

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
Кафедра токсикологической и неорганической химии



**ТОКСИКОЛОГИЯ И АНАЛИЗ  
СПИРТОВ**

*Спирты* — это органические соединения, содержащие гидроксильную группу (ОН), соединенную с каким-либо углеводородным радикалом.

Что касается токсичности спиртов, то она в целом зависит от положения их в гомологичном ряду соединений и от пространственной структуры молекулы. Токсичность возрастает с увеличением числа атомов углерода в их формуле, примерно 3:1 (правило Ричардсона). Исключением является поведение первых членов гомологичных рядов, которые отличаются очень высокой токсичностью (табл. 1).

**Таблица 1. Зависимость токсичности спиртов от их положения в гомологичном ряду**

<b>Вещество</b>	<b>Формула</b>	<b>Летальная</b>
Метанол	$CH_3OH$	30-100
Этанол	$C_2H_5OH$	200 - 300
Пропанол	$C_3H_7OH$	100-400
Бутанол	$C_4H_9OH$	200-250
Пентанол	$C_5H_{11}OH$	30-50
Гексанол	$C_6H_{13}OH$	-

*Примечание:* смертельная доза для всех спиртов зависит от индивидуальной чувствительности.

## *Токсикокинетика спиртов*

Выделение спиртов из организма осуществляется с мочой и выдыхаемым воздухом, причем в моче они определяются значительно дольше, чем в крови. Следует отметить, что экскреция спиртов практически не зависит от уровня рН мочи, в то время как их кислые метаболиты значительно интенсивнее выводятся со щелочной мочой. Особенностью токсикокинетики многоатомных спиртов (этиленгликоля, пропиленгликоля и глицерина) является накопление этих веществ в неизмененном виде в моче. Так, например, уже в ранние сроки интоксикации концентрация этиленгликоля в моче отравленных может в 3-5 раз превышать его уровень в крови.

## *Биотрансформация спиртов*

Биотрансформация спиртов осуществляется преимущественно в печени при участии этанолаксилирующих ферментных систем. Образовавшиеся продукты биотрансформации выделяются в основном почками. Следует, однако, отметить, что, несмотря на значительное сходство, метаболизм отдельных спиртов может существенно различаться, что будет рассмотрено далее.

Согласно современным представлениям, окисление первичных алкоголей в организме происходит по схеме: спирт → альдегид → кислота, вторичных: спирт → кетон → кислота.

В первой стадии окисления алкоголей принимают участие четыре ферментные системы: алкогольдегидрогеназа (АДГ), микросомальная этанолаксилирующая система (МЭОС), каталаза и ксантиноксидаза.

В группу АДГ входят два фермента, один из которых использует в качестве кофактора НАД<sup>+</sup>, а другой — НАДФ<sup>+</sup>. НАД - зависимая АДГ является основным ферментом, осуществляющим метаболизм алифатических спиртов: на ее долю приходится более 90 % окисления в организме экзогенного этанола. Алкогольдегидрогеназа — цитоплазматический цинксодержащий фермент с оптимумом рН около 11. Этот фермент широко представлен в различных тканях организма, однако основная его активность обнаруживается в клетках печени. В пересчете на 1 г сырой ткани АДГ распределяется следующим образом: печень > тонкая кишка > легкое > почка > сердце > сетчатка, селезенка > головной мозг > скелетная мышца. Алкогольдегидрогеназа обладает широкой субстратной специфичностью: окисляет алифатические, ароматические и полиеновые спирты, альдегиды, кетоны, ретинол, стероиды и т. д. Однако особенно интенсивно АДГ окисляет низшие и средние алифатические спирты.

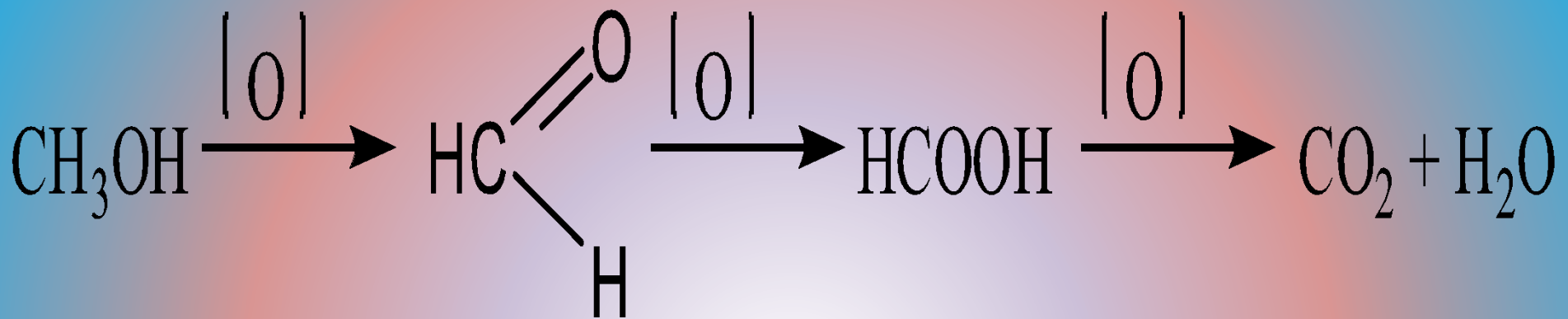
Второй по значимости для метаболизма спиртов является мик-росомальная этанолокисляющая система (МЭОС), в функционировании которой участвуют кислород, флавопротеид, НАДФ и цитохром  $P_{450}$ .

