

Zofia Marchewka, Izabela Snoch

NEFROTOKSYCZNOŚĆ ROZPUSZCZALNIKÓW STOSOWANYCH W PRZEMYSŁE

Katedra i Zakład Toksykologii Akademii Medycznej im. *Piastów Śląskich* we Wrocławiu
Pracownia Markerów Nefrotoksyczności Środowiskowej
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. farm. *A. Długosz*

Hasła kluczowe: nefrotoksyczność, przemysł, rozpuszczalniki.
Key words: nephrotoxicity, industry, solvents.

Gwałtowny rozwój przemysłu, jaki miał miejsce w ostatnich dwóch stuleciach, spowodował, że stosowanie rozpuszczalników o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym stało się codziennością. Rozwijająca się synteza nowych związków chemicznych i tworzyw sztucznych skutkuje szerokim wykorzystywaniem rozpuszczalników organicznych jako substratów w przemyśle chemicznym. Rozpuszczalniki organiczne to także doskonałe detergenty, środki odłuszczone i czyszczące chemicznie, rozpuszczalniki farb w przemyśle farbiarskim czy drukarskim. Niektóre są wykorzystywane w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym, a także w produkcji farb, lakierów i smarów, biocydów oraz środków wybuchowych.

W przedstawionej pracy omówiono rozpuszczalniki o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym.

Nerki są narządem wysoce podatnym na toksyczne uszkodzenia. Wynika to przede wszystkim z dużego przepływu krwi przez ten narząd, aktywności metabolicznej nerek, ich podatności na działanie czynników zmieniających metabolizm, właściwości filtracyjne nerek oraz podatności na zmianę aktywności układu immunologicznego w ich obrębie (1).

W nerkach powstaje strefa deponowania wielu ksenobiotyków, które zaburzają homeostazę zarówno samych nerek, jak i całego organizmu. Ksenobiotyki wydalone przez nerki osiągają w przesączu kłębuszkowym stężenie o wiele wyższe niż stężenie początkowe (2, 3).

Kolejną przyczyną ogromnej wrażliwości nerek na uszkodzenia jest ich wysoka aktywność enzymatyczna. Najczęściej w wyniku aktywności systemów nerkowych dochodzi do detoksykacji organizmu poprzez utworzenie produktów nietoksycznych lub znacznie mniej toksycznych niż związki macierzyste. Jednakże wiele ksenobiotyków, początkowo nietoksycznych ulega przekształceniu do metabolitów szkodliwych dla nerek (4–6).

Nerkowy metabolizm ksenobiotyków może doprowadzić także do wytworzenia wysoce reaktywnych, cytotoksycznych wolnych rodników. Powstają one zarówno na drodze enzymatycznej, jak i nieenzymatycznej, najczęściej zaś są produktami ubocznymi reakcji utleniania lub redukcji (4).

Ksenobiotyki mogą uszkadzać każdy z odcinków nefronu. Najbardziej podatne są komórki kanalka proksymalnego, które odznaczają się najwyższą aktywnością metaboliczną, bardzo wysokim gradientem osmotycznym, a także obecnością unikalnych systemów przENOŚNIKOWYCH. W segmencie S3 cewki proksymalnej znajdują się liczne enzymy metabolizujące ksenobiotyki (m.in. cytochrom P-450, monooksygenazy flawinowe), które produkują potencjalnie nefrotoksyczne metabolity (1). Cewka proksymalna, w przeciwieństwie do cewek dystalnych o stosunkowo grubej warstwie nabłonka, posiada również mniej szczelną warstwę epitelialną, a transport dokomórkowy większości metali ciężkich czy konjugatów glutationowych rozpuszczalników organicznych zachodzi właśnie na tym odcinku nefronu (7).

Rozpuszczalniki organiczne o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym należą do różnych klas związków chemicznych, dlatego zróżnicowane są ich mechanizmy toksyczności.

Efekty nefrotoksyczne rozpuszczalników ujawniają się zazwyczaj po ich wcześniejszej biotransformacji gdzie z nietoksycznego związku macierzystego powstają szkodliwe metabolity, prowadzące do uszkodzenia nerek. Bioaktywacja rozpuszczalników może zachodzić na dwóch szlakach: przy udziale monooksygenaz cytochromu P-450 lub na drodze zależnej od β -liazy.

Monooksygenazy zawierające cytochrom P-450 występują najobficiej w hepatocytach wątroby, jednak odgrywają także znaczącą rolę w biotransformacji zachodzącej w nerkach. Ich aktywność w nerkach jest niższa. Cytochrom P-450 zlokalizowany jest głównie w segmentach S2 i S3 kanalików proksymalnych. Dlatego też te odcinki nefronu są najbardziej podatne na uszkodzenia przez rozpuszczalniki organiczne. Możliwe jest także wytworzenie nefrotoksycznych metabolitów przez cytochrom P-450 wątroby i dalszy ich transport z krwią do nerek.

