

КОНКУРС НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ

УДК 615.099 : 616.24 : 661.977

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-3-26-32

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПУЛЬМОНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИХЛОРАНГИДРИДА УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

П.Г. Толкач

ФГБОУ ВО Военно-медицинская
академия им. С.М. Кирова
МО РФ, 191044, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Аварийные ситуации на промышленных объектах, которые используют фосген в качестве исходного сырья для синтеза химических соединений, могут стать источником формирования стойкого очага химического заражения. Фосген оказывает ацилирующее действие на макромолекулы компонентов аэрогематического барьера, что приводит к развитию токсического отёка лёгких. На сегодняшний день не известно, какой компонент аэрогематического барьера (слой сурфактанта, альвеолоциты или эндотелиоциты) служит первичной мишенью для этого токсиканта. В проведённом экспериментальном исследовании (*in vitro*) было выявлено, что воздействие фосгена на сурфактант (ООО Биосурф, Россия) не приводило к снижению основных фосфолипидов (дипальмитоилфосфатидилхолин), однако способствовало увеличению содержания соединений из группы лизофосфатидилэтаноламинов (провоспалительные агенты). В исследовании (*in vivo*) при внутрибрюшинном введении фосгена лабораторным животным (крысам) признаков воспалительной реакции со стороны компонентов брыжейки тонкой кишки не обнаружено. Патологических изменений в лёгких и печени животных, получавших фосген внутрибрюшинно, также не выявлено.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что эндотелиоциты, расположенные в аэрогематическом барьере не играют ведущей роли в инициации провоспалительного каскада в тканях лёгких после ингаляционного воздействия фосгена. Первичным источником провоспалительных медиаторов, приводящих к развитию токсического отёка лёгких, могут быть альвеолоциты и/или компоненты сурфактанта.

Ключевые слова: *фосген, токсический отёк лёгких, воспалительные процесс, аэрогематический барьер, серозно-гематический барьер.*

Цит: П.Г. Толкач. Изучение механизма пульмонотоксического действия дихлорангидрида угольной кислоты. Токсикологический вестник. 2020; 3:26-32.

Введение. Фосген (дихлорангидрид угольной кислоты, COCl_2) – важный компонент, широко используемый в химической промышленности. Общемировое производство фосгена превышает 5 млн тонн/год. Например, в 2015 году в мире было синтезировано около 8,5 млн тонн фосгена. Основным производителем и потребителем фосгена на сегодняшний день является Китай (36,64 % от всего произведённого фосгена в мире, Европа – 30,67 %, Северная Америка – 19,83 %). По аналитическим

прогнозам в период с 2017 по 2021 год возможен прирост производства фосгена на 5,13 %. Порядка 72,25 % всего фосгена используют при синтезе изоцианатов, которые широко применяют в системах реактивного литья под давлением, для синтеза термопластичных смол, высокоэффективных термопластичных эластомеров, эластичных пенополиуретанов, клеев, герметиков и др. [1]. Производимая из фосгена продукция с каждым годом находит всё более широкое применение в деятельности человека, поэтому произ-

водство и потребление фосгена не теряет своей актуальности в современном обществе.

Фосген транспортируют в железнодорожных и автомобильных цистернах, контейнерах и баллонах, которые служат временным его хранилищем. Обычно фосген хранят в сжиженном состоянии при температуре окружающей среды под давлением собственных паров $6\div 18 \text{ кгс/см}^2$ в наземных цилиндрических горизонтальных резервуарах. Максимальные объемы хранения составляют 52 тонны. Известны чрезвычайные ситуации на промышленных объектах, сопровождающиеся выбросом фосгена в окружающую среду и поражением людей (г. Цицикар, Китай, 2008 год, г. Le Pont-da-Claix, Франция 2012 год, компания DuPont, США 2014 год, и др.).

Таким образом, сохраняется риск возникновения аварийных ситуаций техногенного характера на соответствующих предприятиях, транспортных объектах, сопровождающихся поступлением фосгена в окружающую среду с формированием очага стойкого химического заражения.