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 путь связан с генерацией цитохромом  $P_{450}$  перекиси водорода, которая используется каталазой для окисления спирта. Из алифатических спиртов МЭОС наиболее интенсивно окисляет этанол, несмотря на то, что оптимальные условия ее деятельности отличаются от таковых для АДГ (в частности, ее оптимум рН равен 6,9—7,5). Более того, под влиянием длительного воздействия этилового спирта или высоких его концентраций активность МЭОС значительно возрастает.

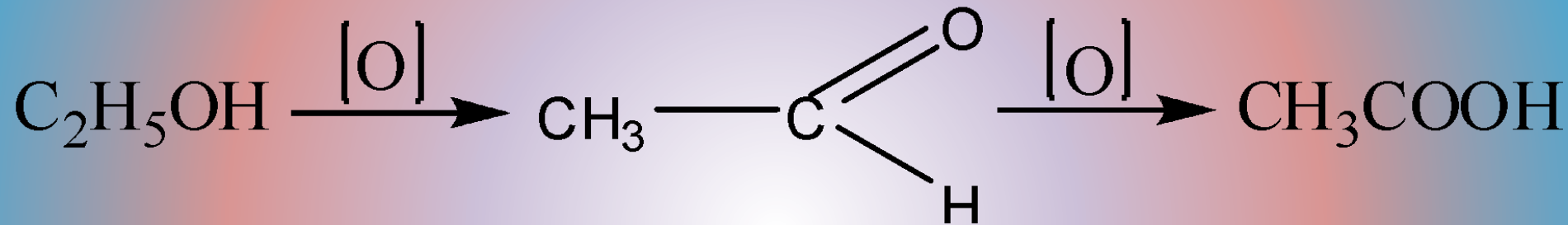


Кроме АДГ и МЭОС в метаболизме спиртов может также участвовать и каталаза, локализованная в основном в пероксисомах гепатоцитов и эритроцитах (оптимум рН — 5,5). У грызунов каталаза является основным ферментом, окисляющим метанол, в то время как у приматов и человека ведущая роль в этом процессе принадлежит АДГ. Каталаза так же, как и АДГ и МЭОС, превращает алифатические спирты в соответствующие альдегиды, при этом она практически не взаимодействует с высшими спиртами. Считается, что каталаза используется организмом для окисления только тех спиртов жирного ряда (метилового, этилового), которые образуются в естественных метаболических процессах.