Innym mechanizmem odpowiedzialnym za nefrotoksyczne działanie rozpuszczalników organicznych jest bioaktywacja halogenowych węglowodorów zależna od β -liazy. Jest to proces wieloetapowy, rozpoczynający się w wątrobie od sprzęgnięcia z glutationem. Następnie poprzez szereg przemian (przez konjugaty chloroalkenoglutationowe, cysteinoglicynowe i cysteinowe) przy równoczesnym transporcie drogą krwi do nerek, dochodzi do wytworzenia w obrębie cewki proksymalnej przy udziale obecnej tam β -liazy wysoce reaktywnych tioketenów. Stanowią one ostateczny, nefrotoksyczny produkt biotransformacji halogenowych węglowodorów (2, 3). Przykładem toksykacji z udziałem glutationu jest przemiana 1,2-dibromoetanu, który z glutationem tworzy aktywny jon episulfonowy działający mutagennie.

Przedstawiona praca ma w zamierzeniu zobrazować przede wszystkim zagrożenia, na jakie narażeni są pracownicy przemysłu ze strony stosowanych w ich środowisku pracy substancji uszkadzających nerki. W literaturze fachowej wciąż bowiem brak jest monografii szczegółowo obrazującej ten temat, mimo wzrastającego narażenia na związki o tak ukierunkowanej toksyczności. W pracy omówiono wybrane rozpuszczalniki o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym.

H a l o a l k a n y. Z grupy haloalkanów ze względu na działanie nefrotoksyczne na uwagę zasługuje chloroform, tetrachlorek węgla oraz 1,2-dichloroetan.

Chloroform jest szeroko stosowany w przemyśle farmaceutycznym, zwłaszcza do chemicznego odtłuszczenia aparatury i filtrów, a także jako rozpuszczalnik tłuszczów, żywic, lakierów i alkaloidów. Jest też substratem wielu syntez przemysłu che-

micznego. Znaczne ilości chloroformu uwalniają się w przebiegu procesów wybielania papieru.

Tetrachlorek węgla jest używany jako środek odtłuszczający, służy również do ekstrakcji tłuszczów z kości zwierzęcych i z wełny owczej. Jest stosowany także jako detergent w pralniach chemicznych oraz jako wypełniacz gaśnic przeciwpożarowych. Jest rozpuszczalnikiem żywic, tłuszczów i lakierów (4, 6).

1,2-dichloroetan jest stosowany przede wszystkim jako substrat do produkcji chlorku winylu i innych polimerów produkowanych przez przemysł chemiczny (7).

Do zatrucia haloalkanami dochodzi najczęściej na skutek wdychania par tych związków. Wszystkie są dobrze i szybko absorbowane z dróg oddechowych oraz rozprowadzane układem krwionośnym.

Halogenowe alkanany prowadzą do uszkodzenia cewek proksymalnych, które w efekcie może powodować także uszkodzenie kłębuszków nerkowych. Mechanizm nefrotoksycznego działania tych związków jest zbliżony, odmienne są jedynie produkty przemian metabolicznych prowadzące do uszkodzeń nerek.

Metabolitem odpowiedzialnym za toksyczne działanie chloroformu na nerki jest fosgen. Łączy się on z nukleofilowymi strukturami komórek cewek proksymalnych, takimi jak DNA czy proteiny. Prowadzi także do zaburzeń w transporcie jonów organicznych w tym odcinka nefronu (2, 7).

Tertrachlorek węgla w niewielkiej części jest biotransformowany do bardzo aktywnych rodników, którym przypisuje się działanie nefrotoksyczne. Rodniki te mogą tworzyć bowiem wiązania kowalencyjne z makrocząsteczkami w komórkach cewek proksymalnych nerek, co prowadzi m.in. do uszkodzenia siateczki endoplazmatycznej. Powoduje to zmniejszenie syntezy białek komórkowych oraz zahamowanie aktywności mikrosomalnego systemu utlenień. Wolne rodniki, zwłaszcza wolny rodnik trichloroperoksydowy ($Cl_3COO\cdot$), reagują z nienasyconymi lipidami błon komórkowych, powodując uszkodzenie ich struktury i aberrację funkcji (4).

1,2-dichloroetan jest metabolizowany poprzez oksydację przy udziale cytochromu P-450 lub poprzez sprzęganie z glutationem (GSH). Istotniejsze z punktu potencjalnej nefrotoksyczności jest sprzęganie z GSH. Konjugat z GSH może być tworzony w nerkach bądź wątrobie i stamtąd transportowany do nerek, gdzie jest następnie sprzęgany z cysteiną. W nerkach zarówno z konjugatu glutationowego, jak i cysteinowego tworzy się nefrotoksyczny jon episulfoniowy, kowalencyjnie łączący się z nukleofilowymi strukturami wewnątrzkomórkowymi, a więc według takiego samego mechanizmu jak fosgen czy wolne rodniki (7).