Ингаляционное воздействие фосгена приводит к развитию токсического отека лёгких (ТОЛ) [2]. Согласно данным литературы, фосген, взаимодействуя с компонентами аэрогематического барьера (АГБ) [3, 4], вступает в реакции нуклеофильного присоединения и нуклеофильного замещения с макромолекулами, содержащими $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ и $-\text{OH}$ группы. Данные реакции могут приводить к активации провоспалительного каскада и развитию воспаления в тканях лёгких [4]. Однако, окончательно не установлено, какой компонент АГБ (слой сурфактанта, альвеолоциты или эндотелиоциты) представляет собой первичную мишень, воздействие на которую фосгена приводит к выбросу провоспалительных медиаторов и инициации воспалительной реакции в лёгких.

Первый барьер на пути поступления фосгена представлен слоем сурфактанта. Лёгочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз. Основная доля фосфолипидов (ФЛ) сурфактанта представлена фосфатидилхолином (ФХ) ($70\div 75\%$ от всех ФЛ). ФХ на $60\div 65\%$ представлен его насыщенной формой, содержащей два остатка пальмитиновой кислоты – дипальмитоилфосфатидилхолином (ДП-ФХ) ($60\div 65\%$ от всего ФХ) [5]. Помимо остатков пальмитиновой кислоты в составе ФХ могут быть другие ненасыщенные жирные кислоты, например арахидоновая кислота ($0,49\pm 0,09\%$ от всех жирных кислот в его составе) [6]. В результате разрушения ФЛ могут образовываться остатки жирной кислоты, например арахидоновой, являющейся источником провоспалительных

медиаторов [7]), и лизофосфатидилхолины (неактивные предшественники липидных провоспалительных медиаторов (ФАТ) [8].

Таким образом, воздействие фосгена на ЛС может приводить к разрушению ФЛ с образованием провоспалительных медиаторов (лизофосфатидилхолины и арахидоновая кислота), запускающих каскад воспалительных реакций.

За слоем лёгочного сурфактанта следует слой альвеолоцитов и эндотелиоцитов. Взаимодействие фосгена с макромолекулами этих клеточных компонентов также может приводить к высвобождению провоспалительных медиаторов и инициации воспалительного процесса [3, 4]. Для поиска первичной клеточной мишени действия фосгена (альвеолоцит или эндотелиоцит) в эксперименте можно использовать другие селективные тканевые барьеры, например, серозно-гематический барьер, представленный висцеральной брюшиной.

Поверхность брюшины выстлана одним слоем мезотелиоцитов, закреплённых на базальной мембране, которая лежит на слое коллагеновых и эластичных волокон, содержащих кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные окончания. Брюшина представляет селективный барьер для жидкости и клеток, перемещающихся между кровотоком и полостью брюшины, представленный стенкой капилляра, соединительной тканью и мезотелиоцитом. Небольшие молекулы (менее 4 нм) могут свободно проникать как через плазмолемму мезотелиоцита посредством простой диффузии, так и через межклеточные контакты между ними [9]. Вследствие этого, проницаемость брюшины, в первую очередь, ограничена свойствами капиллярного эндотелия [10]. Таким образом, если предположить, что первичной клеточной мишенью фосгена в АГБ является эндотелиоцит, то внутрибрюшинное введение фосгена будет способствовать развитию неинфекционного воспалительного процесса в полости брюшины.

Цель исследования: определить первичную клеточную мишень в структуре аэрогематического барьера, взаимодействие фосгена с которой приводит к инициации воспалительного процесса и развитию токсического отека лёгких.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовали белых крыс-самцов, массой $200\div 220 \text{ г}$. При проведении экспериментов выполняли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, в том числе по гуманному отношению к ним. Сформированы три репрезентативных группы особей: внутрибрюшинное введение атмосферного воздуха (негативный контроль), ингаляционное введение фосгена, внутрибрюшинное введение фосгена. Фосген получали *ex tempore* и проводили его апплика-

цию животным в герметичной камере объёмом 0,1 м³ в течение 30 мин, концентрация фосгена составляла 100 ppm (LCt=3000 ppm/мин). Внутривенно газоздушную смесь, содержащую фосген в концентрации 3000 ppm, вводили шприцом в объёме 5 мл. Концентрацию фосгена контролировали газоанализатором Porta Sens II (ATI, США).

