность которого достигает максимума к концу первых суток.

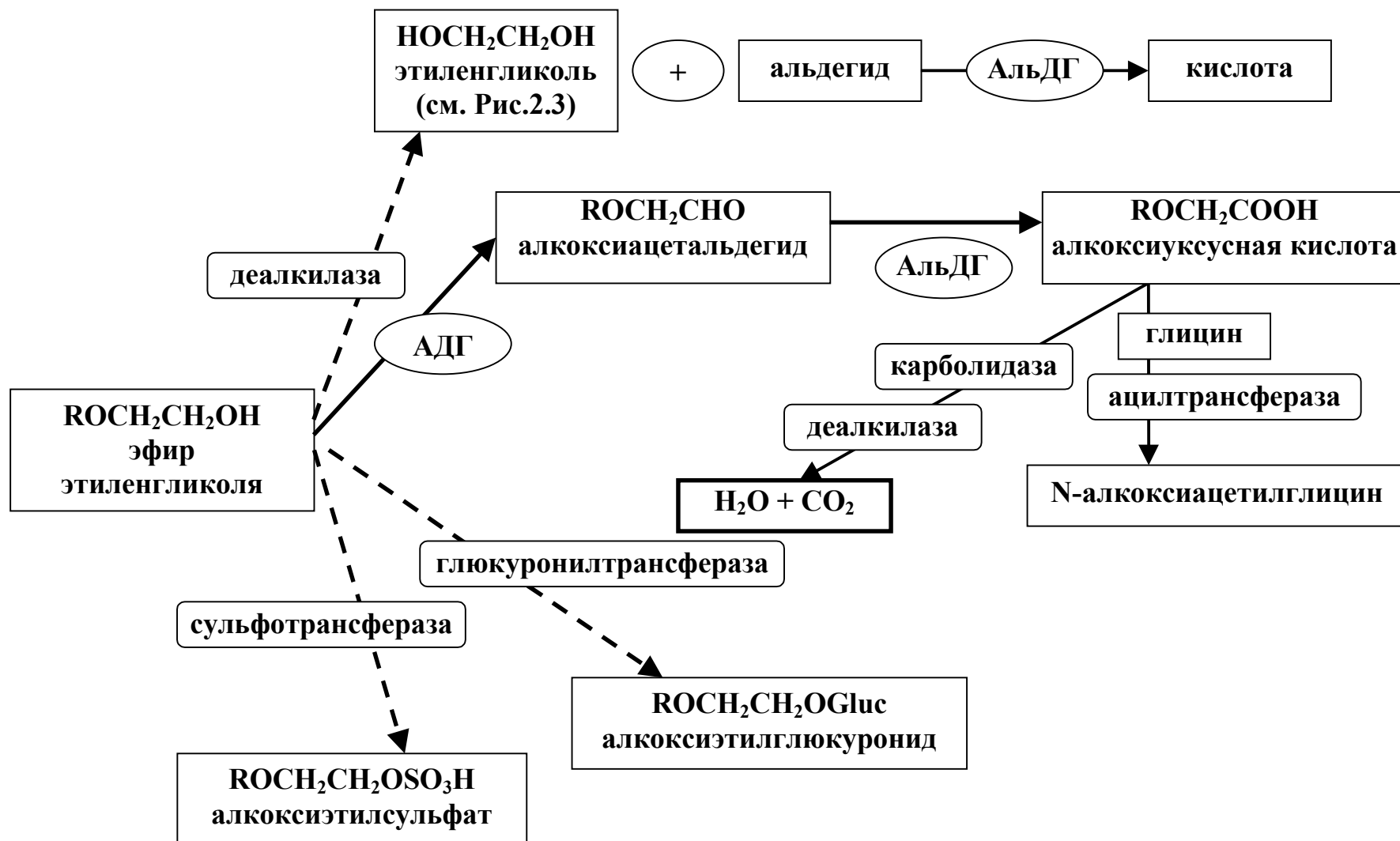


Рис. 2.8. Схема метаболизма эфиров этиленгликоля.
(R – алкильный радикал)

Некоторые исследователи обращают внимание на изменения углеводного обмена при действии эфиров ЭГ, заключающиеся в подавлении синтеза лактата, стимуляции утилизации этого соединения, а также глюкозы; в отдельных публикациях сообщается о снижении образования АТФ, изменении активности некоторых ферментов межуточного обмена.

Нами отмечено достоверное снижение концентрации как молочной, так и пировиноградной кислот в крови животных, отравленных целлозольвами, в течение всего периода наблюдений, причем обнаруженные величины меньше нормальных в 2 - 3 раза, что свидетельствует о развитии в процессе интоксикации глубоких метаболических расстройств.