Wspólny jest obraz kliniczny zmian w nerkach w zatruciu halogenowymi alkananami. W pierwszym etapie intoksykacji pojawia się albuminuria, proteinuria, glikozuria oraz podwyższony poziom azotu białkowego w moczu. Widoczne jest zwiększenie masy nerek oraz ich stłuszczenie. Pojawia się obrzęk komórek nabłonkowych cewek nerkowych. Początkowy krwiomocz przechodzi w wydalanie wałeczków nerkowych i komórek nabłonka kanalików nerkowych. W końcowym etapie zatrucia widoczna jest nekroza komórek nerkowych (8, 9).

H a l o a l k e n y. Halogenowane alkeny o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym to m.in. trichloroetylen (Tri) i perchloroetylen (Perc). Są to szeroko stosowane rozpuszczalniki jako środki czyszczące chemicznie lub odtłuszczające (6). Ponadto

Tri jest wykorzystywany w przemyśle meblowym, przemyśle elektrycznym i elektronicznym, przy produkcji metalowych półproduktów wykorzystywanych w transporcie.

Jest również składnikiem farb, lakierów, klejów, smarów, środków stosowanych do usuwania farb, pestycydów, insektycydów oraz środków do czyszczenia dywanów (4, 10). Drogi intoksykacji haloalkenami w przypadku ekspozycji zawodowej obejmują drogę inhalacyjną, pokarmową oraz przez skórą (kontakt dermalny). Szczególnie duże znaczenie ma droga inhalacyjna, gdyż ze względu na wysoką lotność i rozpuszczalność w lipidach, pary Tri i Perc są łatwo absorbowane przez błony biologiczne w drogach oddechowych, a następnie błyskawicznie rozprowadzane z krwią do narządów docelowych (wątroby, nerek, płuc, układu nerwowego).

Nerki, wątroba i płuca (ze względu na bogate ukrwienie) należą do narządów o dużej kumulacji tych ksenobiotyków (11). Ich nefrotoksyczne działanie wynika z biotransformacji prowadzącej do powstawania metabolitów uszkadzających nerki.

Biotransformacja Tri i Perc przebiega na dwóch drogach: poprzez oksydację przy udziale cytochromu P-450 oraz poprzez sprzężanie z glutationem. Oba szlaki mają charakter bioaktywacyjny.

- Oksydacja przy udziale cytochromu P-450 zachodzi głównie w wątrobie, ale w mniejszym stopniu ma też miejsce w nerkach, zwłaszcza w segmentach S2 i S3 kanalików proksymalnych. Izoenzymem odpowiadającym za metabolizm obu związków jest CYP2E1 cytochromu P450, przy czym większe do niego powinowactwo wykazuje Tri.

- Sprzężanie z glutationem ma miejsce głównie w wątrobie, ale może także zachodzić w innych tkankach, wykazujących aktywność glutationo-*S*-transferazy, w tym w nerkach. Za bioaktywację do nefrotoksycznych metabolitów odpowiadają β -liaza oraz monooksygenaza flawinowa. β -liaza prowadzi do powstania wysoce reaktywnych tioli, które spontanicznie przechodzą w nefrotoksyczne tioketeny. Monooksygenaza flawinowa katalizuje reakcję tworzenia sulfotlenków, które również mogą ulec przekształceniu do tioketenów (11).

Przemiany Perc zachodzą w sposób analogiczny – różnice dotyczą ilości atomów chloru w powstających produktach. Jedyne znaczące odmienności między metabolizmem Tri i Perc na drodze sprzężania z GSH dotyczą farmakokinetyki tych przemian. Wykazano, że Perc charakteryzuje się 5 razy większym powinowactwem do nerkowej glutationo-*S*-transferazy, co ma wpływ na stężenie powstających w tym samym czasie z tych samych ilości Tri i Perc nefrotoksycznych produktów. Udowodniono także, że o wiele większą reaktywność posiadają metabolity konjugatów cysteinowych perchloroetyleny (12).

Z omówionych wyżej szlaków metabolicznych większy wpływ na nerki ma sprzężanie Tri i Perc z glutationem, mimo że nie jest to główna droga przemian tych związków. Jednak produkty biotransformacji powstałe w tym cyklu przemian cechują się większą nefrotoksycznością w porównaniu z produktami oksydacji powstałymi przy udziale cytochromu P-450. Największy potencjał nefrotoksyczny mają wysoce reaktywne tioketeny, powstające jako końcowy produkt przemian tioli i sulfotlenków i to one są odpowiedzialne za niszczenie kanalików proksymalnych cewek nerkowych (12). Właściwości nefrotoksyczne mają także metabolity powstałe w wyniku oksydacji przy udziale cytochromu P-450, tj. kwas trichlorooctowy,

kwasy dichlorooctowy oraz trichloroetanol. Są one silnymi truciznami protoplazmatycznymi i enzymatycznymi, uszkadzającymi strukturę i zaburzającymi funkcjonowanie nerek (4).