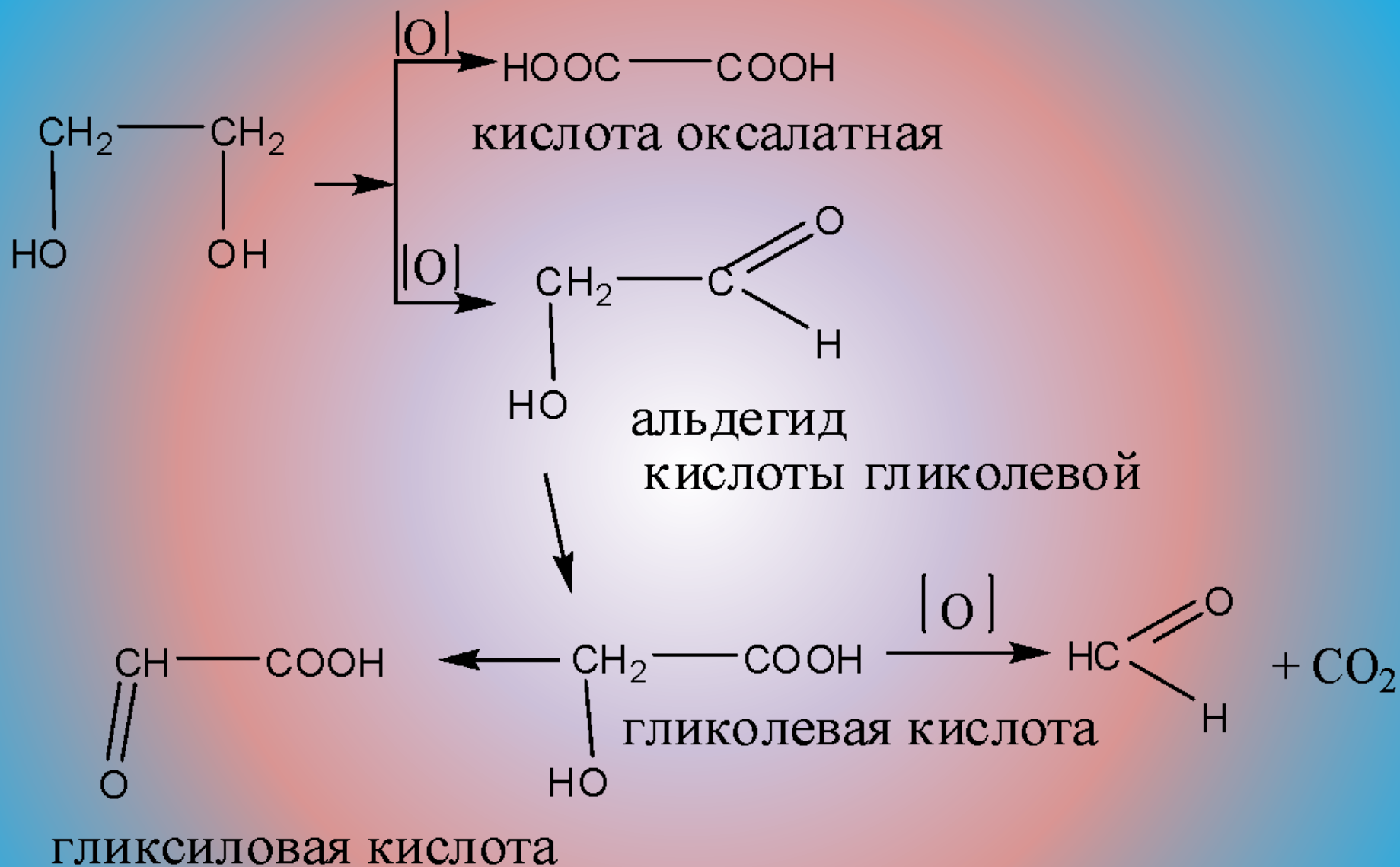
## *Метаболизм метанола:*



## *Метаболизм этанола:*



# Метаболизм этиленгликоля:



## *Токсикодинамика спиртов*

Спирты целой (неметаболизированной) молекулой способны оказывать умеренные наркотические, наркозоподобные эффекты, а также другие виды неэлектролитного действия. В классификации неэлектролитов, разработанной Н. В. Лазаревым, они принадлежат к первым классам веществ, так как обладают низкими значениями Овертона-Мейера ( $10^{-3}$ - $10^{-2}$ ). В практике прогнозирования характера действия алкоголей учитывается, что наркотические эффекты неэлектролитов усиливаются с увеличением группы в биолого-физико-химической систематике веществ.

# ТОКСИКОЛОГИЯ МЕТИЛОВОГО СПИРТА

## *Общие свойства*

Метиловый спирт (метанол, древесный спирт, карбинол) – одноатомный спирт жирного ряда. Это бесцветная жидкость с характерным запахом,  $t_{кип.}=64,5^{\circ}C$ . По вкусу и запаху практически не отличается от этилового спирта. Метиловый спирт смешивается с водой во всех отношениях, многими органическими растворителями и другими спиртами. Метиловый спирт является хорошим растворителем жиров, липидов, масел. Горит бледно-голубым пламенем. Получают метиловый спирт при сухой перегонке древесины и синтетическим путем.

## *Токсикологическое значение*

Метиловый спирт используется в промышленности в качестве растворителя лаков, красок, для получения формальдегида, синтеза лекарственных препаратов, красителей органических веществ. В настоящее время применение метанола ограничено и установлены строгие меры по его хранению и перевозке. Метиловый спирт обладает антидетонационными свойствами и входит в состав антифризов. Он является составной частью суррогатов алкоголя.

Отравления метиловым спиртом происходят главным образом при его приеме внутрь. Возможны токсические явления при вдыхании паров метанола и при всасывании через кожу. Тяжелые отравления метанолом вызывает прием 5-10 мл, смертельная доза равна 30 мл метанола, при этом большую роль играет индивидуальная чувствительность организма к яду. Встречаются люди, которые выздоравливали после приема 250-500 мл метанола. Метиловый спирт легко и быстро всасывается через слизистые оболочки. Вначале метиловый спирт проявляет наркотическое действие на организм, которое обычно поверхностно и быстро исчезает. В организме метиловый спирт окисляется в 5-6 раз медленнее этанола, а накапливающиеся продукты метаболизма (формальдегид и муравьиная кислота) оказывают токсическое действие.



Образующийся формальдегид частично связывается с белками и нарушает окислительное фосфорилирование в сетчатке глаза, возникает недостаток аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), что приводит к потере зрения. Муравьиная кислота (продукт окисления формальдегида) длительное время находится в организме и нарушает кислотно-щелочное равновесие в клетках и тканях, что приводит к тяжелейшему ацидозу. Метиловый спирт нарушает окислительные процессы в организме, в результате чего возникает тканевая гипоксия. Совместный прием этилового и метилового спирта ослабляет эти процессы, так как этанол уменьшает на 50% скорость окисления метанола.

Метанол является сильным нервно-сосудистым ядом, обладающим выраженными кумулятивными свойствами.

Токсическое действие связано с угнетением ЦНС, развитием тяжелого метаболического ацидоза, поражением сетчатки глаза и дистрофией зрительного нерва. Возможны также случаи ингаляционных отравлений и отравлений при длительном действии на большую поверхность кожного покрова. Токсические и смертельные дозы метилового спирта варьируют в самых широких пределах. Тяжелые отравления с наступлением слепоты могут быть вызваны приемом 7—10 мл метанола. Смертельная доза, как считают большинство авторов, составляет 100 мл. Вместе с тем известны случаи наступления смерти при приеме 5 мл и выздоровления после употребления 250—500 мл. Токсическая концентрация метанола в крови 20 мг%, летальная более 90 мг%.