Животных выводили из эксперимента через 60 мин после воздействия передозировкой золетила (Valdefar, Франция). Для гистологического исследования при аутопсии отбирали участки тонкой кишки с брыжейкой, печень и лёгкие. Полученные материалы фиксировали 10 % раствором нейтрального формалина, гистологические препараты готовили по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты исследовали на светоптическом микроскопе МИКМЕД-6 («Аналит-Нева», Россия) и выполняли фоторегистрацию.

Исследование влияния фосгена на сурфактант осуществляли *in vitro*. Сурфактант VL (ООО Биосурф, Россия) массой 80 мг растворяли в 0,9% NaCl – 20,0 мл, нагретом до 37,0°C. Полученную суспензию переливали в чашки Петри (4 пробы по 5 мл). Пробы № 2, 3 и 4 помещали поочередно в ингаляционную камеру. В течение 15 мин каждую пробу подвергали воздействию фосгена в концентрациях 10, 100 и 2000 ppm, соответственно. Пробу № 1 (контроль) помещали в ингаляционную камеру, где содержали в атмосферном воздухе в течение 15 мин. После окончания воздействия проводили качественный и количественный анализ каждой пробы.

Идентификацию и количественное определение фосфолипидов, входящих в состав сурфактанта, проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным

тройным квадрупольным масс-детекторованием (Thermo UltiMate 3000RS с масс-детектором TSQ Quantum Access Max). Хроматографический анализ выполняли при следующих условиях: колонка Hamilton PRP-3 300Å 150*2,1 мм 10 µm; подвижная фаза: А: 0,1 % CF₃COOH в деионизованной воде; В: 0,1 % CF₃COOH / 10 % H₂O / 15 % ACN в изопропанол; скорость потока: 0,4 мл/мин; температура термостата: 35° С; объём ввода: 15 µl. В качестве стандартного вещества использовали образец сурфактанта, растворённого в 0,9 % NaCl. Анализ компонентов сурфактанта проводили в режиме Full Scan MS1 в диапазоне 50-1000 m/z с регистрацией положительных ионов, подтверждение структуры идентифицированных соединений проводили с помощью tandemной масс-спектрометрии в режиме SIM product Full Scan путём разбиения родительского иона и регистрации его осколков.

Результаты и обсуждение. Ингаляционное воздействие фосгена в выбранной концентрации приводило к формированию ТОЛ уже через 60 мин после окончания воздействия. Отмечали выраженную мононуклеарную инфильтрацию перивазального и перибронхиального интерстиция с утолщением межальвеолярных перегородок при полнокровии преимущественно ёмкостных сосудов гемомикроциркуляторного русла. Прослеживали выход лейкоцитов и эритроцитов в альвеолярное пространство, накопление гомогенного эозинофильного альбуминсодержащего трансудата в альвеолах (рис. 2).

На брыжейке тонкой кишки животных группы негативного контроля изменений после внутривенного введения атмосферного воздуха не выявлено. Полигональные клетки мезотелия без дефектов формировали монослой над подле-

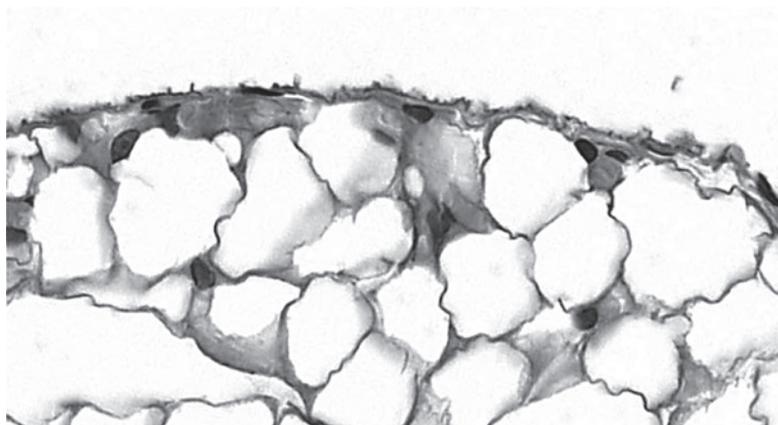


Рис. 1. Участок висцеральной брюшины с уплощенными полигональными мезотелиоцитами, адипоцитами и капиллярами в группе негативного контроля. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. ×400.