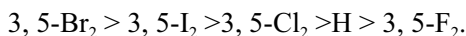
H a l o a n i l i n y. Anilina i jej halogenowe pochodne są szeroko stosowane w syntezie chemicznej, służą również do produkcji środków ochrony roślin (np. 3,4-dichloroanilina jest istotnym składnikiem herbicydu Propanil, aryloamidu stosowanego w uprawie ryżu, zbóż i ziemniaków), farmaceutyków oraz farb i barwników. Zagrożenie intoksykacją tymi związkami istnieje w czasie produkcji wymienionych wyżej produktów (5, 13, 14).

Biotransformacja amin aromatycznych jest procesem wielostopniowym. Aminy te są substratami cytochromu P-450 i mogą ulegać hydroksylacji w pierścieniu aromatycznym (15). Niektóre badania pokazują, że największy wpływ na wzrost potencjału nefrotoksycznego ma hydroksylacja w pierścieniu. Obserwuje się np. znaczący wzrost toksyczności na nerki w przypadku 3,4-dichlorofenylohydroksylaminy w stosunku do produktu wyjściowego, jakim jest 3,4-dichloroamina (13).

Na nefrotoksyczność halogenowych pochodnych aniliny ma wpływ kilka czynników. Po pierwsze, ilość podstawników halogenowych, a co za tym idzie zwiększająca się lipofilność ułatwiająca migrację przez bariery błonowe. Po drugie, lokalizacja podstawników w pierścieniu i związane z tym zróżnicowane powinowactwo do enzymów metabolizujących te związki. Po trzecie zaś rodzaj podstawnika, czyli konkretny chlorowiec podstawiony w pierścieniu. I tak wykazano, że wśród monochloroanilin najbardziej nefrotoksyczna jest 4-podstawiona pochodna, wśród dichloroanilin zaś 3,5-dipodstawiona pochodna. Spośród 4-podstawionych halogenopochodnych potencjał nefrotoksyczny maleje wraz ze zmianą podstawnika w następującym szeregu:



Natomiast wśród dihalogenopochodnych szereg ten wygląda następująco:



Mechanizm działania nefrotoksycznego halogenowych pochodnych aniliny nie jest dokładnie zbadany. Sugeruje się jedynie, że związki te wykazują bezpośredni wpływ na nerki i mają działanie cytotoksyczne (15). Toksyczność dotyczy głównie cewek proksymalnych. Obserwuje się zmniejszenie ilości wydalanego moczu wskutek upośledzenia czynności nerek oraz hematurię (13). Dochodzi także do zaburzeń glukoneogenezy w komórkach oraz podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w moczu (15).

Inne rozpuszczalniki nefrotoksyczne

Bromobenzen to lipofilna ciecz stosowana szeroko przez wiele lat jako substrat w syntezie chemicznej, jako rozpuszczalnik w różnych gałęziach przemysłu oraz jako składnik olejów napędowych. Ze względu jednak na silne właściwości kancerogenne, odchodzi się od używania tego związku na dużą skalę (6, 16).

Na ekspozycję zawodową na bromobenzen narażeni są przede wszystkim pracownicy przemysłu chemicznego, w którym rozpuszczalnik ten wciąż znajduje zastosowanie. Intoksykacja następuje drogą inhalacyjną parami związku lub drogą

przezskórna ciekłym rozpuszczalnikiem przy niedostatecznym zabezpieczeniu powierzchni ciała. Bromobenzen jest kolejnym przykładem związku, który do inicjacji nefrotoksyczności wymaga aktywacji przy udziale glutationu (8). Po dostaniu się do organizmu bromobenzen jest transportowany drogą krwi i w wątrobie ulega szybkiej biotransformacji do licznych, reaktywnych metabolitów. Jest to etap krytyczny dla dalszego szkodliwego działania tego związku na nerki. W pierwszym etapie następuje utlenienie do bromobenzenu-3,4-tlenku, produktu o znaczącej hepatotoksyczności. Może on zostać przeniesiony z krwią do nerek, ale badania pokazują, że nie ma on większego znaczenia dla nefrotoksyczności charakteryzującej związek wyjściowy. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że nerkowa GSH-transferaza efektywnie neutralizuje powstały epoksyd i w ten sposób chroni przed jego szkodliwym działaniem. Z epoksydu powstaje o-bromofenol, substrat do dalszych przemian przy udziale monoooksygenaz cytochromu P-450. Powstające konjugaty glutationowe są przy tym ok. 1000 razy bardziej nefrotoksyczne niż substancje macierzyste (7,8). W obrębie nerek konjugaty te ulegają przemianie do połączeń cysteinowych. Dopiero konjugaty cysteinowe i acetylo-cysteinowe mogą dostać się do komórek cewek nerkowych. Ulegają one następnie eliminacji przy udziale β -liazy lub oksydacji (7, 17).