Что касается динамики изменения концентраций продуктов метаболизма целлозольвов, то эти показатели значительно отличаются от таковых для ЭГ. Так, наибольшая концентрация метокси- и этоксиуксусной кислот в крови регистрируется через 6 часов после введения ядов, а в дальнейшем их уровень постепенно снижается (Рис. 2.8, 2.9). В то же время снижение рН и щелочного резерва крови прогрессивно нарастает по мере развития интоксикации. Иначе говоря, корреляция между концентрацией указанных кислот и сдвигом рН имеется лишь до 6 часа интоксикации, в дальнейшем она нарушается. Прогрессирование ацидоза в эти сроки не связано с накоплением пировиноградной и молочной кислот, так как их концентрации в крови животных, отравленных целлозольвами, значительно снижены.

Для уточнения причин нарастания ацидоза на фоне снижения концентрации алкоксисиуксусных кислот была дополнительно исследована кетонурия у отравленных животных. Эти исследования показали, что концентрация кетоновых тел через 12 и 24 часа после затравки МЦ и ЭЦ (при незначительной ацетонурии у интактных животных) составляет соответственно 12,7 - 13,5 и 17,4 - 15,9 ммоль/л, то есть соответствует выраженной степени

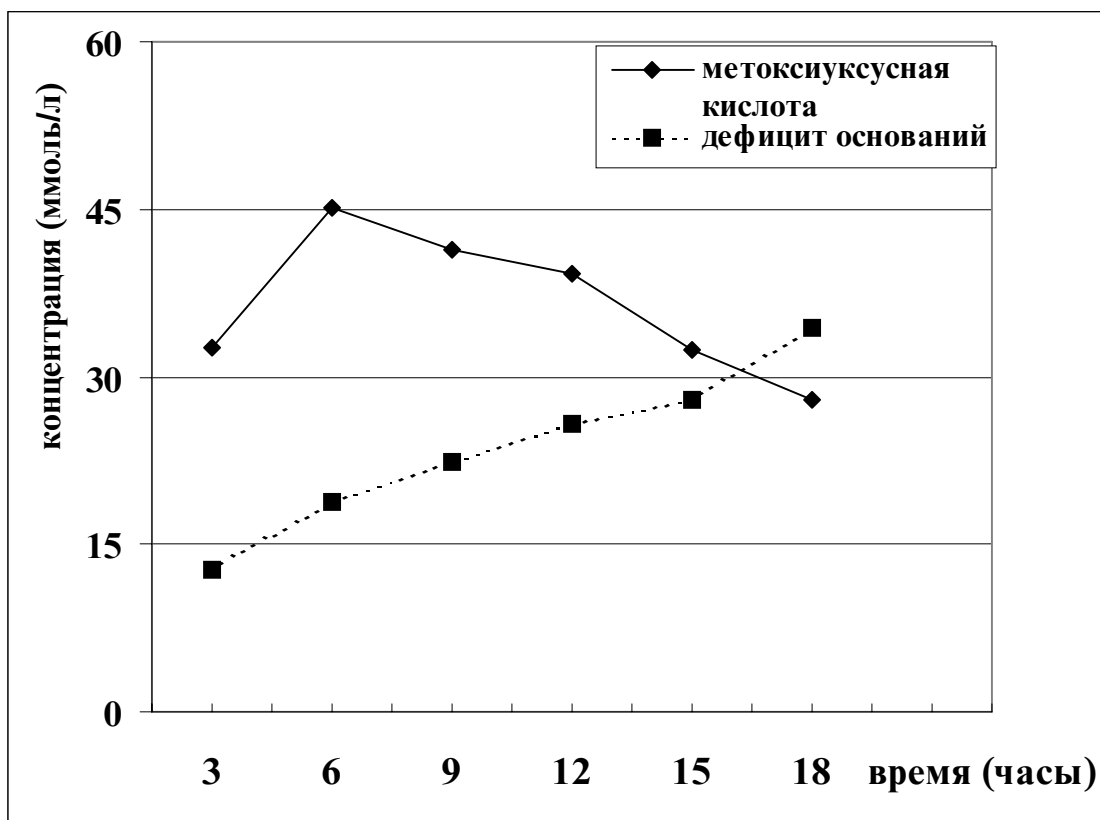


Рис.2.8. Динамика изменения концентрации метоксиуксусной кислоты и SBE в крови крыс, затравленных МЦ в дозе 1,5ЛД₅₀

кетацидоза. Приведенные данные позволяют считать, что при интоксикациях целлозольвами в указанные сроки ацидоз формируется как за счет продуктов их биотрансформации, так и вследствие повышенной эндогенной генерации кетокислот, происходящей, по-видимому, из-за серьезных расстройств межуточного обмена. В отличие от отравлений ЭГ роль метаболического ацидоза в патогенезе интоксикаций целлозольвами значительно более существенна и во многом определяет течение и исходы последних.