жащими фенестрированными капиллярами частично заполненными эритроцитами (рис. 1).

При внутрибрюшинном введении фосгена структура брыжейки тонкой кишки не отличалась от группы негативного контроля. На импрегнированных тотальных препаратах мезотелиоциты с четкими контурами без дефектов покрывали структуры соединительной ткани. Изменений сосудов гемомикроциркуляторного русла и признаков перераспределения крови в сосудах гемомикроциркуляторного русла не выявлено (рис. 3). Важно отметить, что при микроскопическом исследовании лёгких и печени животных, которым фосген был введён внутрибрюшинно, патологических изменений также не выявлено.

В результате проведения хроматографического анализа в пробах сурфактанта определяли соединения по выделенным ионам $m/z = 734,5$ и $760,5$, которые соответствовали дипальмитоилфосфатидилхолину ($C_{40}H_{80}NO_8P$) и ненасыщенному

фосфатидилхолину ($C_{42}H_{82}NO_8P$), предположительно – 1-пальмитоил-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, соответственно (рис. 4). Изменения содержания основных фосфолипидов в пробах сурфактанта *in vitro* после воздействия фосгена обнаружено не было.

В пробах № 2, 3 и 4 после воздействия фосгена наблюдали увеличение содержания ионов $499,4 m/z$ и $526,2 m/z$, предположительно соединений из группы лизофосфатидилэтанолamines – 1-арахидоноил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин и 1-докозагексаеноил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин (рис. 5) [11].

Проблема отравления фосгеном весьма актуальна в наши дни, что связано с его широким использованием как исходного компонента для химической промышленности. На сегодняшний день отсутствуют средства специфической терапии ТОЛ вызванного отравлением фосгеном [2]. Вероятно, это связано с отсутствием чёткого понимания механизма токсического действия

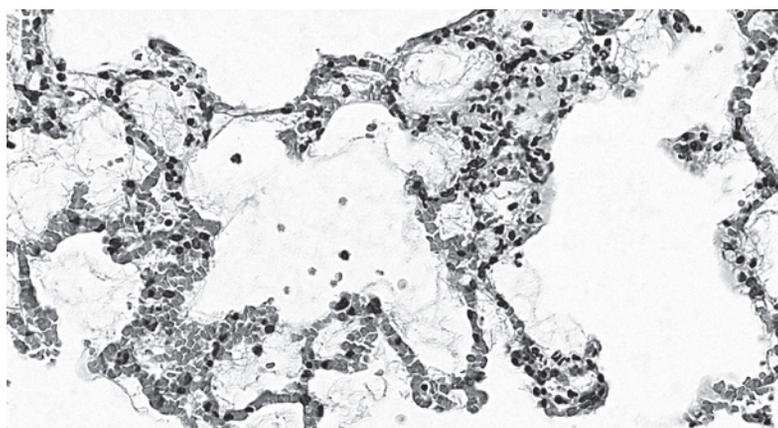


Рис. 2. Ацинус паренхимы легкого с белковым выпотом, в составе которого определяются эритроциты и полиморфноядерные лейкоциты, на фоне полнокровия сосудов локально утолщенных межальвеолярных перегородок при формировании токсического отёка лёгкого через 1 час после ингаляционного отравления фосгеном. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