Krytyczne znaczenie dla nefrotoksyczności bromobenzenu ma utlenianie konjugatów cysteinowych, zwłaszcza pochodnych konjugatów bis-glutationowych. W wyniku ich oksydacji powstaje nadtlenek wodoru i inne rodniki hydroksylowe, które łatwo łączą się z nukleofilowymi makromolekułami komórkowymi. Wiązanie z DNA prowadzi do licznych jego uszkodzeń. Obserwuje się również kowalencyjne łączenie się konjugatów z proteinami nerkowymi oraz uszkodzenia mitochondriów, prowadzące do nekrozy (7). Głównym celem toksycznego działania bromobenzenu jest warstwa nabłonkowa cewek proksymalnych segmentu S3. W obrazie klinicznym obserwuje się znaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Dochodzi także do inhibicji akumulacji organicznego anionu p-aminohipurowego oraz organicznego kationu tetraetyloamoniowego. W przebiegu zatruc ostrych bromobenzenem pojawia się proteinuria, enzymuria oraz glikozuria (8).

Nitrobenzen i chloronitrobenzeny

Nitrobenzen i jego halogenowe pochodne są ważnymi półproduktami chemicznymi w produkcji farb i barwników oraz środków ochrony roślin stosowanych w rolnictwie, wykorzystywane są też w przemyśle chemicznym i farmaceutycznym. Nitrobenzen służy do produkcji środków wybuchowych i wielu nitrowych związków organicznych. Jest rozpuszczalnikiem w produkcji nitrolakierów, a w przemyśle kosmetycznym jest wykorzystywany jako środek zapachowy (4). Znaczne ilości chloronitrobenzenu powstają podczas przemian chloroanilin (5, 17).

W organizmie nitrobenzen ulega przemianie do p-nitrofenolu i p-aminofenolu, natomiast chlorowane pochodne nitrobenzenu tworzą odpowiednie chlorowane metabolity. Związki te sprzęgane są z kwasem glukuronowym i siarkowym i w tej postaci wydalone przez nerki (4).

Na nefrotoksyczne działanie halogenopochodnych nitrobenzenu ma wpływ ilość podstawników chlorowych oraz ich położenie w pierścieniu. Toksyczność maleje w szeregu: trichloronitrobenzen > dichloronitrobenzen > monochloronitrobenzen >

nitrobenzen. Wynika to z rosnącej wraz z ilością atomów chloru lipofilności, co ułatwia przekraczanie błon komórkowych na zasadzie dyfuzji biernej. Większa lipofilność powoduje także silniejsze powinowactwo do enzymów cytochromu P-450, które są odpowiedzialne za biotransformację tych związków. Położenie podstawników chlorowych wpływa natomiast na potencjał redukcyjny grupy nitrowej oraz na hamowanie lub przynajmniej zwolnienie procesów utleniania w przebiegu metabolizmu w ustroju. W przypadku monochloronitrobenzenów nefrotoksyczność rośnie w szeregu: 1-chloro-4-nitrobenzen < 1-chloro-2-nitrobenzen < 1-chloro-3-nitrobenzen.

Wykazano, że nefrotoksyczność chloronitrobenzenów jest zależna od dawki. Przy niższych stężeniach obserwuje się zaburzenia funkcjonowania komórek (głównie zaburzenia przebiegu glukoneogenezy), natomiast przy wyższych dochodzi do jawnej cytotoksyczności. W cewkach nerkowych gromadzi się hemosyderyna, rozwija się nekroza komórek nabłonkowych cewek oraz obserwuje się podwyższony poziom enzymów w moczu (głównie dehydrogenazy mleczanowej – LDH) (17).

Glikol etylenowy

Glikol etylenowy służy jako rozpuszczalnik farb w przemyśle farbiarskim, drukarskim i włókienniczym oraz jako rozpuszczalnik celulozy. Jest składnikiem niezamrażających płynów do chłodziw silników spalinowych oraz półproduktem w syntezie środków wybuchowych. Znajduje także zastosowanie w przemyśle kosmetycznym (4, 6).

Glikol etylenowy jest metabolizowany w wątrobie i nerkach przez dehydrogenazę alkoholową (ADH), co prowadzi do powstania licznych, toksycznych dla organizmu metabolitów (4).

Nefrotoksyczność glikolu etylenowego nie wynika z jego bezpośredniego działania na nerki, ale z toksyczności jego metabolitów i prawdopodobnie jest efektem połączonego wpływu kwasu szczawowego, aldehydu glikolowego i powstających z niego kwasów (18, 19). Ponadto w niektórych przypadkach zatruc glikolem u ludzi oraz w kontrolowanych badaniach u zwierząt zauważono, że nekroza cewek nerkowych wystąpiła mimo braku obserwacji kryształków szczawianu w tych strukturach. Kilka innych analiz wykazało korelację między podwyższonym poziomem glikolanów w osoczu a wystąpieniem ostrej niewydolności nerek. Te wyniki mogą sugerować, że metabolity glikolu etylenowego inne niż szczawiany mogą odpowiadać za jego nefrotoksyczność. Niemniej jednak tylko szczawiany mają udowodnione bezpośrednie działanie cytotoksyczne, inicjujące śmierć komórek nerkowych w badaniach na zdrowych ludzkich komórkach cewek nerkowych, podczas gdy efektu takiego nie wykazują ani glikolany, ani glioksalany. Również badania na liniach komórek transformowanych wskazują na cytotoksyczność szczawianów, prowadzącą do nekrozy nerek (20). Toksyczność ta jest wynikiem powstawania szczawianów, szczególnie monohydratu szczawianu wapnia. Zatruciu glikolem etylenowym towarzyszy bowiem zwiększone wydalanie tego związku z moczem oraz pojawienie się takich kompleksów w tkance nerkowej (18). Jony szczawianowe powstają w końcowym etapie biotransformacji glikolu pod wpływem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) lub dehydrogenazy aldehydowej (AldD). Po połączeniu z jonami wapniowymi tworzą kompleksy odkładające się w nerkach. Kryształy szczawianu wapnia