## *Первая помощь при отравлении метанолом.*

- Тщательное промывание желудка. Для этого используют 8-10 литров воды с добавлением 100-200 г. пищевой соды.
- После промывания дают внутрь 2-3 столовые ложки слегка размельченного активированного угля или любое обволакивающее средство - молоко, яичный белок, кисель, рисовый отвар.
- Как эффективное противоядие после промывания дают выпить 200 мл 30-40% раствора этилового алкоголя в два приема. Этиловый спирт нарушает метаболизм метанола посредством связывания определенных ферментных систем организма и своим воздействием может спасти потерпевшего от смертельного исхода.

**При отравлении парами метанола** первая доврачебная помощь оказывается как при ингаляционных поражениях в зависимости от степени отравления и тяжести состояния потерпевшего. При оказании этой помощи следует:

- Провести ингаляцию пострадавшего чистым кислородом для ускорения процесса метаболизации яда в организме.
- Дать пострадавшему принять внутрь 200 мл. 30-40% раствора этилового алкоголя или ввести этанол внутривенно капельно в виде 5% раствора. Продолжительность жизни лиц, не получивших своевременную квалифицированную помощь, не превышает 3 сут. Смерть наступает, как правило, в состоянии глубокой комы вследствие паралича дыхания.

# *Химико-токсикологический анализ*

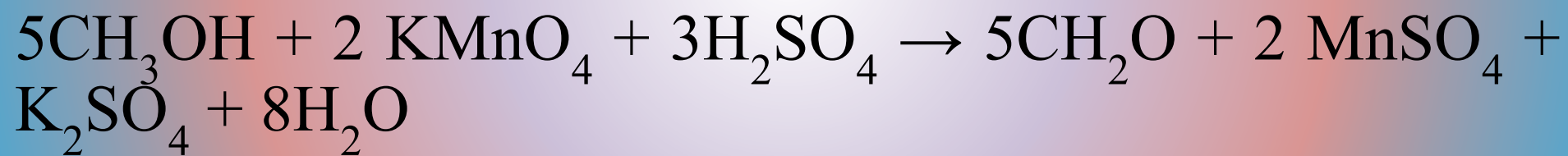
## *Объекты анализа:*

- рвотные массы, промывные воды желудка;
- моча, кровь, печень, почки.

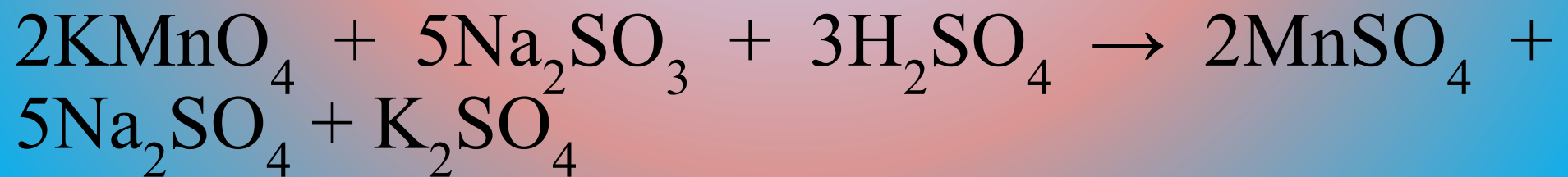
Для *обнаружения метилового спирта* в крови, моче и биологическом материале используют метод газожидкостной хроматографии (основной) и характерные химические реакции (подтверждающие исследование).

## *Реакция окисления метилового спирта до формальдегида.*

К 5 мл дистиллята добавляют 2 мл 10% раствора серной кислоты. Жидкость охлаждают, помещая пробирку в холодную воду, содержащую кусочки льда. Затем по каплям в исследуемую смесь добавляют 1% раствор перманганата калия до сохраняющейся розовой окраски.



Через 20 мин добавляют по каплям 15% раствор сульфита натрия до обесцвечивания раствора.