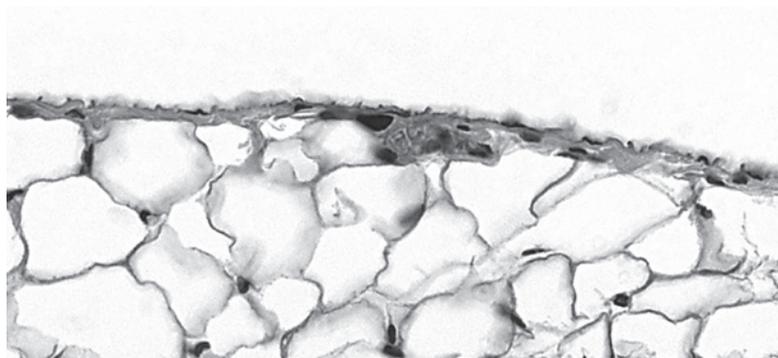


Рис. 3. Участок висцеральной брыжейки с истонченными полигональными мезотелиоцитами, адипоцитами и неизмененными капиллярами через 1 час после внутрибрюшинного введения фосгена. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

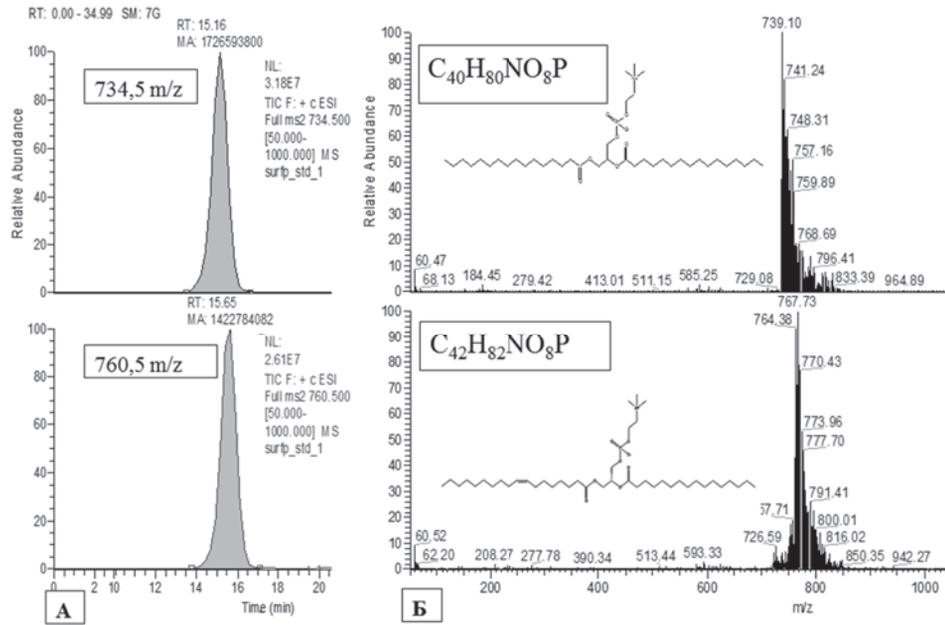


Рис. 4. А. Хроматограмма пробы № 1 сурфактанта (контроль), RT = 18,79 мин, 19,53 мин., по выделенным ионам $m/z = 734,5$ и $760,5$. Б. Масс-спектр пробы № 1 сурфактанта (контроль), RT = 15,16 мин, 15,65 мин