mogą występować zarówno w świetle cewek nerkowych, jak i odkładać się wewnątrz komórek cewki nerkowej (zwłaszcza w cewce proksymalnej) oraz w obrębie drobnych naczyń krwionośnych. Kryształy takie były również wykrywane w błonie cewek dystalnych oraz cewek odprowadzających (18).

Mimo że nefrotoksyczność szczawianów została udowodniona, to jednak aktualne jest pytanie o mechanizm patofizjologiczny, w jaki działają te jony. Wysuwana jest hipoteza, że depozyty szczawianów wapnia są jedynie objawem wtórnym do pierwotnego obrzęku śródmiąższowego oraz upośledzenia przepływu nerkowego. Nie ulega jednak wątpliwości, że szczawiany chelatują jony dwuwartościowe, takie jak Mg^{2+} czy Ca^{2+} , a wskutek zaburzeń równowagi elektrolitowej mogą doprowadzić do śmierci komórki (21). Szczawiany mogą też zaburzać funkcje mitochondriów (22). Ponadto zmieniają przepuszczalność błony komórkowej, powodując uwalnianie LDH z komórki oraz zwiększone pobieranie etanolodehydrogenazy (EthD) do komórki. Prowadzi to do zmian onkologicznych i nekrotycznych. Nie powodują tego ani glikolany, ani glioksalany (18). Wytrącanie się depozytów szczawianu wapnia prowadzi także do niedrożności dróg moczowych, upośledzenia funkcji nerek i powoduje przewlekły, niebakteryjny stan zapalny nerek z towarzyszącym stwardnieniem kłębków nerkowych, atrofią cewek i zwłóknieniem śródkomórkowym (8).

Jak już wspomniano, nie zawsze niewydolności nerek po zatruciu glikolem etylenowym towarzyszy wytrącenie się kryształków szczawianu wapnia. Dlatego też uważa się, że za działanie nefrotoksyczne odpowiadają również jego pozostałe metabolity: aldehyd glikolowy, glikolany i glioksalany. Zwłaszcza formy aldehydowe, co zostało udowodnione, mają zdolność do hamowania oksydatywnej fosforylacji, metabolizmu glukozy, syntezy białek, replikacji DNA oraz syntezy RNA, co bezpośrednio prowadzi do śmierci komórki. Aldehydy mogą również utleniać wewnątrzkomórkowe grupy sulfhydrylowe białek (19). Ponadto pochodne te prowadzą do kwasicy metabolicznej, powstającej w wyniku dwóch powiązanych ze sobą mechanizmów. Po pierwsze, etapem limitującym biotransformację glikolu etylenowego jest konwersja kwasu glikolowego do kwasu glioksalowego. To skutkuje akumulacją kwasu glikolowego we krwi, prowadząc do wzrostu stężenia jonów H^+ , czyli spadku pH krwi. Po drugie, przemiany glikolu wymagają redukcji NAD do NADH, co pociąga za sobą sprzężoną reakcję przemiany pirogronianu do mleczanu. To powoduje kwasicę mleczanową (23). Niektóre badania wyjątkowo mocno podkreślają właśnie zależność między występowaniem odpornej na wodorowęglany kwasicy a uszkodzeniem nerek.

Morfologiczną cechą łagodnego zatrucia glikolem etylenowym jest wakuolizacja cytoplazmy i tubularyzacja nabłonka torebki Bowmana oraz spłaszczenie nabłonka kanalików nerkowych. W cięższych przypadkach dochodzi do wytrącania się kompleksów szczawianowych. Pojawiają się śródmiąższowe ogniska zapalne i obrzęk. Zwykle zmiany te są odwracalne, ale atrofia cewek nerkowych i zwłóknienie śródmiąższowe mogą skutkować nieodwracalną niewydolnością nerek. Pojawia się kwasica metaboliczna, krystaluria, kamica nerkowa, ciężar właściwy moczu zmniejsza się. Rozwija się proteinuria oraz hematuria, a w moczu pojawiają się wałeczki (21).

T o l u e n. Toluen jest szeroko stosowanym w przemyśle jako rozpuszczalnik farb i lakierów oraz jako produkt wyjściowy w syntezie barwników organicznych oraz

materiałów wybuchowych (4). Pracownicy właśnie tych gałęzi przemysłu są zawodowo narażeni na niekorzystne działanie toluenu. Pary toluenu łatwo wchłaniają się przez drogi oddechowe, natomiast ciekły toluen i jego rozcieńczone roztwory – przez skórę.

Zazwyczaj uszkodzenie nerek w zatruciu toluenem towarzyszy degeneracji innych organów, a tylko w nielicznych przypadkach obserwowano izolowane ostre uszkodzenie nerek oraz ostrą nekrozę cewek nerkowych. Nefrotoksyczne działanie toluenu jest prawdopodobnie wypadkową dwóch odrębnych mechanizmów: działania kompleksów immunologicznych oraz bezpośredniego toksycznego wpływu na nerki.

W przebiegu zatrucia toluenem najczęściej dochodzi do rozwoju cewkowej kwasicy nerkowej typu I (dystalnej) oraz odwracalnej niewydolności nerek (20). Dokładny mechanizm powstawania cewkowej kwasicy nerkowej typu I w wyniku intoksykacji toluenem nie został do końca wyjaśniony. Sugeruje się, że do jej rozwoju przyczynia się zmniejszone przewodzenie protonów drogą aktywnego transportu, co prowadzi do zaburzeń w zakwaszaniu moczu w części dystalnej nefronu. W wyniku tego dochodzi do licznych zaburzeń równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej: masywnej hipokaliemii, hiperchloremii oraz hipofosfatemii. Ponadto obserwuje się upośledzenie amoniogenezy oraz wydalania amoniaku. Objawy wynikające z wystąpienia kwasicy kanalikowej przypominają paraliż spowodowany hipokaliemią: pojawia się niedowład mięśni i uogólnione skurcze toniczno-kloniczne (24). U pracowników narażonych na częsty i długotrwały kontakt z parami toluenu może rozwinąć się rabdomioliza, czyli rozpad mięśni, której następstwem może być ostra niewydolność nerek.

Niewydolność nerek może dotyczyć zarówno kanalików proksymalnych, jak i dystalnych oraz kłębuszków nerkowych. W obrazie klinicznym obserwuje się albuminurię i glikozurię (20).

Aceton w przemyśle jest stosowany jako rozpuszczalnik organiczny tłuszczów, celulozy, gumy i żywic. Jest składnikiem farb i lakierów. W syntezie chemicznej służy do produkcji m.in. chloro- i jodoformu. Jest też stosowany do skażania etanolu oraz do spawania (4, 6).

Możliwość zatrucia acetonem występuje w przemyśle chemicznym, przy produkcji farb i lakierów oraz w przemyśle farmaceutycznym. Niebezpieczeństwo intoksykacji zwiększa fakt, że aceton w postaci par bardzo łatwo wchłania się przez drogi oddechowe (4).

Do ustalenia pozostaje zależność wystąpienia zmian degeneracyjnych w nerkach od zatrucia acetonem. W przebiegu zatrucia najczęściej obserwuje się wystąpienie błoniastego zapalenia kłębuszków nerkowych, o wiele rzadziej zaś zespół nerczycowy i ogniskowe zapalenie kłębuszków nerkowych. Etiologia tych zaburzeń pozostaje do wyjaśnienia. Sugeruje się, że w ich powstawaniu mogą mieć udział limfocyty T, a więc że jest to reakcja organizmu o podłożu immunologicznym. Może również dochodzić do mechanicznego uszkodzenia kłębuszków nerkowych pod wpływem acetonu i w efekcie do neoplazji komórek. W wyniku zatrucia acetonem dochodzi do zaburzeń transportu jonów w obrębie kanalików nerkowych, skutkujących zwiększonym wydalaniem potasu z moczem i w efekcie hipokaliemią. Uwidacznia się także proteinuria (25).

PODSUMOWANIE

Przegląd najnowszej literatury pozwolił przedstawić mnogość i chemiczną różnorodność rozpuszczalników nefrotoksycznych oraz szerokie ich zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu i tym samym niebagatelne zagrożenie dla zdrowia osób zatrudnionych w tych gałęziach przemysłu. Na wysokie zagrożenie zdrowotne i toksykologiczne tymi związkami wpływa ponadto duża wrażliwość i aktywność metaboliczna nerek. Wieloetapowa biotransformacja w ustroju człowieka wielu rozpuszczalników organicznych często warunkuje ich nefrotoksyczne działanie. Niższy przegląd może być pomocnym opracowaniem dla toksykologów doświadczalnych i klinicznych. W literaturze fachowej wciąż bowiem brak jest monografii szczegółowo obrazującej ten temat, mimo wzrastającego narażenia na związki o tak ukierunkowanej toksyczności.

Z. Marchewska, I. Snoch

THE NEPHROTOXICITY OF SOLVENTS USED IN INDUSTRY

PIŚMIENNICTWO

1. *Sancewicz-Pach K., Ogarek I.*: Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne. *P. Lek.*, 2001; (58) 4: 186-190. – 2. *Voss J., Roller M., Mangelsdorf I.*: Nephrotoxicity of organic solvents. Evaluation of the literature. Federal Institute for Occupational Safety and Health. Dortmund/Berlin/Dresden, 2003; 455-525. – 3. *Ballantyne B., Marrs T., Syverson T.*: General and applied toxicology. Macmillan Reference & Graves Dictionaries. London & New York, 1999; 2154-2199. – 4. *Seńczuk W.*: Toksykologia współczesna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 360-446, 500-595, 829-846. – 5. *Marchewska Z.*: Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 1129-1138. – 6. *Merian E., Anke M., Ihnat M., Stoeppeler M.*: Elements and compounds in the environment. Wiley – VCH, Germany, 2004; 468-512. – 7. *Marquardt H., Schafer S.G., McCellan R., Welsch F.*: Toxicology. Academic Press, 1999; 14: 297-330, 755-803. – 8. *Vleet van T., Schnellmann R.G.*: Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin. Nephrol.*, 2003; (23)5: 500-508. – 9. *Constan A.A., Sprankle C.S., Peters J.M., Kedderis G.L., Everitt J.I.*: Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required for induction of toxicity in the liver, kidney and nose of male mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1999; 160: 120-126. – 10. *Lash L., Parker J.C.*: Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol. Rev.*, 2001; 53: 177-208.
11. *Lash L.H., Fisher J.W., Lipscomb J.C., Parker J.C.*: Metabolism of trichloroethylene. *Environ. Health. Perspect.*, 2000; (S2) 108: 177-200. – 12. *Lash L.H., Putt D.A., Huang P., Hueni S., Parker J.C.*: Modulation of hepatic and renal metabolism and toxicity of trichloroethylene and perchloroethylene by alterations in status of cytochrome P450 and glutathione. *Toxicology*, 2007; 235: 11-26. – 13. *Valentovic M., Ball J.G., Stoll S., Rankin G.O.*: 3,4-dichlorophenylhydroxylamine cytotoxicity in renal cortical slices from Fischer 344 rats. *Toxicology*, 2001; 162: 149-156. – 14. *Hong S.K., Anestis D.K., Henderson T.T., Rankin G.O.*: Haloaniline-induced in vitro nephrotoxicity: effects of 4-haloanilines and 3,5-dihaloanilines. *Toxicol. Lett.*, 2000; 114: 125-133. – 15. *Valentovic M., Ball J.G., Hong S.K., Rogers B.A., Meadows M.K., Harmon R.C., Rankin G.O.*: In vitro toxicity of 2- and 4-chloroaniline; comparisons with 4-amino-3-chlorophenol, 2-amino-5-chlorophenol and aminophenols. *Toxicol. in Vitro*, 1996; 10: 713-720. – 16. *Bruchajzer E., Szymańska J.A., Piotrowski J.K.*: Acute and subacute nephrotoxicity of 2-bromophenol in rats. *Toxicol. Lett.*, 2002; 134: 245-252. – 17. *Hong S.K., Anestis D.K., Ball J.G., Valentovic M.A., Rankin G.O.*: In vitro nephrotoxicity induced by chloronitrobenzenes in renal cortical slices from Fischer 344 rats. *Toxicol. Lett.*, 2002; 129: 133-141. – 18. *Guo C., Cenac T.A., Li K., McMartin K.E.*: Calcium oxalate, and not other metabolites, is responsible for the renal toxicity of ethylene glycol. *Toxicol. Lett.*, 2007; 173:

- 8–16. – 19. *Podelski V., Johnson A., Wright S., Dela Rosa V., Zager R.*: Ethylene-glycol-mediated tubular injury: identification of critical metabolites and injury pathways. *Am. J. Kidney*, 2001; (2)38: 339-349.
- 20. *Brent J., Wallace K.L., Burkhatt K.*: Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Elsevier Mosby, 2005; 837-869, 947-953.
21. *Werner M., Kosta M.J.*: Nephrotoxicity of xenobiotics. *Clin. Chim. Acta.*, 1995; 237: 107-154.
- 22. *McMartin K.E., Wallace K.B.*: Calcium oxalate monohydrate, a metabolite of ethylene glycol, is toxic for rat renal mitochondrial function. *Toxicol. Sci.*, 2005; 84: 195-200. – 23. *Cox R.D., Phillips W.J.*: Ethylene Glycol Toxicity. *Mil. Med.*, 2004; 169: 660-665. – 24. *Tang H.L., Chu K.H., Cheuk A., Tsang W.K., Chan H.W.H., Tong H.L.*: Renal tubular acidosis and severe hypophosphataemia due to toluene inhalation. *Hong Kong Med. J.*, 2005; 11: 50-53. – 25. *Chen J.K., Wu M.S., Yang C.W., Huang J.Y., Hsu P.Y., Lin C.L., Huang C.C.*: Guillain-Barre syndrome associated with minimal change glomerulopathy and tubular dysfunction-related to acetone-based organic solvents? *Am. J. Nephrol.*, 2002; 22: 560-565.

Adres: 50-417 Wrocław, ul. Traugutta 57/59.