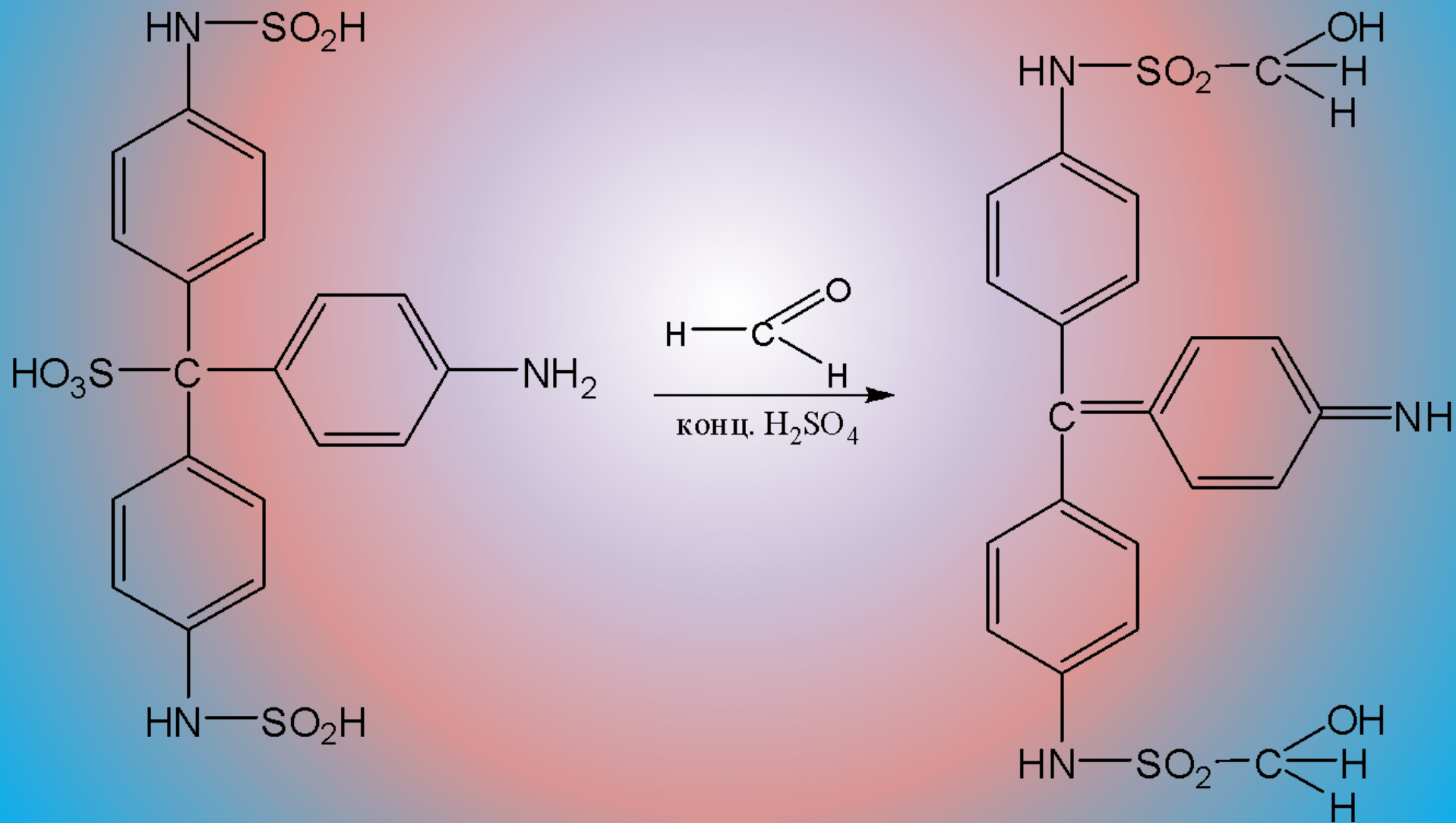


Окисление метанола необходимо проводить в присутствии разбавленной серной кислоты и при охлаждении, так как при наличии в дистилляте этилового спирта, при бурном течении реакции и разогревании смеси он подвергается дегидротации с последующим окислением образующегося этилена до формальдегида. Это может привести к переоткрытию метанола за счет этилового спирта.