Нарушения газового состава крови при отравлениях целлозольвами и ЭГ имеют много общего, тем не менее, необходимо отметить, что при интоксикациях МЦ они более выражены.

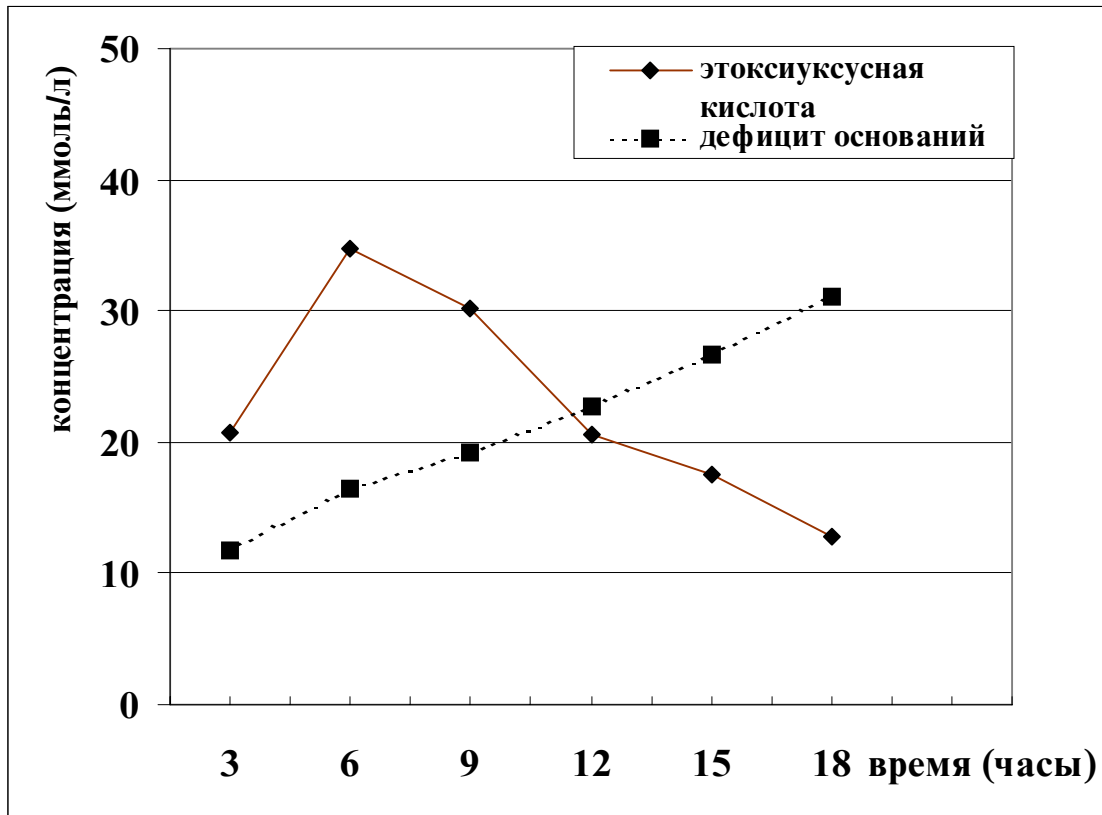


Рис.2.9. Динамика изменения концентрации этоксиуксусной кислоты и SBE в крови крыс, затравленных ЭЦ в дозе 1,5ЛД₅₀

Помимо описанных выше нарушений в отдельных сообщениях, посвященных интоксикациям целлозольвами, отмечаются гипокалий- и гипокальциемия, которые носят, по-видимому, вторичный характер.

Проявления интоксикации целлозольвами, судя по немногочисленным данным литературы и собственным наблюдениям, связаны с поражениями головного мозга, паренхиматозных органов (печени, почек), желудочно-кишечного тракта, метаболическим ацидозом, а при ингаляционных поражениях - также с респираторным дистресс-синдромом; в экспериментах на

животных нередко регистрируется внутрисосудистый гемолиз. Многие целлозольвы, даже в относительно низких дозах, подавляют сперматогенез.³

Подводя итог всему выше изложенному можно сделать вывод о том, что ЭГ и его эфиры подвергаются в организме токсификации с образованием более ядовитых, чем исходные вещества, соединений. Метаболизм ЭГ и его эфиров осуществляется одними и теми же ферментными системами по схеме: **спирт → альдегид → кислота**. Общность процессов биотрансформации в конечном итоге и определяет сходство процессов токсикодинамики и токсикокинетики этих веществ, а также общность подходов к антидотной и патогенетической терапии интоксикаций.

³ Данные морфологических исследований получены, в основном, в эксперименте. Гистологическими методами выявляется отек головного мозга, отек легких, распространенные геморрагии во внутренних органах, полнокровие клубочков и мутное набухание извитых канальцев почек, жировая дистрофия и фокальные некрозы гепатоцитов.