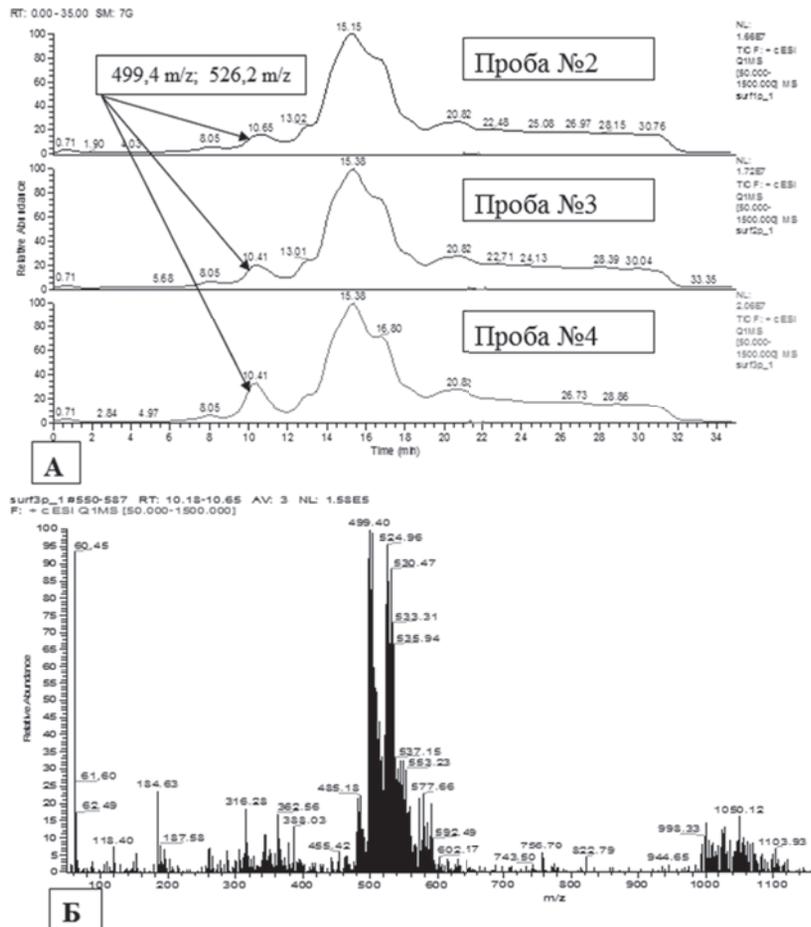


Рис. 5. А. Масс-хроматограмма проб № 2, 3, 4 (после воздействия фосгена в концентрациях 10, 100 и 2000 ppm) в полном ионном токе. Б. Масс-спектр пробы № 4 (после воздействия фосгена в концентрации 2000 ppm), RT = 10,41 мин

фосгена. Согласно современным данным фосген воздействует на компоненты АГБ, что приводит к выбросу провоспалительных медиаторов и запуску каскада воспалительных реакций. Данная цепь событий приводит к увеличению проницаемости АГБ, выходу внутрисосудистой жидкости в альвеолярное пространство, что клинически проявляется в виде ТОЛ [12].

В проведённом экспериментальном исследовании было выявлено, что ингаляционное воздействие фосгена в концентрации 100 ppm (экспозиция – 30 мин) через 60 мин приводило к изменениям гистоархитектоники паренхимы лёгких. Отмечали воспалительную реакцию, сопровождающуюся экстравазальным пропотеванием жидкости, плазматическим пропитыванием структур соединительной ткани и, в конечном счете, выходом трансудата в альвеолярное пространство (рис. 1). Полученные результаты соответствуют данным о роли активации провоспалительных факторов в фосген-индуцированном остром поражении лёгких [3, 6].

Для поиска первичной клеточной мишени фосгена была выбрана модель серозно-гематического барьера, представленного висцеральной брюшиной [9]. С учётом того, что мезотелиоциты свободно проницаемы для молекул, размер которых меньше 4 нм (размер молекулы фосгена около 200 пм), а слой коллагеновых и эластичных волокон не ограничивает проникновение веществ [10], можно предположить, что фосген, введённый внутрибрюшинно, в первую очередь, будет воздействовать на эндотелиоциты капилляров. Таким образом, если фосген, первично воздействуя на эндотелиоциты, приводит к запуску провоспалительного каскада, то при внутрибрюшинном введении фосгена возможно развитие типичной воспалительной реакции в брюшине.

Введение фосгена в брюшинную полость не вызывало изменений структуры брыжейки тонкой кишки. При микроскопическом исследовании после внутрибрюшинного введения фосгена признаков воспалительной реакции и некроза, не отмечено. При микроскопическом исследовании лёгких и печени группы животных, получавших фосген внутрибрюшинно, патологических изменений в этих органах не отмечали, что также исключает вероятность участия эндотелия и его метаболических систем в качестве первичных клеточных эффекторов фосгена.

Основное отличие между серозно-гематическим и аэрогематическим барьерами заключается в элементах, обращённых к брюшинному и альвеолярному пространствам. В первую очередь, это слой сурфактанта, который отсутствует в серозно-гематическом барьере. Помимо этого альвеолоциты, в особенности I типа, в отличие от мезотелиоцитов экспрессируют различные

провоспалительные маркёры (II-6, II-8, II-1 β , II-10, II-18, TNF α) [9]. Таким образом, отсутствие воспалительной реакции в брюшине, после внутрибрюшинного введения фосгена, свидетельствует о том, что эндотелиоциты не представляют собой первичную клеточную мишень этого токсиканта.