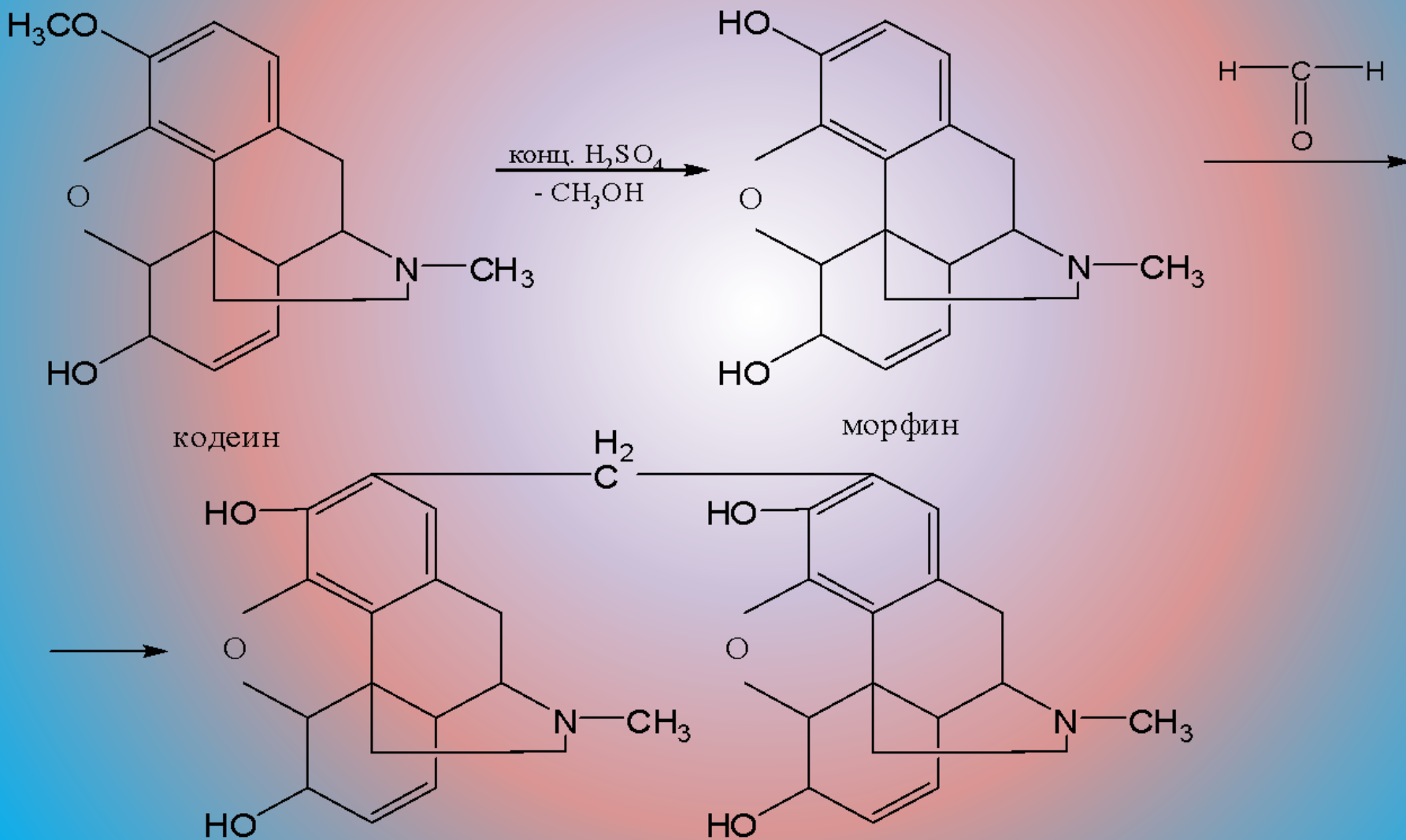
Бесцветный раствор делят на 2 части и проводят реакции, характерные для формальдегида.

**Реакция с раствором фуксинсернистой кислоты.** К одной части раствора добавляют 3 капли концентрированной серной и 1 мл раствора фуксинсернистой кислоты. Наблюдают появление сине-фиолетового окрашивания. Окраску, которая появляется через 30 мин и более, во внимание не принимают. Чувствительность реакции – 0,1 мг метилового спирта в 1 мл дистиллята.

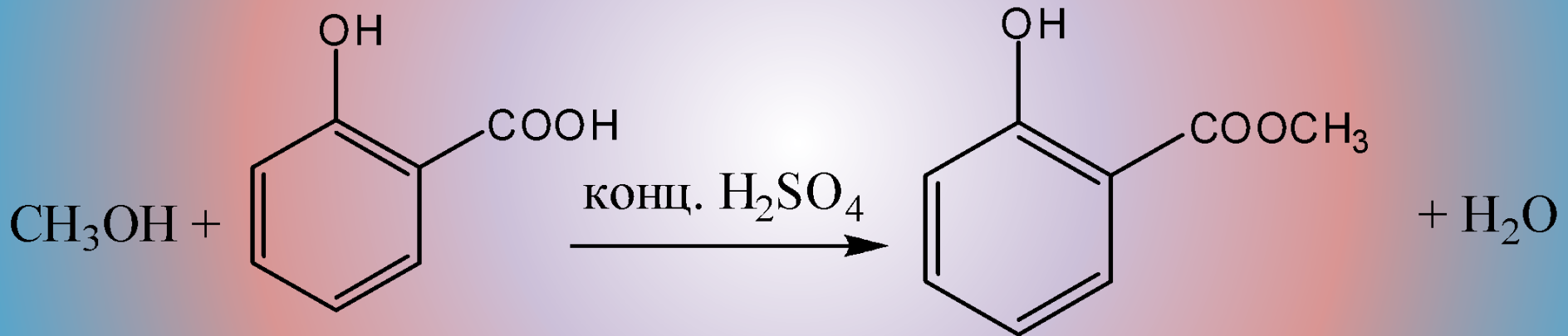




**Реакция с кодеином и концентрированной серной кислотой.** К 5 каплям концентрированной серной кислоты в фарфоровой чашке добавляют несколько крупинок кодеина и стеклянной палочкой – 1-2 капли исследуемого раствора; наблюдают появление синефиолетового окрашивания. Чувствительность реакции – 0,1 мг метилового спирта в 1 мл раствора.



**Реакция образования сложного эфира с салициловой кислотой (метилсалицилата).** К 1 мл дистиллята добавляют 0,03 г салициловой кислоты и 2 мл концентрированной серной кислоты. Смесь тщательно перемешивают и осторожно нагревают на пламени горелки, а затем выливают в 20-кратный объем воды очищенной – ощущают характерный запах метилового эфира салициловой кислоты.



**Оценка.** Реакция неспецифична. Этиловый спирт с салициловой кислотой образует продукт с подобным запахом. По реакции можно определить 0,3 мг метилового спирта в исследуемой пробе дистиллята.

# *Количественное определение метилового спирта*

## Газожидкостная хроматография

определения метанола проводится по методике. Расчет содержания метилового спирта в исследуемом объекте проводят по калибровочному графику, по калибровочному коэффициенту или методом внутреннего стандарта.

# ТОКСИКОЛОГИЯ ИЗОАМИЛОВОГО СПИРТА

Изоамиловый спирт (2-метилбутанол-4) является главной составной частью сивушных масел. В состав сивушных масел входят также оптически активный изоамиловый спирт  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}(\text{CH}_3)\text{—CH}_2\text{—OH}$  (2-метилбутанол-1), изобутиловый спирт и нормальный пропиловый спирт. Кроме этих спиртов в сивушных маслах в незначительных количествах содержатся жирные кислоты, их эфиры и фурфурол. Наличием 2-метилбутанола-4 в сивушных маслах объясняется его резкий неприятный запах и высокая токсичность. Изоамиловый спирт (2-метилбутанол-4) является побочным продуктом спиртового брожения углеводов, содержащихся в свекле, картофеле, фруктах, зернах пшеницы, ржи, ячменя и других сельскохозяйственных культурах.

## *Применение. Действие на организм.*

Изоамиловый спирт применяется в промышленности как растворитель, а также используется для приготовления эссенций, имеющих приятный фруктовый запах. Некоторые из этих эссенций применяются в парфюмерии. Изоамиловый спирт используется для получения амилацетата, применяемого для приготовления нитроцеллюлозных лаков. Этот спирт используется для получения амилнитрита, нашедшего применение в медицине.

Изоамиловый спирт в 10—12 раз токсичнее, чем этиловый. Он действует на центральную нервную систему, обладает наркотическими свойствами. При приеме изоамилового спирта появляется головная боль, тошнота, рвота. Симптомы отравления проявляются уже после приема внутрь 0,5 г изоамилового спирта. Смерть может наступить после приема внутрь 10—15 г этого спирта. Отмечены случаи смертельных отравлений самогонном и другими спиртоводочными изделиями кустарного производства, которые содержат изоамиловый спирт и другие компоненты сивушных масел.

## *Метаболизм.*

Часть дозы изоамилового спирта, поступившего в организм, превращается в альдегид изовалериановой кислоты, а затем в изовалериановую кислоту. Некоторое количество неизмененного изоамилового спирта и указанных выше метаболитов выделяются из организма с мочой и с выдыхаемым воздухом.

## *Обнаружение изоамилового спирта*

Для изолирования изоамилового спирта из объектов биологического происхождения применяют метод перегонки с водяным паром. Исследование дистиллятов на наличие изоамилового спирта производят для решения вопроса об отравлении самогоном, спиртом-сырцом или другими суррогатами этилового спирта.

Для обнаружения изоамилового спирта применяют реакцию Комаровского, основанную на переведении высших спиртов в окрашенные соединения при помощи ванилина, бензальдегида, 4-диметиламинобензальдегида, салицилового альдегида и других ароматических альдегидов. Кроме реакции Комаровского для обнаружения изоамилового спирта используется реакция окисления его до изовалериановой кислоты и реакция образования изоамил ацетата.



## *Реакция с салициловым альдегидом.*

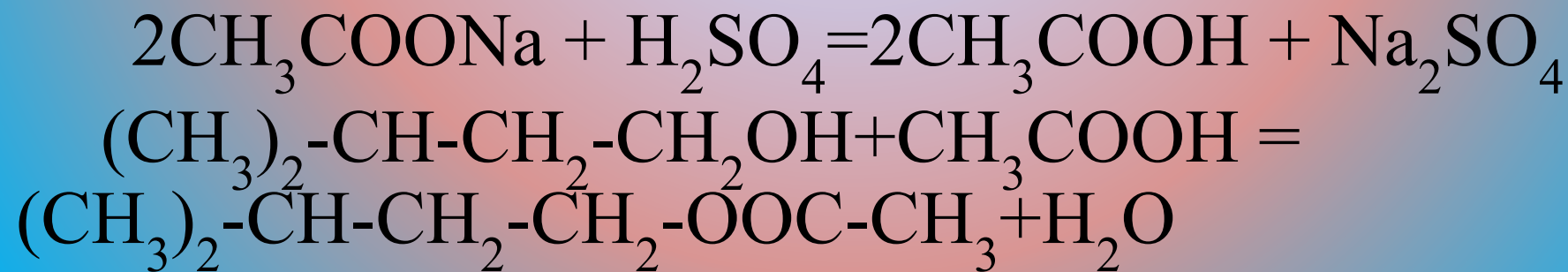
Изоамиловый спирт с салициловым альдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты дает окраску (реакция Комаровского). По одним данным, при этой реакции концентрированная серная кислота отнимает воду от изоамилового спирта, в результате чего образуется изоамилен  $(\text{CH}_3)_2\text{—CH—CH=CH}_2$ , который взаимодействует с салициловым альдегидом. Согласно другим данным, концентрированная серная кислота окисляет изоамиловый спирт. Образовавшийся при этом альдегид изовалериановой кислоты вступает в реакцию конденсации с салициловым альдегидом.

## *Реакция с 4-диметиламинобензальдегидом.*

Изоамиловый спирт с 4-диметиламинобензальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты дает окраску (реакция Комаровского).