При проведении исследования *in vitro* в пробе № 1 сурфактанта (контроль) методом ВЖХ были обнаружены основные фосфолипиды сурфактанта – ДПФХ (в концентрации 1,6 мг/мл) и ненасыщенный фосфотидилхолин ((в концентрации 1,0 мг/мл)) (рис. 4). После воздействия фосгена (в концентрациях в 20 раз превышающие LC₅₀) не было обнаружено снижения содержания основных ФЛ в сурфактанте. Можно предположить, что непосредственное воздействие фосгена на сурфактант не приводит к значимому снижению содержания основных ФЛ (в частности ДПФХ). Однако в пробах сурфактанта № 2, 3 и 4 было отмечено дозозависимое увеличение содержания соединений из группы лизофосфатидилэтаноламинов (рис. 5). Лизофосфолипиды – соединения, обладающие провоспалительным действием, образующиеся при разрушении одной сложноэфирной связи между остатком жирной кислоты и глицеролом [8]. При анализе данных литературы не было обнаружено реакций, посредством которых фосген способен непосредственно разрушить сложноэфирную связь в ФЛ. Можно предположить, что увеличение содержания лизофосфатидилэтаноламинов в пробах сурфактанта после ингаляции токсиканта, связано с опосредованным воздействием фосгена или на ФЛ или на специфические белки сурфактанта. Появление провоспалительных агентов вследствие взаимодействия фосгена с компонентами сурфактанта может запускать каскад воспалительных реакций, приводящих к развитию токсического отёка лёгких.

Заключение. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что эндотелиоциты, расположенные в аэрогематическом барьере, не играют ведущей роли в инициации провоспалительного каскада в тканях лёгких после ингаляционного воздействия фосгена. Первичным источником провоспалительных медиаторов, приводящих к инициации воспалительной реакции и развитию токсического отёка лёгких, могут быть альвеолоциты и/или компоненты сурфактанта. Задачей наших дальнейших экспериментальных исследований будет установление окончательной первичной мишени токсического действия фосгена.

Благодарности. Автор выражает благодарность за помощь в проведении исследований доктору биологических наук доценту Никифорову А.С., доктору медицинских наук Венгеро-вичу Н.Г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Phosgene Market 2017. Digital Journal. 2017. Available at: <http://www.digitaljournal.com/pr/3387723>. Дата обращения 03.03.2019 года.
2. Sciuto A.M., Hurt H.H. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 565-80.
3. Lange D.W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? *Clin. Toxicol.* 2011; 49: 61-71.
4. Holmes W.W., Keyser B.M., Paradiso D.C., Ray R. Andres D.K., Benton B.J. [et

- al.] Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury. *Toxicol. Lett.* 2016; 244: 8-20.
5. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология.* 2014; 10(3): 51-73.
6. Schmidt R., Meier U, Yabut-Perez M., Walmrath D. Grimminger F, Seeger W. [et al.] Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia / *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 95-100.

7. Хурцилава О.Г. ред. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монография. СПб. Изд-во СЗГМУ им. И.И.Мечникова; 2012.
8. Ерохин В.В., Лелеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. М.: ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН; 2013.
9. Mills S.E. ed. *Histology for pathologists*, 3rd ed. Lippincott Willis & Wilkins, 2007: 547-562.
10. Nagel W., Kuschinsky W. Study of the permeability of the isolated dog mesentery. *Europ. J. Clin. Invest.* 1970; 1: 149-54.

11. Suárez-García S., Arola L., Pascual-Serrano A., Arola-Arnal A., Aragonès G., Bladé C. [et al.] Development and validation of a UHPLC-ESI-MS/MS method for the simultaneous quantification of mammal lysophosphatidylcholines and lysophosphatidylethanolamines in serum. *Journal of Chromatography.* 2017; 1055-1056: 86-97.
12. Filipczak P.T., Senft A.P., Seagrave J.C., Weber W., Kuehl P.J., Fredenburgh L.E. [et al.] NOS-2 inhibition in phosgene-induced acute lung injury. *Toxicol. Scien.* 2015; 146(1): 89-100.

REFERENCES:

1. Global Phosgene Market 2017. Digital Journal. 2017. Available at: <http://www.digitaljournal.com/pr/3387723> (accessed 3 March 2019).
2. Sciuto A.M., Hurt H.H. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 565-80.
3. Lange D.W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? *Clin. Toxicol.* 2011; 49: 61-71.
4. Holmes W.W., Keyser B.M., Paradiso D.C., Ray R. Andres D.K., Benton B.J. [et

- al.] Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury. *Toxicol. Lett.* 2016; 244: 8-20.
5. Rozenberg O.A. Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (Part I). *General Reanimatology.* 2014; 10(3): 51-73 (in Russian).
6. Schmidt R., Meier U, Yabut-Perez M., Walmrath D. Grimminger F, Seeger W. [et al.] Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia / *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 95-100.

7. Khurtsilava O.G. ed. *Oxidative stress and inflammation: pathogenic partnership.* SPb, NWSMU named after I.I. Mechnikov; 2012 (in Russian).
8. Erohin V.V., Lelpeha L.N., Erohina M.V., Lovacheva O.V. Surfactant system for pulmonary tuberculosis. М.: FSBI «TsNIIT» RAMS; 2013 (in Russian).
9. Mills S.E. ed. *Histology for pathologists*, 3rd ed. Lippincott Willis & Wilkins, 2007: 547-562.
10. Nagel W., Kuschinsky W. Study of the permeability of the isolated dog mesentery. *Europ. J. Clin. Invest.* 1970; 1: 149-54.

11. Suárez-García S., Arola L., Pascual-Serrano A., Arola-Arnal A., Aragonès G., Bladé C. [et al.] Development and validation of a UHPLC-ESI-MS/MS method for the simultaneous quantification of mammal lysophosphatidylcholines and lysophosphatidylethanolamines in serum. *Journal of Chromatography.* 2017; 1055-1056: 86-97.
12. Filipczak P.T., Senft A.P., Seagrave J.C., Weber W., Kuehl P.J., Fredenburgh L.E. [et al.] NOS-2 inhibition in phosgene-induced acute lung injury. *Toxicol. Scien.* 2015; 146(1): 89-100.

P.G. Tolkach

STUDY OF THE MECHANISM OF PULMONOTOXICOLOGICAL ACTION OF CARBONYL DICHLORIDE

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

Accidents at industrial facilities that use phosgene as a feedstock for the synthesis of chemical compounds can become a source of formation of a persistent focus of chemical contamination. Phosgene has an acylating effect on the macromolecules of the components of the aerogematic barrier, which leads to the development of toxic pulmonary edema. To date, it is not known which component of the aerogematic barrier (surfactant layer, alveolocytes or endotheliocytes) serves as the primary target for this toxicant. It has been found in vitro that the action of phosgene on the surfactant (Biosurf Ltd., Russian Federation) did not lead to a decrease in the content of main phospholipids (dipalmitoylphosphatidylcholine), but contributed to an increase in the content of compounds from the group of lysophosphatidylethanolamines (proinflammatory agents). In in vivo study with intraperitoneal administration of phosgene to laboratory animals (rats), there were no signs of an inflammatory reaction of the components of the mesentery of the small intestine. Pathological changes in the lungs and liver of animals that received phosgene intraperitoneal were also not detected.

The results of the study indicate that endotheliocytes located in the aerogematic barrier do not play a leading role in the initiation of a proinflammatory cascade in lung tissues after inhaled exposure to phosgene. The primary sources of proinflammatory mediators that lead to the development of toxic pulmonary edema may be alveolocytes and/or surfactant components.

Keywords: *phosgene, toxic pulmonary edema, inflammatory process, aerogematic barrier, serous-hematic barrier.*

Quote: P.G. Tolkach. Study of the mechanism of pulmonotoxicological action of carbonyl dichloride. *Toxicological Review.* 2020; 3:26-32.

Переработанный материал поступил в редакцию 04.06.2019 г.