## *Реакция образования изоамилацетата.*

Эта реакция основана на том, что при взаимодействии ацетата натрия с изоамиловым спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты образуется изоамилацетат, имеющий запах грушевой эссенции.



## *Реакция окисления изоамилового спирта.*

Изоамиловый спирт под влиянием перманганата калия в присутствии концентрированной серной кислоты окисляется до альдегида изовалериановой кислоты  $(\text{CH}_3)_2\text{—CH—CH}_2\text{—CHO}$ , а затем до изовалериановой кислоты  $(\text{CH}_3)_2\text{—CH—CH}_2\text{—COOH}$ .

# ТОКСИКОЛОГИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

Этиленгликоль ( $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) является одним из представителей двухатомных спиртов, имеющих токсикологическое значение. Это бесцветная масляная жидкость (т. кип.  $197^\circ\text{C}$ ) сладковатого вкуса. Этиленгликоль смешивается с водой во всех соотношениях, плохо растворяется в диэтиловом эфире, хорошо - в этиловом спирте. Этиленгликоль перегоняется с водяным паром.

*Применение. Действие на организм.* Этиленгликоль используется в технике в качестве смазки для шарикоподшипников и особенно в качестве антифриза (смеси жидкостей, применяемой для предотвращения замерзания воды, охлаждающей моторы автомобилей). Технический этиленгликоль иногда подкрашивают в винокрасный или другой цвет. Этиленгликоль может поступать в организм через пищевой канал и кожу. В связи с малой летучестью этиленгликоля только незначительное количество его могут поступать в организм с вдыхаемым воздухом.

Этиленгликоль действует как сосудистый и протоплазматический яд, подавляет окислительные процессы, вызывает отек, набухание и некроз мелких сосудов, нарушает тканевое кровообращение, сдвигает кислотно-щелочное состояние в сторону метаболического ацидоза, нарушает водно-электролитный баланс.

**Клиника острого отравления этиленгликолем также имеет определенные периоды:**

- начальный или период опьянения с возбуждением и эйфорией;
- скрытый период или период мнимого благополучия продолжительностью от 1 до 12 часов, иногда дольше;
- период основных проявлений интоксикации:
  - а) фаза преимущественно мозговых нарушений;
  - б) фаза преимущественного поражения внутренних органов или гепато-ренальная фаза;
- период обратного развития.

Метаболизм. Метаболизм этиленгликоля является сложным. Основной путь метаболизма этого препарата состоит в том, что он окисляется до альдегида гликолевой кислоты  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CHO}$ , который дальше окисляется до гликолевой кислоты  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , разлагающейся на оксид углерода (IV) и муравьиную кислоту. Часть этиленгликоля в организме превращается в щавелевую кислоту, которая может быть причиной повреждения почек в результате отложения оксалатов в почечных канальцах. Оксид углерода (IV), как метаболит этиленгликоля, выделяется из организма с выдыхаемым воздухом. Остальные метаболиты и часть неизмененного этиленгликоля выделяется из организма с мочой.

Первую помощь при отравлении этиленгликолем проводят аналогично как и при отравлении метанолом

## *Выделение этиленгликоля из биологического материала.*

Метод выделения этиленгликоля из объектов химико-токсикологического анализа предложен Н.Б. Лапкиной и В.А. Назаренко. Этот метод основан на использовании бензола как селективного переносчика этиленгликоля из объектов в дистиллят. Бензол совместно с парами этиленгликоля и небольшим количеством водяного пара переносится в дистиллят. Вода, которая перегоняется при этом, практически содержит весь этиленгликоль.

На исследование берут печень трупа, в которой после отравления содержится больше этиленгликоля, чем в других органах. При острых отравлениях этиленгликолем исследованию подвергается и желудок с содержимым.



## *Альтернативная методика изолирования*

К навескам по 25 г измельченных внутренних органов прибавлялось по 25 мл дистиллированной воды, доводились до кипения, охлаждались, центрифугировались при 5000 об/мин. 15 минут на центрифуге. Супернатанты отделялись и упаривались до 5 мл. К растворам прибавлялось по 2 мл 96<sup>0</sup> этанола, встряхивались 1 минуту. Затем в жидкости вносилось по 10 г безводного карбоната калия, встряхивались и центрифугировались при 3000 об/мин на центрифуге в течение 5 минут. Надосадочная жидкость отделялась и исследовалась.

## *Обнаружение этиленгликоля*

Для обнаружения этиленгликоля применяют цветные и микрокристаллоскопические реакции.

*Реакция окисления этиленгликоля периодатом и обнаружение образовавшегося формальдегида.* Эта

реакция основана на окислении этиленгликоля перйодатом натрия или калия. В результате указанной реакции образуется формальдегид, который можно обнаружить при помощи фуксинсернистой кислоты:



При выполнении этой реакции избыток ионов иодата и периодата связывают раствором сернистой кислоты, а затем прибавляют фуксинсернистую кислоту.

## *Реакция с сульфатом меди.*

От прибавления сульфата меди и щелочи к этиленгликолю образуется соединение, имеющее синюю окраску:

